

## CẤU TRÚC, SINH TỔNG HỢP VÀ HOẠT TÍNH SINH HỌC CỦA CÁC HỢP CHẤT CYCLOOLIGOMER DEPSIPEPTIDES TỪ NẤM

Nguyễn Thị Thùy Vân<sup>1,2</sup>, Nguyễn Đình Việt<sup>1</sup> và Dương Minh Lam<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>*Khoa Sinh học, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội*

<sup>2</sup>*Khoa Kỹ thuật Hình sự, Học viện Cảnh sát Nhân dân*

**Tóm tắt.** Cyclooligomer depsipeptides (CODs) là các peptolides mà trong cấu trúc mạch vòng của chúng có 2 hay nhiều liên kết ester được hình thành giữa amino acid với  $\alpha$ -hydroxy acid, các liên kết ester trong vòng được sắp xếp một cách xen kẽ, đều đặn tạo nên cấu trúc đối xứng. Các CODs được xếp chủ yếu vào bốn nhóm cyclotrapeptides, cyclohexadepsipeptides, cyclooctadepsipeptides và diketomorpholines được phân lập từ chi *Beauveria*, *Cordyceps*, *Isaria*, *Acremonium*, *Nigrospora*, *Peacilomyces*, *Verticillium*, *Fusarium*, *Aspergillus*... Quá trình sinh tổng hợp CODs diễn ra bên ngoài ribosome bởi các enzyme phức hợp chứa một hay nhiều protein lớn (NRPSs). Hiện có hai mô hình giả thuyết về sự hình thành các depsipeptide này. CODs từ nấm được ghi nhận có hoạt tính sinh học đa dạng, đặc biệt là khả năng diệt côn trùng, ức chế sự phát triển của tế bào ung thư và khả năng kháng các loại vi sinh vật. Vì vậy, CODs được coi là hoạt chất tự nhiên rất tiềm năng có ứng dụng trong y học và nông nghiệp. Bài báo này sẽ cung cấp thông tin tổng quan về đa dạng cấu trúc của CODs được phân lập từ nấm và các đặc tính sinh học đặc trưng của các chất này.

**Từ khóa:** Cyclooligomer depsipeptides, hoạt tính sinh học, nấm.

### 1. Mở đầu

Cyclooligomer depsipeptides (CODs) là peptid đặc biệt gồm 2, 3 hoặc 4 đơn phân. Trong đó mỗi đơn phân được cấu tạo bởi ít nhất một phân tử axit 2-hydroxycarboxylic và một 2-amino acid. CODs được sinh tổng hợp bên ngoài ribosome nhờ hệ enzymes phức hợp (*nonribosomal peptide synthetases* - NRPSs) [1]. CODs là hoạt chất tự nhiên được tìm thấy ở vi khuẩn, nấm, thực vật, tảo, hải miên, và một số loại sinh vật biển khác [2].

Trong các nhóm CODs thì CODs từ nấm là một nhóm chiếm tỉ lệ lớn nhất và thể hiện nhiều đặc điểm quý [3]. Cyclooligomer depsipeptides từ nấm kí sinh côn trùng có phổ hoạt tính sinh học rộng, bao gồm khả năng gây độc thực vật, gây độc tế bào, kháng vi rút, diệt côn trùng, chống sốt rét, chống khối u, ức chế hoạt động của một số loại enzymes cũng như là hạn chế sự hình thành các amyloid ở bệnh Alzheimer [4]. Đặc biệt trong các nghiên cứu gần đây cho thấy CODs từ nấm kí sinh côn trùng ức chế sự phát triển của một số dòng ung thư khác nhau và rất có tiềm năng trong phòng chống ung thư ở người [3]. Hiện nay, các hoạt chất CODs từ nấm được coi là nguồn nguyên liệu tự nhiên tiềm năng mới nhằm ứng dụng trong y dược.

Trên thế giới việc nghiên cứu CODs cũng như các ứng dụng của CODs bắt đầu từ nghiên cứu về tách chiết enniatin A từ nấm *Fusarium orthocera* var. *enniatinum*. Tiếp theo là các nghiên

---

Ngày nhận bài: 10/3/2021. Ngày sửa bài: 22/3/2021. Ngày nhận đăng: 29/3/2021.

Tác giả liên hệ: Dương Minh Lam. Địa chỉ e-mail: [duong.minhnam@gmail.com](mailto:duong.minhnam@gmail.com)

cứu về sinh tổng hợp cyclodepsipeptides D- D-, L-L-, and D-L- Cyclo-di- ( $\beta$ -seryloxy- propionyl) hay nghiên cứu về cấu trúc và cơ chế của beauvericin từ nấm... [5]. Trải qua hơn 50 năm, CODs nói chung và CODs từ nấm kí sinh côn trùng vẫn đang thu hút được sự chú ý của rất nhiều nhà khoa học trên thế giới. Ở Việt Nam đã có một số công trình nghiên cứu về nấm kí sinh côn trùng và ứng dụng của chúng đã được công bố. Các nghiên cứu tập trung chủ yếu vào đa dạng nấm kí sinh côn trùng hoặc sử dụng sinh khối nấm để sản xuất các chế phẩm ứng dụng làm thuốc trừ sâu, tiêu biểu như nghiên cứu của các tác giả Nguyễn Thị Lộc (2006), Phạm Thị Thùy (2010), Phạm Văn Nhạ (2013) [6-8]. Trong bài báo này, cấu trúc hóa học, phân loại, quá trình sinh tổng hợp và các hoạt tính sinh học của các CODs từ nấm được cập nhật và hệ thống hóa nhằm cung cấp những hiểu biết về nhóm hoạt chất tự nhiên này.

