

## Peptaibol từ *Trichoderma*: Cấu trúc hóa học, phân loại và sinh tổng hợp

Peptaibol from *Trichoderma*: Chemical structure, classification and biosynthesis

Nguyễn Huy Thuần<sup>a\*</sup>, Nguyễn Văn Giang<sup>b</sup>  
Nguyen Huy Thuan<sup>a\*</sup>, Nguyen Van Giang<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Trung tâm Công nghệ Sinh học Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

<sup>a</sup>Center for Pharmaceutical Biotechnology (CPB), Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam

<sup>b</sup>Khoa Công nghệ Sinh học, Học viện Nông nghiệp Việt Nam, Gia Lâm, Hà Nội

<sup>b</sup>Department of Biotechnology, Vietnam Academy of Agriculture, Gia Lam, Ha Noi

(Ngày nhận bài: 21/10/2024, ngày phản biện xong: 24/12/2024, ngày chấp nhận đăng: 20/01/2025)

### Tóm tắt

Chi nấm *Trichoderma* có nhiều ứng dụng khác nhau trong công nghiệp, nông nghiệp và y dược học. Nhiều loài có vai trò kinh tế quan trọng được dùng làm nguồn tổng hợp enzyme, chất kháng sinh, kích thích sinh trưởng thực vật, tác nhân phân hủy xenobiotics và nguồn thuốc trừ sâu sinh học đã được thương mại hóa. Peptaibiotics và peptaibol là một lớp peptide mạch thẳng được tổng hợp ở các loài nấm, có khả năng kháng khuẩn mạnh nên được xem như kháng sinh loại peptides. Bài báo này trình bày khái niệm, quá trình sinh tổng hợp, tách chiết và ứng dụng cơ bản một số loại peptaibol từ chi nấm *Trichoderma*.

Từ khóa: *Trichoderma*; peptaibol; protein; hoạt tính sinh học.

### Abstract

The genus *Trichoderma* has a wide range of industrial, agricultural, and pharmaceutical applications. Numerous members of this genus are of economic importance as sources of enzymes, antibiotics, plant growth promoters, xenobiotic degrading agents and commercialized biopesticides. Peptaibiotics and peptaibols are a class of linear peptides synthesized by fungi. This review paper presents the concept, biosynthesis and biological properties of some peptaibols from the genus *Trichoderma*.

Keywords: *Trichoderma*; peptaibol; protein; biological activity.

### 1. Giới thiệu

Các loài nấm *Trichoderma* phân bố rộng rãi trong đất và có nhiều vai trò sinh thái học quan trọng như ức chế nấm gây bệnh và kích thích sinh trưởng thực vật. Trong thực tiễn, chi nấm này cũng có nhiều ứng dụng quan trọng do

chúng tiết ra nhiều loại enzyme và các hoạt chất trao đổi bậc hai (chất bay hơi, chất không bay hơi và các peptides). Do đó, nấm *Trichoderma* đã được nuôi cấy, phân lập từ nhiều loại đất và môi trường khác nhau trong điều kiện phòng thí nghiệm (Hình 1). Chất tiết từ nấm trên môi

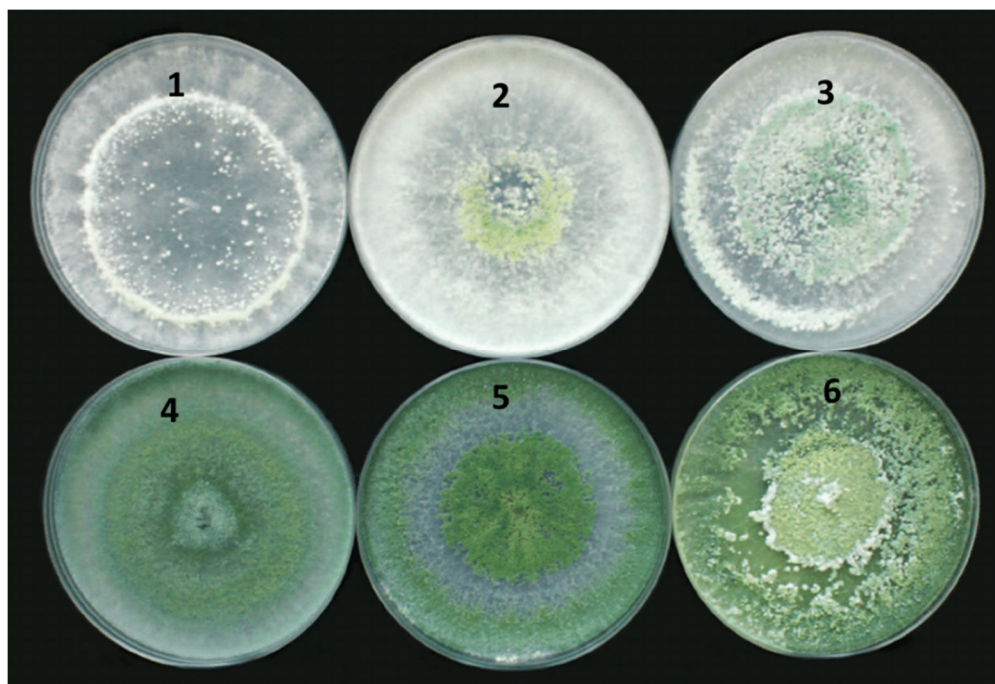
\*Tác giả liên hệ: Nguyễn Huy Thuần

Email: nguyenhuythuan@dtu.edu.vn

trường nuôi cấy và dịch chiết nấm đã được sử dụng rộng rãi trong các thí nghiệm đối kháng nấm và vi khuẩn gây bệnh. Có nhiều loại hoạt chất đã được phát hiện từ nấm *Trichoderma* bao gồm: polysaccharide, chất bay hơi, chất không bay hơi, anthraquinone, peptaibol, v.v. Peptaibiotics và peptaibol là lớp peptide mạch thẳng được phát hiện lần đầu tiên từ dịch nấm nuôi *Trichoderma viride* năm 1967. Hoạt chất này chủ yếu được sản xuất ở các loài nấm gây bệnh trong đất và thực vật thuộc các chi *Acremonium*, *Paecilomyces*, *Emericellopsis* và một số loài *Trichoderma*. Hoạt chất thể hiện hoạt tính kháng khuẩn mạnh nên được xem như kháng sinh loại peptides [1, 2, 3].

