

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: Doc. Ing. Mária Šturdíková, PhD	Evidenčné číslo projektu: APVV-20-014105
Názov projektu: Využitie mikroorganizmov žijúcich s vyššími rastlinami pre alternatívnu biotechnologickú produkciu protinádorových taxánov, fytochemikálií ihličnanu Taxus	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	STU v Bratislave, FCHPT, Ústav biotechnológie a potravinárstva, Oddelenie biochemickej technológie
	STU v Bratislave, FCHPT, Ústav analytickej chémie, Oddelenie NMR a MS
	Hameln-rds, s.r.o.
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	Chemical Engineering, Merck Court, Newcastle University, United Kingdom
	Limerick Institute of Technology, Tralee, Ireland

Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	
Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uveďte i publikácie prijaté do tlače):	Firáková S., Šturdíková M., Liptaj T., Prónayová N., Bezáková L., Proksa B.: Enniatins produced by <i>Fusarium dimerum</i> , an endophytic fungal strain. Pharmazie 63, 539–541 (2008). Firáková S. ¹ , Proksa B., Šturdíková M.: Biosynthesis and Biological Activity of Enniatins. Pharmazie 8, 563-568 (2007).
Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.	Firáková S, Šturdíková M., Múčková M. : Bioactive secondary metabolites produced by microorganisms associated with plants. Biology, Section Botany 62, 251-257 (2007).
	Ondrejčíčková P., Šturdíková M., Maruna M.: Prírodné látky rastlinného pôvodu a ich mechanizmus účinku v boji proti onkologickým ochoreniam. Chem. Listy, 2008, v tlači
	Maruna M, Sturdikova M., Liptaj T., Godany A., Muckova M., Pronayova N., Proksa B.: Isolation, structure elucidation and biological activity of angucycline antibiotics from an epiphytic yew streptomycete. J. Basic Microbiol. 2009, Zasláné do tlače.
V čom vidíte uplatnenie výsledkov projektu:	

Už v súčasnosti výsledky projektu sú podkladom pre ďalšie rozvíjanie riešenej a príbuznej problematiky v rámci nadväzujúcich bakalárskych, diplomových a doktorandských prác. Niektoré využije firma hameln-rds, s.r.o. Veľmi významným využitím bude ich ďalšie rozvíjanie komercializačným spôsobom prostredníctvom založenia firmy typu start-up ako dcéry STU Scientific s.r.o.. Okrem toho v rámci vedeckého pokračovania budú použité ako východzí materiál v nasledujúcich projektoch v rámci vedeckých grantových agentúr (VEGA, APVV, GAAV a Agentúra ministerstva školstva pre štrukturálne fondy). Významné je tiež publikovanie získaných poznatkov vo vedeckých a odborných časopisoch ale aj na viacerých konferenciách. Počíta sa tiež s popularizáciou výsledkov projektu. Výsledky boli a budú ďalej priamo použité vo vzdelávaní poslucháčov FCHPT v rámci študijného odboru Biotechnológie na bakalárskom, magisterskom a doktorandskom stupni. Sú súčasťou aj novopripravovanej monografie Priemyselné biotechnológie (editor prof. Šajbidor), ktorá vyjde vo vydavateľstve STU v najbližšom čase. Výsledkom projektu je tiež vznik silného prepojenia Ústavu biotechnológie a potravinárstva STU a Ústavom molekulárnej biológie SAV.

Charakteristika výsledkov

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - slovensky:

Pomocou monoklonálnych protilátok, chromatograficky a hmotnostnou spektrometriou bol monitorovaný výskyt protirakovinovej látky paclitaxelu (cytotoxicita na B16 melanómové bunky a HT29 bunky kolorektálneho karcinómu) a jeho prekursorov baccatinu III a 10-deacetylbaaccatinu III v kultúrach aktinomycét izolovaných z *Taxus baccata* a *Magnolia soulangeana*. Látky boli produkované ako minoritné a v zmesi rôznych produktov bolo zastúpenie týchto substancií o 2 - 4 rády nižšie ako hladiny majoritných produktov. Uskutočnili sme rescreening pôvodne izolovaných trinásť aktinomycét a extrakty kultúr boli hodnotené na prítomnosť paclitaxelu a ďalších látok s cytotoxickou aktivitou. Selektovali štyri z nich, ktoré boli detailnejšie skúmané v kultivačných experimentoch. Všetky izoláty *Streptomyces* boli druhovo identifikované na základe sekvencií 16S rDNA a ich údaje uložené do databázy GenBank. Analyzované boli ich masné kyseliny ako chemotaxonomické markery reprezentatívne pre väčšinu hlavných rodov radu *Actinomycetales*. Rozsiahlym štúdiom bola dosiahnutá zvýšená produkcia taxánových metabolitov, najmä 10-deacetylbaaccatinu III a baccatinu III. z hladiny niekoľko mikrogramov na liter média kultúry, do niekoľko miligramov na liter v závislosti na rôznych kombináciách fyzikálnych a chemických faktorov prostredia. Vplyvom špecifických efektorov boli v kultúrach naprodukované nové látky, ktoré podľa údajov z HPLC, UV-VIS a MS patria do skupiny taxánov odlišných od tých, ktoré sme monitorovali. Izolovali sme tri majoritné polyketidové metabolity produkované kmeňom *Streptomyces sp.* a určili ich štruktúry. Patria do skupiny angucyklínových metabolitov s cytotoxickou aktivitou. Okrem toho z rastliny *Magnolia soulangeana* bola izolovaná mikromycéta *Fusarium dimerum*, ktorá produkovala cytotoxické enniatíny v množstve 1,2 g/l. Významné sú aj ich apoptické vlastnosti a zníženie „multidrug“ rezistencie.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - anglicky:

The presence of paclitaxel and its important precursors, such as baccatin and 10-deacetyl-baccatin in the culture of thirteen actinomycete strains was confirmed by reactivity with taxane-specific monoclonal antibody, comparative chromatographic and mass spectrometric behavior, cytotoxicity against B16 melanoma cells and HT29 cells of colorectal carcinoma. The isolated strains produced taxanes in low concentration, in micrograms and miligrams respectively, per liter of culture broth. Thirteen epiphytic actinomycetes were selected for identification. *Streptomyces* isolates were checked for purity and their taxonomic properties were examined on the basis of 16S rDNA sequence. The nucleotide sequence data were deposited in the GenBank database. Among the chemotaxonomic markers, fatty acids composition which is representative for most genera of actinomycetales, was determined. We also consider the optimizing strategies to improve paclitaxel and related taxanes production in microbial cultures. The supplementation of some nutrients and metabolic inhibitors to the medium resulted in enhanced taxanes production and synthesis of other than three main taxane compounds. Chemical structure of the three isolated compounds produced by strain *Streptomyces sp.* was determined by detailed analysis of its spectroscopic data (NMR, MS spectroscopy). Products were identified as angucycline polyketide metabolites with cytotoxic activity. We isolated microorganism, which produced cytotoxic enniatins (1.2 g/l), interesting for their apoptic properties and inhibition of multidrug resistance.

Podpisom záverečnej karty riešiteľ vyjadruje svoj súhlas so zverejnením údajov v nej uvedených.

Podpis zodp. riešiteľa:

Dátum:

Podpis štatutárneho zástupcu:

Pečiatka: