



Một số hoạt tính sinh học quan trọng của peptaibol từ *Trichoderma*

Several significant biological activities of peptaibols from *Trichoderma*

Nguyễn Huy Thuần^{a*}, Nguyễn Duy Khương^a, Trần Thanh Việt^b

Nguyen Huy Thuan^{a*}, Nguyen Duy Khuong^a, Tran Thanh Viet^b

^aTrung tâm Công nghệ Sinh học Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^aCenter for Pharmaceutical Biotechnology (CPB), Duy Tan University, Da Nang, 550000, Viet Nam

^bTrần Thanh Việt B, Khoa Y, Khối Y Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^bFaculty of Medicine, Medicine & Pharmacy Division, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Viet Nam

(Ngày nhận bài: 30/10/2024, ngày phản biện xong: 21/01/2025, ngày chấp nhận đăng: 06/03/2025)

Tóm tắt

Peptaibol thuộc nhóm oligo peptide có tính chất lưỡng cực, mạch thẳng bao gồm 5-20 gốc amino acid, được sinh tổng hợp thông qua con đường tổng hợp peptide không phụ thuộc ribosome (NRPS) ở nấm nói chung, trong đó có các loài thuộc chi *Trichoderma*. Với hàm lượng amino acid hiếm gặp (không có bản chất protein) tương đối cao như α -aminoisobutyrate (Aib) và isovaline (Iva) trong cấu trúc khung cơ bản, peptaibol thể hiện hoạt tính sinh học đa dạng như kháng khuẩn, kháng nấm, gây độc tế bào, kích thích sinh trưởng thực vật và an thần kinh. Cho tới nay, nhiều loại peptaibol đã được thương mại hóa trên thị trường trong vai trò thuốc trừ sâu sinh học nên đã nhận được sự quan tâm nghiên cứu của các nhà sinh hóa và dược lý học. Bài viết này tổng quan một số hoạt tính sinh học quan trọng của peptaibol từ nấm *Trichoderma*.

Từ khóa: peptaibol; *Trichoderma*; kháng nấm; kháng khuẩn; độc tế bào.

Abstract

Peptaibols are a large family of linear, amphipathic oligopeptides consisting of 5 - 20 amino acid residues, generated from the fungal nonribosomal peptide synthetase (NRPS) pathway, including the *Trichoderma* genus. They contain a relatively high content of non-proteinogenic amino acids, such as α -aminoisobutyrate (Aib) and isovaline (Iva), in their structure. Peptaibols exhibit a wide range of biological activities, including antimicrobial, cytotoxic, and neuroleptic effects. Numerous peptaibols have been commercialized as biocontrol agents, and this class of peptides has received increasing attention from both biochemists and pharmacologists. In this review, we summarize several significant biological activities of *Trichoderma*-derived peptaibols.

Keywords: peptaibol; *Trichoderma*; antifungal; antibacterial; cytotoxicity.

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Huy Thuần

Email: nguyenhuythuan@dtu.edu.vn

1. Giới thiệu

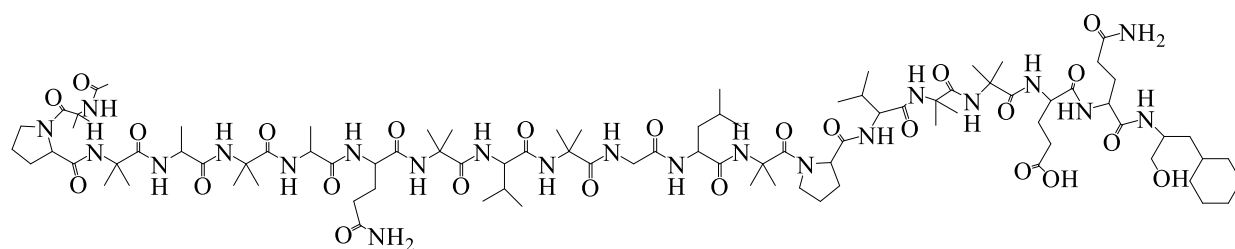
Chi *Trichoderma* bao gồm một số loài nấm sợi, thuộc lớp Sordariomycetes. Nhận diện loài thuộc chi nấm này dựa trên các đặc điểm cơ bản như: hình thái khuẩn lạc, sợi nấm và bào tử. Các loài *Trichoderma* có mặt phổ biến trong đất và môi trường có chất hữu cơ phân hủy, chủ yếu sinh sản vô tính thông qua việc tạo bào tử đính. *Trichoderma* phát triển tốt ở nhiệt độ 25 - 30°C và có thể chịu được pH từ 2,5 - 9,5, tùy thuộc vào loài. *Trichoderma* là nấm đối kháng, có khả năng ký sinh và tiêu diệt nhiều loại nấm gây bệnh thực vật thông qua việc tiết enzyme phân giải và chất kháng sinh. Chúng cạnh tranh dinh dưỡng và không gian sống với các vi sinh vật khác, đồng thời kích thích sự phát triển của cây trồng [1].

Các hợp chất thứ cấp từ *Trichoderma* có hoạt tính sinh học quan trọng. Đáng chú ý, hoạt chất peptaibol có khối lượng phân tử từ 500 - 2.200 Da, có chứa 5- 20 amino acid (oligo peptide) (Hình 1). Về mặt cấu trúc không gian ba chiều, peptaibol thường hình thành dạng xoắn α và nếp gấp β nên cho phép chúng có khả năng đi xuyên qua màng sinh chất của tế bào sinh vật khác từ đó tạo ra hàng loạt các hoạt tính sinh học quan trọng như kháng khuẩn, kháng nấm và gây độc

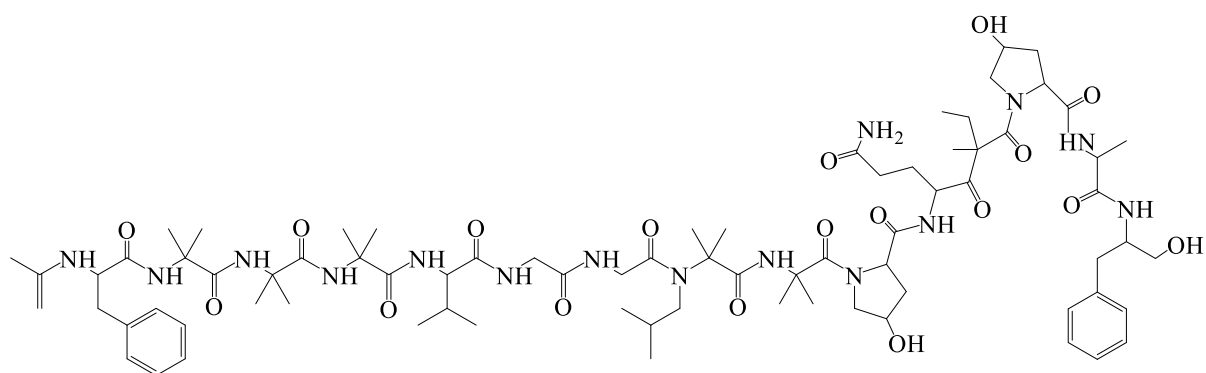
tế bào [2]. Peptaibol thể hiện tác dụng kháng lại nhiều loại vi sinh vật khác nhau, bao gồm vi khuẩn, nấm và thậm chí là virus. Trong đó, hoạt tính sinh học nổi bật nhất của peptaibol là khả năng kháng khuẩn mạnh mẽ. Hiệu quả kháng khuẩn này chủ yếu nhờ vào khả năng tương tác với màng sinh học, hình thành các kênh ion hoặc lỗ thủng trên màng, làm mất đi sự toàn vẹn của màng và dẫn đến ly giải tế bào [3].

Hơn nữa, peptaibol còn có hoạt tính gây độc tế bào đối với các dòng tế bào ung thư, khiến chúng trở thành ứng viên tiềm năng trong phát triển thuốc điều trị ung thư. Cơ chế hoạt động của peptaibol trong điều trị ung thư bao gồm việc làm gián đoạn màng tế bào, kích thích quá trình apoptosis (gây chết tế bào theo chương trình) và can thiệp vào các con đường tín hiệu tế bào [4, 5].

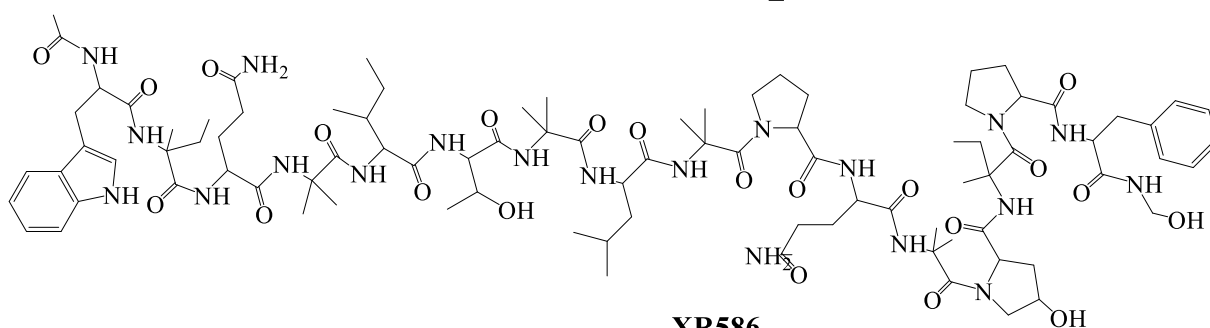
Peptaibol cũng cho thấy khả năng điều hòa miễn dịch và kháng virus. Một số peptaibol đã được chứng minh có thể kích hoạt các tế bào miễn dịch hoặc điều chỉnh các quá trình viêm, từ đó tăng cường phản ứng miễn dịch của cơ thể. Khả năng kháng virus của chúng được cho là do khả năng phá vỡ màng bọc của virus hoặc can thiệp vào quá trình tương tác giữa virus và tế bào chủ [6].



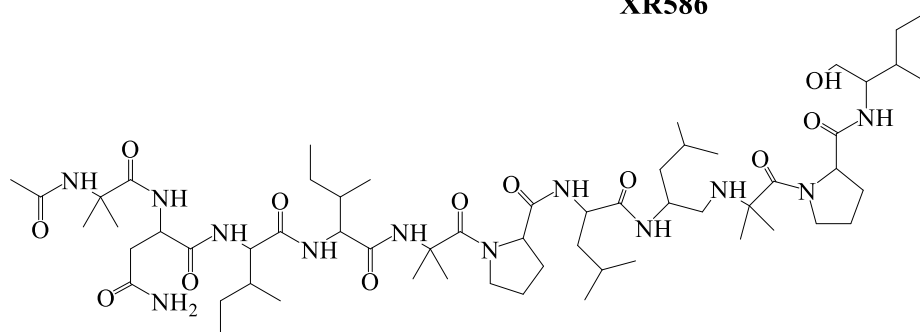
Alamethicin-F30



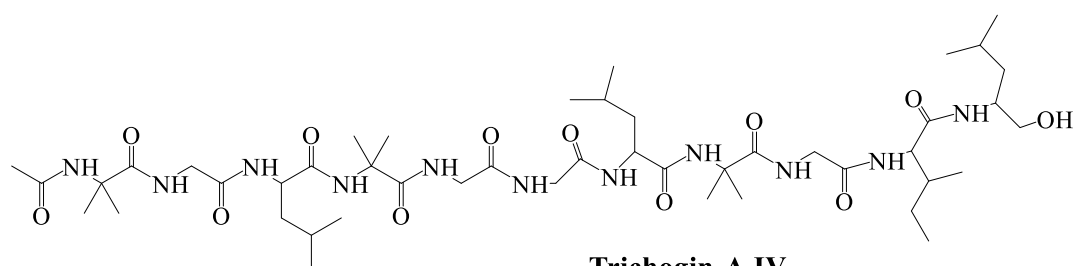
Emerimicin_IV



XR586



Trichorovin-TV-XIIa



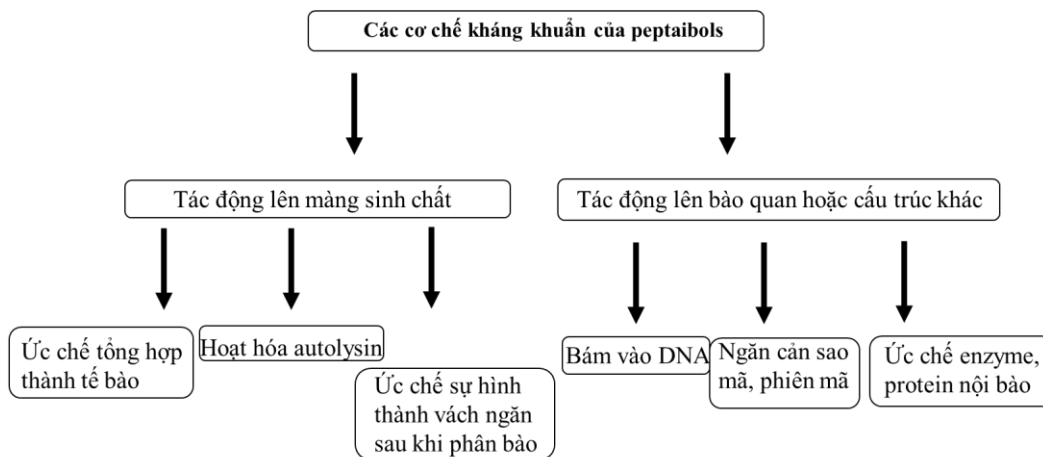
Trichogin A IV

Hình 1. Công thức cấu tạo của một số loại peptaibol từ chi *Trichoderma* [2]

2. Hoạt tính kháng khuẩn và kháng nấm

Peptaibol có hoạt tính kháng khuẩn và nấm gây bệnh phổ rộng trên nhiều giống cây trồng. Cơ chế tác động đa dạng và bao gồm một số loại dưới đây (Hình 2) [2]. Peptaibol từ chủng nấm *T. longibrachiatum* SMF2 có hoạt tính kháng lại vi khuẩn Gram âm *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*, tác nhân gây ra bệnh bạc lá lúa. Cụ thể,

từ chủng nấm này người ta đã phân lập được peptaibol trichokonins A. Thử nghiệm *in-vitro* cho thấy giá trị MIC của chất này đạt 54 µg/mL. Hoạt chất này gây phá hủy thành tế bào vi khuẩn và giải phóng nội chất như protein và acid nucleic. Phân tích kết quả xử lý bệnh bạc lá bằng chế phẩm trichokonins A nồng độ 27 µg/mL cho thấy mẫu được phun thuốc giảm tới 82,2% triệu chứng so với mẫu đối chứng [3].



Hình 2. Sơ đồ các kiểu ức chế kháng khuẩn của hoạt chất peptaibol [2]

Trong một nghiên cứu khác, nhóm của Pan và cộng sự [7] đã tìm thấy 13 loại peptaibol mới từ loài *Trichoderma* sp. và đều thể hiện hoạt tính kháng khuẩn. Cụ thể, người ta đã phân lập thành công 7 peptaibol có chứa 18 gốc amino acid có tên neoatroviridins E-K và 6 peptaibol mới có thành phần gồm 14 gốc amino acid, đặt tên harzianins NPDG J-O. Ngoài ra, các peptaibol đã được thử nghiệm hoạt tính ức chế *Staphylococcus aureus* 209P và có MIC đạt từ 8-32 µg/mL. Hơn nữa, harzianins NPDG K còn thể hiện hoạt tính ức chế trung bình trên nấm *Candida albicans* FIM709, với MIC đạt 16 µg/mL [7].

Chủng *T. harzianum* A đã được phân lập từ vùng rễ của cây argan ở miền nam Maroc. Dịch chiết nấm sau đó được sử dụng để ức chế vi khuẩn *Zymoseptoria tritici*, tác nhân gây đốm lá lúa mì. Bằng kỹ thuật phân tích HPLC-MS, 38 hoạt chất peptaibiotic đã được tìm thấy trong dịch chiết nấm thuộc về 09 nhóm: trichocryptin,

trichobrevin, trichocryptin, hypocompactin, hyporodictin, trichocompactin, alamethicine, trichoferin và trichokonin [8].

Chủng nấm *T. orientale* được phân lập từ bột biển (*Cymbaxinella damicornis*) ở vùng Địa Trung Hải. Dịch chiết thô thể hiện hoạt tính ức chế với vi khuẩn Gram âm, Gram dương và nấm *Candida albicans*. Tinh sạch phân đoạn kháng *C. albicans* bằng cách kết hợp hai phương pháp là sắc ký cột mở và sắc ký lỏng cao áp. Kết quả, người ta đã thu được peptaibol hyporientalin A (dẫn xuất của longibrachin-A-II) thể hiện hoạt tính kháng *C. albicans* mạnh với MIC từ 2,49-19,66 µM. Như vậy, chất này có tiềm năng sử dụng làm thuốc kháng nấm trong điều trị các bệnh liên quan *Candida* [9].

Đặc biệt, chủng nấm *T. asperellum* TR356 đã được thử nghiệm chống lại *Sclerotinia sclerotiorum*, là giống nấm gây ra bệnh thối thân hoặc nấm mốc trắng, ảnh hưởng đến nhiều bộ

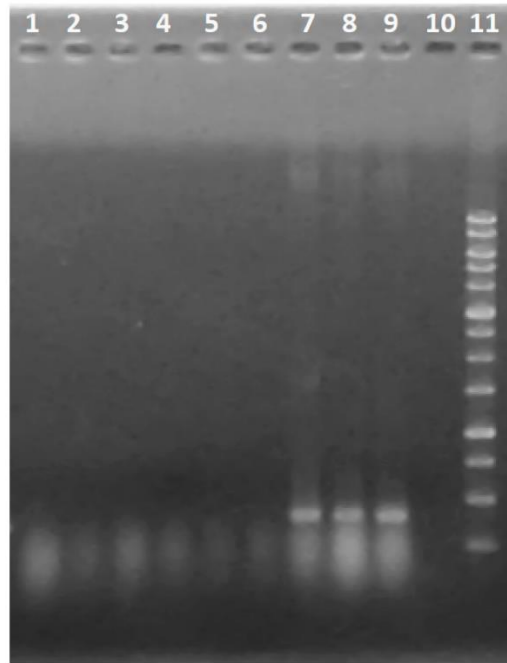
phần của cây như thân, lá, hoa và quả. Brito và cộng sự đã nuôi nấm *T. asperellum* trên môi trường TLE 0,3% glucose trong 5 ngày, tốc độ khuấy 120 rpm và không có ánh sáng. Tiếp theo, dịch chiết nuôi cấy được sử dụng để chiết tách peptaibol bằng các kỹ thuật HPLC và MALDI-TOF. Kết quả, người ta đã thu được hai nhóm hoạt chất peptaibol bao gồm asperelines (A và E) và trichotoxins (T5D2, T5E, T5F, T5G và 1717A) [10].

Trong một nghiên cứu khác, dịch chiết chứa peptaibol từ chủng *T. asperellum* đã được thử nghiệm ức chế nhiều loại nấm bao gồm *Colletotrichum gloeosporioides*, *Botrytis cinerea*, *Alternaria alternata* và *F. oxysporum*. Kết quả thu được tỷ lệ ức chế của dịch chiết lên chủng vi khuẩn kiểm nghiệm lần lượt là: 92,2, 74,2, 58,4 và 36,2 %. Ngoài ra, hoạt tính kháng nấm *A. alternata* cũng được thử nghiệm trên vật chủ khoai tây. Tỷ lệ mắc bệnh của khoai tây được xử lý bằng dịch chiết là 0 % trong khi mẫu khoai không được xử lý bị nhiễm tới 92,5 % (mẫu đối chứng) [1].

