

Zusammenfassung

Die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen ist ein bedeutendes Problem, welches die kontinuierliche Entdeckung neuer antimikrobieller Substanzen aus natürlichen Quellen erfordert. Die Welt der Pilze und Bakterien mit einer umfangreichen Biodiversität beinhaltet einige der vielseitigsten und fruchtbarsten Produzenten bioaktiver Sekundärmetabolite. Eine große Anzahl dieser Metabolite zeigt beeindruckende antimikrobielle Wirkung und ist pharmakologisch relevant.

Als Teil der Suche nach neuen bioaktiven Substanzen, wurden in der vorliegenden Arbeit Pilzstämmen des Phylums Basidiomycota im tropischen Regenwald Kakamegas (Kenia) gesammelt. Das Screening der Pilzstämmen führte zur Selektion und taxonomischen Identifizierung des Stammes *Laxitextum incrustatum* (STMA 14285). Von diesem Stamm wurden zwei neue bioaktive Verbindungen isoliert und deren Strukturen mittels Massenspektrometrie und NMR-Spektroskopie bestimmt. Diese Arbeit dokumentiert erstmalig die Strukturaufklärung und biologische Aktivität der Laxitextine A und B. Laxitextine B zeigte eine antiproliferative Aktivität gegen die MCF-7 Zelllinie mit einem IC_{50} von $2.0 \mu M$ während Laxitextine A einen IC_{50} von $2.3 \mu M$ für die gleiche Zelllinie aufweist.

Aus dem Bakterienstamm *Streptomyces* RK57, welcher aus der indischen Thar Wüste stammt, konnte ein neues unbekanntes Angucyclinon und drei Metabolite der Anthracyclin-Klasse isoliert und charakterisiert werden. Die chemische Struktur des isolierten Angucyclinons, genannt RKF4-2-2n, wurde durch Massenspektrometrie und NMR-Spektroskopie aufgeklärt. Die chemischen Strukturen von zwei der drei Anthracycline, genannt RK57A und RK57B, wurden ebenfalls komplett aufgeklärt. Die Verbindungen RKF4-2-2n und RK57A zeigten eine moderate Aktivität gegen *Micrococcus luteus*. Die Untersuchung eines weiteren Streptomyceten-Stammes, *Streptomyces* sp. NTR-SR4, führte zur Isolierung einer Reihe von Zyklohexapeptiden, deren Strukturen aufgrund einer Substratrelaxation in bestimmten Modulen variierten. Die Analyse der genomischen Daten ergab, dass die Peptid-Produkte von Nicht-ribosomalen Synthetasen (NRPS) sind. Die Strukturaufklärung mittels NMR-Spektroskopie, MS/MS und GC-EI-MS zeigte, dass die Adenylierungsdomänen in Modul 3 entweder Leu oder Phe und in Modul 4 Val oder Ile aktivieren und in das Peptid einbauen. Der antibakterielle Assay zeigte erhöhte Aktivität, wenn im Peptid die Aminosäure Leu gegen Phe ausgetauscht war. Schliesslich, konnten zwei Grisemycin-Derivate, ribosomal synthetisierte, posttranslational modifizierte Peptide, aus der Linaridin-Familie identifiziert werden. Diese stammen aus dem Stamm *Streptomyces* sp. YIM T002 aus China. Sie wurden durch LC-MS- und MS/MS-Techniken charakterisiert. Mittels "molecular networking" konnten die Grisemycin-Derivate erfolgreich klassifiziert werden. Das für deren Produktion verantwortliche Gencluster konnte durch die Analyse der genomischen Daten identifiziert werden.

Abstract

The systematic development of antibiotic resistance is a significant problem which has continued to justify the exploration of novel antimicrobial compounds from natural sources. The fungal and bacterial kingdoms comprise some of the most versatile and prolific producers of bioactive secondary metabolites owing to their rich bio-diversity. A good number of their metabolites have become pharmacologically relevant due to their impressive antimicrobial activities.

As part of the search for new bioactive compounds, this study investigated fungal strains of the Basidiomycota phylum collected from the Kakamega tropical rain forest in Kenya. The screening of these fungal strains led to the selection and taxonomic identification of a *Laxitextum incrustatum* strain (STMA 14285), from which two new bioactive diterpenoid compounds were isolated and their chemical structures determined using Mass spectrometry (MS) and NMR spectroscopy. This study reports for the first time, the structure elucidation and antibacterial activity of the two new compounds named laxitextine A and B. Laxitextine B showed antiproliferative activity against the MCF-7 cell line at an IC₅₀ value of 2.0 μ M while that of laxitextine A exhibited an IC₅₀ value of 2.3 μ M for the same cell line.

From the bacterial strain *Streptomyces* RK57 sourced from the Thar desert in India, one new angucyclinone type metabolite and at least three new metabolites of the anthracycline class were isolated and characterized. The complete chemical structure of the isolated angucyclinone, labeled as RKF4-2-2n, was elucidated using both MS and NMR techniques. The chemical structures of two of the three anthracycline compounds, labeled as RK57A and RK57B, were also fully elucidated. The RKF4-2-2n and the RK57A compounds exhibited moderate activity against *Micrococcus luteus*. The investigation of a *Streptomyces* sp. NTR-SR4 strain unveiled a number of hexamodular peptides, whose structures were found to vary as a result of substrate relaxation within certain modules. The analysis of genomic data revealed that they are synthesized by non-ribosomal synthetases (NRPS). Their structure elucidation using NMR, MS/MS and GC-EI-MS showed that the adenylation domain in modules 3 and 4 are promiscuous to Leu/Phe and Val/Ile respectively. Their antibacterial assays demonstrated enhanced activity when the Leu residue was exchanged with the Phe residue at the A₃ domain. Finally, two new grisemycin derivatives, which are constituents of the ribosomally synthesized and post-translational peptides of the linaridin family, were identified from a *Streptomyces* sp. YIM T002, from China. They were characterized using LC-MS and MS/MS techniques. The grisemycin derivatives were successfully classified using molecular networking and the biosynthetic gene cluster responsible for their production was identified through the analysis of genomic data.