

THÔNG TIN KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Thông tin chung:

- **Tên đề tài:** Ứng dụng kỹ thuật giải trình tự xác định các nhóm gen liên quan và CRISPR/CAS 9 tổng hợp hoạt chất sinh học của chủng *Streptomyces* sp. CH8.1
- **Mã số:** B2023-MHN-02
- **Chủ nhiệm đề tài:** TS. Nguyễn Thành Chung
- **Tổ chức chủ trì:** Trường Đại học Mở Hà Nội
- **Thời gian thực hiện:** Từ tháng 01/2023 đến tháng 12/2025. Được gia hạn tới tháng 6/2025

2. Mục tiêu

Mục tiêu tổng quát của đề tài là xác định được cụm gen liên quan tới một số hoạt chất sinh học của *Streptomyces* sp. CH8.1 và sử dụng kỹ thuật CRISPR/Cas9 để kích hoạt con đường sinh tổng hợp hoạt chất sinh học của chủng xạ khuẩn này.

Mục tiêu cụ thể:

- Xác định được cụm gen liên quan tới một số hoạt chất sinh học của *Streptomyces* sp. CH8.1.
- Xác định được cấu trúc, hoạt tính sinh học và con đường sinh tổng hợp một số hoạt chất sinh học trong nghiên cứu từ chủng *Streptomyces* sp. CH8.1.

3. Tính mới và sáng tạo

Tại Việt Nam, đề tài đã lần đầu tiên áp dụng nền tảng giải trình tự thế hệ thứ ba PacBio Sequel để giải trình tự và thu nhận hệ gen chủng xạ khuẩn *Streptomyces* sp. CH8.1 có chất lượng cao, chính xác nhất. Bằng phân tích tin sinh học, chủng *Streptomyces* sp. CH8.1 được xác định có 22 cụm gen mã hoá các sản phẩm trao đổi chất bậc hai, trong đó

nhiều cụm gen có tiềm năng sinh tổng hợp chất mới. Đặc biệt, dữ liệu hệ gen này tạo cơ sở để áp dụng công nghệ chỉnh sửa gen CRISPR/Cas9 nhằm tạo ra chủng cải biến di truyền có thể sinh tổng hợp các hoạt chất kháng khuẩn và ung thư mà chủng *Streptomyces* sp. CH8.1 không thể tổng hợp trong điều kiện phòng thí nghiệm. Đây là nghiên cứu tiên phong và nội dung nghiên cứu của đề tài cũng nằm trong Nhóm công nghệ chiến lược (Công nghệ y sinh học tiên tiến) theo Quyết định số 1131/QĐ-TTg của Thủ tướng Chính phủ ban hành ngày 12/06/2025. Hơn nữa, thành công của đề tài có thể nhân rộng cho các nghiên cứu và ứng dụng vi sinh vật bản địa khác tại Việt Nam nhằm tạo các sản phẩm có giá trị kinh tế.

4. Kết quả nghiên cứu

Đầu tiên, đề tài đã xác định được 22 nhóm gen sinh tổng hợp hợp chất bậc hai từ hệ gen của *Streptomyces* sp. CH8.1, cho thấy tiềm năng sản xuất các hợp chất tự nhiên có giá trị y dược. Từ đó, dự đoán được con đường sinh tổng hợp kháng sinh amycomycin thông qua phân tích cụm gen sinh tổng hợp và con đường chuyển hoá tạo tiền chất. Kết quả nổi bật nhất là đã sử dụng thành công CRISPR/Cas9 kích hoạt cụm gen sinh tổng hợp type II PKS để tạo biến chủng *Streptomyces* CRIS. Hợp chất type II PKS đã được tinh sạch, xác định cấu trúc và đánh giá hoạt tính kháng khuẩn, ức chế tế bào ung thư. Kết quả này không chỉ đóng góp vào việc khám phá con đường sinh tổng hợp hợp chất tự nhiên mà còn cung cấp một quy trình công nghệ tiên tiến, có khả năng áp dụng cho các vi sinh vật bản địa khác, hỗ trợ phát triển công nghiệp dược phẩm và nghiên cứu công nghệ sinh học tại Việt Nam.