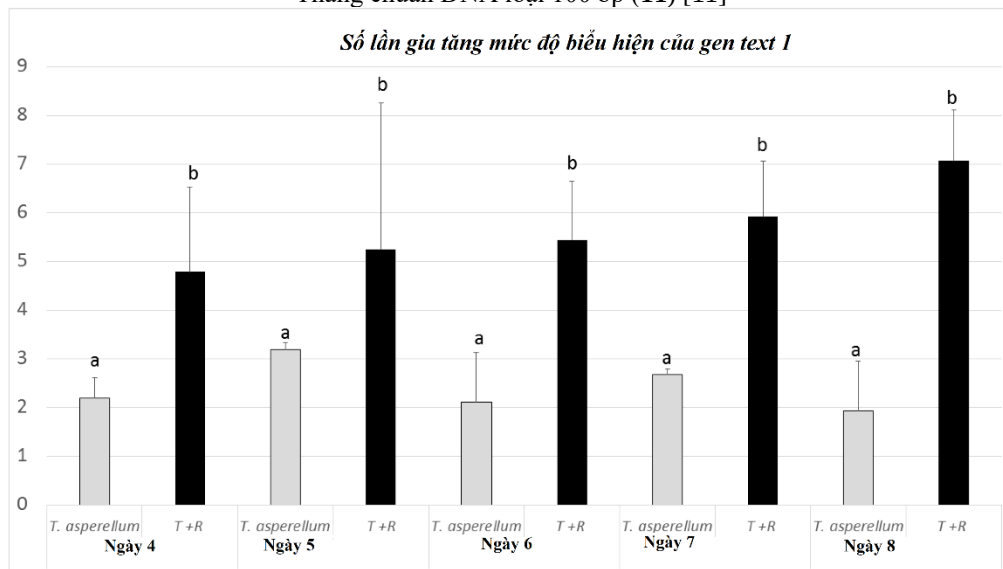
Vai trò như thuốc trừ sâu sinh học của *Trichoderma* đã được biết đến từ lâu nhưng mối quan hệ giữa 3 nhân tố *Trichoderma* – thực vật – tác nhân gây bệnh vẫn chưa được biết rõ. Do đó, các nhà nghiên cứu đã sử dụng peptaibol từ các loài *T. asperellum* và *T. longibrachiatum* nhằm xử lý các loài nấm gây bệnh như *Fusarium moniliforme*, *F. culmorum*, *F. graminearum*, *F. oxysporum*, *Alternaria solani* và *Rhizoctonia*

solani. Kết quả cho thấy sự gia tăng hàm lượng peptaibol tổng số được tạo ra trong quá trình tương tác, cũng như một số khác biệt về cấu hình peptaibol giữa các thí nghiệm và đối chứng. Cụ thể, thí nghiệm đồng nuôi cấy của nấm *Trichoderma* và nấm bệnh trên cùng một đĩa môi trường thạch đã được tiến hành. Sau đó, người ta đo tổng diện tích phát triển của *Trichoderma* cùng với vùng ức chế chủng nấm bệnh và chia cho diện tích của đĩa thạch nuôi, thu được giá trị chỉ số kiểm soát sinh học (biocontrol index, BCI) tính theo đơn vị phần trăm (%). Kết quả cho thấy, chủng *T. asperellum* IRAN 3062C có giá trị BCI trên các nấm bệnh *A. solani* và *R. solani* lần lượt là $96,05 \% \pm 3,8 \%$ và $92,16 \% \pm 6,94 \%$.

Đặc biệt, nghiên cứu trên phương diện sinh học phân tử đã đem lại các kết quả thú vị. Cụ thể, người ta đã sử dụng kỹ thuật PCR với cặp mồi thiết kế để nhân gen *text 1* (mã hóa cho enzyme peptaibol synthetase) và thu được kết quả là băng vạch từ các chủng nấm *Trichoderma* xuất hiện rất rõ nét (dương tính); trong khi các mẫu đối chứng là âm tính (Hình 3A). Tiếp theo, áp dụng kỹ thuật qRT-PCR nhằm phát hiện mức độ biểu hiện của gen *tex1* đã cho thấy sự gia tăng đáng kể trong tương tác *T. asperellum/R. solani* so với mẫu đối chứng (Hình 3B). Tóm lại, sự tương tác với mầm bệnh thực vật có ảnh hưởng lớn đến quá trình sản xuất peptaibol của các chủng *Trichoderma* được khảo sát [11].



Hình 3A. Kết quả khuếch đại gen *tex1* (186 bp) bằng PCR từ các chủng *Fusarium moniliforme* SZMC 11046 (1), *Fusarium culmorum* SZMC 6239J (2), *Fusarium graminearum* SZMC 6236J (3), FOSC SZMC 6237J (4), *Alternaria solani* SZMC 6241J (5), *Rhizoctonia solani* SZMC 21048 (6), *T. asperellum* IRAN 3062C (7), *T. asperellum* BS3-8 (8), *T. longibrachiatum* IRAN 3067C (9), và H₂O được sử dụng làm đối chứng âm (10). Thang chuẩn DNA loại 100 bp (11) [11]



Hình 3B. Phân tích qRT-PCR với gen *text 1*. Các giá trị ($2^{-\Delta\Delta CT}$) thể hiện các kết quả định lượng (tương đối) so với kết quả phiên mã của gen *tex1* ở các loài *T. asperellum* IRAN 3062C (T) và *T. asperellum* IRAN 3062C trong thí nghiệm xử lý *R. solani* (T + R) [11]

Trong một nghiên cứu khác về chủng nấm *T. longibrachiatum* có khả năng tổng hợp trichogin GA IV. 25 dẫn xuất của hoạt chất này đã được thử nghiệm với các vi khuẩn *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* (Xcc) gây bệnh thối đen (black rot) trên súp lơ. Kết quả cho thấy, dẫn xuất có tên 4r đã thể hiện hoạt tính mạnh nhất

với giá trị MIC và MBC từ 2-3 μ M. Tiếp theo, 4r đã được thử nghiệm trên các chủng vi khuẩn khác bao gồm: *Xanthomonas arboricola*, *Pseudomonas corrugata*, *Pseudomonas savastanoi* pv. *savastanoi*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Ralstonia solanacearum*, *Erwinia carotovora* subsp. *carotovora* (Gram âm) và

Bacillus subtilis (Gram dương). Thí nghiệm đã chứng minh 15 μM là ngưỡng nồng độ ức chế sinh trưởng tối thiểu của hầu hết các chủng, ngoại trừ *P. savastanoi* pv. *savastanoi* và *P. corrugata* [12].

3. Hoạt tính kháng tế bào ung thư

Longibrachiamide A được phân lập từ chủng *T. longibrachiatum* Rifai DMG-3-1-1, là loại peptaibol có 20 gốc amino acid. Cả 4 dẫn xuất của hợp chất này đều thể hiện hoạt tính mạnh trên các dòng tế bào BV2, A549 và MCF-7 cells. Ngoài ra, chúng cũng thể hiện hoạt tính ức chế trung bình các chủng vi khuẩn Gram dương bao gồm MRSA T144 (methicillin-resistant *S. aureus*) và VRE-10 [13]. Dịch chiết chứa peptaibol từ chủng *T. atroviridae* 01 đã được sử dụng đánh giá hoạt tính kháng khuẩn và kháng tế bào ung thư. Cụ thể, từ dịch chiết nấm này, người ta đã phân lập thành công peptaibol atroviridins, chứa 20 gốc amino acid. Tiếp theo, dịch chiết chứa atroviridins đã được thử nghiệm chống lại *S. aureus* kháng methicillin. Kết quả cho thấy chủng thí nghiệm có tốc độ sinh trưởng giảm xuống dưới 10% so với mẫu đối chứng. Dịch chiết peptaibol cũng được thử nghiệm trên tế bào ung thư vú (MCF-7), tế bào ung thư tử cung (HOC) và cả các dòng kháng đa thuốc của chúng. Như vậy, peptaibol có ảnh hưởng mạnh lên kích thước và mật độ vật chất của tế bào theo mô hình 3D [14]. Velutibol A, một loại peptaibol có chứa 14 gốc amino acid được phân lập từ *T. velutinum* phân bố ở dãy núi Himalaya. Độc tính tế bào của velutibol A đã được thử nghiệm trên các dòng tế bào ung thư HL-60 (bạch cầu dòng tủy ở người) với giá trị $\text{IC}_{50} = 4 - 23 \mu\text{M}$. Tương tự, nhóm nghiên cứu cũng tìm ra bốn dẫn xuất lipovelutibols A-D mới, gồm 6 nhóm amino acid có chứa leucinol ở đầu C và n-octanoyl ở đầu N. Các hoạt chất lipovelutibols B và D đã được thử nghiệm trên các dòng tế bào ung thư HL-60, LS180, MDA-MB-231 và A549 với giá trị IC_{50} lần lượt là 4, 7, 5 và 4 μM [15, 4].

4. Hoạt tính kích thích sinh trưởng thực vật

Các loài *Trichoderma* còn được biết đến với khả năng kích thích sinh trưởng thực vật và cải thiện khả năng chống lại các stress nên chúng được sử dụng để làm lớp màng phủ hạt giống cây trồng (plant seed coating). Để tìm hiểu cơ chế của hiện tượng này, người ta đã nghiên cứu hiệu quả của dịch chiết nấm đối với enzyme H-ATPase nằm định vị trên màng sinh chất. Enzyme này đặc biệt cần thiết để thực vật sinh trưởng và cũng là đích tác động của các loài vi sinh vật cộng sinh với thực vật. Các thành phần peptaibol có trong dịch chiết *T. harzianum* như trichorzin PA (tPA) II và tPA VI có vai trò hoạt hóa mạnh mẽ các H-ATPase. Ngoài ra, các peptaibol này cũng tích hợp vào trong màng sinh chất và hình thành vô số kênh dẫn truyền ion khiến cho màng bị hư hại, đó là hoạt tính kháng nấm bệnh. Tóm lại, hiện tượng cộng sinh của nấm và thực vật, đặc biệt có liên quan tới peptaibol, là một sự cân bằng phụ thuộc nồng độ, mà ở đó peptaibol không những tác động như một nhân tố điều khiển sinh học và còn có vai trò kích thích sinh trưởng thực vật [16].