Peptaibiotics có các đại diện điển hình bao gồm: lipopeptaibol, lipoaminopeptaibol và

lipoaminopeptides. Về mặt cấu trúc, các hoạt chất này có chứa một số amino acid không thuộc nhóm protein như  $\alpha$ -aminoisobutyrate (Aib) và isovaline (Iva). Đầu tận cùng *N*-terminal của peptide thường ở dạng acetyl hóa (trong peptaibol) hoặc acyl hóa (trong peptaibiotics), trong khi đó, đầu tận cùng *C* là một amino alcohol như phenylalaninol hoặc một số trường hợp là valinol, leucinol, isoleucinol hoặc tryptophanol. Thuật ngữ peptaibol xuất phát từ tên gọi của các thành phần cấu trúc bao gồm: peptide, Aib và amino alcohol. Cho tới nay, cơ sở dữ liệu peptaibol đã được thiết lập với hàng ngàn trình tự và thông tin cấu trúc. Ngoài ra, nhiều dẫn xuất peptaibol đã được tổng hợp và được liệt kê, cập nhật liên tục [2, 3, 4].



Hình 1. Sự biến đổi của màu sắc và hình thái của các khuẩn lạc nấm *Trichoderma* trên môi trường dịch chiết khoai tây (Potato Dextrose Agar, PDA). (1) *T. cremeum* AN 392, (2) *T. longipile* AN 414, (3) *T. viride* AN 253, (4) *T. harzianum* AN 261, (5) *T. atroviride* AN 287, (6) *T. citrinoviride* AN 262 [5].

Gần đây, thuật ngữ *peptaibiome* và *peptaibiomics* được sử dụng (tương tự như *proteome* và *proteomics*) để mô tả sự phân tích và nghiên cứu tất cả các loại protein và peptides được biểu hiện trong mô hoặc sinh vật. Hoạt tính sinh học của peptaibol là do chúng liên quan tới

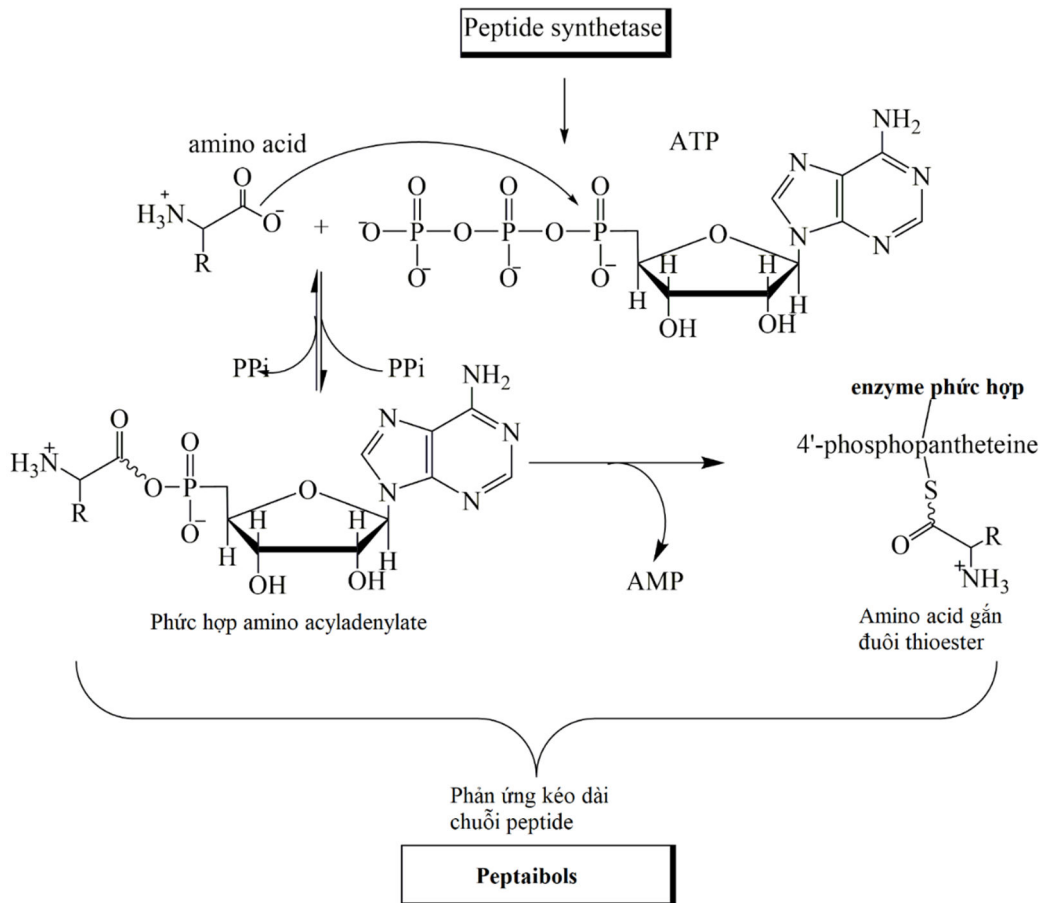
sự hình thành các kênh dẫn truyền trong màng lipid. Do có tính chất lưỡng tính nên cho phép tạo thành các kênh ion phụ thuộc điện thế nằm rải rác trên màng lipid kép. Ví dụ, alamethicin là một peptaibol do *T. viride* tổng hợp, có thể tạo thành kênh nhân tạo thấm được ion  $\text{Ca}^{2+}$  trên

màng plasma chromaffin. Các loại peptaibol khác như harzianin HA V và saturnisporin SA IV, khi tham gia trong tổ hợp cấu trúc của màng lipid phẳng trung tính, thúc đẩy hình thành các kênh dẫn truyền phụ thuộc điện thế [6].