5. Sản phẩm

5.1. Sản phẩm khoa học

5.1.1. Bài báo được đăng (hoặc chấp nhận đăng) trên tạp chí khoa học có trong chỉ mục trích dẫn của WoS, ranking Q1/Q2

Nguyen, Chung Thanh, Huong Thi Nguyen, Van Thi Hong Dao, Khanh Phuong Do, and Thuy Thi Thu Ta (2025) Phenotypic characterization and whole-genome analysis revealing the promising metabolic potential of a newly isolated *Streptomyces* sp.

CH6. *Applied Sciences* 15, no. 13: 7126. <https://doi.org/10.3390/app15137126> (WoS, Q2, IF 2,5)

5.1.2. Bài báo được đăng trên tạp chí khoa học trong nước được HDGSNN tính điểm

Thi Huong Nguyen, Thi Ngoc Anh Nguyen, Bao Son Dang, Ngoc Oanh Nguyen, and Thanh Chung Nguyen (2025) Physiological and biochemical characteristics and identification of actinomycete strains isolated from soil samples in Hanoi. *Vietnam Journal of Biotechnology*, 23(2): p. 265-276. DOI: 10.15625/vjbt-22858

5.1.3. Hồ sơ báo cáo đề tài

Đã nộp.

5.2. Sản phẩm đào tạo

Đào tạo thạc sĩ:

Đã hướng dẫn tốt nghiệp thành công 01 học viên cao học Ngô Hoàng Nhật Linh (ngày bảo vệ tốt nghiệp 27/01/2024).

5.3. Sản phẩm ứng dụng

5.1.3. Trình tự bộ gene của chủng xạ khuẩn *Streptomyces* sp. CH8.1 có độ dài từ 6÷12 Mb, số contig không quá 10

Trình tự bộ gene của chủng xạ khuẩn *Streptomyces* sp. CH8.1: độ dài 6.635.835 bp; 6 contig; đăng ký trên cơ sở dữ liệu Genbank (NCBI) với mã số JBPEOW000000000.

Trình tự bộ gene của chủng xạ khuẩn *Streptomyces* sp. CH6: độ dài 6.936.977 bp; đăng ký trên cơ sở dữ liệu Genbank (NCBI) với mã số JBNOXK000000000 (**sản phẩm tăng thêm**).

5.3.2. Sơ đồ con đường sinh tổng hợp lên hợp chất kháng khuẩn được trình bày một cách cụ thể từng bước. Các gene tham gia con đường sinh tổng hợp được dự đoán chức năng bằng tin sinh học (công cụ BLAST, AntiSMASH)

Đã phân tích cụm gen và dự đoán con đường trao đổi chất bậc 2 của amycomycin và dẫn xuất từ trình tự genome của chủng xạ khuẩn CH8.1

3.1. 01 biến chủng xạ khuẩn thu nhận từ chủng tự nhiên *Streptomyces* sp. CH8.1 có khả năng sinh tổng hợp 01 hoạt chất sinh học mà chủng tự nhiên không tổng hợp được ở điều kiện nuôi cấy thông thường

Đã tạo được biến chủng *Streptomyces* CRIS có khả năng sinh hợp chất type II PKS bằng cách sử dụng CRISPR/Cas9 để chỉnh sửa bộ gen. Chủng được lưu trữ tại Phòng thí nghiệm Công nghệ cao, Viện Công nghệ Sinh học và Công nghệ Thực phẩm, Trường Đại học Mở Hà Nội.

3.2. 01 hợp chất kháng sinh tinh sạch (5mg; độ tinh sạch >95%; có hồ sơ xác định cấu trúc kèm theo) (làm rõ chất này nhận được từ chủng tự nhiên hay chủng cải biến)

Đã tinh sạch được 15,2 mg 1 hợp chất type II PKS, và xác định cấu trúc bằng NMR kết hợp LCMS. Hợp chất type II PKS được sinh tổng hợp bởi chủng cải biến bằng CRISPR/Cas9. Hợp chất này đã được xác định có hoạt tính kháng khuẩn (*Staphylococcus aureus* CCARM 3640 (MRSA), *Bacillus subtilis* VTCC 6633, *Enterococcus faecalis* 19433, *Escherichia coli* ATCC 25922) và ức chế tế bào ung thư (ung thư gan Huh7, ung thư phổi A549, ung thư cổ tử cung Hela).

