

## STRESZCZENIE

Cyjanobakterie to fotosyntetyzujące Gram-ujemne bakterie. Uważane są za jedną z najstarszych form życia na Ziemi. Organizmy te są bogatym źródłem biologicznie aktywnych metabolitów, w tym toksyn oraz związków o potencjalnym biotechnologicznym i farmakologicznym zastosowaniu. Z uwagi na wykazaną aktywność, szczególną rolę przypisuje się peptydom oraz ich pochodnym. W tym zakresie badań, najwięcej prac dotyczy tropikalnych szczepów cyjanobakterii, jednak wyniki uzyskane w ramach niniejszej pracy doktorskiej wskazują na podobny potencjał mikroorganizmów pochodzących z Morza Bałtyckiego.

Do przeprowadzenia badań wykorzystano szczep *Nostoc edaphicum* CCNP1411 wyizolowany z Zatoki Gdańskiej (Morze Bałtyckie) i hodowany w warunkach laboratoryjnych. Na podstawie analiz widm fragmentacyjnych pozyskanych metodą tandemowej spektrometrii mas zidentyfikowano dziesięć wariantów strukturalnych peptydów z klasy nostocyklopeptydów (Ncps), zbudowanych (z jednym wyjątkiem) z siedmiu reszt aminokwasowych. Wyróżniono sześć nieznanych wcześniej struktur. Wśród nich, potwierdzono obecność związków zarówno o budowie cyklicznej, jak i liniowej. Wykazano, iż cztery cykliczne Ncps mają swoje odpowiedniki w postaci liniowych analogów zawierających C-końcową grupę aldehydową. Ponadto, liniowe analogi występowały w znacznie większej ilości niż ich cykliczne odpowiedniki. Fakt ten wskazuje, iż pomimo konformacyjnych uwarunkowań wynikających z obecności Gly oraz Gln, proces makrocyklizacji Ncps jest zależny także od pozostałych reszt aminokwasowych.

Sześć Ncps poddano badaniom pod kątem aktywności względem ludzkiego proteasomu 20S (h20S). Aktywność chymotrypsynopodobna (CH-L) h20S została zahamowana w obecności liniowych form Ncps, ale tylko takich, które w swojej strukturze zawierały C-końcową grupę aldehydową. W przypadku jednej z cyklicznych form zaobserwowano hamowanie aktywności trypsynopodobnej (T-L). Uzyskane wyniki stanowią pierwsze doniesienie o aktywności biologicznej Ncps względem proteasomu. Proteasom 20S jest kompleksem proteolitycznym, który uczestniczy w regulacji podstawowych procesów komórkowych w organizmach eukariotycznych. Nieprawidłowe działanie tej struktury prowadzi do wielu zaburzeń, w tym nowotworów. Ponieważ w ramach niniejszej pracy potwierdzono selektywne działanie Ncps względem h20S, związki te, jako nowe inhibitory tego kompleksu białkowego, mogą być brane pod uwagę jako narzędzia w badaniach nad regulacją procesów komórkowych.

Drugą grupą peptydów produkowanych przez bałtycki szczep *N. edaphicum* CCNP1411 były cyjanopeptoliny (Cps). Stwierdzono, że zidentyfikowane związki różnią się składem aminokwasowym oraz modyfikacjami w łańcuchu bocznym. Przeprowadzone testy z zastosowaniem kluczowych enzymów metabolicznych wykazały zależność aktywności Cps od aminokwasu ulokowanego między Thr i Aph. W przypadku Cps zawierających w tym miejscu Arg, zaobserwowano silny efekt względem trypsyny oraz umiarkowany względem chymotrypsyny. Z kolei peptydy zawierające Tyr, były selektywnie aktywne tylko względem chymotrypsyny. Enzymy należące do grupy proteaz są zaangażowane w szereg procesów metabolicznych, dlatego poszukuje się regulatorów (aktywatorów i inhibitorów) tych białek celem zastosowania ich w terapiach medycznych. Cps, jako inhibitory trypsyny i chymotrypsyny, mogą zatem stanowić wyjściowe związki do opracowania nowych leków.

Wyniki dotychczasowych badań niewątpliwie ujawniają potencjał bałtyckiego szczepu *Nostoc edaphicum* CCNP1411, jako źródła związków o istotnej aktywności biologicznej oraz stanowią silne podstawy do dalszych badań nad ich farmaceutycznym lub biotechnologicznym wykorzystaniem.

