مجله ایمنی زیستی

دوره ۱۸، شماره ۱، بهار ۱۴۰۴

شاپای چاپی: ۰۶۳۲ – ۲۷۱۷، شاپای الکترونیکی: ۹۸۰۴ - ۲۷۱۶

پپتایبول‌های *Trichoderma*: تنوع ساختاری، زیست‌فعالیت‌ها و چشم‌اندازهای نوین در زیست‌فناوری

نوع مقاله: مروری 20.1001.1.27170632.1404.18.1.3.8

مهشید عبدشاهی، خدیجه عباسی*

گروه گیاهپزشکی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران

Kh.abasi@ilam.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۷/۱۱، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۱/۰۷

صفحه ۵۵-۳۴

چکیده

پپتایبول‌ها گروهی از پپتیدهای غیرریبوزومی هستند که عمدتاً توسط قارچ‌های جنس *Trichoderma* تولید می‌شوند. ساختار منحصربه‌فرد آن‌ها، شامل اسیدهای آمینه غیرمعمولی مانند α-آمینوایزوبوتیریک اسید (Aib)، موجب استحکام و پایداری بالای این پپتیدها در برابر تخریب آنزیمی می‌شود. این ویژگی باعث می‌گردد پپتایبول‌ها حتی در شرایط محیطی سخت، فعالیت زیستی گسترده‌ای را حفظ کنند. از نظر عملکرد زیستی، پپتایبول‌ها دارای فعالیت‌های ضدقارچی، ضدباکتری، ضدویروسی و ضدتوموری هستند و از طریق ایجاد کانال در غشای سلولی و اختلال در تعادل یونی، اثربخشی خود را نشان می‌دهند. همچنین، در گیاهان موجب القای پاسخ ایمنی سیستمیک و افزایش مقاومت در برابر تنش‌های زیستی و غیرزیستی می‌شوند. زیست‌سنتز پپتایبول‌ها توسط آنزیم‌های بزرگ چنددامنه‌ای به نام سنتتازهای پپتیدی غیرریبوزومی (NRPS) صورت می‌گیرد و ژن‌های مربوطه در خوشه‌های ژنی ویژه در ژنوم قارچ *Trichoderma* قرار دارند. تنوع ساختاری، فعالیت‌های زیستی گسترده و قابلیت تولید صنعتی، پپتایبول‌ها را به گزینه‌ای جذاب در زیست‌فناوری، کشاورزی پایدار و داروسازی تبدیل کرده است.

واژه‌های کلیدی: بیوکنترل، پپتیدهای ضد میکروبی، نانوزیست‌فناوری

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.1.3.8]

مقدمه

قارچ‌های جنس *Trichoderma* از جمله میکروارگانیسم‌های پراکنده در محیط‌های خاکی، بقایای گیاهی و اکوسیستم‌های طبیعی هستند که به دلیل توانایی تولید ترکیبات زیست‌فعال و نقش کلیدی در برهم‌کنش‌های زیستی، مورد توجه گسترده پژوهشگران قرار گرفته‌اند (Kubicek *et al*., 2007). این قارچ‌ها علاوه بر رشد سریع و سازگاری با شرایط گوناگون محیطی، قادر به تولید مجموعه‌ای وسیع از متابولیت‌های ثانویه با عملکرد دفاعی و رقابتی هستند (Zin and Badaluddin, 2020). در میان این ترکیبات، پپتایبول‌ها به عنوان یکی از پراهمیت‌ترین گروه‌های پپتیدهای غیرریبوزومی و محصولات سیستم‌های سنتتاز پپتیدی غیرریبوزومی (NRPS) شناخته می‌شوند (Alfaro-Vargas *et al*., 2022).

پپتایبول‌ها اغلب از زنجیره‌هایی شامل اسیدهای آمینه غیرمعمول، به ویژه α,α-دی‌الکیل آمینواسیدها مانند Aib (α-aminoisobutyric acid) و Iva (isovaline) تشکیل می‌شوند که این ترکیب موجب پایداری ساختار مولکولی و افزایش فعالیت زیستی آن‌ها می‌شود. وجود گروه‌های استیله در انتهای N و آمینو الکل در انتهای C، ساختار آمفی‌پاتیک و قابلیت تشکیل منافذ پایدار در غشاهای لیپیدی را برای این پپتیدها فراهم می‌آورد. این ویژگی‌ها موجب توانایی ویژه پپتایبول‌ها در تعامل مستقیم با غشاهای سلولی، اختلال در تعادل یونی و اعمال عملکردهای ضدقارچی، ضدباکتریایی و به‌طور ویژه ضدویروسی شده است (Castro *et al*., 2023). برخلاف آنتی‌بیوتیک‌های کلاسیک، مطالعات جدید در سال‌های اخیر نشان داده‌اند که پپتایبول‌ها از طریق مکانیسم‌هایی نظیر جلوگیری از همجوشی غشای ویروس با سلول میزبان و تخریب مستقیم کپسید ویروسی، مانع از تکثیر ویروس‌ها می‌شوند (Ramachander Turaga, 2020). چنین مکانیسم‌هایی باعث شده پپتایبول‌ها به عنوان عوامل اصلی رقابت زیستی *Trichoderma* با سایر قارچ‌ها و بیمارگرها ایفای نقش کنند (Kubicek *et al*., 2007).

گزارش‌های اخیر نشان می‌دهند که برخی پپتایبول‌ها با القای واکنش‌های دفاعی گیاهی، مقاومت القایی سیستمیک (Induced Systemic Resistance) را فعال کرده و نقش مؤثری در بیوکنترل و کاهش مصرف قارچ‌کش‌های شیمیایی ایفا می‌کنند (Vicente *et al*., 2022; Luo *et al*., 2010; Shi *et al*., 2010; Alfaro-Vargas *et al*., 2022). همچنین، اثرات ضدتوموری و ضدسرطانی انواع خاصی از پپتایبول‌ها، زمینه تحقیقات دارویی و درمانی را برای این گروه گشوده است (Rajamanikyam *et al*., 2017).

با توجه به طیف گسترده عملکردها و کاربردهای چشمگیر پپتایبول‌های تولیدشده توسط *Trichoderma*، بررسی دقیق مکانیسم‌های بیوسنتزی، ساختار مولکولی و پیامدهای بیوتکنولوژیکی این ترکیبات، ضرورتی اجتناب‌ناپذیر برای پیشبرد دانش در پژوهش‌های زیست‌فناوری، داروسازی و توسعه کشاورزی پایدار محسوب می‌شود. بر همین اساس، با توجه به نیاز روزافزون به ترکیبات ضدویروسی طبیعی، هدف این مقاله ارائه مروری جامع بر ساختار و زیست‌سنتز پپتایبول‌ها، با تأکید ویژه بر مکانیسم‌های مولکولی فعالیت ضدویروسی آن‌ها در قارچ‌های جنس *Trichoderma* است.

ساختار و ویژگی‌های شیمیایی پپتایبول‌ها

پپتایبول‌ها گروهی از پپتیدهای غیرریبوزومی هستند که ساختار شیمیایی منحصربه‌فردی دارند و همین ساختار، آن‌ها را از سایر پپتیدهای طبیعی متمایز می‌سازد. این ترکیبات معمولاً شامل ۷ تا ۲۰ اسید آمینه می‌باشد که توالی آن‌ها به‌صورت

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.1.3.8]

مستقل از ریبوزوم و با کمک آنزیم‌های سنتتاز پپتیدی غیرریبوزومی (NRPS) ساخته می‌شود. پپتایبول‌ها اغلب دارای انتهای آسیله (acylated N-terminus) و انتهای کربوکسی با گروه‌های الکلی یا آمیدی هستند که باعث پایداری ساختاری و افزایش فعالیت زیستی آن‌ها می‌شود (Castro *et al*., 2023).

ویژگی بارز ساختار پپتایبول‌ها، حضور اسید آمینه غیرمعمولی به نام α-آمینوایزوبوتیریک اسید (Aib) است (شکل ۱). این اسید آمینه که به‌ندرت در پروتئین‌های معمولی دیده می‌شود، نقشی اساسی در پایداری ساختار مارپیچی (α-helix) این پپتیدها دارد. وجود مکرر Aib باعث تشکیل مارپیچ راست‌گرد یا چپ‌گرد در ساختار فضایی پپتایبول‌ها شده و آن‌ها را قادر می‌سازد تا به‌صورت مستقیم با غشای سلولی بیمارگرها وارد برهم‌کنش شوند و آن را تخریب کنند (Alfaro-Vargas *et al*., 2022).

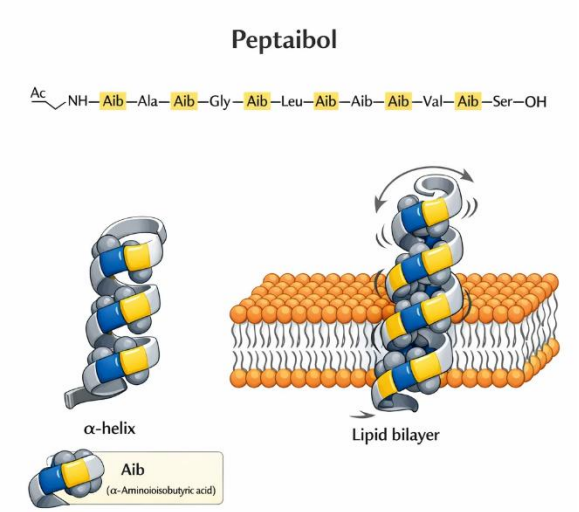
بررسی تنوع ساختاری نشان می‌دهد که پپتایبول‌ها بر اساس طول زنجیره پپتیدی به سه زیرخانواده تقسیم می‌شوند: پپتایبول‌های کوتاه (۱۰-۷ اسید آمینه)، متوسط (۱۱-۱۶ اسید آمینه) و بلند (۱۷-۲۰ اسید آمینه). اخیراً مطالعات روی گونه *Trichoderma strigosum*، منجر به شناسایی پنج لیپوپپتایبول جدید و هشت پپتایبول ۱۹-واحدی شده است که ساختار صفحه‌ای و فضایی آن‌ها با تکنیک‌های NMR و طیف‌سنجی جرمی تأیید گریده است (Degenkolb et al., 2008).

پپتایبول‌ها ترکیباتی هیدروفوب هستند که به راحتی در لایه لیپیدی غشاهای سلولی وارد می‌شوند. این ویژگی باعث می‌شود که در غشا نفوذ کنند و به‌طور مستقیم با فسفولیپیدها برهم‌کنش داشته باشند و موجب تغییر در نفوذپذیری غشا، تشکیل کانال یونی یا حتی لیز سلولی شوند. مطالعات نشان داده‌اند که برخی از پپتایبول‌ها، مشابه توکسین‌های غشایی عمل کرده و می‌توانند جریان یونی سلول را مختل کرده و مرگ سلولی را القا کنند (Alfaro-Vargas *et al*., 2022). در شکل ۱ ساختار کلی و نحوه قرارگیری اسید آمینه Aib در زنجیره پپتیدی نشان داده شده است.

یکی دیگر از ویژگی‌های قابل توجه پپتایبول‌ها، پایداری بالا در برابر حرارت و آنزیم‌های پروتئولیتیک است. این مقاومت به آن‌ها اجازه می‌دهد تا در شرایط سخت خاک، دماهای متغیر و محیط‌های اسیدی یا قلیایی، عملکرد خود را حفظ کنند. همچنین، وجود پیوندهای هیدروژنی قوی در ساختار مارپیچی آن‌ها، باعث پایداری ساختار سه‌بعدی و افزایش نیمه‌عمر زیستی این ترکیبات در محیط می‌شود. در بعضی موارد، پپتایبول‌ها ممکن است شامل اسیدهای آمینه غیررمزگذاری‌شده دیگری مانند *isovaline*، *statine* یا *hydroxyproline* نیز باشند که منجر به خاصیت‌های ضدالتهابی یا آنتی‌اکسیدانی می‌شود. این تنوع ساختاری باعث می‌شود که پپتایبول‌ها دارای گستره‌ی وسیعی از فعالیت‌های زیستی و پتانسیل کاربردی در داروسازی و کشاورزی باشند (Ramachander Turaga, 2020).

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.1.3.8]



شکل ۱. ساختار عمومی یک پپتایبول و جایگاه اسید آمینه غیرمعمول α-آمینوایزوبوتیریک اسید در ایجاد ساختار مارپیچی آلفا. حضور α -آمینوایزوبوتیریک اسید سبب خمیدگی زنجیره و تسهیل نفوذ به غشای لیپیدی بیمارگر می‌شود (اقتباس با تغییر از Ramachander Turaga, 2020)

مسیرهای زیست‌سنتز پپتایبول‌ها در *Trichoderma*

زیست‌سنتز پپتایبول‌ها در قارچ‌های جنس *Trichoderma* فرآیندی پیچیده است که برخلاف سنتز پروتئین‌های معمول، کاملاً مستقل از عملکرد ریبوزوم و الگوی mRNA انجام می‌شود. این ترکیبات توسط آنزیم‌های بزرگ و چندعملکردی به نام سنتتازهای پپتیدی غیرریبوزومی (NRPS) تولید می‌شوند (Castro *et al.*, 2023).

NRPSها به‌عنوان کارخانه‌های مولکولی دقیق، از مجموعه‌ای از ماژول‌های (Modules) متوالی تشکیل شده‌اند که هر ماژول مسئول افزودن یک اسید آمینه خاص به زنجیره پپتیدی در حال رشد است. مطالعات ژنومی اخیر نشان داده است که خوشه‌های ژنی NRPS در *Trichoderma* دارای تنوع ماژولی بسیار بالایی هستند که منجر به تولید واریته‌های جدید پپتایبول می‌شود (Mukherjee *et al.*, 2011).

هر ماژول در ساختار NRPS حداقل شامل سه دامنه اصلی کاتالیزوری است که فرآیند اتصال اسیدهای آمینه را هدایت می‌کنند (شکل ۲).

دامنه فعال‌سازی (A domain - Adenylation): این دامنه به‌عنوان نقطه شناسایی عمل می‌کند. دامنه A اسید آمینه اختصاصی را از محیط سلولی انتخاب کرده و با مصرف ATP آن را به فرم آمینواسیل- AMP فعال می‌کند (Castro *et al.*, 2023).

دامنه تیولاسیون یا پروتئین حامل پپتید (T domain / PCP): پس از فعال‌سازی، اسید آمینه به‌صورت کووالانسی به گروه ´۴-فسفوپانتتین متصل به این دامنه منتقل می‌شود. دامنه T همانند یک بازوی متحرک، اسید آمینه را به جایگاه واکنش بعدی هدایت می‌کند (Kubicek *et al.*, 2007).

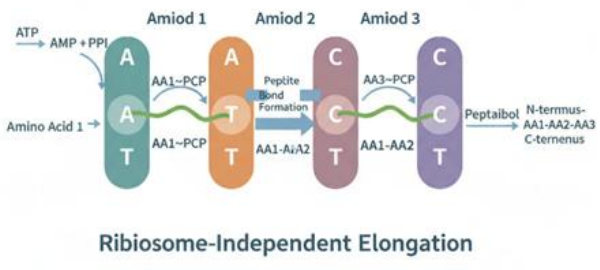
دامنه کندانسیون (C domain - Condensation): این دامنه مسئول تشکیل پیوند پپتیدی است. دامنه C اسید آمینه متصل به دامنه T ماژول قبلی

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.1.3.8]

(یا زنجیره پپتیدی در حال رشد) را با اسید آمینه جدید در ماژول فعلی پیوند می‌دهد و باعث طویل شدن زنجیره می‌شود (Castro *et al.*, 2023).

علاوه بر این دامنه‌های اصلی، NRPSها می‌توانند شامل دامنه‌های اصلاح‌گر مانند اپی‌مراز (E) و متیلاز (M) باشند. دامنه اپی‌مراز قادر است پیکربندی اسیدهای آمینه را از فرم L به D تغییر دهد و دامنه متیلاز گروه‌های متیل را به ساختار اضافه می‌کند. این تغییرات آنزیمی که در حین سنتز رخ می‌دهد، دلیل اصلی تنوع ساختاری گسترده و پایداری بالای پپتایبول‌ها در برابر پروتئازها است و به گونه‌های *Trichoderma* امکان می‌دهد تا طیف وسیعی از ترکیبات با خواص ضد میکروبی و ضدویروسی را تولید کنند (Ramachander Turaga, 2020).



شکل ۲. نمایش شماتیک مکانیسم عملکرد ماژولار سنتتازهای پپتیدی غیرریبوزومی (NRPS) در بیوسنتز پپتایبول‌ها. دامنه‌های A (فعال‌سازی)، T (تیولاسیون) و C (کندانسیون) با همکاری یکدیگر زنجیره پپتیدی را بدون دخالت ریبوزوم مونتاژ می‌کنند.

کنترل ژنتیکی و تنظیم مولکولی زیست‌سنتز

زیست‌سنتز پپتایبول‌ها در گونه‌های مختلف *Trichoderma* تنها به عملکرد آنزیم‌های NRPS محدود نمی‌شود، بلکه تحت یک کنترل ژنتیکی دقیق و چندلایه قرار دارد (Kubicek *et al.*, 2007). ژن‌های رمزکننده NRPSها معمولاً به‌صورت پراکنده نیستند، بلکه در خوشه‌های ژنی (Biosynthetic Gene Clusters - BGCs) سازمان‌دهی شده‌اند (Castro *et al.*, 2023).

مطالعات اخیر ژنومیکس تطبیقی نشان می‌دهد که این خوشه‌ها فراتر از صرفاً ژن *NRPS* عمل می‌کنند و شامل مجموعه‌ای از ژن‌های مرتبط هستند که به‌طور هماهنگ مدیریت تولید پپتایبول را بر عهده دارند (Mukherjee *et al.*, 2011). اجزای اصلی این خوشه‌های ژنی عبارتند از:

ژن‌های هسته‌ای (Core Genes): کدکننده آنزیم‌های NRPS بزرگ برای سنتز اسکلت اصلی پپتید.

ژن‌های تنظیمی (Regulatory Genes): ژن‌های رمزکننده فاکتورهای رونویسی که مسئول روشن یا خاموش شدن خوشه ژنی هستند.

ژن‌های حمل‌ونقل (Transport Genes): معمولاً از خانواده ناقلین ABC هستند که پپتایبول‌های تولیدی را به خارج از سلول پمپ می‌کنند تا از تجمع سمی آن‌ها جلوگیری شود (Castro *et al.*, 2023).

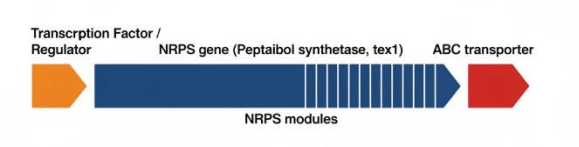
ژن‌های مقاومت خودی (Self-resistance Genes): مکانیسم‌هایی را برای محافظت قارچ در برابر سمیت پپتایبول‌های خودش فراهم می‌کنند.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.1.3.8]

در حالی که در مطالعات کلاسیک، ژن‌های *tex1* و *tex2* در گونه *Trichoderma virens* به‌عنوان عوامل کلیدی شناسایی شده بودند، تحقیقات سال ۲۰۲۴ روی گونه *T. longibrachiatum* منجر به شناسایی خوشه‌های ژنی جدید *tlx1* و *tlx2* شده است که مسئول تولید پپتایبول‌های تری‌لونگین (Trilongins) هستند. این مطالعه با استفاده از تکنیک‌های حذف ژن (Gene Knockout) تایید کرد که حذف این ژن‌ها منجر به توقف کامل تولید پپتایبول‌های خاص و کاهش قدرت بازدارندگی قارچ علیه بیمارگرها می‌شود.

بیان این ژن‌ها به شدت توسط شبکه پیچیده‌ای از فاکتورهای تنظیمی سراسری (Global Regulators) مانند کمپلکس پروتئینی_Velvet (Vel1) و متیل‌ترانسفراز ۱ Lae کنترل می‌شود (Hu *et al.*, 2026). تریکودرما به‌عنوان یک قارچ خاکزی، قادر است تغییرات محیطی را حس کند. عواملی مانند نوسانات دما، تغییرات pH، حضور بیمارگرهای گیاهی و حتی سیگنال‌های شیمیایی ترشح‌شده از ریشه گیاه، می‌توانند مسیرهای سیگنالینگ سلولی را فعال کنند (Vicente *et al.*, 2022). این سیگنال‌ها در نهایت منجر به فعال‌سازی فاکتورهای رونویسی شده و تولید پپتایبول‌ها را به‌عنوان یک مکانیسم دفاعی یا تهاجمی القا می‌کنند (شکل ۳). این انعطاف‌پذیری ژنتیکی به *Trichoderma* اجازه می‌دهد تا تنها در زمان نیاز و در حضور تهدید، انرژی خود را صرف تولید این متابولیت‌های ثانویه ارزشمند نماید (Mukherjee *et al.*, 2011).



شکل ۳. ساختار شماتیک یک خوشه ژنی بیوسنتز پپتایبول در *Trichoderma* ژن بزرگ NRPS (فلش بزرگ) توسط ژن‌های ناقل ABC (برای ترشح) و فاکتورهای رونویسی اختصاصی احاطه شده است. (اقتباس از Mukherjee *et al.*, 2011).