Peptaibol từ *Trichoderma longibrachiatum* SZMC 1775, *T. longibrachiatum* f. *bissettii* SZMC 12546, *T. reesei* SZMC 22616, *T. reesei* SZMC 22614, *T. saturnisporum* SZMC 22606 và *T. effusum* SZMC 22611 đã được sử dụng trong nghiên cứu mối quan hệ cấu trúc – hoạt tính (structure-activity relationships (SARs)) giữa các hoạt tính sinh học và cấu trúc 3D của peptaibol. Ảnh hưởng của hỗn hợp peptaibol từ các chủng *Trichoderma* kháng lại chủng vi sinh vật cũng được kiểm nghiệm. Dịch peptaibol từ chủng *T. longibrachiatum* f. *bissettii* SZMC 12546 có giá trị nồng độ ức chế nhỏ nhất với các chủng vi khuẩn Gram dương bao gồm: *Micrococcus luteus* SZMC 0197, *B. cereus* SZMC 23292, *Clavibacter michiganensis* SZMC 0016 và *Rhodococcus fascians* SZMC 21247 lần lượt là 0,156, 0,156, 0,156 và 0,625

mg/mL. Ngoài ra, dịch chiết có chứa peptaibol cũng ức chế vi khuẩn Gram âm *Rhizobium radiobacter* với giá trị MIC = 1,25 mg/mL. Dựa trên các nghiên cứu động học phân tử, trình tự cấu trúc của các gốc amino acid trong các nhóm A và B chủ yếu là dạng cấu trúc có trình tự 'Gly-Leu-Aib-Pro' và 'Gly-Aib-Aib-Pro' [17].

5. Một số hoạt tính sinh học khác

Một số peptaibol có đặc tính gây tan máu (hemolytic), ví dụ xử lý alamethicin trên tế bào mast của chuột, bovine và tế bào lympho, hồng cầu chuột [16]. Peptaivirins A và B có hoạt tính ức chế mạnh với sự viêm nhiễm virus khảm thuốc lá trong thử nghiệm trên cây thuốc lá (Xanthi-nc). Hơn nữa, dịch chiết methanol của *T. harzianum* (có chứa peptaibol) có thể ức chế sự di động của tế bào tinh trùng lợn rừng trong điều kiện *in-vitro*, vốn có liên quan mật thiết với độc tính ở tế bào người [6, 18]. Một số peptaibol như trichocellins TCA-II và B-II, được phân lập từ *T. viride*, kích hoạt sự tiết catecholamine từ tế bào sắc tố tuyến thượng thận (adrenal chromaffin cells) thông qua kênh dẫn truyền Ca^{2+} . Các hoạt động này có mối liên hệ với đặc tính hình thành kênh dẫn truyền ion và cải biến màng của peptaibol [19].

Thuốc kháng sinh peptaibol trichorzin HA V đã được xác định là chất chủ vận thụ thể calcitonin (CT). Là một hormone peptide calcitonin, peptide này làm tăng nồng độ cAMP trong các tế bào biểu hiện nội sinh thụ thể calcitonin ở người. Nó cũng kích thích sự hình thành cAMP trong tế bào biểu hiện thụ thể CT người tái tổ hợp [20].

6. Kết luận

Peptaibol là một nhóm peptide có hoạt tính sinh học thú vị, được đặc trưng bởi hàm lượng cao các amino acid không thuộc protein, như α -aminoisobutyric acid (Aib), cùng với sự acetyl hóa ở đầu N và sự hiện diện của nhóm amino alcohol ở đầu C. Các peptide này chủ yếu được

tạo ra bởi nấm sợi, đặc biệt là các loài thuộc chi *Trichoderma*. Peptaibol có nhiều hoạt tính sinh học quan trọng như kháng khuẩn, gây độc tế bào, điều hòa miễn dịch và kháng virus. Nhờ vào các đặc điểm cấu trúc độc đáo và hoạt tính mạnh, chúng trở thành những hợp chất giá trị cho nhiều ứng dụng trong lĩnh vực sức khỏe và nông nghiệp.

Một số thuật ngữ viết tắt: MIC: minimum inhibitory concentration; HPLC: high pressure or high performance; MALDI-TOF MS: matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry; qRT-PCR: quantitative real-time polymerase chain reaction; IC₅₀: half-maximal inhibitory concentration.

Tài liệu tham khảo

- [1] Alfaro-Vargas, P., Bastos-Salas, A., Muñoz-Arrieta, R., Pereira-Reyes, R., Redondo-Solano, M., Fernández, J., Fernández, J., Mora-Villalobos, A., López-Gómez, J.P. (2022). "Peptaibol Production and Characterization from *Trichoderma asperellum* and their Action as Biofungicide". *Journal of Fungi*, 8(10), 1037.
- [2] Hou, X., Sun, R., Feng, Y., Zhang, R., Zhu, T., Che, Q., Zhang, G., Li, D. (2022). "Peptaibol: Diversity, bioactivity, and biosynthesis". *Engineering Microbiology*, 2(3), 100026.
- [3] Zhang, Y.Q., Zhang, S., Sun, M.L., Su, H.N., Li, H.Y., Zhang, Y.Z., Chen, X.L., Cao, H.Y., Song, X.Y. (2022). "Antibacterial activity of peptaibol from *Trichoderma longibrachiatum* SMF2 against gram-negative *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*, the causal agent of bacterial leaf blight on rice". *Frontiers in Microbiology*, 13, 1034779.
- [4] Singh, V.P., Pathania, A.S., Kushwaha, M., Singh, S., Sharma, V., Malik, F.A., Khan, I.A., Kumar, A., Singh, D., Vishwakarma, R.A. (2020). "14-Residue peptaibol velutibol A from *Trichoderma velutinum*: its structural and cytotoxic evaluation". *RSC Advances*, 10(52), 31233-31242.
- [5] Bessler, W.G., Ottenbreit, B., Irmscher, G., Jung, G. (1979). "Interaction of membrane modifying peptide antibiotics from *Trichoderma viride* with leukocytes". *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 87(1), 99-105.
- [6] Yun, B.S., Yoo, I.D., Kim, Y.H., Kim, Y.S., Lee, S.J., Kim, K.S., Yeo, W.H. (2000). "Peptaivirins A and B, two new antiviral peptaibol against TMV infection". *Tetrahedron Letters*, 41(9), 1429-1431.