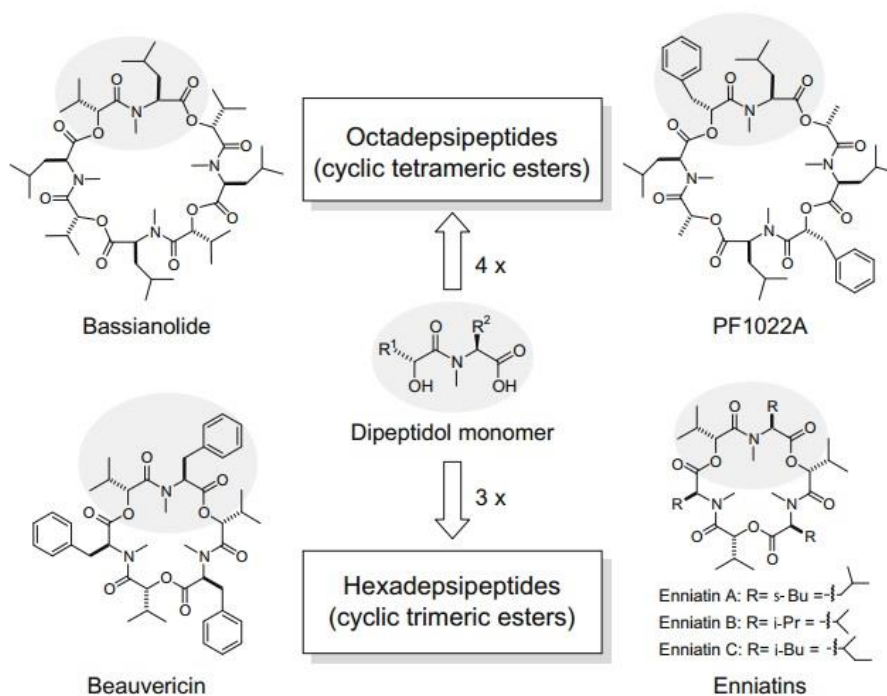
## 2. Nội dung nghiên cứu

### 2.1. Cấu trúc và phân loại CODs từ nấm

#### 2.1.1. Đơn phân cấu trúc nên CODs

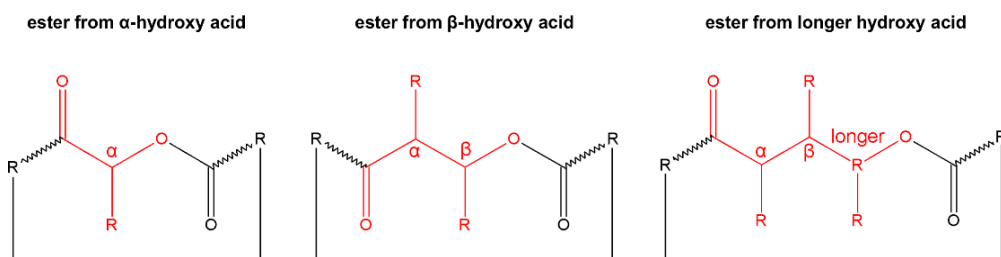
Thuật ngữ “cyclooligomer depsipeptides” còn được gọi là “cyclooligomeric depsipeptides” lần đầu tiên được giới thiệu trong các tài liệu khoa học vào năm 2008 [9], mặc dù các nghiên cứu về các hợp chất này có từ rất sớm. CODs là các peptide ngoài ribosome đặc biệt thuộc các nhóm hợp chất peptolides mạch vòng. Đây là những peptide có phổ hoạt tính sinh học rộng được sản sinh từ các vi sinh vật thông qua con đường sinh tổng hợp peptide ngoài ribosome bởi các enzyme phức hợp chứa một hay nhiều protein lớn [4].

Trong cấu trúc vòng của CODs, mỗi vòng là các amino acid và các hydroxy-acid liên kết với nhau bằng các liên kết amide và liên kết ester [10]. CODs thường được cấu tạo từ 2, 3 hoặc 4 đơn phân để tạo thành các depsipeptides đến các tricadepsipeptides. Trong đó mỗi đơn phân được cấu tạo bởi ít nhất một phân tử axit 2-hydroxycarboxylic và một phân tử amino acid [4] (Hình 1).



Hình 1. Cấu trúc một số loại cyclooligomer depsipeptides [10]

Theo khóa phân loại của Taevernier và cộng sự, các peptolides vòng khác nhau bởi loại ester hay sự hình thành liên kết ester giữa nhóm carboxyl C-terminus và nhóm hydroxy-acid cụ thể ( $\alpha$ -hydroxy acid,  $\beta$ -hydroxy acid hoặc hydroxy-acid chuỗi dài) và số lượng liên kết ester trong cấu trúc vòng. Các CODs như bassianolide, beauvericin, enniatin và PF1022A được nhóm lại vào cùng một lớp (mã lớp 121) sau 3 lần phân tách [11] (Hình 2). Theo đó CODs bao gồm các peptolides mà trong cấu trúc mạch vòng của chúng có 2 hay nhiều liên kết ester được hình thành giữa nhóm carboxyl với nhóm  $\alpha$ -hydroxy acid, các liên kết ester trong vòng được sắp xếp một cách xen kẽ, đều đặn tạo nên cấu trúc đối xứng [4].