کاربردهای زیست‌فناوری و مهندسی پروتئین در تولید پپتایبول‌ها

همان‌طور که پیش‌تر ذکر شد، ساختار ماژولار آنزیم‌های NRPS، آن‌ها را به کاندیداهای ایده‌آلی برای مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری تبدیل کرده است. در حالی که روش‌های سنتی بر غربالگری سویه‌های طبیعی *Trichoderma* متکی بودند، رویکردهای نوین بر «زیست‌سنتز ترکیبی» تمرکز دارند (Shenouda *et al.*, 2022). در این روش، محققان با جابه‌جایی یا تعویض دامنه‌های خاصی از ژن‌های NRPS (مانند دامنه‌های آدنیلاسیون که مسئول انتخاب اسید آمینه هستند)، می‌توانند توالی اسیدآمینه پپتایبول نهایی را تغییر دهند. برای مثال، جایگزینی یک ماژول کدکننده آلانین با ماژولی که والین را انتخاب می‌کند، می‌تواند پپتایبول جدیدی با پایداری بیشتر در برابر پروتئازهای گیاهی یا سمیت کمتر برای سلول‌های میزبان ایجاد کند (Castro *et al.*, 2023).

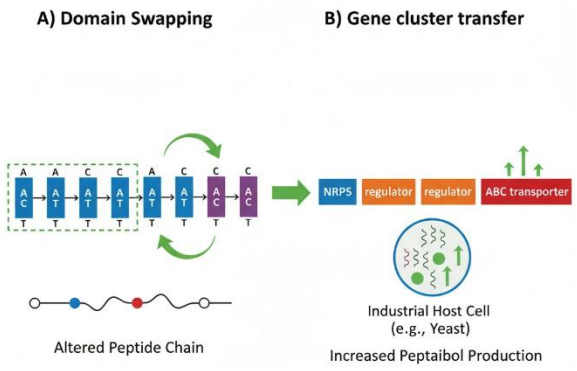
علاوه بر مهندسی ساختار، تولید صنعتی پپتایبول‌ها نیز یکی از چالش‌های زیست‌فناوری بوده است. سویه‌های وحشی *Trichoderma* اغلب مقادیر کمی از این ترکیبات را تولید می‌کنند. راهکار نوین، استفاده از «بیان ناهمگن» (Heterologous Expression) است. در این روش، خوشه‌های ژنی بیوسنتز پپتایبول (مانند *tlx1*) از *Trichoderma* استخراج و به میزبان‌های صنعتی قدرتمندتر مانند *Aspergillus oryzae* یا سویه‌های مهندسی‌شده *T. reesei* منتقل می‌شوند (Hu *et*

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.1.3.8]

al., 2026). این استراتژی نه تنها بازده تولید را به‌طور چشمگیری افزایش می‌دهد، بلکه امکان تولید پپتایبول‌های هیبریدی که در طبیعت وجود ندارند را نیز فراهم می‌سازد (شکل ۴).

در نهایت، از دیدگاه داروسازی و کشاورزی، هدف نهایی این دست‌ورزی‌های ژنتیکی، طراحی پپتایبول‌هایی با «فعالیت هدفمند» است. با استفاده از دانش زیست‌شناسی مصنوعی، دانشمندان در تلاش‌اند تا پپتایبول‌هایی طراحی کنند که به‌طور اختصاصی به غشای ویروس‌های گیاهی (مانندTMV) یا قارچ‌های بیمارگر متصل شوند، بدون اینکه به غشای سلول‌های گیاه زراعی آسیب برسانند. این سطح از مهندسی مولکولی، پپتایبول‌ها را از یک متابولیت ثانویه ساده به نسل آینده زیست‌آفت‌کش‌های هوشمند ارتقا می‌دهد (Shenouda *et al*., 2022).



شکل ۴. اصول مهندسی NRPS برای تولید پپتایبول‌های جدید. الف) تعویض ماژول‌ها (Domain Swapping) برای تغییر توالی آمینواسیدی. ب) انتقال خوشه ژنی به میزبان صنعتی برای افزایش تولید (اقتباس شماتیک از Shenouda *et al*., 2022)

مهندسی ماژولار و بهینه‌سازی ژنتیکی NRPSها

مهندسی ماژولار آنزیم‌های NRPS بر پایه درک عمیق از ساختار و عملکرد دامنه‌های مختلف این آنزیم‌ها استوار است. پژوهشگران با دست‌ورزی یا تعویض ماژول‌ها و دامنه‌های خاص مانند دامنه‌های آدنیلاسیون (A) که مسئول انتخاب زیرلایه هستند، یا دامنه‌های تراکم © که وظیفه تشکیل پیوند پپتیدی را بر عهده دارند، قادر به طراحی آنزیم‌هایی شده‌اند که می‌توانند اسیدهای آمینه غیرطبیعی را وارد زنجیره کرده، توالی‌های پپتیدی را تغییر دهند و یا حتی طول پپتایبول نهایی را تنظیم نمایند. این رویکرد به‌ویژه در تولید پپتایبول‌هایی با «ویژگی‌های ارتقایافته» نظیر فعالیت ضدمیکروبی قوی‌تر، پایداری بیشتر در شرایط محیطی، یا ویژگی‌های جذب و نفوذ بهتر کاربرد دارد. همچنین، این فناوری امکان ایجاد «خواص نوظهور» را فراهم می‌کند که در پپتایبول‌های طبیعی یافت نمی‌شوند (Vicente *et al*., 2022).

بهینه‌سازی تولید با ابزارهای نوین مهندسی ژنتیک

پیشرفت در تکنیک‌های پیشرفته مهندسی ژنتیک، تحول عظیمی در تولید صنعتی پپتایبول‌ها ایجاد کرده است که شامل رویکردهای زیر می‌باشد:

الف) سیستم‌های ویرایش ژنومی (CRISPR/Cas Systems):

این فناوری ویرایش ژن، امکان دست‌ورزی دقیق و هدفمند ژن‌های رمزکننده NRPS و ژن‌های تنظیمی مرتبط را در ژنوم *Trichoderma* یا سایر میزبان‌ها فراهم می‌آورد. استفاده از این ابزار منجر به حذف مسیرهای متابولیکی رقابتی، تقویت بیان

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.1.3.8]

ژن‌های مورد نظر و در نهایت افزایش چشمگیر راندمان تولید پپتایبول می‌شود.

ب) هم‌بیان‌سازی خوشه‌های ژنی (Co-expression of Gene Clusters):

از آن‌جا که زیست‌سنتز پپتایبول‌ها نیازمند فعالیت هماهنگ چندین ژن در یک خوشه ژنی است، هم‌بیان‌سازی کامل این خوشه‌ها در «میزبان‌های نوترکیب» راهبردی مؤثر محسوب می‌شود. قارچ‌های رشته‌ای بهینه‌شده نظیر *Aspergillus nidulans* و مخمرهایی مانند *Saccharomyces cerevisiae*، و حتی باکتری‌هایی نظیر *Escherichia coli* به عنوان میزبان‌های بیانگر مورد بررسی قرار گرفته‌اند (Castro *et al.*, 2023). این میزبان‌ها اغلب دارای رشد سریع، قابلیت تخمیر بالا و دست‌ورزی ژنتیکی آسان‌تری هستند.

با این حال، تولید پپتایبول‌ها در باکتری *E. coli* همچنان با چالش‌های جدی روبرو است. دلیل اصلی این امر، ناتوانی باکتری در انجام اصلاحات پس از ترجمه (مانند فسفوپانتتئینه کردن) و پیچیدگی‌های مرتبط با سنتز اسیدهای‌آمینه غیرطبیعی است. به همین دلیل، تمرکز اصلی محققان بر روی میزبان‌های هسته‌دارانی مانند *Aspergillus* و خودِ *Trichoderma* معطوف شده است.

در مجموع، مسیر زیست‌سنتز پپتایبول‌ها یکی از پیچیده‌ترین و جذاب‌ترین مسیرهای سنتز پپتیدی در طبیعت است. تلفیق درک عمیق از این مسیرها با قابلیت‌های نوین زیست‌فناوری و مهندسی ژنتیک، ابزارهای قدرتمندی را برای تولید داروهای نسل جدید و عوامل کنترل زیستی کشاورزی فراهم کرده است. این حوزه همچنان در حال گسترش است و نویدبخش کشف مولکول‌های زیست‌فعال با کاربردهای بی‌شمار در آینده خواهد بود.

طبقه‌بندی و انواع پپتایبول‌ها در *Trichoderma*

پپتایبول‌ها، خانواده‌ای متنوع از پپتیدهای غیرریبوزومی هستند که بر اساس معیارهای مختلفی از جمله تعداد اسیدهای‌آمینه، ترکیب ساختاری، گونه‌های تولیدکننده و فعالیت زیستی طبقه‌بندی می‌شوند (Kubicek *et al.*, 2007).

تنوع ساختاری پپتایبول‌ها ناشی از وجود اسیدهای آمینه غیرمعمول (Non-proteinogenic amino acids) مانند α-آمینایزوبوتیریک اسید (Aib) و ایزووالین (Iva)، ان-ترمینی استیله‌شده و سی-ترمینی به شکل آمینو الکل (معمولاً فنیل‌آلانینول) است. تاکنون صدها نوع پپتایبول مختلف از گونه‌های گوناگون *Trichoderma* شناسایی شده‌اند که هر یک ویژگی‌های منحصربه‌فرد خود را دارند و نقش‌های بوم‌شناختی و زیستی متفاوتی را ایفا می‌کنند. رایج‌ترین روش طبقه‌بندی این ترکیبات، بر اساس طول زنجیره پپتیدی (کوتاه، متوسط یا بلند)، نوع اسیدهای‌آمینه غیرمعمول و خواص زیستی آن‌ها است (Castro *et al.*, 2023).

در ادامه به معرفی برخی از مهم‌ترین گروه‌های پپتایبولی شناسایی‌شده در *Trichoderma* و مکانیسم‌های عمل آن‌ها می‌پردازیم:

آلامتیسین (*Alamethicin*)

آلامتیسین یکی از مشهورترین پپتایبول‌ها و نمونه‌ای برجسته از پپتایبول‌های بلندزنجیره با ۲۰ اسید آمینه است. این ترکیب عمدتاً توسط گونه‌هایی نظیر *Trichoderma viride* و *T. arundinaceum* تولید می‌شود. آلامتیسین به دلیل ساختار مارپیچ α خود، قادر به نفوذ و ایجاد کانال در غشاهای زیستی سلول‌های هدف، از جمله غشاهای قارچی و باکتریایی است این خاصیت منجر به اختلال در یکپارچگی غشا و نشت محتویات سلولی می‌شود که در نهایت به مرگ سلول می‌انجامد. آلامتیسین به دلیل فعالیت ضدقارچی و ضدباکتریایی قوی، به عنوان یک

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.1.3.8]

آنتی‌بیوتیک طبیعی مورد توجه قرار گرفته است (Kubicek *et al*., 2007).