- [7] Tang, P., Huang, D., Zheng, K.X., Hu, D., Dai, P., Li, C.H., Qin, S.Y., Chen, G.D., Yao, X.S., Gao, H. (2023). "Thirteen new peptaibol with antimicrobial activities from *Trichoderma* sp". *Chinese Journal of Natural Medicines*, 21(11), 868-880.
- [8] Barakat, I., Chtaina, N., El Kamli, T., Grappin, P., El Guilli, M., Ezzahiri, B. (2023). "Bioactivity of *Trichoderma harzianum* A peptaibol against *Zymoseptoria tritici* causal agent of septoria leaf blotch of wheat". *Journal of Plant Protection Research*, 59-67.
- [9] Touati, I., Ruiz, N., Thomas, O., Druzhinina, I. S., Atanasova, L., Tabbene, O., Elkahoui, S., Benzekri, R., Bouslama, L., Pouchus, Y.F., Limam, F. (2018). "Hyporientalin A, an anti-*Candida* peptaibol from a marine *Trichoderma orientale*". *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 34, 1-12.
- [10] Brito, J.P., Ramada, M.H., de Magalhães, M.T., Silva, L.P., Ulhoa, C.J. (2014). "Peptaibol from *Trichoderma asperellum* TR356 strain isolated from Brazilian soil". *Springer Plus*, 3, 1-10.
- [11] Tamandegani, R.P., Marik, T., Zafari, D., Balázs, D., Vágvyölygi, C., Szekeres, A., Kredics, L. (2020). "Changes in peptaibol production of *Trichoderma* species during in vitro antagonistic interactions with fungal plant pathogens". *Biomolecules*, 10(5), 730.
- [12] Caracciolo, R., Sella, L., De Zotti, M., Bolzonello, A., Armellini, M., Trainotti, L., Favaron, F., Tundo, S. (2023). "Efficacy of *Trichoderma longibrachiatum* Trichogin GA IV Peptaibol analogs against the Black Rot Pathogen *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* and other Phytopathogenic Bacteria". *Microorganisms*, 11(2), 480.
- [13] Zhang, S. H., Yue, X. L., Zhao, X., Tang, J., Yang, Y., Xu, R., Ma, H., Zhu, S.M., Luo, F.Y., Zhang, Q., Zhang, G.G., Li, C.W. (2022). "Longibrachiamide A, a 20-Residue Peptaibol Isolated from *Trichoderma longibrachiatum* Rifai DMG-3-1-1". *Chemistry & Biodiversity*, 19(6), e202200286.
- [14] Víglaš, J., Dobiasová, S., Viktorová, J., Ruml, T., Repiská, V., Olejníková, P., Gbelcová, H. (2021). "Peptaibol-containing extracts of *Trichoderma atroviride* and the fight against resistant microorganisms and cancer cells". *Molecules*, 26(19), 6025.
- [15] Singh, V.P., Yedukondalu, N., Sharma, V., Kushwaha, M., Sharma, R., Chaubey, A., Kumar, A., Singh, D., Vishwakarma, R.A. (2018). "Lipovelutibols A–D: cytotoxic lipopeptaibol from the Himalayan cold habitat fungus *Trichoderma velutinum*". *Journal of Natural Products*, 81(2), 219-226.
- [16] Bjørk, P. K., Johansen, N. T., Havshøi, N. W., Rasmussen, S. A., Ipsen, J. Ø., Isbrandt, T., Larsen, T.O., Fuglsang, A.T. (2023). "*Trichoderma harzianum* Peptaibol Stimulate Plant Plasma Membrane H⁺-ATPase Activity". *ACS Omega*, 8(38), 34928-34937.
- [17] Balázs, D., Marik, T., Szekeres, A., Vágvyölygi, C., Kredics, L., Tyagi, C. (2023). "Structure-activity correlations for peptaibol obtained from clade Longibrachiatum of *Trichoderma*: A combined experimental and computational approach". *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 21, 1860-1873.
- [18] Peltola, J., Ritieni, A., Mikkola, R., Grigoriev, P.A., Pócsfalvi, G., Andersson, M.A., Salkinoja-Salonen, M.S. (2004). "Biological effects of *Trichoderma harzianum* peptaibol on mammalian cells". *Applied and Environmental Microbiology*, 70(8), 4996-5004.
- [19] Wada, S. I., Iida, A., Asami, K., Tachikawa, E., Fujita, T. (1997). "Role of the Gln/Glu residues of trichocellins A-II/B-II in ion-channel formation in lipid membranes and catecholamine secretion from chromaffin cells". *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1325(2), 209-214.
- [20] Katayama, T., Miyagawa, K., Kodama, T., Oikawa, S. (2001). "Trichorzin HA V, a member of the peptaibol family, stimulates intracellular cAMP formation in cells expressing the calcitonin receptor". *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 24(12), 1420-1422.