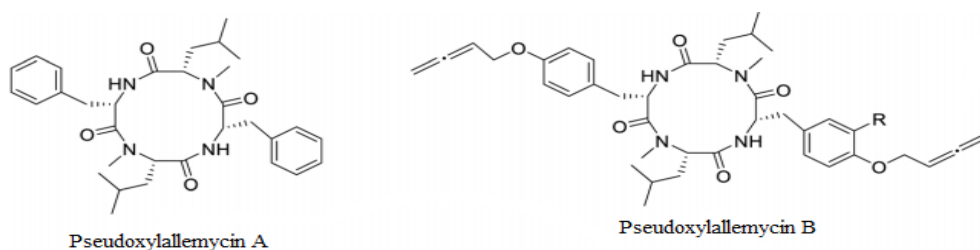


**Hình 2. Cấu trúc chung của các liên kết ester giữa nhóm carboxyl C-terminus  $\alpha$ -hydroxy acid,  $\beta$ -hydroxy acid và hydroxy- acid chuỗi dài [11]**

### 2.1.2. Các dạng CODs từ nấm

Hiện nay các CODs từ nấm được tìm thấy rất đa dạng và phong phú. Dựa vào số lượng các amino acid và các hydroxy-acid trong hợp chất có thể chia CODs từ nấm thành 4 loại chính bao gồm cyclotetrapeptides, cyclohexadepsipeptides, cyclooctadepsipeptides và diketomorpholines [4].

Cyclotetrapeptides bao gồm 6 hợp chất CODs là pseudoxylallemycin (A-F) được phân lập từ chi nấm *Pseudoxylaria* [12]. Pseudoxylallemycin (A-F) là các peptide mạch vòng có kích thước trung bình chứa các amino acid thơm, kỵ nước được xếp xen kẽ với các nhóm N-methyl. Ví dụ như Pseudoxylallemycin A là một dimer mạch vòng của monomer N-methyl-L-leucine-L-phenylalanine. Pseudoxylallemycin B là dimer mạch vòng của monomer N-methyl-L-leucine-4-(buta-2,3-dienyloxy)-L-phenylalanine. Riêng Pseudoxylallemycin B, C, D còn sở hữu một gốc allenyl hiếm gặp [12]. Trong đó pseudoxylallemycin C là hợp chất cyclotetrapeptides đầu tiên được tổng hợp nhân tạo trong phòng thí nghiệm [13].



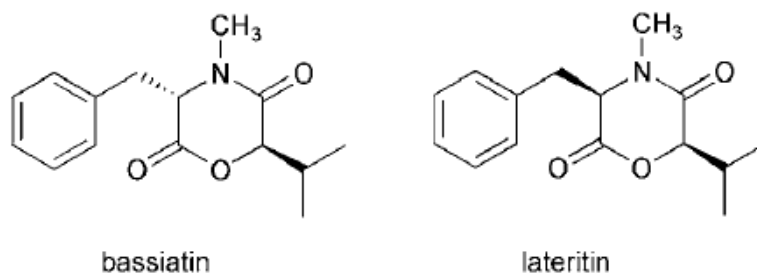
**Hình 3. Cấu trúc Pseudoxylallemycin [12]**

Cyclohexadepsipeptides là nhóm CODs lớn nhất, được tìm thấy phổ biến ở các chi nấm *Acremonium*, *Aspergillus*, *Beauveria*, *Cordyceps*, *Fusarium*, *Isaria*, *Nigrospora*, *Peacilomyces*, và *Verticillium* [3]. Các CODs chính thuộc nhóm cyclohexadepsipeptides bao gồm beauvericins, beauvericin (A, B, C, D, F, J, G1, G2, G3, H1, H2, H3), allobeauvericin (A, B, C), enniatins (A, A1, A2, B1, B2, B3, B4, C, E1, E2, F, G, H, I, J1, J2, J3, K1, L, M1, M2, MK1688, N, O1, O2, O3, P1, P2, Q, R, S, T, U, V), hirsutellide A, cardinalisamide (A, B, C), cordycecin A,

verticilide B1... [3]. Beauvericin là một trimer mạch vòng của dipeptidol. Trong đó mỗi dipeptidol được hình thành từ (2R)-2-hydroxy-3-methylbutanoic acid (D-hydroxyisovaleric acid, D-Hiv) và N-methyl-L-phenylalanine (N-Me-Phe). Enniatin có cấu trúc trimeric tương tự như beauvericin. Tuy nhiên, các gốc N-Me-Phe thơm đặc trưng trong các đơn phân beauvericin dipeptidol được thay thế bằng aliphatic NMe-Ile (enniatin A), N-Me-Val (enniatin B) hoặc N-Me-Leu (enniatin C) [5] (Hình 1). Khác với beauvericin và enniatin, hirsutellide A là một dimer mạch vòng của tripeptidolmonomer D-2-hydroxy-3-phenylpropanoic acid-L-allo-isoleucine-N-methylglycine [14].