تریکوکونین (*Trichokonin*)

تریکوکونین‌ها دسته‌ای از پپتایبول‌ها هستند که توسط *Trichoderma pseudokoningii* تولید می‌شوند. این ترکیبات معمولاً دارای ۱۱ تا ۱۸ اسیدآمینه بوده و تنوع ساختاری قابل توجهی از خود نشان می‌دهند. تریکوکونین‌ها قادرند فرآیند آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی) را در سلول‌های سرطانی در مدل‌های آزمایشگاهی القا کنند که پتانسیل آن‌ها را در توسعه داروهای ضدسرطان نشان می‌دهد. علاوه بر این، تریکوکونین‌ها خواص آنتی‌بیوتیکی قوی علیه طیف وسیعی از میکروارگانیسم‌ها از جمله قارچ‌ها و باکتری‌ها از خود نشان می‌دهند (Shi *et al*., 2010).

تریکورزیانین (*Trichorzianine*)

تریکورزیانین‌ها از خانواده پپتایبول‌های میان‌زنجیره‌ای هستند که عمدتاً توسط گونه‌هایی نظیر *Trichoderma harzianum* و *T. polysporum* تولید می‌شوند. این ترکیبات دارای فعالیت‌های زیستی متعددی از جمله خواص آنتی‌بیوتیکی قوی علیه باکتری‌های گرم‌مثبت هستند. تریکورزیانین‌ها نقش مهمی در مهار رشد باکتری‌های بیماری‌زا و همچنین باکتری‌های رقابت‌کننده در محیط خاک دارند که به توانایی *Trichoderma* در سرکوب بیمارگرهای گیاهی و بهبود سلامت خاک کمک می‌کند (Shi *et al*., 2010).

هارزیانین (*Harzianin*)

هارزیانین‌ها مجموعه‌ای از پپتایبول‌ها هستند که به‌ویژه توسط *Trichoderma harzianum* تولید می‌شوند. این پپتایبول‌ها نه تنها خواص ضدقارچی بارزی علیه بیمارگرهای گیاهی از خود نشان می‌دهند، بلکه نقش‌های مهمی در تعاملات قارچ با گیاه ایفا می‌کنند. هارزیانین‌ها می‌توانند به طور مستقیم یا غیرمستقیم، رشد گیاه را القا کنند، فتوسنتز را تحریک نمایند و مقاومت گیاه را به تنش‌های غیرزیستی (مانند خشکی یا شوری) افزایش دهند. این ویژگی‌ها، هارزیانین‌ها را به کاندیدایی جذاب برای استفاده در کنترل زیستی و افزایش بهره‌وری کشاورزی تبدیل کرده است (Vicente *et al*., 2022).

لونگیبراچین (*Longibrachin*)

لونگیبراچین‌ها مجموعه‌ای متنوع از پپتایبول‌های بلندزنجیره هستند که از *Trichoderma longibrachiatum* جدا شده‌اند. ساختار این پپتایبول‌ها اغلب پیچیده‌تر از سایر گروه‌ها بوده و به دلیل حضور تنوع بالایی از اسیدهای‌آمینه غیرمعمول، پایداری ساختاری بالایی دارند. تنوع ساختاری لونگیبراچین‌ها به آن‌ها امکان می‌دهد تا طیف وسیعی از فعالیت‌های زیستی از جمله خواص ضدمیکروبی و تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی را از خود نشان دهند، هرچند نیاز به تحقیقات بیشتری برای شناسایی کامل سازوکار عمل آن‌ها وجود دارد (Kubicek *et al*., 2007).

فعالیت ضدویروسی پپتایبول‌ها (مکانیسم اثر بر TMV)

علاوه بر خواص ضدقارچی و ضدباکتریایی، مطالعات اخیر پتانسیل پپتایبول‌ها را در مقابله با ویروس‌های گیاهی، به‌ویژه ویروس موزائیک توتون (TMV) آشکار کرده‌اند. برخی پپتایبول‌ها مانند پپتایویرین‌ها (*Peptaivirins*) و تریکوکونین‌ها می‌توانند از طریق تحریک مسیرهای دفاعی گیاه و القای مقاومت سیستمیک اکتسابی (SAR)، شدت آلودگی ویروسی را کاهش دهند. به عنوان مثال، نشان داده شده است که تیمار گیاهان توتون با تریکوکونین‌های استخراج‌شده از *T.*

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.1.3.8]

pseudokoningii منجر به افزایش فعالیت آنزیم‌های دفاعی (مانند فنیل‌آلانین آمونیالیاز و پراکسیداز) و تجمع ترکیبات فنلی می‌شود که در نهایت مانع از تکثیر و گسترش سیستمیک ویروس TMV در گیاه می‌گردد. همچنین برخی شواهد پیشنهاد می‌کنند که پپتایبول‌ها ممکن است با ایجاد اختلال در پوشش پروتئینی ویروس یا تداخل در مراحل اولیه اتصال ویروس به سلول میزبان، اثر بازدارندگی مستقیم داشته باشند (Luo *et al.*, 2010).

زیست‌فعالیت‌ها و عملکردهای زیستی پپتایبول‌ها

پپتایبول‌ها به عنوان مولکول‌های زیست‌فعال، طیف وسیعی از عملکردهای زیستی را از خود نشان می‌دهند. ویژگی بارز آن‌ها، توانایی برهم‌کنش مستقیم با غشای سلولی موجودات هدف، به‌ویژه بیمارگرهای گیاهی و میکروارگانیسم‌های مهاجم است. این عملکرد برجسته، ناشی از خصوصیات ساختاری منحصربه‌فرد پپتایبول‌ها از جمله ساختار مارپیچی، خواص آبگریزی و حضور اسیدهای‌آمینه غیرمعمول نظیر α-آمینایزوبوتیریک اسید (Aib) در ساختار آن‌هاست که به آن‌ها اجازه می‌دهند تا در غشاهای لیپیدی نفوذ کرده و منجر به اختلال در عملکرد سلولی شوند (Kubicek *et al.*, 2007; Castro *et al.*, 2023).

در ادامه به مهم‌ترین عملکردهای زیستی آن‌ها پرداخته می‌شود:

۱. فعالیت ضدقارچی

پپتایبول‌ها، به‌ویژه آن‌هایی که توسط گونه‌های *Trichoderma* تولید می‌شوند، به عنوان عوامل ضدقارچی قدرتمند عمل می‌کنند و فعالیت گسترده‌ای علیه طیف وسیعی از بیمارگرهای گیاهی از خود نشان می‌دهند. این بیمارگرها شامل جنس‌هایی مانند *Fusarium*، *Rhizoctonia*، *Botrytis*، *Sclerotinia* و *Phytophthora* هستند که عامل بیماری‌های مهم گیاهی محسوب می‌شوند (Alfaro-Vargas *et al.*, 2022).

سازوکار عملکرد ضدقارچی پپتایبول‌ها چندوجهی بوده و عمدتاً بر اختلال در یکپارچگی غشای سلولی قارچ استوار است:

الف) نفوذ به غشای پلاسمایی قارچ و تشکیل کانال‌های یونی: پپتایبول‌ها به دلیل ماهیت آمفی‌پاتیک خود (داشتن بخش‌های آب‌دوست و آبگریز)، به راحتی در دو لایه لیپیدی غشای سلول قارچی ادغام می‌شوند. پس از نفوذ، این مولکول‌ها تمایل دارند تا به صورت الیگومرها سازماندهی شده و ساختارهای مارپیچی تشکیل دهند که به عنوان کانال‌های یونی یا منافذ در غشا عمل می‌کنند. این کانال‌ها، امکان عبور کنترل‌نشده یون‌ها و سایر مولکول‌های کوچک را فراهم می‌آورند (Kubicek *et al.*, 2007).

ب) اختلال در تعادل یونی و اسمزی داخل سلول: تشکیل این کانال‌ها باعث برهم خوردن شیب‌های الکتروشیمیایی ضروری در سراسر غشای پلاسمایی می‌شود. نشت یون‌هایی مانند K^+ و H^+ به داخل یا خارج سلول، تعادل یونی و pH درون‌سلولی را به شدت مختل می‌کند. این اختلال در تعادل یونی، به نوبه خود منجر به تغییرات ناخواسته در فشار اسمزی سلول شده و عملکرد طبیعی آن را مختل می‌کند (Kubicek *et al.*, 2007).

ج) ایجاد نشت محتوای سیتوپلاسمی و مرگ سلول: ادامه نشت یون‌ها و متعاقباً آب، منجر به تورم و در نهایت پاره شدن سلول قارچی می‌شود. علاوه بر این، نفوذپذیری غشا به حدی افزایش می‌یابد که نشت محتویات سیتوپلاسمی شامل پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک و متابولیت‌های حیاتی به خارج از سلول رخ می‌دهد. این فرآیند به سرعت به آسیب‌های جبران‌ناپذیر سلولی و در

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.1.3.8]

نهایت مرگ سلول قارچی می‌انجامد (Kubicek *et al.*, 2007).

د) مهار رشد میسلیوم و جوانه‌زنی اسپورها: پپتایبول‌ها قادرند به طور مستقیم، رشد میسلیوم و جوانه‌زنی اسپورها را مهار کنند. این اثرات، مراحل کلیدی در چرخه زندگی بیمارگرهای قارچی را هدف قرار داده و از گسترش آلودگی جلوگیری می‌کنند. برای مثال، مطالعات نشان داده است که پپتایبول‌های تولید شده توسط *Trichoderma asperellum* می‌توانند رشد *Colletotrichum gloeosporioides* را تا ۹۲/۲٪، *Botrytis cinerea* را تا ۷۴/۲٪، *Alternaria alternata* را تا ۵۸/۲٪ و *Fusarium oxysporum* را تا ۳۶/۲٪ مهار کنند. همچنین، بررسی‌های میکروسکوپی نشان داده که این ترکیبات باعث تغییرات ریخت‌شناسی شدید مانند فرورفتگی، چروکیدگی، شکستگی و از دست دادن آب در اسپورها و میسلیوم قارچ‌های تحت تیمار می‌شوند (Alfaro-Vargas *et al.*, 2022).

۲. فعالیت ضدباکتری

اگرچه بخش عمده‌ای از شهرت پپتایبول‌ها به دلیل فعالیت ضدقارچی گسترده آن‌هاست، اما تحقیقات نشان داده است که برخی از این ترکیبات دارای فعالیت ضدباکتریایی نیز هستند. این فعالیت، به‌ویژه علیه باکتری‌های گرم‌مثبت مشاهده شده است. از جمله پپتایبول‌هایی که این خاصیت را از خود نشان داده‌اند، می‌توان به تریکوکونین و تریکورزیانین اشاره کرد که توانایی مهار رشد باکتری‌هایی نظیر *Staphylococcus aureus* (یک عامل بیماری‌زای مهم در انسان) و *Bacillus subtilis* (یک باکتری گرم‌مثبت رایج) را دارند (Kubicek *et al.*, 2007; Luo *et al.*, 2010; Shi *et al.*, 2010).