## 2. Sự tổng hợp peptides

Sự đa dạng trong cấu trúc và thành phần amino acid của hoạt chất peptide được bắt nguồn từ quá trình sinh tổng hợp. Trong quá trình tổng hợp các kháng sinh peptide không phụ thuộc ribosome (non-ribosomal peptide antibiotic, NRPA), các amino acid được hoạt hóa bởi một phức hệ enzyme và sự hình thành liên kết peptide xảy ra mà không cần có sự tham gia của ribosome. Peptaibiotics và peptaibol, do chứa thành phần là các amino acid không phổ biến, cũng được đưa vào nhóm hoạt chất này. Ví dụ, sự tổng hợp của alamethicin chứa 18 peptide vòng đã được nghiên cứu ở loài *T. viride*. Người ta đã chứng minh rằng dịch chiết nấm không

chứa acid nucleic và ribosome có thể xúc tác tổng hợp alamethicin [3, 6]. Phức hệ enzyme NPRS (Non-ribosomal peptide synthetases) sản xuất ra nhiều loại peptide bậc hai ở vi khuẩn và nấm. Mặc dù cấu trúc đa dạng nhưng hầu hết các hoạt chất này đều chia sẻ con đường tổng hợp chung: cơ chế phức hệ enzyme sử dụng khuôn *thio*. Những phức hệ enzyme này sử dụng nhiều tiền chất khác nhau (bao gồm các amino acid không có bản chất protein và hydroxyl hoặc carboxylic acid) để tổng hợp nên cấu trúc khung, rồi từ đó tiếp tục bị *N*-methyl hóa, acetyl hóa hoặc bị khử. Các thành phần của chuỗi peptide đầu tiên được hoạt hóa dưới dạng acyl adenylates, quá trình này có tiêu hao ATP. Sự hoạt hóa này xảy ra tương tự như hoạt hóa amino acid do enzyme aminoacyl-tRNA synthetases xúc tác, tuy nhiên, không có chất trung gian tRNA được tạo thành, thay vào đó peptide synthetases tạo ra liên kết hóa trị của amino acid hoạt hóa dưới dạng hợp chất carboxy thioester (Hình 2).



Hình 2. Sơ đồ tổng quát mô tả quá trình hoạt hóa cơ chất trong hệ thống đa enzyme tổng hợp peptide [3].

Enzyme peptide synthetase có cấu trúc dạng module và mỗi module là một đơn vị bán tự động (semi-autonomous unit) thực hiện nhận diện, hoạt hóa và cải biến một chức hóa học (a single residue) trong thành phần của peptide. Mỗi module có thể được chia ra thành 3 vị trí lặp lại. Các vị trí này thường được gọi là vùng (domain) có chức năng khác nhau bao gồm: adenyl hóa (vùng A), thio hóa (vùng T) và trùng ngưng (vùng C, condensation). Như vậy, các domain của phức hệ enzyme cung cấp khuôn mẫu để hình thành trình tự peptide được xác định trước. Phản ứng kéo dài được xúc tác bởi một cofactor gắn enzyme có tên gọi là 4'-phosphopantetheine [7].

Các phức hệ enzyme tổng hợp peptide không phụ thuộc ribosome có thể sản xuất một hỗn hợp peptaibol trong quá trình nuôi cấy. Sự phức tạp về mặt cấu trúc và số lượng của sản phẩm được đo lường bằng cách bổ sung vào dịch nuôi các loại amino acid đặc hiệu. Ví dụ, sự bổ sung Aib, acid glutamic hoặc arginine vào dịch nuôi *T. harzianum* dẫn tới tổng hợp một số dẫn xuất peptaibol mới có hàm lượng Aib cao; tương tự từ dịch chiết của chủng *T. longibrachiatum* đã thu được các peptaibol chứa gốc glutamine hàm lượng cao [8].

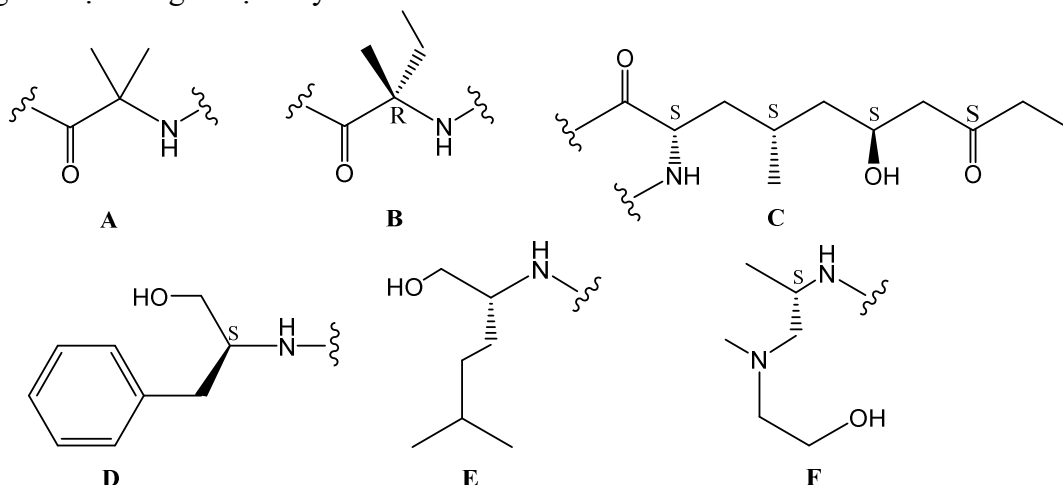
Các nghiên cứu sinh tổng hợp alamethicin đã chỉ ra rằng đầu tận cùng N bị acetyl hóa và các