Cyclooctadepsipeptides bao gồm các CODs mà bên trong cấu trúc có chứa 8 amino acid và hydroxy-acid. Tiêu biểu như các bassianolide được phân lập từ nấm *Beauveria bassiana*, *Verticillium lecanii* hay một số loài thuộc chi *Xylaria*. Vòng macrolactone trong cấu trúc của bassianolide được hình thành dưới dạng tetramer của dipeptidol monomer D-Hiv-N-Me-Leu. Các monomer của bassianolide tương tự với monomer của cyclohexadepsipeptides enniatin C [10]. Một nhóm các cyclooctadepsipeptide phổ biến khác là PF1022 (A, B, C, D, E, F, G, H). Cấu trúc của PF1022 được cấu tạo từ hydroxycarboxylic acid D-Lac hoặc D-PheLac và amino acid N-Me-Leu liên kết với nhau hình thành lên các dipeptidol. Trong quá trình sinh tổng hợp PF1022, từ các dipeptidol trải qua quá trình cyclotetramer hóa hình thành nên các tetradepsipeptides. Mỗi PF1022 bao gồm 2 tetradepsipeptides sắp xếp đối xứng nhau (Hình 1). Trong tự nhiên PF1022 được ghi nhận tìm thấy ở chi nấm *Rosellinia* [15, 16]. Ngoài ra, các cyclooctadepsipeptide điển hình khác như verticilide (A1, A2, A3) [17, 18].

Diketomorpholines là các CODs mà trong cấu trúc chỉ gồm một monomer duy nhất. Điển hình như bassiatin và lateritin - diketomorpholines được tìm thấy ở một số chi nấm *Beauveria*, *Cordyceps*, *Fusarium*, *Gibberella* hay *Isaria* [4]. Bassiatin và lateritin là hai cấu trúc diketomorpholines với nhau, được cấu tạo từ (2R)-2-hydroxy-3-methylbutanoic acid (D-hydroxyisovaleric acid, D-Hiv) và N-methyl-L-phenylalanine (N-Me-Phe) tương tự như monomer trong cấu trúc của beauvericin [19, 20] (Hình 4).



**Hình 4. Cấu trúc của bassiatin và lateritin, 02 diketomorpholines điển hình [4]**

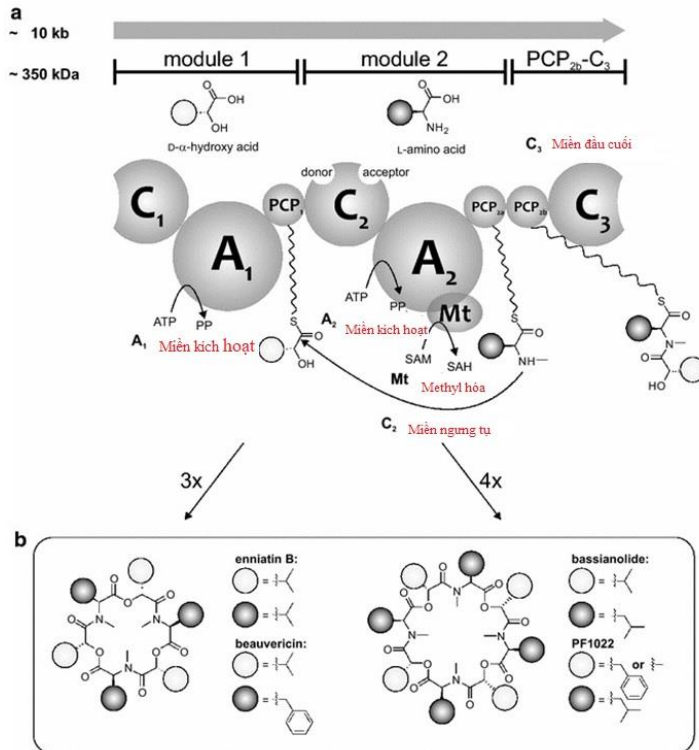
Có thể thấy các CODs từ nấm tương đối đa dạng và phong phú, phổ biến hơn rất nhiều so với ở vi khuẩn. Hiện chỉ một số rất ít CODs được tìm thấy ở vi khuẩn. Điển hình như gramicidin S sinh tổng hợp từ vi khuẩn *Bacillus brevis*. Gramicidin có cấu trúc đối xứng, được hình thành từ hai pentapeptide giống hệt nhau (-Val-Orn-Leu-D-Phe-Pro-) [21].

## 2.2. Sinh tổng hợp CODs

Các enzyme ngoài ribosome chứa một hay nhiều protein lớn (các mô đun) tham gia vào quá trình tổng hợp CODs được biết đến là enniatin synthetase (ESyn), beauvericin synthetase (BeauvSyn), bassianolide synthetase (BassSyn) và PF1022 synthetase (PFSyn) [2]. Mỗi modun bao gồm một miền C (Condensation - Miền ngưng tụ), một miền A (Adenylation - Miền kích hoạt amino acid phụ thuộc ATP bằng cách adenylation hóa acid cacboxylic tạo thành aminoacyl adenylate)

và miền PCP (*Peptidyl carrier protein* - Miền vận chuyên peptidyl). Ngoài ra modul 2 sẽ liên kết với một miền đầu cuối có tên là PCP2b-C3 (Hình 5) [22].

Tại modul 1, một D-hydroxycarboxylic acid được kích hoạt tại miền A1 và liên kết cộng hóa trị với miền PCP1. Các L-amino acid được kích hoạt miền A của modul thứ 2 (A2), được liên kết với miền PCP2a liên kế và bị methyl hóa tại miền Mt (*Methylation* - Methyl hóa). Các D-hydroxycarboxylic acid và L-amino acid sau khi được kích hoạt bởi modul 1 và modul 2 sẽ bắt cặp với nhau cho đến khi tạo thành các hexa- hoặc octapeptidol (gọi là sự kéo dài chuỗi hình thành các depsipeptide) [22].