سازوکار عملکرد ضدباکتریایی پپتایبول‌ها، شباهت‌های قابل توجهی به نحوه اثر آن‌ها بر سلول‌های قارچی دارد. در این حالت نیز، اصلی‌ترین روش عمل شامل اختلال در یکپارچگی غشای سلولی باکتری است:

الف) تشکیل منافذ غشایی: همانند سلول‌های قارچی، پپتایبول‌ها قادرند به غشای پلاسمایی باکتری نفوذ کرده و با تشکیل ساختارهای کانالی یا منافذ، نفوذپذیری غشا را افزایش دهند. این منافذ منجر به نشت اجزای ضروری سلولی، از جمله یون‌ها، متابولیت‌ها و درشت‌مولکول‌ها می‌شوند (Luo *et al.*, 2010).

ب) اختلال در تنفس سلولی: نشت یون‌ها و به هم خوردن تعادل یونی ناشی از تشکیل منافذ، می‌تواند به طور مستقیم بر فرآیندهای حیاتی سلولی، از جمله تنفس سلولی تأثیر بگذارد. تنفس سلولی که برای تولید انرژی در باکتری‌ها ضروری است، به حفظ شیب‌های یونی در طول غشا وابسته است. با تخریب این شیب‌ها، تولید ATP مختل شده و در نهایت به مرگ سلول باکتریایی می‌انجامد (Shi *et al.*, 2010).

ج) تغییرات ساختاری در سلول‌های باکتری: برخی مطالعات با استفاده از میکروسکوپ الکترونی نشان داده‌اند که پپتایبول‌ها می‌توانند باعث تغییرات ریخت‌شناسی از جمله آسیب به دیواره سلولی و غشای سیتوپلاسمی در سلول‌های باکتریایی شوند. این آسیب‌های ساختاری نیز به نوبه خود به کاهش فعالیت متابولیکی و مرگ سلول منجر می‌شوند (Shi *et al.*, 2010).

اگرچه فعالیت ضدباکتریایی پپتایبول‌ها به گستردگی فعالیت ضدقارچی آن‌ها نیست و بیشتر بر باکتری‌های گرم‌مثبت متمرکز است، اما این خاصیت، پتانسیل آن‌ها را به عنوان ترکیبات ضدمیکروبی با کاربردهای وسیع‌تر افزایش می‌دهد (Kubicek *et al.*, 2007).

۳. القای پاسخ ایمنی در گیاهان

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.1.3.8]

پپتایبول‌ها فراتر از فعالیت مستقیم کشندگی یا بازدارندگی در برابر بیمارگرها، نقش حیاتی دیگری نیز ایفا می‌کنند. آن‌ها می‌توانند پاسخ ایمنی سیستمیک در گیاهان (Induced Systemic Resistance, ISR) را فعال سازند. این سازوکار دفاعی، به گیاه امکان می‌دهد تا در برابر حملات بعدی بیمارگرها، مقاومت بیشتری از خود نشان دهد، حتی اگر پپتایبول‌ها به طور مستقیم با بیمارگر در تماس نباشند. این ویژگی، پپتایبول‌ها را به ابزارهایی ارزشمند در راهبردهای کنترل زیستی پایدار تبدیل می‌کند (Vicente *et al.*, 2022).

مطالعات نشان داده‌اند که پپتایبول‌ها به عنوان محرک‌های زیستی عمل کرده و موجب آغاز یک آبشار پیام‌رسانی دفاعی در گیاه می‌شوند. پپتایبول‌هایی نظیر آلامتیسین و هارزیانین، به خوبی در این زمینه مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (Vicente *et al.*, 2022). فعال‌سازی ISR توسط پپتایبول‌ها منجر به مجموعه‌ای از واکنش‌های دفاعی در گیاه می‌شود:

الف) افزایش تولید فیتوآلکسین‌ها: فیتوآلکسین‌ها ترکیبات ضدمیکروبی هستند که گیاهان در پاسخ به آلودگی یا تنش تولید می‌کنند. پپتایبول‌ها می‌توانند سنتز این ترکیبات دفاعی را در سلول‌های گیاهی تحریک کنند که به طور مستقیم به مهار رشد بیمارگر کمک می‌کند (Engelberth *et al.*, 2000).

ب) افزایش فعالیت آنزیم‌های دفاعی و آنتی‌اکسیداتیو: پپتایبول‌ها موجب افزایش فعالیت آنزیم‌هایی مانند پراکسیداز (POD) فنیل‌آلانین آمونیالیاز (PAL) و بتا-۱،۳-گلوکاناز (β-1,3-glucanase) می‌شوند که همگی در پاسخ‌های دفاعی گیاه موثر هستند. علاوه بر این، آن‌ها می‌توانند فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیداتیو مانند سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و کاتالاز (CAT) را نیز افزایش دهند. این آنزیم‌های آنتی‌اکسیداتیو به گیاه کمک می‌کنند تا با تنش اکسیداتیو ناشی از حمله بیمارگر یا سایر تنش‌ها مقابله کند (Luo *et al.*, 2010).

ج) بیان ژن‌های دفاعی (Defense-related genes): پپتایبول‌ها می‌توانند بیان ژن‌های مرتبط با دفاع گیاه، از جمله ژن‌های موثر در مسیرهای پیام‌رسانی سالیسیلیک اسید (SA) و جاسمونیک اسید (JA) را تنظیم کنند. این ژن‌ها نقش کلیدی در توسعه مقاومت سیستمیک اکتسابی (SAR) و مقاومت سیستمیک القایی (ISR) دارند (Vicente *et al.*, 2022).

این واکنش‌ها نه تنها مقاومت گیاه را در برابر تنش‌های زیستی ناشی از قارچ‌ها و باکتری‌ها افزایش می‌دهند، بلکه می‌توانند به گیاه در تحمل تنش‌های غیرزیستی مانند خشکی و شوری نیز کمک کنند. بنابراین، پپتایبول‌ها نقش مهمی در توسعه راهبردهای کنترل زیستی پایدار و افزایش سلامت و بهره‌وری گیاهان در کشاورزی نوین ایفا می‌کنند. به عنوان مثال، پپتایبول‌ها می‌توانند پاسخ‌های دفاعی و مقاومت سیستمیک را در توتون در برابر ویروس موزاییک توتون (TMV) القا کنند (Luo *et al.*, 2010).

۴. فعالیت ضدتوموری

علاوه بر خواص ضدمیکروبی و تحریک‌کنندگی پاسخ ایمنی گیاهی، پپتایبول‌ها پتانسیل قابل توجهی در حوزه پزشکی، به‌ویژه در مبارزه با سرطان از خود نشان داده‌اند. برخی از پپتایبول‌ها، از جمله تریکوکونین (*Trichokonin VI*)، در شرایط برون‌تنی روی رده‌های سلولی توموری انسانی، اثرات آپوپتوتیک قابل توجهی را به نمایش گذاشته‌اند. آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی، یک فرآیند کنترل‌شده است که برای حذف سلول‌های آسیب‌دیده یا غیرضروری از بدن ضروری است. القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی، هدف

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.1.3.8]

اصلی بسیاری از درمان‌های نوین ضدسرطان است (Shi *et al*., 2010; Castro *et al*., 2023).

پپتایبول‌ها از طریق سازوکارهای متعددی می‌توانند آپوپتوز را در سلول‌های سرطانی القا کنند:

الف) تغییر در غشای میتوکندری: میتوکندری‌ها نیروگاه‌های سلول هستند و نقش کلیدی در تنظیم آپوپتوز ایفا می‌کنند. پپتایبول‌ها می‌توانند باعث افزایش نفوذپذیری غشای خارجی میتوکندری شوند. این تغییر در غشا منجر به اختلال در عملکرد میتوکندری و نشت مولکول‌های پیش‌آپوپتوتیک از فضای بین غشایی میتوکندری به سیتوپلاسم می‌شود (Shi *et al*., 2010).

ب) آزادسازی سیتوکروم: یکی از مهم‌ترین مولکول‌هایی که با نشت غشای میتوکندری آزاد می‌شود، سیتوکروم C است. سیتوکروم C در سیتوپلاسم، با پروتئین‌های دیگر ترکیب شده و مجموعه‌ای به نام «آپوپتوزوم» را تشکیل می‌دهد که نقش کلیدی در فعال‌سازی آبشار کاسپازها دارد (Shi *et al*., 2010).

ج) فعال‌سازی کاسپازها: کاسپازها دسته‌ای از آنزیم‌های پروتئاز (تجزیه‌کننده پروتئین) هستند که به عنوان مجریان اصلی فرآیند آپوپتوز شناخته می‌شوند. پس از آزادسازی سیتوکروم C، کاسپازهای آغازگر (مانند کاسپاز-۹) فعال شده و به نوبه خود کاسپازهای اجرایی (مانند کاسپاز-۳ و کاسپاز-۷) را فعال می‌کنند. این کاسپازهای اجرایی، پروتئین‌های حیاتی سلولی را هدف قرار داده و تخریب می‌کنند که در نهایت به مرگ و تجزیه سلول سرطانی می‌انجامد (Jaremko *et al*., 2020).

این ویژگی‌ها، پپتایبول‌ها را به کاندیدهای دارویی بسیار امیدبخش برای توسعه داروهای ضدسرطان جدید تبدیل کرده است. توانایی آن‌ها در هدف قرار دادن انتخابی سلول‌های توموری و القای آپوپتوز از طریق سازوکارهای مختلف، آن‌ها را به گزینه‌ای جذاب برای تحقیقات بیشتر در داروشناسی تبدیل می‌کند، به‌ویژه با توجه به این‌که مقاومت دارویی در برابر شیمی‌درمانی‌های فعلی یک چالش بزرگ محسوب می‌شود. با این حال، تحقیقات بیشتری برای درک کامل مکانیسم‌های دقیق و ارزیابی ایمنی و اثربخشی آن‌ها در مدل‌های حیوانی و کارآزمایی‌های بالینی مورد نیاز است (Castro *et al*., 2023).

۵. محرک رشد گیاه

پپتایبول‌ها، علاوه بر نقش‌های دفاعی و ضدمیکروبی، می‌توانند اثرات غیرمستقیم مثبتی بر رشد و نمو گیاهان نیز داشته باشند که آن‌ها را به ابزارهایی ارزشمند در کشاورزی پایدار تبدیل می‌کند. این فعالیت‌ها معمولاً به صورت غیرمستقیم و از طریق بهبود سلامت کلی گیاه و تعاملات آن با محیط اطراف صورت می‌گیرد (Kubicek *et al*., 2007):

الف) تحریک تقسیم سلولی و رشد ریشه: برخی پپتایبول‌ها می‌توانند فرآیند تقسیم سلولی را در گیاهان تحریک کرده و به‌ویژه موجب افزایش رشد ریشه شوند. سامانه ریشه‌ای قوی و گسترده برای جذب آب و مواد غذایی حیاتی است و رشد بهتر ریشه، گیاه را قادر می‌سازد تا منابع بیشتری را از خاک به دست آورد (Samolski *et al*., 2012).

ب) افزایش کلروفیل و فتوسنتز: پپتایبول‌ها می‌توانند به افزایش محتوای کلروفیل در برگ‌ها کمک کنند که به نوبه خود منجر به بهبود کارایی فتوسنتز می‌شود. فتوسنتز فرآیند اساسی تولید انرژی در گیاهان است و افزایش کارایی آن مستقیماً به رشد و عملکرد بیشتر گیاه منجر می‌شود (Yadav and Sharma, 2025).