gốc amino alcohol ở đầu tận cùng C được xúc tác bởi enzyme alamethicin synthetase. Cụ thể, enzyme này xúc tác sự acetyl hóa, chuyển nhóm acetyl-CoA đến amino acid đầu tiên của hoạt chất alamethicin. Từ dịch nuôi cấy của *T. viride*, một hỗn hợp của peptaibol chứa 20 nhóm chức (tham gia hoạt hóa màng) là alamethicin đã được phân lập [9].

Sau này, bằng cách sử dụng kỹ thuật PCR đã cho phép khuếch đại nhanh và đặc hiệu trình tự DNA mã hóa cho enzyme peptide synthetase ở các loài *Trichoderma*. Các nhà nghiên cứu đã tìm ra khối lượng phân tử của peptide synthase ở *T. virens* chịu trách nhiệm tổng hợp các lớp peptaibol là 2.3 MDa [10, 11, 12].

### 3. Các loại peptaibol ở *Trichoderma*

Peptaibol là loại polypeptide mạch thẳng và lưỡng cực. Thành phần bao gồm từ 5-20 gốc amino acid, chiếm tỷ lệ cao là các loại amino acid  $\alpha,\alpha$ -dialkyl hóa, không có bản chất protein và các chức hóa học  $\alpha$ -aminoisobutyrate (A, Aib), isovaline (B, Iva) và 2-amino-6-hydroxy-4-methyl-8-oxodecanoic acid (C, AHMO). Đầu tận cùng C chứa amino alcohol thường là loại phenylalaninol (D) hoặc leucinol (E) hoặc 2-[(2'-aminopropyl)methylamino]ethanol (F, AMAE); nhóm N-acyl thường là acetyl (Hình 3).



Hình 3. Cấu tạo của một số loại  $\alpha$  amino acid không có bản chất protein (A-C) và các cấu trúc  $\beta$ -amino alcohols (D-F) được tìm thấy trong peptaibol.

Peptaibol được chia thành 3 nhóm khác nhau tùy thuộc theo độ dài chuỗi amino acid [3, 6].

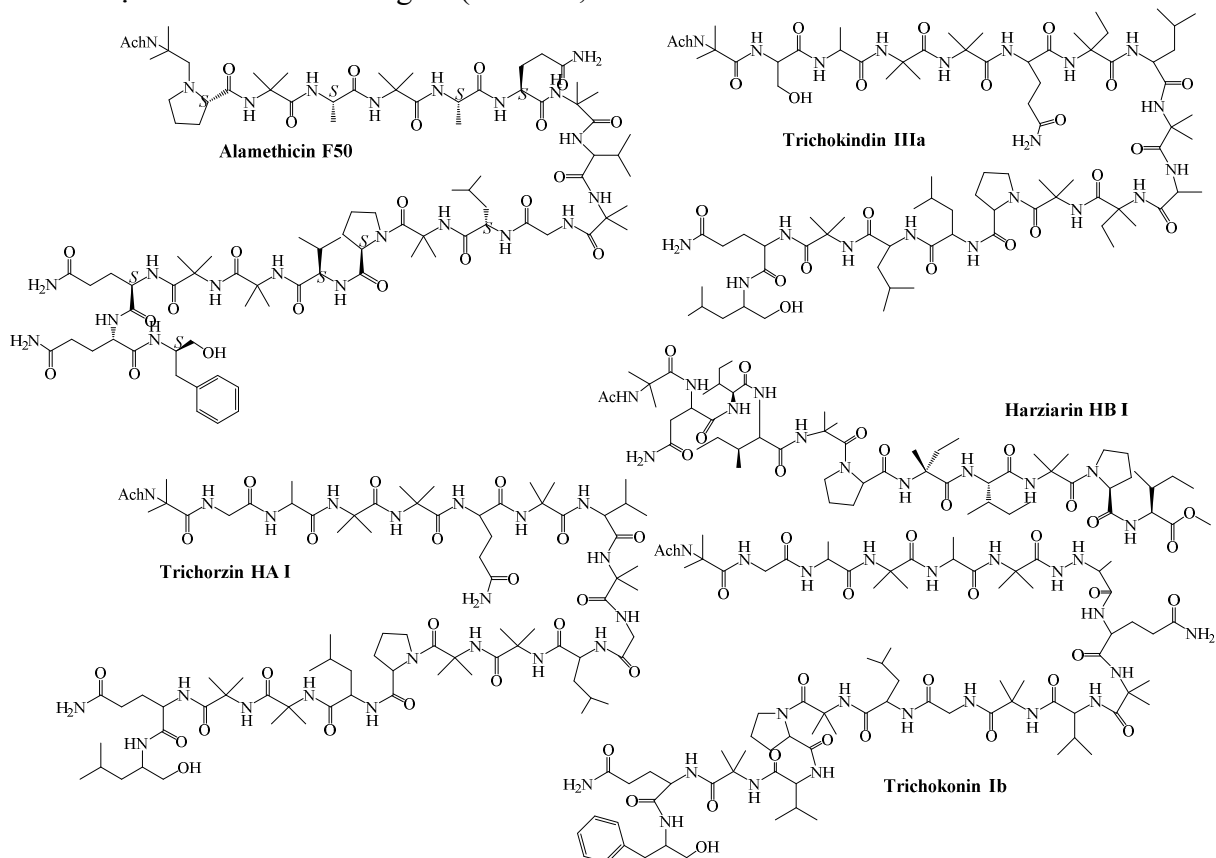
- Peptaibol trình tự dài chứa từ 18-20 gốc amino acid, ví dụ: alamethicins 47 hoặc trichorzianins.