**Hình 5. Cấu trúc các mô đun và con đường sinh tổng hợp CODs [22]**

Có hai mô hình khác nhau đã được đề xuất về sự kéo dài chuỗi hình thành các depsipeptide. *Thứ nhất* là mô hình ‘parallel’. Trong mô hình này, chuỗi depsipeptide được hình thành bằng cách thêm một dipeptidol bao gồm một hydroxycarboxylic acid đã được nối với một amino acid bị methyl hóa trong miền C2. Miền PCP2a hoặc miền PCP2b hoạt động như một “vị trí chờ” cho đến khi dipeptidol tiếp theo được hình thành. Sau đó, sự hình thành liên kết ester và cấu trúc vòng sẽ được diễn ra ở miền C3 [22]. *Thứ hai* là mô hình thẳng (linear) hoặc vòng (looping). Trong mô hình này, quá trình ngưng tụ của D-hydroxycarboxylic acid diễn ra tại miền PCP1. Sau đó sự kéo dài của các dipeptidol được chuyển qua các miền PCP1 và PCP 2a/b. Sự hình thành liên kết peptide được xúc tác trong miền C2 còn miền C3 xúc tác cho sự hình thành liên kết ester và tạo nên cấu trúc vòng. Tuy nhiên trong mô hình này, vai trò của hai miền PCP2a/b vẫn chưa rõ ràng, vì chỉ cần một trong hai miền đã đủ để sinh tổng hợp sản phẩm cuối cùng. Đã có giả thuyết cho rằng miền C1 không có chức năng xúc tác trực tiếp vì khi các enzyme bị cắt ngắn thiếu miền C1 vẫn có thể hoạt động bình thường. Do đó, miền C1 có thể đóng vai trò trong việc ổn định hoặc hỗ trợ quá trình xúc tác [23]. Cho đến nay, cơ chế sinh tổng hợp các CODs chưa được hiểu biết đầy đủ. Cơ chế hình thành các CODs có phân tử 6 hoặc 8 đơn phân vẫn chưa rõ ràng, cần tiếp tục nghiên cứu.

### 2.3. Hoạt tính và tiềm năng ứng dụng

CODs là nhóm hợp chất có phổ hoạt tính sinh học rộng. Trong đó, đáng chú ý là khả năng diệt côn trùng, khả năng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư và khả năng kháng vi sinh vật.

#### 2.3.1. Diệt côn trùng

Tính kháng côn trùng của CODs được phát hiện lần đầu tiên bởi Hamil và cộng sự [24]. Hoạt chất beauvericin từ nấm *Beauveria bassiana* có hoạt tính diệt côn trùng mạnh đối với phổ rộng các loại côn trùng gây hại như *Artimia salina*, *Calliphora erythrocephala*, *Aedes aegypti*, *Lygus* spp., *Spodoptera frugiperda* và *Schizaphis graminum* [25]. Một số các CODs khác cũng được ghi nhận là có hoạt tính kháng côn trùng như enniatin A từ nấm *Fusarium tricinctum* [26], bassianolide phân lập từ nấm *Beauveria bassiana* và *Verticillium lecanii* [27].

#### 2.3.2. Ức chế sự phát triển của tế bào ung thư

Các hoạt chất CODs có khả năng ức chế của đa dạng các dòng tế bào ung thư khác nhau. Tiêu biểu như beauvericin, beauvericin (A, E, J) có khả năng ức chế ung thư nguyên bào sợi ở khỉ xanh châu Phi Vero, tế bào ung thư hạch bạch huyết đơn nhân ở người U-937, ung thư vú ở người BC-1, MCF-7, ung thư thần kinh trung ương ở người SF-268, ung thư biểu mô tế bào ở người KB, tế bào ung thư bạch cầu ở người CCRF-CEM, ung thư phổi ở người (NSCLC) A549, NCI-H460, ung thư biểu mô tuyến tụy ở người MIA Pa Ca-2, bệnh bạch cầu tán huyết ở người HL60, ung thư gan, u nguyên bào võng mạc ở người Y79... [25]. Enniatin (A, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B, B<sub>1</sub>, G, J<sub>3</sub>) phân lập từ các nấm thuộc chi *Fusarium*, *Halosarpheia* có thể kháng dòng tế bào ung thư gan Hep-G2 và dòng tế bào ung thư đại trực tràng HT-29 [3, 5]. Bassianolide phân lập từ nấm *Beauveria bassiana* và *Verticillium lecanii* được ghi nhận có khả năng ức chế sự phát triển của khối u, chống tế bào ung thư phổi. Bassiatin và lateritin thể hiện hoạt tính kháng tế bào ung thư mạnh khi thử nghiệm trên 6 dòng tế bào ung thư (ung thư tuyến tụy BXPC-3; ung thư vú MCF-7, CNS SF268; ung thư phổi NSC H460; ung thư trực tràng KM20L2; và ung thư tuyến tiền liệt DU-145) [27]. Các kết quả nghiên cứu trên thế giới cho thấy CODs có phổ ức chế các dòng tế bào ung thư rộng trên dưới 14 loại tế bào ung thư khác nhau, đáng là đối tượng hợp chất tự nhiên để cho các nhà khoa học tiếp tục quan tâm nghiên cứu.