ج) بهبود جذب عناصر غذایی: پپتایبول‌ها می‌توانند از طریق مکانیسم‌های مختلف، از جمله تغییر در نفوذپذیری غشاهای ریشه یا تسهیل

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.1.3.8]

فعالیت میکروارگانیسم‌های مفید خاک، جذب و استفاده گیاه از عناصر غذایی ضروری مانند نیتروژن، فسفر و پتاسیم را بهبود بخشند (Sani *et al.*, 2020).

د) تعامل مثبت با میکروبیوم: پپتایبول‌ها می‌توانند بر ترکیب و فعالیت میکروبیوم اطراف ریشه گیاهان تأثیر بگذارند. این تعاملات مثبت ممکن است شامل حمایت از رشد باکتری‌ها و قارچ‌های مفید خاک باشد که به نوبه خود به تثبیت نیتروژن، حل کردن فسفات‌ها و محافظت از گیاه در برابر بیمارگرها کمک می‌کنند (Saravanakumar *et al.*, 2017).

پژوهش‌ها روی پپتایبول خاصی مانند هارزیانین A نشان داده است که این ترکیب می‌تواند رشد گندم، ذرت و گوجه‌فرنگی را به طور معنی‌داری افزایش دهد. این یافته‌ها، پتانسیل پپتایبول‌ها را به عنوان محرک‌های زیستی در کشاورزی نوین برجسته می‌کند (Sani *et al.*, 2020).

در مجموع، پپتایبول‌ها به دلیل دارا بودن عملکردهای چندگانه و متنوع خود از جمله فعالیت ضدقارچی، ضدباکتریایی، القای مقاومت سیستمیک در گیاهان، فعالیت ضدتوموری و تحریک رشد گیاه، به عنوان ابزارهای زیستی قدرتمند و دارای پتانسیل بالا در حوزه‌های وسیعی مانند کشاورزی پایدار، داروسازی و زیست‌فناوری مطرح هستند. توانایی آن‌ها در برهم‌کنش مستقیم با غشای سلولی هدف و انجام عملکردهای زیستی در غلظت‌های پایین، آن‌ها را به کاندیدهای جذابی برای توسعه محصولات نوین تبدیل کرده است (Alfaro-Vargas *et al.*, 2022; Castro *et al.*, 2023).

کاربردهای زیست‌فناورانه پپتایبول‌ها

پپتایبول‌ها به دلیل ویژگی‌های منحصربه‌فرد خود، از جمله ساختار ویژه، پایداری بالا در برابر تجزیه و فعالیت‌های زیستی گسترده، پتانسیل قابل‌توجهی برای استفاده در حوزه‌های مختلف زیست‌فناوری دارند. این مولکول‌ها که توسط طیف وسیعی از میکروارگانیسم‌ها، به‌ویژه قارچ‌های جنس *Trichoderma* تولید می‌شوند، می‌توانند راه‌حل‌های نوآورانه‌ای را در بخش‌های مختلف ارائه دهند (Alfaro-Vargas *et al.*, 2022) در ادامه، به بررسی مهم‌ترین کاربردهای آن‌ها در حوزه‌های کشاورزی و پزشکی پرداخته شده است.

الف) کاربرد در کنترل زیستی بیمارگرها: پپتایبول‌ها نقش محوری در توسعه راهبردهای کشاورزی زیستی ایفا می‌کنند و می‌توانند جایگزین‌های ایمن و کارآمدی برای نهاده‌های شیمیایی باشند (Alfaro-Vargas *et al.*, 2022).

ب) جایگزینی برای قارچ‌کش‌های شیمیایی: پپتایبول‌ها، به‌ویژه آن‌هایی که توسط گونه‌های *Trichoderma* تولید می‌شوند، توانایی بالایی در مهار رشد قارچ‌های بیمارگر دارند (Alfaro-Vargas *et al.*, 2022).

این ترکیبات با ایجاد منافذ در غشای سلولی بیمارگر و اختلال در عملکردهای حیاتی آن‌ها، می‌توانند به‌طور مؤثر علیه بیمارگرهای گیاهی مهمی نظیر *Fusarium*، *Botrytis* و *Rhizoctonia* عمل کنند و نیاز به استفاده از قارچ‌کش‌های شیمیایی پرخطر را کاهش دهند (Kubicek *et al.*, 2007).

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.1.3.8]

جدول ۱. خلاصه فعالیت‌های زیستی، مکانیسم اثر و اهداف سلولی پپتایبول‌های منتخب *Trichoderma*

نوع فعالیت	نام پپتایبول	موجود/بافت هدف	مکانیسم اثر	منبع
ضد قارچی	peptaibols	*C. gloeosporioides*	ایجاد منافذ غشایی، نشت یون‌های پتاسیم و هیروژن	Alfaro-Vargas *et al.*, (2022)
ضد ویروسی	Trichokonins	ویروس موزائیک تنباکو	القای مقاومت سیستماتیک و تولید گونه‌های فعال اکسیژن	Luo *et al.*, (2010)
ضد باکتریایی	peptaibiotics	*S. aureus*	اختلال در پتانسیل غشا و مهار تنفس سلولی	Degenkolb et al., (2008)
ضد توموری	Trichokonin VI	کارسینومای کبدی	القای اپوپتوز مسیر میتوکندریایی، فعال‌سازی کاسپازها	Shi *et al.*, (2010)
ضد قارچی	peptaibols	پاتوژن‌های گیاهی	تداخل در سنتز دیواره سلولی قارچ	Lorito *et al.*, (1996)
محرک رشد	Secondary metabolites	ریشه گیاهان	افزایش جذب عناصر غذایی و کارآیی فتوسنتز	Sani *et al.*, (2020)

ج) کنترل زیستی پوسیدگی ریشه: بسیاری از گونه‌های *Trichoderma* که تولیدکننده پپتایبول هستند، به‌عنوان اندوفیت در ریشه‌ی گیاهان مستقر می‌شوند (Ruano-Rosa *et al.*, 2016). این همزیستی به آن‌ها امکان می‌دهد تا بیمارگرهای ریشه‌ای را به‌طور مستقیم خنثی کرده و گیاه را در برابر بیماری‌های ناشی از آن‌ها محافظت کنند. این سازوکار، به‌ویژه در برابر عوامل ایجادکننده‌ی پوسیدگی ریشه، بسیار کارآمد است (Tseng *et al.*, 2020).

د) کاهش باقی‌مانده سموم در محصولات کشاورزی: با ترویج استفاده از پپتایبول‌ها به‌عنوان عوامل کنترل زیستی، وابستگی به سموم شیمیایی به‌طور قابل‌توجهی کاهش می‌یابد (Srivastava *et al.*, 2016). این امر منجر به تولید محصولات کشاورزی سالم‌تر و عاری از باقی‌مانده‌های مضر شیمیایی می‌شود که برای سلامت مصرف‌کننده و محیط‌زیست سودمند است (Zin and Badaluddin, 2020).

ه) افزایش رشد گیاهان: برخی از پپتایبول‌ها، علاوه بر خواص کنترل زیستی، دارای فعالیت‌های محرک رشد گیاه (PGP) نیز هستند. به‌عنوان مثال، پپتایبول *Harzianin A* نه‌تنها در محافظت از گیاه در برابر بیمارگرها نقش دارد، بلکه به‌طور مستقیم نیز باعث تحریک ریشه‌زایی و افزایش جذب مواد غذایی از خاک می‌شود که در نهایت به رشد بهتر و عملکرد بالاتر گیاه منجر می‌گردد (Sani *et al.*, 2020). این ویژگی چندوجهی، پپتایبول‌ها را به ابزارهایی جامع برای کشاورزی پایدار تبدیل می‌کند.

و) کاربرد در داروسازی و پزشکی: پتانسیل پپتایبول‌ها در حوزه‌ی داروسازی و پزشکی نیز

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.1.3.8]

به‌طور فزاینده‌ای مورد توجه محققان قرار گرفته است:

داروهای ضدباکتری و ضدقارچ طبیعی: با توجه به مکانیسم عملکرد پپتایبول‌ها در تخریب غشای سلولی، برخی از آن‌ها مانند *Trichokonin VI*، فعالیت قابل‌توجهی در مهار رشد باکتری‌های بیمارگر از جمله *Staphylococcus aureus* و قارچ‌های بیمارگر از خود نشان داده‌اند (Luo *et al.*, 2010; Shi *et al.*, 2010). این ترکیبات طبیعی می‌توانند به‌عنوان کاندیدهای جدید برای توسعه آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای ضدقارچ با سمیت کمتر مطرح شوند و به مقابله با معضل جهانی مقاومت آنتی‌بیوتیکی کمک کنند (Rajamanikyam *et al.*, 2017).

پتانسیل ضدسرطان: مطالعات برون‌تنی نشان داده است که پپتایبول‌ها با ایجاد تغییرات ساختاری در غشای سلول‌های سرطانی یا القای آپوپتوز یا همان مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده، می‌توانند رشد تومور را مهار کنند. مکانیسم‌های دقیق شامل تغییر نفوذپذیری غشای میتوکندری، آزادسازی سیتوکروم C و فعال‌سازی کاسپازها می‌باشند که آن‌ها را به ترکیبات امیدوارکننده در توسعه درمان‌های نوین ضدسرطان تبدیل می‌کند (Shi *et al.*, 2010; Castro *et al.*, 2023).

تحقیقات پیش‌بالینی: پژوهش‌های جاری در مرحله پیش‌بالینی در حال بررسی این موضوع هستند که آیا پپتایبول‌ها می‌توانند به‌عنوان مکمل درمان‌های ضدویروسی یا ضدالتهابی مورد استفاده قرار گیرند (Alfaro-Vargas *et al.*, 2022). این تحقیقات می‌توانند مسیر را برای کاربردهای درمانی گسترده‌تر این مولکول‌ها در آینده هموار سازند.

کاربرد در نانوزیست‌فناوری

ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی منحصربه‌فرد پپتایبول‌ها، آن‌ها را برای کاربردهای نوآورانه در حوزه‌ی نانوزیست‌فناوری مناسب می‌سازد:

الف) ساخت نانوحامل‌های دارویی: به دلیل ساختار مارپیچی و خاصیت خودآرایی، پپتایبول‌ها می‌توانند به‌صورت نانوذرات یا نانولوله‌ها سازمان‌دهی شوند. این نانوساختارها پتانسیل بالایی برای استفاده به‌عنوان حامل‌های دارویی هدفمند دارند؛ به‌طوری‌که دارو را به‌صورت اختصاصی به سلول‌های هدف منتقل کرده و عوارض جانبی را کاهش می‌دهند (Castro *et al.*, 2023).