- Peptaibol trình tự ngắn chứa từ 11-16 gốc amino acid, ví dụ: harziarins.

- Lipopeptaibol có 6 hoặc 10 gốc amino acid, trong đó amino acid ở đầu tận cùng N được acyl hóa bởi một chuỗi acid béo ngắn (octanoic,

decanoic hoặc cis-dec-4-enoic acid), ví dụ: trichogin A IV, 15.

Công thức hóa học của peptaibol cụ thể tùy thuộc vào thành phần amino acid và các nhóm chức hóa học nhưng nói chung chúng có dạng: H – (trình tự amino acid) – OH. “Trình tự amino acid” là các amino acid được hình thành từ quá trình sinh tổng hợp theo sơ đồ trong Hình 2. Cấu trúc của một số loại peptaibol được thể hiện trong Hình 4.



Hình 4. Cấu trúc hóa học của một số loại peptaibol thường gặp bao gồm alamethicin F50, trichokindin IIIa, harziarin HB I, trichorzin HA I và trichokonin Ib [3,6].

Các chủng loài *Trichoderma* có khả năng tổng hợp tất cả 3 nhóm peptide trên, ví dụ trichoaureocins được phân lập từ *T. aureoviride*. Tác giả Marik và cộng sự [13] đã sử dụng phương pháp HPLC-ESI-MS phân tích cấu trúc peptaibol từ *T. koningiopsis* và *T. gamsii*. Kết quả cho thấy các peptaibol mới chứa 19 amino acid có trình tự tương tự như một số loại peptaibol đã biết bao gồm: trikoningins, tricholongins, trichostrigocins, trichorzianins và

trichorzins. Một nhóm peptaibol mới đã được phát hiện ở loài *T. koningiopsis* và đặt tên là “Koningiopsin”.

Hoạt tính sinh học của hỗn hợp các peptaibol được sản xuất từ hai chủng *T. koningiopsis* và *T. gamsii* này đã được thử trên các chủng nấm sợi (*Alternaria alternata* SZMC 16085, *Rhizoctonia solani* SZMC 6252J, *Fusarium solani* SZMC 11467, v.v...), nấm men (*S. cerevisiae* CGMCC 2395 và *C. albicans* CGMCC 2538) và vi khuẩn

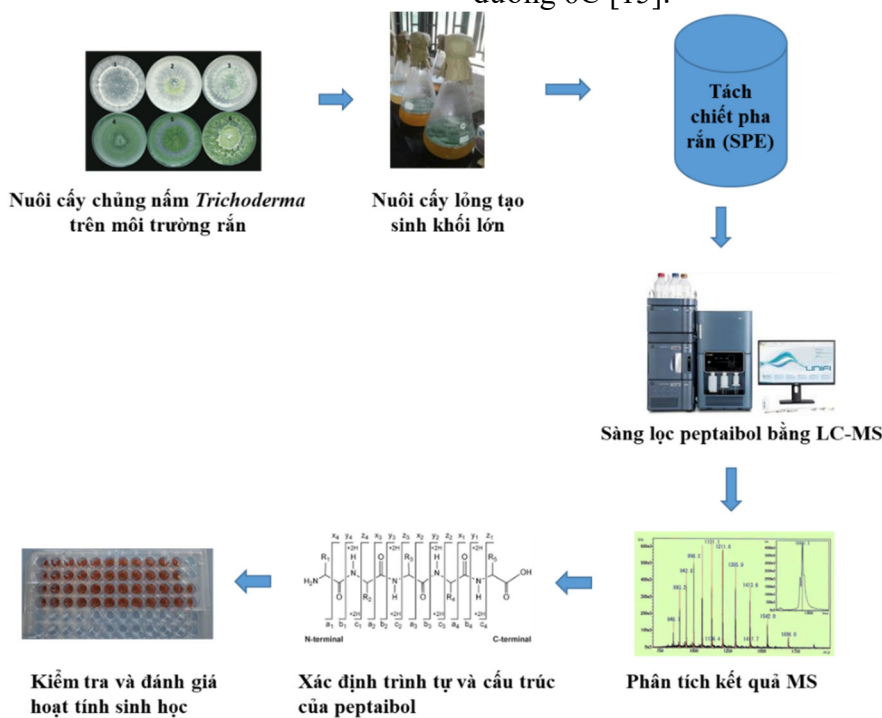
(*Micrococcus luteus*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* và *E. coli*). Kết quả ức chế thu được phụ thuộc vào cấu trúc thành tế bào của mỗi loại sinh vật thử nghiệm. Ví dụ *E. coli* có khả năng kháng lại peptaibol mạnh hơn so với *P. aeruginosa*. *Alternaria alternata* mẫn cảm nhất với dịch chiết từ *T. gamsii* trong số các chủng được thử nghiệm theo trình tự sau: *A. alternata* > *Fusarium solani* > *Rhizoctonia solani* > *Phoma cucurbitacearum*, v.v... [14].