#### 2.3.3. Kháng vi sinh vật

Bên cạnh khả năng diệt côn trùng và khả năng ức chế các dòng tế bào ung thư, các hoạt chất CODs từ nấm còn có khả năng kháng khuẩn, kháng nấm và kháng virus. Một số chất CODs như beauvericin, enniatin J<sub>1</sub>, J<sub>3</sub> có khả năng kháng khuẩn mạnh, phổ rộng vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm gây bệnh cho con người, động vật và thực vật như *Bacillus* spp., *Bifidobacterium adolescentis*, *Eubacterium bifforme*, *Peptostreptococcus* spp., *Paenibacillus* spp., *Clostridium perfringens*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas lachrymans* *Xanthomonas vesicatoria*, *Escherichia coli* CECT 4782, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica*, *Shigella dysenteriae*, *Yersinia enterocolitica* và một số loại vi khuẩn lactic [3, 5, 25]. Khác với các loại hợp chất kháng sinh thường gặp, CODs không ngăn chặn quá trình sinh tổng hợp peptidoglycan mà tấn công hệ thống enzyme của vi khuẩn. Chính vì thế hiện nay các hoạt chất CODs được coi là tác nhân kháng khuẩn tiềm năng, có thể được sử dụng trong giải quyết vấn đề vi khuẩn kháng thuốc gây bệnh ở người và thực vật [25].

Là các hoạt chất được sinh tổng hợp từ nấm nên hoạt tính chống nấm của CODs tương đối hạn chế. Tuy nhiên cũng có nghiên cứu chứng minh hoạt tính chống nấm của một số CODs. Theo Ponhanka và cs, các enniatin B, B<sub>1</sub>, D, J<sub>1</sub>, J<sub>3</sub> có khả năng ức chế sự hình thành bào tử của nấm *Botrytis cinerea* [28]. Hỗn hợp giữa beauvericin và ketoconazole có thể chống nấm *Candida*

*parapsilosis* một cách hiệu quả trong khi các chất đơn lẻ không có hoạt tính [29, 30]. Hỗn hợp giữa ba chất enniatin A, B, C thể hiện hoạt tính kháng nấm *Candida albicans* [29].

Theo nghiên cứu của tác giả Cha- Gyn Shin và cs, beauvericin là chất ức chế HIV-1 integrase hiệu quả nhất trong các hexadepsipeptide được nghiên cứu. Enniatin có hoạt tính tương đối yếu mặc dù có cấu trúc tương tự [30]. Virus là một trong những yếu tố gây bệnh cho người, động vật và thực vật mà đến nay vẫn làm khó các nhà khoa học. Việc tìm kiếm các hoạt chất có khả năng kháng virus ở liều lượng không gây độc cho cơ thể chủ vẫn luôn được các nhà khoa học quan tâm. Các kết quả nghiên cứu gần đây cho thấy CODs là nhóm chất tiềm năng, cần được tiếp tục nghiên cứu về tác dụng lâm sàng tiềm năng và hoạt tính chống lại các loại virus nguy hiểm khác như HBV, SARS, H1N1, AIV và Corona virus.

Ngoài khả năng diệt côn trùng, khả năng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư và khả năng kháng vi sinh vật, một số CODs còn được xác định thể hiện nhiều hoạt tính sinh học khác như enniatin (M1, M2, N, O<sub>1</sub>) chống kí sinh trùng sốt rét; beauvericin (F, G, H) chống dị ứng; PF1022 (A, B, C, E, F, G, H) chống giun sán; enniatin D, verticilide (A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>) ức chế sự hoạt động của enzyme cholesterol acyltransferase (ACAT) từ đó hạn chế sự hình thành các amyloid ở người bệnh Alzheimer,...[3, 4]. Các kết quả nghiên cứu cho thấy CODs là nhóm các hợp chất có phổ hoạt tính sinh học rộng, có nhiều tiềm năng trong điều trị chống lại các căn bệnh do nhiễm virus hoặc vi khuẩn cũng như các loại bệnh ung thư. Nghiên cứu này góp phần chứng tỏ cần đẩy mạnh các nghiên cứu về nấm học ở Việt Nam, đặc biệt là nhóm nấm côn trùng đang được quan tâm [31].

### 3. Kết luận

Nấm là các sinh vật nhân thực thuộc giới nấm, đa dạng với hơn 1,5 triệu loài ước tính và hơn 150 nghìn loài đã được phát hiện và miêu tả. Sự đa dạng của nhóm sinh vật này kéo theo sự đa dạng các hoạt chất của chúng, CODs từ nấm là nhóm hoạt chất thiên nhiên có mức độ đa dạng cao về cấu trúc cũng như hoạt tính sinh học. Các nghiên cứu sâu về hoạt tính cho thấy khả năng diệt côn trùng, khả năng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư và khả năng kháng vi sinh vật rất tiềm năng của các hợp chất CODs, cũng như tính khả thi của việc ứng dụng các hoạt chất này trong y học và nông nghiệp. Hiện nay, nhu cầu sử dụng CODs cho việc nghiên cứu và ứng dụng lâm sàng trong điều trị bệnh trên thế giới ngày càng cao đã chỉ ra rằng cần phải đẩy mạnh nghiên cứu về CODs, sinh tổng hợp CODs, hoạt tính cũng như ứng dụng CODs ở nước ta.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Michael A Fischbach và Christopher T Walsh, 2006. Assembly-line enzymology for polyketide and nonribosomal peptide antibiotics: logic, machinery, and mechanisms. *Chemical reviews*, 106(8), pp. 3468-3496.
- [2] Sivatharushan Sivanathan và Jürgen Scherckenbeck, 2014. Cyclodepsipeptides: A rich source of biologically active compounds for drug research. *Molecules*, 19(8), pp. 12368-12420.
- [3] Xiaohan Wang, Xiao Gong, Peng Li, Daowan Lai và Ligang Zhou, 2018. Structural diversity and biological activities of cyclic depsipeptides from fungi. *Molecules*, 23(1), pp. 169.