ب) حسگرهای زیستی: خاصیت برهم‌کنش مستقیم پپتایبول‌ها با غشاهای زیستی و توانایی آن‌ها در ایجاد تغییرات هدایت الکتریکی در غشاها، آن‌ها را به کاندیدهای ایده‌آل برای توسعه حسگرهای زیستی حساس و دقیق تبدیل می‌کند. این حسگرها می‌توانند برای تشخیص سریع و مؤثر میکروارگانیسم‌هایی مانند باکتری‌ها و قارچ‌ها در نمونه‌های مختلف، از جمله آب، غذا یا مایعات بالینی، مورد استفاده قرار گیرند (Kubicek *et al.*, 2007).

ج) کاربرد در مهندسی ژنتیک: پیشرفت‌ها در مهندسی ژنتیک فرصت‌های جدیدی را برای بهینه‌سازی تولید و عملکرد پپتایبول‌ها فراهم آورده است:

مهندسی سویه‌های *Trichoderma* برای تولید پپتایبول‌های قوی‌تر: با استفاده از ابزارهای ویرایش ژنوم نظیر سامانه CRISPR/Cas9 یا فنون هم‌بیان‌سازی خوشه‌های ژنی، می‌توان سویه‌های *Trichoderma* را به‌گونه‌ای مهندسی کرد که تولید پپتایبول‌ها با فعالیت زیستی بالاتر یا ویژگی‌های مطلوب‌تر را به حداکثر برسانند (Kubicek *et al.*,

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.1.3.8]

2007). این رویکرد به توسعه پپتایبول‌های نسل جدید با کارایی بهبودیافته کمک شایانی می‌کند.

د) بیوسنتز ترکیبات نوترکیب: سامانه سنتز پپتید غیرریبوزومی که مسئول تولید پپتایبول‌ها می‌باشد، یک بستر مهندسی‌پذیر محسوب می‌شود. با دست‌ورزی ماژول‌های این سامانه، می‌توان پپتیدهای سفارشی را بیوسنتز کرد؛ ترکیباتی که ممکن است در طبیعت وجود نداشته باشند اما دارای عملکردهای زیستی ویژه و کاربردهای صنعتی خاصی باشند. این رویکرد راه را برای طراحی و تولید هدفمند مولکول‌های زیست‌فعال جهت رفع نیازهای خاص هموار می‌سازد (Kubicek *et al*., 2007).

پپتایبول‌ها ترکیباتی هستند که پتانسیل جایگزینی با بسیاری از مواد شیمیایی پرخطر را داشته و نقش حیاتی در توسعه فناوری‌های پایدار ایفا می‌کنند. دامنه کاربرد این مولکول‌های کوچک اما قدرتمند بسیار گسترده است؛ از کنترل بیماری‌های گیاهی و حفاظت از محیط‌زیست در کشاورزی گرفته تا درمان سرطان و توسعه آنتی‌بیوتیک‌های جدید در پزشکی. همچنین، از توسعه نانوحامل‌های دارویی پیشرفته در نانوزیست‌فناوری تا طراحی محصولات زیستی سفارشی از طریق مهندسی ژنتیک، پپتایبول‌ها به‌عنوان ابزارهای چندوجهی برای آینده زیست‌فناوری و ارائه راهکارهای نوین زیستی شناخته می‌شوند (Alfaro-Vargas *et al*., 2022; Castro *et al*., 2023).

چالش‌ها، محدودیت‌ها و آینده‌پژوهی پپتایبول‌ها

با وجود کاربردهای گسترده و پتانسیل بالای پپتایبول‌ها در زیست‌فناوری، استفاده عملی و تجاری از این ترکیبات هنوز با چالش‌هایی روبه‌رو است. شناخت دقیق این محدودیت‌ها برای تعریف مسیرهای تحقیقاتی و توسعه‌ای آینده ضروری است. در این بخش، مهم‌ترین چالش‌ها و راهکارهای احتمالی برای غلبه بر آن‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد:

الف) محدودیت در تولید صنعتی

یکی از بزرگترین موانع در تجاری‌سازی پپتایبول‌ها، مسئله قابلیت افزایش مقیاس تولید آن‌هاست:

۱. مشکل در تخمیر و استخراج: قارچ‌ها به طور طبیعی پپتایبول‌ها را در مقادیر نسبتاً کم تولید می‌کنند. فرآیندهای تخمیر برای تولید در مقیاس بزرگ پیچیدگی‌های خاص خود را دارد و در مراحل استخراج و خالص‌سازی از محیط کشت، دشوار، پرهزینه و زمان‌بر هستند و نیاز به تجهیزات تخصصی دارند (Alfaro-Vargas *et al*., 2022).

۲. تنوع ساختاری بیش‌ازحد: بسیاری از سویه‌های تولیدکننده، به‌جای یک پپتایبول خاص، مخلوطی از چندین نوع پپتایبول با ساختارهای بسیار مشابه تولید می‌کنند. این تنوع ساختاری، جداسازی و شناسایی هر یک از ترکیبات را دشوار می‌سازد و خالص‌سازی یک پپتایبول منفرد برای کاربردهای دقیق دارویی را پیچیده می‌کند (Kubicek *et al*., 2007).

۳. راهکار آینده: مهندسی ژنتیک می‌تواند برای افزایش بیان ژن‌های *NRPS* که مسئول بیوسنتز پپتایبول‌ها هستند، به‌کار گرفته شود. همچنین، بهینه‌سازی شرایط محیط کشت و طراحی سویه‌های نوترکیب با بازده تولید بالا یا تولید انتخابی یک پپتایبول خاص، از اولویت‌های تحقیقاتی است (Alfaro-Vargas *et al*., 2022).

ب) عدم ثبات در شرایط طبیعی

پایداری پپتایبول‌ها در محیط‌های مختلف یک چالش مهم دیگر است:

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.1.3.8]

۱. تجزیه و غیرفعال‌شدن: پپتایبول‌ها ممکن است در مواجهه با عوامل محیطی نظیر نور شدید UV، تغییرات شدید pH و یا تعامل با فلزات سنگین در خاک، دچار تجزیه شده و غیرفعال شوند. این عدم پایداری، ماندگاری و اثربخشی آن‌ها را در کاربردهای میدانی محدود می‌کند (Alfaro-Vargas *et al*., 2022).

۲. راهکار آینده: برای افزایش پایداری، راهکارهایی نظیر کپسوله‌سازی با استفاده از نانوذرات یا پلیمرهای زیستی در حال بررسی است. این روش‌ها می‌توانند از ساختار پپتایبول‌ها محافظت کرده و پایداری زیستی آن‌ها را بهبود بخشند (Castro *et al*., 2023).

ج) احتمال سمیت زیست‌محیطی یا جانوری

مانند هر ماده فعال زیستی، ارزیابی ایمنی پپتایبول‌ها نیز حیاتی است:

۱. اثرات ناخواسته: اگرچه پپتایبول‌ها عموماً در غلظت‌های پایین عمل می‌کنند، اما برخی ممکن است در غلظت‌های بالا، اثرات سمی بر گیاهان، جانوران خاک‌زی یا حتی سلول‌های انسانی داشته باشند (Kubicek *et al*., 2007).

۲. راهکار آینده: تحقیقات آینده باید شامل غربالگری دقیق فعالیت زیستی و ارزیابی سمیت در مدل‌های آزمایشگاهی باشد. انتخاب دقیق پپتایبول‌هایی با پروفایل ایمنی بالا و سازگاری زیستی برای تضمین سلامت انسان و محیط‌زیست ضروری است (Kubicek *et al*., 2007).

د) هزینه بالا برای کاربرد در مقیاس کشاورزی

توجیه اقتصادی برای کاربردهای گسترده در کشاورزی یک عامل تعیین‌کننده است:

۱. هزینه‌های تولید: فرآیندهای خالص‌سازی پپتایبول‌ها بسیار پرهزینه است و رقابت با سموم شیمیایی ارزان‌قیمت را دشوار می‌سازد (Alfaro-Vargas *et al*., 2022).

۲. راهکار آینده: استفاده از سویه‌های زنده *Trichoderma* به‌عنوان عوامل کنترل زیستی در خاک (که پپتایبول‌ها را در محل تولید می‌کنند) راهکاری مقرون‌به‌صرفه است. علاوه بر این، توسعه بیورآکتورهای صنعتی ارزان‌تر می‌تواند هزینه‌های تولید را کاهش دهد (Ruano-Rosa *et al*., 2016).

ه) چشم‌انداز آینده

با وجود چالش‌های موجود، پیشرفت‌های اخیر فناوری، آینده‌ای روشن را برای پپتایبول‌ها ترسیم می‌کند:

بیوانفورماتیک و داده‌کاوی ژنومی: توسعه ابزارهای بیوانفورماتیک و پیشرفت در توالی‌یابی ژنوم، شناسایی سریع‌تر ژن‌های تولیدکننده پپتایبول و کشف ترکیبات ناشناخته با خواص منحصربه‌فرد را ممکن می‌سازد (Kubicek *et al*., 2007).

۱. ویرایش ژنی: فناوری‌های ویرایش ژنی نظیر CRISPR/Cas9 می‌توانند برای مهندسی سویه‌ها جهت حذف مسیرهای بیوسنتزی مزاحم و افزایش تولید ترکیبات مطلوب به‌کار روند (Kubicek *et al*., 2007).

۲. نانوفناوری: پیشرفت در نانوفناوری، امکان توسعه سامانه‌های تحویل هدفمند دارو را فراهم می‌کند تا پپتایبول‌ها به‌صورت پایدار به محل موردنظر (مانند تومورها یا بافت گیاه) رسانده شوند (Castro *et al*., 2023).

۳. محصولات زیستی ترکیبی: پپتایبول‌ها پتانسیل بالایی برای استفاده در محصولات ترکیبی دارند؛ مانند بذرهای پوشش‌دار یا کودهای زیستی هوشمند که هم‌زمان محافظت و تحریک رشد را ارائه می‌دهند (Samolski *et al*., 2012).

در مجموع، اگرچه صنعتی‌سازی پپتایبول‌ها نیازمند پژوهش‌های فناورانه بیشتری است، اما مزایای آن‌ها در مقایسه با ترکیبات شیمیایی سنتزی، امید بزرگی را برای تحول در کشاورزی

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.1.3.8]

پایدار و داروسازی طبیعی ایجاد کرده است. این مولکول‌ها با پتانسیل‌های چندوجهی خود، نقشی کلیدی در آینده‌ای سبزتر و سالم‌تر ایفا خواهند کرد (Alfaro-Vargas *et al*., 2022).