Tương tự, nhóm nghiên cứu đã sử dụng kỹ thuật HPLC-ESI-MS tìm hiểu sự đa dạng về cấu trúc của 17 loài *Trichoderma* thuộc nhánh Longibrachiatum bao gồm: *T. aethiopicum*, *T. andinense*, *T. capillare*, *T. citrinoviride*, *T. effusum*, *T. flagellatum*, *T. ghanense*, *T. konilangbra*, *T. longibrachiatum*, *T. novaezelandiae*, *T. pinnatum*, *T. parareesei*, *T. pseudokoningii*, *T. reesei*, *T. saturnisporum*, *T. sinensis* và *T. orientale*. Kết quả thu được cho thấy chủ yếu các peptaibol có chứa 20 gốc amino acid như trichobrachins, paracelsins, suzukacillins, saturnisporins, trichoareocins, trichocellins, longibrachins, hyporientalins,

trichokonins, v.v. Đặc biệt peptabol mới chứa 19 gốc amino acid được đặt tên là brevicelsins. Nghiên cứu mô phỏng động học phân tử đã được tiến hành với các peptaibol như paracelsins B, H và brevicelsins I và IV. Kết quả là đã quan sát thấy nhiều các cấu trúc xoắn ốc có độ uốn cong cao, gần giống dạng kẹp tóc và với cấu trúc dạng thẳng trong phân tử peptaibol này. Dịch chiết peptaibol từ nấm *T. reesei* đã được thử nghiệm hoạt tính với các chủng nấm sợi, tế bào động vật và hạt nảy mầm *Arabidopsis thaliana*. Tế bào thận và tinh trùng lợn đực thể hiện mức độ nhạy cảm cao với dịch chiết peptaibol. Đặc biệt, dịch chiết có nồng độ peptaibol  $\geq 0.3$  mg/ml đã ức chế sự nảy mầm của hạt *A. thaliana* [14].

#### 4. Một số điều kiện nuôi cấy nấm *Trichoderma* để tổng hợp peptaibol và phương pháp tách chiết

Môi trường nuôi thường phải chứa nguồn carbon, nitrogen và phosphate, canxi, kali, magie, sắt, mangan, đồng, kẽm như các nguyên tố vi lượng. Peptaibol phân lập từ dịch nuôi *T. harzianum* trên môi trường chứa khoai tây và đường 6C [15].



Hình 5. Quá trình nuôi cấy, tách chiết, phân tích thành phần peptaibol và thử nghiệm hoạt tính sinh học.

Peptaibol được tách chiết từ dịch lên men và / hoặc khuẩn ty với các dung môi hữu cơ khác nhau như: ethyl acetate, ethanol và butanol. Các peptides này sau đó được phân lập và tinh sạch bằng các kỹ thuật sắc ký sử dụng resin loại XAD-2, sắc ký lọc gel Sephadex LH-20 (sử dụng MeOH làm dung dịch rửa giải) hoặc sắc ký hấp thụ (SiO<sub>2</sub> với hệ dung môi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH). Các phương pháp này sau đó được tiến hành sử dụng thiết bị HPLC điều chế hoặc bán điều chế với pha tĩnh là cột C18, C8 hoặc cột chứa silica đảo pha RP-18 (dung môi rửa giải là MeOH-nước hoặc acetonitrile-nước) [16, 17].

Phân tích peptaibol bằng TLC trên nền silica gel và nhuộm với hỗn hợp anisaldehyde-sulfuric, sau đó nung nóng bản mẫu ở 100 – 110°C / 5 phút.

Dịch chiết thô từ nấm được phân tích bằng thiết bị HPLC-DAD để nhận diện các chủng *Trichoderma*. Đây là phương pháp phân tích nhanh, nhạy và tin cậy thường được sử dụng để xác định các nhóm chất trao đổi thứ cấp. Ngoài ra, người ta sử dụng các kỹ thuật khác như phổ tia X, quang phổ lưỡng sắc tròn (Circular Dichroism) và NMR để phân tích chi tiết cấu trúc của peptaibol [18, 19].

Van Bohemen và các cộng sự [20] đã phát triển phương pháp LC-MS định lượng peptaibol trong dịch chiết chủng nấm biển *T. longibrachiatum* (MMS 151). Các kết quả nghiên cứu đã chỉ ra rằng thời gian nuôi cấy nấm tối ưu dùng cho phân tích là ngày thứ 9 với nồng độ sinh khối đạt được  $1.4 \pm 0.2\%$  và  $2.3 \pm 0.4\%$  tương ứng với việc phân tích peptaibol có chiều dài 11 và 20 gốc amino acid. Nghiên cứu đã mở rộng đối với 13 chủng *Trichoderma* khác nhau và tuyển chọn được 3 chủng có ký hiệu MMS 1541, MMS 639 và MMS 151 có thể tổng hợp các peptaibol chứa lần lượt 18, 19 và 20 gốc amino acid với sản lượng đạt tương ứng là 0.4, 0.4 và 2.1% [20]. Sơ đồ quá trình nuôi cấy, tách

chiết, phân tích thành phần của peptaibol và thử hoạt tính sinh học được minh họa trong Hình 5.

## 5. Các đặc tính vật lý và hóa học của peptaibol

Thành phần amino acid chủ yếu được tìm thấy trong peptaibol là  $\alpha$ -aminoisobutyrate (Aib) và glutamine, trong đó Aib chiếm tới 40%. Các peptaibol ngắn thường có tỷ lệ Aib thấp hơn so với peptaibol dài, thường chỉ từ 14-56% [21].