- [4] Roderich Süßmuth, Jane Müller, Hans Von Döhren và István Molnár, 2011. Fungal cyclooligomer depsipeptides: from classical biochemistry to combinatorial biosynthesis. *Natural product reports*, 28(1), pp. 99-124.
- [5] Hamza Olleik, Cendrine Nicoletti, Mickael Lafond, Elise Courvoisier-Dezord, Peiwen Xue, Akram Hijazi, Elias Baydoun, Josette Perrier và Marc Maresca, 2019. Comparative Structure-Activity Analysis of the Antimicrobial Activity, Cytotoxicity, and Mechanism of Action of the Fungal Cyclohexadepsipeptides Enniatins and Beauvericin. *Toxins*, 11(9), pp. 514.
- [6] Nguyễn Thị Lộc, 2006. *Hoàn thiện quy trình công nghệ sản xuất hai chế phẩm trừ sâu sinh học Ometar và Biovip*. Dự án sản xuất thử nghiệm độc lập cấp Nhà nước, Bộ Khoa học và Công nghệ.
- [7] Phạm Thị Thùy, 2010. *Nghiên cứu phát triển các nguồn nấm côn trùng Beauveria, Metarhizium để ứng dụng phòng trừ sâu hại cây trồng, cây rừng, và phát triển nguồn nấm Cordyceps sp. làm thực phẩm chức năng cho con người*. Nhiệm vụ hợp tác KHCN theo Nghị định thư giữa Việt Nam và Trung Quốc, Bộ Nông nghiệp và Phát triển Nông thôn.
- [8] Phạm Văn Nhạ, 2013. *Nghiên cứu sử dụng nấm Metarhizium anisopliae và nấm Beauveria bassiana phòng chống rệp sáp hại cà phê tại Tây Nguyên*. Luận án Tiến sĩ, Trường Đại học Nông nghiệp Hà Nội.
- [9] Yuquan Xu, Rousel Orozco, EM Kithsiri Wijeratne, AA Leslie Gunatilaka, S Patricia Stock và István Molnár, 2008. Biosynthesis of the cyclooligomer depsipeptide beauvericin, a virulence factor of the entomopathogenic fungus *Beauveria bassiana*. *Chemistry & Biology*, 15(9), pp. 898-907.
- [10] Yuquan Xu, Rousel Orozco, EM Kithsiri Wijeratne, Patricia Espinosa-Artiles, AA Leslie Gunatilaka, S Patricia Stock và István Molnár, 2009. Biosynthesis of the cyclooligomer depsipeptide bassianolide, an insecticidal virulence factor of *Beauveria bassiana*. *Fungal Genetics and Biology*, 46(5), pp. 353-364.
- [11] Lien Taevernier, Evelien Wynendaele, Bert Gevaert và Bart De Spiegeleer, 2017. Chemical classification of cyclic depsipeptides. *Current Protein and Peptide Science*, 18(5), pp. 425-452.
- [12] Huijuan Guo, Nina B Kreuzenbeck, Saria Otani, Maria Garcia-Altare, Hans-Martin Dahse, Christiane Weigel, Dur K Aanen, Christian Hertweck, Michael Poulsen và Christine Beemelmans, 2016. Pseudoxylallemycins A-F, cyclic tetrapeptides with rare allenyl modifications isolated from *Pseudoxylaria* sp. X802: A competitor of fungus-growing termite cultivars. *Organic Letters*, 18(14), pp. 3338-3341.
- [13] Margaret Brimble, Alan Cameron, Paul Harris, Georgina Howard và Casey Park, 2020. *Total Synthesis of Allene-Containing Cyclic Tetrapeptide Pseudoxylallemycin C*. Synlett (AAM).
- [14] Namphung Vongvanich, Prasat Kittakoop, Masahiko Isaka, Srisuda Trakulnaleamsai, Saovaluk Vimuttipong, Morakot Tanticharoen và Yodhathai Thebtaranonth, 2002. Hirsutellide a, a new antimycobacterial cyclohexadepsipeptide from the entomopathogenic fungus *Hirsutella kobayashii*. *Journal of Natural Products*, 65(9), pp. 1346-1348.
- [15] Wolfram Weckwerth, Koichi Miyamoto, Katsuhira Iinuma, Martin Krause, Mirko Glinski, Thomas Storm, Gerd Bonse, Horst Kleinkauf và Rainer Zocher, 2000. Biosynthesis of PF1022A and related cyclooctadepsipeptides. *Journal of Biological Chemistry*, 275(23), pp. 17909-17915.