نتیجه‌گیری

پپتایبول‌ها به‌عنوان دسته‌ای خاص از پپتیدهای غیرریبوزومی، جایگاه مهمی در زیست‌فناوری نوین پیدا کرده‌اند. این ترکیبات که عمدتاً توسط قارچ‌های جنس *Trichoderma* تولید می‌شوند، با ساختار منحصربه‌فرد خود شامل: اسیدهای آمینه غیرمعمول، الگوهای مارپیچی و ویژگی‌های هیدروفوب توانسته‌اند عملکردهای زیستی گسترده‌ای از جمله فعالیت ضدقارچی، ضدباکتری، تحریک پاسخ ایمنی گیاه، و حتی خواص ضدسرطانی از خود نشان دهند. در حوزه کشاورزی، پپتایبول‌ها به‌عنوان جایگزین طبیعی و ایمن برای قارچ‌کش‌های شیمیایی، نقش کلیدی در کنترل بیماری‌های گیاهی و افزایش پایداری زیستی ایفا می‌کنند. در داروسازی، خواص زیستی آن‌ها را به کاندیدهای بالقوه‌ای برای توسعه آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای ضدسرطان تبدیل کرده است. همچنین پیشرفت‌هایی در زمینه نانوفناوری و زیست‌مهندسی نشان می‌دهد که می‌توان پپتایبول‌ها را به شکل هدفمندتر و مؤثرتری در کاربردهای عملی وارد کرد.

با این‌حال، چالش‌هایی نظیر تولید صنعتی با بازده بالا، خالص‌سازی اقتصادی، ثبات زیستی در محیط و بررسی سمیت بالقوه این ترکیبات، همچنان موانعی جدی برای تجاری‌سازی آن‌ها هستند. رفع این موانع، نیازمند پژوهش‌های بنیادی، توسعه فناوری‌های زیستی، و سیاست‌گذاری‌های دقیق در حوزه محصولات زیست‌پایه است (Kubicek *et al*., 2007; Shi *et al*., 2010; Alfaro-Vargas *et al*., 2022; Castro *et al*., 2023).

در مجموع، پپتایبول‌ها مولکول‌هایی کوچک اما قدرتمند هستند که در صورت استفاده هدفمند، می‌توانند تحولی در مدیریت بیماری‌های گیاهی، کنترل زیستی و درمان‌های دارویی آینده ایجاد کنند. بررسی دقیق و توسعه کاربردی این ترکیبات، مسیر تازه‌ای را در جهت کشاورزی پایدار، داروسازی سبز، و زیست‌فناوری مدرن هموار خواهد ساخت.

منابع

Alfaro-Vargas P, Bastos-Salas A, Muñoz-Arrieta R, Pereira-Reyes R, Redondo-Solano M, Fernández J, Mora-Villalobos A, López-Gómez JP. (2022) Peptaibol production and characterization from *Trichoderma asperellum* and their action as biofungicide. ***Journal of Fungi***. *8*(10): 1037. https://doi.org/10.3390/jof8101037.

Castro GS, Sousa TF, Silva GF, Pedroso RCN, Menezes KS, Soares MA, Dias GM, Santos AO, Yamagishi MCB, Faria JV, Januário AH, Koolen HHF. (2023) Characterization of Peptaibols Produced by a Marine Strain of the Fungus *Trichoderma endophyticum* via Mass Spectrometry, Genome Mining and Phylogeny-Based Prediction. ***Metabolites***. *13*(2): 221. https://doi.org/10.3390/metabo13020221.

Degenkolb T, von Döhren H, Nielsen KF, Samuels GJ, Brückner H. (2008) Recent advances and future prospects in peptaibiotics, hydrophobin, and mycotoxin research, and their importance for chemotaxonomy of *Trichoderma* and *Hypocrea*. ***Chemistry & Biodiversity***. *5*(5): 671–680. https://doi.org/10.1002/cbdv.200890064.

Engelberth J, Koch T, Kuhnemann F, Boland W. (2000) Channel-forming peptaibols are potent elicitors of plant secondary metabolism and tendril coiling. ***Angewandte Chemie***. *39*: 1860-1862. https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.1.3.8]

Hu W, Ren A, Guan M, Wang X, Li M, Zhang X, Zhao, P (2026) The transcriptional regulator TRG1 plays a role in regulating peptaibol biosynthesis in *Trichoderma longibrachiatum*. ***Journal of Microbiology and Biotechnology***. *36*: e2602013. https://doi.org/10.4014/jmb.2602.02013.

Jaremko MJ, Davis TD, Corpuz JC, Burkart MD. (2020) Type II non-ribosomal peptide synthetase proteins: structure, mechanism, and protein-protein intractions. ***Natural Product Reports***. *37*(3): 355-379. https://doi.org/10.1039/C9NP00047J.

Kubicek CP, Komoń-Zelazowska M, Sándor E, Druzhinina IS. (2007) Facts and challenges in the understanding of the biosynthesis of peptaibols by *Trichoderma*. ***Chemistry & Biodiversity***. *4*(6): 1068–1082. https://doi.org/10.1002/cbdv.200790097.

Lorito M, Farkas V, Rebuffat S, Bodo B, Kubicek CP. (1996) Cell wall synthesis is a major target of mycoparasitic antagonism by *Trichoderma harzianum*. ***Journal of Bacteriology***. *178*(21): 6382–6385. https://doi.org/10.1128/jb.178.21.6382-6385.1996.

Luo Y, Zhang DD, Dong XW, Zhao PB, Chen LL, Song XY, Wang XJ, Chen XL, Shi M, Zhang YZ. (2010) Antimicrobial peptaibols induce defense responses and systemic resistance in tobacco against tobacco mosaic virus. ***FEMS Microbiology Letters***. *313*(2): 120–126. https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2010.02135.x.

Mukherjee PK, Wiest A, Ruiz N, Keightley A, Moran-Diez ME, McCluskey K, Pouchus YF, Kenerley CM, Less S. (2011) Two classes of new peptaibols are synthesized by a single non-ribosomal peptide synthetase of Trichoderma virens. ***Journal of Biological Chemistry***. *286*(6): 4544-4554. https://doi.org/10.1074/jbc.M110.159723.

Rajamanikyam M, Vadlapudi V, Upadhyayula SM. (2017) Endophytic fungi as novel resources of natural therapeutics. ***Brazilian Archives of Biology and Technology***. *60*: e17160542. https://doi.org/10.1590/1678-4324-2017160542.

Ramachander Turaga VN. (2020) Peptaibols: Antimicrobial peptides from fungi. In: Singh J, Meshram V, Gupta M. (eds.) Bioactive natural products in drug discovery. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-15-1394-7_26.

Ruano-Rosa D, Prieto P, Rincón AM, Gómez-Rodríguez MV, Valderrama R, Barroso JB, Mercado-Blanco J. (2016) Fate of *Trichoderma harzianum* in the olive rhizosphere: time course of the root colonization process and interaction with the fungal pathogen *Verticillium dahliae*. ***BioControl***. *61*(3): 269-282. https://doi.org/10.1007/s10526-015-9706-z.

Samolski L, Rincon AM, Pinzon LM, Viterbo A, Monte E. (2012) The qid74 gene from *Trichoderma harzianum* has a role in root architecture and plant biofertilization. ***Microbiology***. *158*(1): 129-138. https://doi.org/10.1099/mic.0.053140-0.

Sani MNH, Hasan M, Uddain J, Subramaniam S (2020) Impact of application of *Trichoderma* and biochar on growth, productivity and nutritional quality of tomato under reduced N-P-K fertilization. ***Annals of Agricultural Sciences***. *65*(1): 107–115. https://doi.org/10.1016/j.aoas.2020.06.003.

Saravanakumar K, Li Y, Yu C, Wang QQ, Wang M, Sun J, Gao JX, Chen J. (2017) Effect of *Trichoderma harzianum* on maize rhizosphere microbiome and biocontrol of *Fusarium* stalk rot. ***Scientific Reports***. *7*: 1771. https://doi.org/10.1038/s41598-017-01680-w.

Shenouda, ML, Ambilika M, Skellam, E. (2022) Heterologous expression of secondary metabolite genes in *Trichoderma reesei* for waste valorization. ***Journal of Fungi***. *8*(4): 355. https://doi.org/10.3390/jof8040355.

Shi M, Wang HN, Xie ST, Luo Y, Sun CY, Chen XL, Zhang YZ. (2010) Antimicrobial peptaibols, novel suppressors of tumor cells, targeted calcium-mediated apoptosis and autophagy in human hepatocellular carcinoma cells. ***Molecular Cancer***. *9*: 26. https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-26.

Srivastava M, Kumar S, Shahid M, Pandey S, Singh A. (2016) Trichoderma-a potential and effective bio fungicide and alternative source against notable phytopathogens: A review. ***African Journal of Agricultural Research***. *11*(5): 310-316. https://doi.org/10.5897/AJAR2015.9568.

Tseng YH, Rouina H, Groten K, Rajani P, Furch AC, Reichelt M, Baldwin IT, Nataraja KN, Uma

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.1.3.8]

Shaanker R, Oelmüller R. (2020) An endophytic *Trichoderma* strain promotes growth of its hosts and defends against pathogen attack. ***Frontiers in Plant Science***. *11*: 573670. https://doi.org/10.3389/fpls.2020.573670.

Vicente I, Baroncelli R, Hermosa R, Monte E, Vannacci G, Sarrocco S. (2022) Role and genetic basis of specialised secondary metabolites in *Trichoderma* ecophysiology. ***Fungal Biology Reviews***. *39*: 83–99. https://doi.org/10.1016/j.fbr.2021.12.004.

Yadav G, Sharma N. (2025) A key player in plant-microbe intractions: Signaling, defense, and growth. ***Journal of Plant Growth Regulation***. *44*: 4981-4994. https://doi.org/10.1007/s00344-025-11786-5.

Zin NA, Badaluddin NA. (2020) Biological functions of *Trichoderma* spp. For agriculture applications. ***Annals of Agricultural Sciences***. *65*(2): 168-178. https://doi.org/10.1016/j.aoas.2020.09.003.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.1.3.8]

Trichoderma Peptaibols: Structural Diversity, Bioactivities, and Novel Perspectives in Biotechnology

Mahshid Abdoshahi, Khadijeh Abbasi*

Department of Plant Protection, Faculty of Agriculture, Ilam University, Ilam, Iran

Kh.abasi@ilam.ac.ir

Abstract

Pepthaibols are a class of non-ribosomal peptides primarily produced by fungi of the genus *Trichoderma*. Their unique structure, which includes unusual amino acids such as α-aminoisobutyric acid (Aib), confers high rigidity and stability against enzymatic degradation. This characteristic allows pepthaibols to maintain broad biological activity even under harsh environmental conditions. Biologically, pepthaibols exhibit antifungal, antibacterial, antiviral, and antitumor activities, exerting their effects by forming channels in cell membranes and disrupting ionic balance. Furthermore, in plants, they induce systemic immune responses and enhance resistance to biotic and abiotic stresses. The biosynthesis of pepthaibols is carried out by large, multi-domain enzymes called non-ribosomal peptide synthetases (NRPS), with the relevant genes located in specific gene clusters within the *Trichoderma* fungal genome. The structural diversity, extensive biological activities, and potential for industrial production make pepthaibols an attractive option in biotechnology, sustainable agriculture, and pharmaceuticals.

Keywords: Biocontrol, Antimicrobial Peptides, Nanobiotechnology

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1404.18.1.3.8]