Hàm lượng amino acid lưỡng cực lớn có vai trò quan trọng với các peptide nằm xuyên màng. Những amino acid này tham gia hình thành kênh dẫn truyền trên màng phospholipid. Các amino acid thơm được tìm thấy không thường xuyên trong peptaibol, chỉ chiếm cỡ 4%. Các amino acid cơ bản như histidine, arginine, lysine, aspartic acid tích điện âm, cysteine chứa sulfur và methionine hầu như không tìm thấy ở các loài *Trichoderma* [22].

## 6. Một số ứng dụng tiêu biểu của peptaibol từ chi nấm *Trichoderma*

Peptaibol từ chi nấm *Trichoderma* được nghiên cứu rộng rãi vì tính an toàn và hiệu quả cao trong nhiều ứng dụng thực tiễn. Các ứng dụng tiêu biểu của peptaibol từ nấm *Trichoderma* đặc biệt từ loài *T. harzianum*.

Kháng khuẩn và kháng nấm. Peptaibol có khả năng tiêu diệt và ức chế sự phát triển của nhiều loài vi khuẩn và nấm gây bệnh trên cây trồng. Do đó, chủng nấm *Trichoderma* là một thành phần quan trọng trong các thuốc trừ sâu sinh học [3,6]. Gần đây, người ta đã nghiên cứu sử dụng chủng *Trichoderma Brev T069* làm thuốc trừ sâu sinh học mới. Chủng này được lên men trên cơ chất là vỏ sắn. Sử dụng liều lượng  $10^7$  bào tử nấm/ 1 gram đất có hiệu quả kiểm soát sinh học đạt mức 64.65% đối với bệnh héo rũ do nấm *Fusarium* gây ra ở chuối. Như vậy thuốc trừ sâu sinh học *Trichoderma* có vai trò quan trọng trong bảo vệ thực vật, có thể thay thế cho một số loại thuốc trừ sâu tổng hợp độc hại với môi trường [23].

Ứng dụng trong công nghiệp thực phẩm: Peptaibol có thể được nghiên cứu để sử dụng trong việc bảo quản thực phẩm, ngăn ngừa sự phát triển của nấm mốc và vi khuẩn gây hư hỏng thực phẩm [5,6]. Alfaro-Vargas và cộng sự (2022) đã báo cáo việc sử dụng dịch chiết nấm *T. asperellum* có chứa peptaibol trong việc diệt nấm *Alternaria alternate*, chuyên gây hại trên cà chua. Nghiên cứu cho thấy rằng peptaibol có khả năng giảm sự phát triển của vi nấm trên bề mặt thực phẩm, giúp kéo dài thời gian bảo quản và duy trì chất lượng thực phẩm [24].

Ứng dụng trong y học: Các nghiên cứu gần đây cho thấy peptaibol có thể có tiềm năng trong điều trị một số bệnh do vi khuẩn và nấm gây ra, mở ra cơ hội cho phát triển các loại thuốc kháng sinh mới [2,3]. Dalla Torre và cộng sự (2023) đã nghiên cứu về việc sử dụng dẫn xuất peptaibol, trichogin GA IV, chống lại một số tác nhân gây bệnh cơ hội đa kháng thuốc. Cụ thể, trichogin GA IV là một peptaibol chuỗi ngắn có tác dụng chống lại các vi khuẩn Gram dương kháng thuốc mạnh bao gồm *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, và cả một số chủng *Pseudomonas aeruginosa* kháng thuốc mở rộng [25].

## 7. Kết luận

Peptaibol tách chiết từ chi nấm *Trichoderma* là một nhóm các peptide có khối lượng phân tử nhỏ và chứa cấu trúc vòng đặc trưng. Thành phần amino acid bao gồm các loại hiếm gặp giúp cho peptaibol có khả năng tương tác với màng sinh chất của vi sinh vật (vi khuẩn và nấm) và tạo ra các hoạt tính sinh học đặc trưng. Cho tới nay, người ta đã tìm hiểu được một số quá trình sinh tổng hợp của peptaibol ở vi sinh vật. Các quá trình tách chiết peptaibol và xác định thành công cấu trúc hóa học thông qua các phương pháp quang phổ. Một số ứng dụng của peptaibol đã được nghiên cứu và triển khai trong thực tiễn như sử dụng làm thuốc trừ sâu sinh học, ứng dụng trong công nghiệp thực phẩm và y học.