- [16] S Miyadoh, H Kawasaki, K Aoyagi, T Yaguchi, T Okada và J Sugiyama, 2000. Taxonomic position of the fungus producing the anthelmintic PF1022 based on the 18S rRNA gene base sequence. *Nippon Kingakukai Kaiho*, 41(4), pp. 183-188.
- [17] Souichi Monma, Toshiaki Sunazuka, Kenichiro Nagai, Takahiro Arai, Kazuro Shiomi, Ryosuke Matsui và Satoshi Ōmura, 2006. Verticilide: elucidation of absolute configuration and total synthesis. *Organic Letters*, 8(24), pp. 5601-5604.
- [18] Taichi Ohshiro, Daisuke Matsuda, Takeuchi Kazuhiro, Ryuji Uchida, Kenichi Nonaka, Rokuro Masuma và Hiroshi Tomoda, 2012. New verticilides, inhibitors of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase, produced by *Verticillium* sp. FKI-2679. *The Journal of Antibiotics*, 65(5), pp. 255.
- [19] Robin K Pettit, George R Pettit, Jung-Ping Xu, Christine A Weber và Linda A Richert, 2010. Isolation of human cancer cell growth inhibitory, antimicrobial lateritin from a mixed fungal culture. *Planta Medica*, 76(05), pp. 500-501.
- [20] Kuo Xu, Xiao-Long Yuan và Chen Li, 2020. Recent discovery of heterocyclic alkaloids from marine-derived *Aspergillus* species. *Marine Drugs*, 18(1), pp. 54.
- [21] Elena Conti, Torsten Stachelhaus, Mohamed A Marahiel và Peter Brick, 1997. Structural basis for the activation of phenylalanine in the non-ribosomal biosynthesis of gramicidin S. *The EMBO Journal*, 16(14), pp. 4174-4183.
- [22] Simon Boecker, Stefan Grätz, Dennis Kerwat, Lutz Adam, David Schirmer, Lennart Richter, Tabea Schütze, Daniel Petras, Roderich D Süßmuth và Vera Meyer, 2018. *Aspergillus niger* is a superior expression host for the production of bioactive fungal cyclodepsipeptides. *Fungal Biology and Biotechnology*, 5(1), pp. 1-14.
- [23] Dayu Yu, Fuchao Xu, Shuwei Zhang và Jixun Zhan, 2017. Decoding and reprogramming fungal iterative nonribosomal peptide synthetases. *Nature Communications*, 8, pp. 15349.
- [24] Robert L Hamill, CE Higgins, HE Boaz và M Gorman, 1969. The structure of beauvericin, a new depsipeptide antibiotic toxic to *Artemia salina*. *Tetrahedron Letters*, 10(49), pp. 4255-4258.
- [25] Qinggui Wang và Lijian Xu, 2012. Beauvericin, a bioactive compound produced by fungi: a short review. *Molecules*, 17(3), pp. 2367-2377.
- [26] Ahmed M Zaher, Makboul A Makboul, Ahmad M Moharram, Babu L Tekwani và Angela I Calderón, 2015. A new enniatin antibiotic from the endophyte *Fusarium tricinctum* Corda. *The Journal of Antibiotics*, 68(3), pp. 197.
- [27] Masaharu Kanaoka, Akira Isogai, Shigeo Murakoshi, Masakatsu Ichinoe, Akinori Suzuki và Saburo Tamura, 1978. Bassianolide, a new insecticidal cyclodepsipeptide from *Beauveria bassiana* and *Verticillium lecanii*. *Agricultural and Biological Chemistry*, 42(3), pp. 629-635.
- [28] Anton Pohanka, Kristof Capieau, Anders Broberg, Jan Stenlid, Elna Stenström và Lennart Kenne, 2004. Enniatins of *Fusarium* sp. Strain F31 and Their Inhibition of *Botrytis cinerea* Spore Germination. *Journal of Natural Products*, 67(5), pp. 851-857.
- [29] Kazumi Hiraga, Shogo Yamamoto, Hiroyuki Fukuda, Nobuyuki Hamanaka và Kohei Oda, 2005. Enniatin has a new function as an inhibitor of Pdr5p, one of the ABC transporters in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochemical and biophysical research Communications*, 328(4), pp. 1119-1125.

- [30] Cha-Gyun Shin, Dog-Gn An, Hyuk-Hwan Song và Chan Lee, 2009. Beauvericin and enniatins H, I and MK1688 are new potent inhibitors of human immunodeficiency virus type-1 integrase. *The Journal of Antibiotics*, 62(12), pp. 687.
- [31] Dương Minh Lam, Lê Thị Huệ và Nguyễn Thị Kim Thảo, 2019. Nghiên cứu khả năng ứng dụng chủng *Trichoderma harzianum* SP12176 sinh cellulase chuyển hóa bã mía. *Tạp chí Khoa học Trường Đại học Sư phạm Hà Nội*, 10A, tr. 98-104.

## ABSTRACT

### Structure, biosynthesis, and biological activities of cyclooligomer depsipeptides from fungi

Nguyen Thi Thuy Van<sup>1,2</sup>, Nguyen Dinh Viet<sup>1</sup> and Duong Minh Lam<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>*Faculty of Biology, Hanoi National University of Education*

<sup>2</sup>*Department of Forensic Science, The People's Police Academy*

Cyclooligomer depsipeptides (CODs) are peptolides, in which their symmetric structure ring structure has two or more ester bonds formed and alternately arranged between amino and  $\alpha$ -hydroxy acid. CODs belong to four main groups of cyclotetrapeptides, cyclohexadepsipeptides, cyclooctadepsipeptides and diketomorpholines. These compounds have been mainly isolated from *Acremonium*, *Aspergillus*, *Beauveria*, *Cordyceps*, *Fusarium*, *Isaria*, *Nigrospora*, *Peecilomyces*, and *Verticillium*. The biosynthesis of CODs takes place outside the ribosome by giant multi-domain enzymes called nonribosomal peptide synthetases (NRPSs). Two different models about the formation of these depsipeptides were proposed. Fungal CODs are known to exhibit various biological activities, especially insecticidal, antitumoral, antimicrobial and antiviral activities. Therefore, CODs are considered to be natural substances with extremely potential applications in medicine and agriculture. This review highlights the structures, classification, biosynthesis, and biological activities of the fungal CODs.

**Keywords:** biological activities, cyclooligomer depsipeptides, fungi.