## Tài liệu tham khảo

- [1] Tamandegani, P. R., Zafari, D., Marik, T., Szekeres, A., Vágvölgyi, C., & Kredics, L. (2016). "Peptaibol profiles of Iranian *Trichoderma* isolates". *Acta Biol. Hung.*, 67, 431-441.
- [2] Szekeres, A., Leitgeb, B., Kredics, L., Antal, Z., Hatvani, L., Manczinger, L., & Vágvölgyi, C. (2005). "Peptaibol and related peptaibiotics of *Trichoderma*". *Acta Microbiol Immunol Hung.*, 52(2), 137-168.
- [3] Daniel, J. F. D. S., & Rodrigues Filho, E. (2007). "Peptaibol of *Trichoderma*". *Nat. Prod. Rep.*, 24(5), 1128-1141.
- [4] Castro, G. S., Sousa, T. F., da Silva, G. F., Pedrosa, R. C., Menezes, K. S., Soares, M. A., & Koolen, H. H. (2023). "Characterization of peptaibol produced by a marine strain of the fungus *Trichoderma endophyticum* via mass spectrometry, genome mining and phylogeny-based prediction". *Metabolites*, 13(2), 221.
- [5] Blaszczyk, L. M. S. K. S., Siwulski, M., Sobieralski, K., Lisiecka, J., & Jedryczka, M. (2014). "Trichoderma spp.—application and prospects for use in organic farming and industry". *J. Plant Prot. Res.*, 54(4).
- [6] Hou, X., Sun, R., Feng, Y., Zhang, R., Zhu, T., Che, Q., & Li, D. (2022). "Peptaibol: Diversity, bioactivity, and biosynthesis". *Engineering Microbiology*, 2(3), 100026.
- [7] Marahiel, M. A. (1992). "Multidomain enzymes involved in peptide synthesis". *Febs Letters*, 307(1), 40-43.
- [8] Leclerc, G., Rebuffat, S., Goulard, C., & Bodo, B. (1998). "Directed biosynthesis of peptaibol antibiotics in two *Trichoderma* strains I. Fermentation and isolation". *J. Antibiot.*, 51(2), 170-177.
- [9] Mohr, H., & Kleinkauf, H. (1978). "Alamethicin biosynthesis. Acetylation of the amino terminus and attachment of phenylalaninol". *Biochim. Biophys. Acta, Enzymol.*, 526(2), 375-386.
- [10] Samuels, G. J. (1996). "*Trichoderma*: a review of biology and systematics of the genus". *Mycol Res.*, 100(8), 923-935.
- [11] Vizcaino, J. A., Cardoza, R. E., Dubost, L., Bodo, B., Gutiérrez, S., & Monte, E. (2006). "Detection of peptaibol and partial cloning of a putative peptaibol synthetase gene from *T. harzianum* CECT 2413". *Folia Microbiologica*, 51, 114-120.
- [12] Wiest, A., Grzegorski, D., Xu, B. W., Goulard, C., Rebuffat, S., Ebbolle, D. J., & Kenerley, C. (2002). "Identification of peptaibol from *Trichoderma virens* and cloning of a peptaibol synthetase". *J. Biol. Chem.*, 277(23), 20862-20868.



- [13] Marik, T., Tyagi, C., Racić, G., Rakk, D., Szekeres, A., Vágvölgyi, C., & Kredics, L. (2018). "New 19-residue peptaibol from *Trichoderma* clade *Viride*". *Microorganisms*, 6(3), 85.
- [14] Marik, T., Tyagi, C., Balázs, D., Urbán, P., Szepesi, Á., Bakacsy, L., ... & Kredics, L. (2019). "Structural diversity and bioactivities of peptaibol compounds from the Longibrachiatum clade of the filamentous fungal genus *Trichoderma*". *Front. Microbiol.*, 10, 1434.
- [15] Suwan, S., Isobe, M., Kanokmedhakul, S., Lourit, N., Kanokmedhakul, K., Soyong, K., & Koga, K. (2000). "Elucidation of high micro-heterogeneity of an acidic-neutral trichotoxin mixture from *Trichoderma harzianum* by electrospray ionization quadrupole time-of-flight mass spectrometry". *J. Mass Spectrom.*, 35(12), 1438-1451.
- [16] Rebuffat, S., Prigent, Y., Auvin-Guette, C., & Bodo, B. (1991). "Tricholongins BI and BII, 19-residue peptaibol from *Trichoderma longibrachiatum*: Solution structure from two-dimensional NMR spectroscopy". *Eur. J. Biochem.*, 201(3), 661-674.
- [17] Hlimi, S., Rebuffat, S., Goulard, C., Duchamp, S., & Bodo, B. (1995). "Trichorzins HA and MA, antibiotic peptides from *Trichoderma harzianum* II. Sequence determination". *J. Antibiot.*, 48(11), 1254-1261.
- [18] Bodo, B., Rebuffat, S., El Hajji, M., & Davoust, D. (1985). "Structure of trichorzianine A IIIc, an antifungal peptide from *Trichoderma harzianum*". *J. Am. Chem. Soc.*, 107(21), 6011-6017.
- [19] Brückner, H., Graf, H., & Bokel, M. (1984). "Paracelsin; characterization by NMR spectroscopy and circular dichroism, and hemolytic properties of a peptaibol antibiotic from the cellulolytically active mold *Trichoderma reesei*. Part B". *Experientia*, 40, 1189-1197.
- [20] Van Bohemen, A. I., Zalouk-Vergnoux, A., Poirier, L., Phuong, N. N., Inguibert, N., Salah, K. B. H., & Pouchus, Y. F. (2016). "Development and validation of LC-MS methods for peptaibol quantification in fungal extracts according to their lengths". *J. Chromatogr. B*, 1009, 25-33.
- [21] Whitmore, L., & Wallace, B. A. (2004). "Analysis of peptaibol sequence composition: implications for in vivo synthesis and channel formation". *Eur. Biophys. J.*, 33, 233-237.
- [22] Thrane, U., Poulsen, S. B., Nirenberg, H. I., & Lieckfeldt, E. (2001). "Identification of *Trichoderma* strains by image analysis of HPLC chromatograms". *FEMS Microbiol. Lett.*, 203(2), 249-255.
- [23] Zhang, C., Ali Khan, R.A., Wei, H., Wang, R., Hou, J. & Liu, T. (2022). "Rapid and mass production of biopesticide *Trichoderma Brev* T069 from cassava peels using newly established solid-state fermentation bioreactor system". *J Environ Manage.* 313:114981.
- [24] Alfaro-Vargas, P., Bastos-Salas, A., Muñoz-Arrieta, R., Pereira-Reyes, R., Redondo-Solano, M., Fernández, J., Mora-Villalobos, A. & López-Gómez, J.P. (2022). Peptaibol Production and Characterization from *Trichoderma asperellum* and Their Action as Biofungicide. *J Fungi (Basel)*, 8(10):1037.
- [25] Dalla Torre, C., Sannio, F., Battistellam M., Docquierm J.D. & De Zottim M. (2023). Peptaibol Analogs Show Potent Antibacterial Activity against Multidrug Resistant Opportunistic Pathogens. *Int J Mol Sci.*, 24(9):7997.