6. Phương thức chuyển giao, địa chỉ ứng dụng, tác động và lợi ích mang lại của kết quả nghiên cứu:

6.1. Phương thức chuyển giao

Kết quả nghiên cứu được sử dụng làm tài liệu hỗ trợ giảng dạy chuyên đề đối với học viên cao học, tài liệu tham khảo cho các nghiên cứu liên quan tới lĩnh vực của đề tài thông qua: báo cáo tổng kết; công bố các bài báo khoa học trên tạp chí khoa học trên tạp chí khoa học có trong chỉ mục trích dẫn của WoS, ranking Q1/Q2 và trên tạp chí khoa học trong nước được HĐGSNN tính điểm; chia sẻ dữ liệu hệ gen của *Streptomyces* sp. CH8.1 và *Streptomyces* sp. CH6 trên cơ sở dữ liệu GenBank. Đồng thời là kết quả tiền đề cho nghiên cứu tiếp theo về chủng CH8.1 cũng như hợp chất type II PKS đã tinh sạch được tại Viện Công nghệ Sinh học và Công nghệ Thực phẩm, trường Đại học Mở Hà Nội.

6.2. Địa chỉ ứng dụng

Ứng dụng tại các trường đại học và viện nghiên cứu trong cả nước.

6.3. Tác động và lợi ích mang lại

Kết quả nghiên cứu hệ gen của xạ khuẩn và các hoạt chất sinh học từ nó được sử dụng làm tài liệu giảng dạy nâng cao đối với đào tạo thạc sỹ, giúp tăng cường chất lượng đào tạo ngành CNSH tại Viện Công nghệ sinh học và Công nghệ Thực phẩm, Trường Đại học Mở Hà Nội.

Đề tài tạo tiền đề cho các nghiên cứu tiếp theo về xạ khuẩn bản địa mới và sinh tổng hợp hoạt chất sinh học mới với cách tiếp cận là áp dụng công nghệ NGS và kỹ thuật CRISPR/Cas9.

Đề tài cũng nâng cao được trình độ nghiên cứu trong lĩnh vực hóa sinh, hóa dược, sinh học phân tử, các phương pháp phân tích hiện đại của các cán bộ tham gia nhiệm vụ trong Viện Công nghệ Sinh học và Công nghệ Thực phẩm, trường Đại học Mở Hà Nội.

Hà Nội, ngày 4 tháng 8 năm 2025

Tổ chức chủ trì



(ký, họ và tên, đóng dấu)



PHÓ HIỆU TRƯỞNG
Nguyễn Minh Phương

Chủ nhiệm đề tài

(ký, họ và tên)



Nguyễn Mạnh Chung

MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING
HANOI OPEN UNIVERSITY

INFORMATION ON RESEARCH RESULTS

1. General information

- **Project title:** Application of sequencing techniques to identify biosynthetic gene clusters and CRISPR/Cas9 for biosynthesizing bioactive compounds from *Streptomyces sp. CH8.1*
- **Code number:** B2023-MHN-02
- **Coordinator:** Dr. Nguyen Thanh Chung
- **Implementing institution:** Hanoi Open University
- **Duration:** From January 2023 to December 2025, extended to June 2025

2. Objective(s)

General Objective: To identify biosynthetic gene cluster (BGC) for producing bioactive compounds of *Streptomyces sp. CH8.1* and using CRISPR/Cas9 technique to activate the silent BGC in CH8.1 strain.

Specific Objectives:

- Identify BGC for bioactive compounds of *Streptomyces sp. CH8.1*.
- Determine the structure, bioactivity, and biosynthetic pathway of some bioactive compounds from *Streptomyces sp. CH8.1*.

3. Creativeness and innovativeness

In Vietnam, this project is the first to apply the third-generation PacBio Sequel sequencing platform to sequence and obtain a high-quality, accurate genome of the actinobacterial strain *Streptomyces sp. CH8.1*. Through bioinformatics analysis, *Streptomyces sp. CH8.1* was found to possess 22 gene clusters encoding secondary

metabolites, many of which have the potential to biosynthesize novel compounds. Notably, this genomic data provides a foundation for applying CRISPR/Cas9 gene-editing technology to create genetically modified strains capable of synthesizing antibacterial and anticancer compounds that *Streptomyces* sp. CH8.1 cannot produce under standard laboratory conditions. This pioneering research aligns with the Strategic Technology Group (Advanced Biomedical Technology) as outlined in Decision No. 1131/QĐ-TTg by the Prime Minister on June 12, 2025. Furthermore, the project's success can be scaled up for research and applications involving other indigenous microorganisms in Vietnam to produce economically valuable products.

4. Research results

Firstly, the project identified 22 biosynthetic gene clusters for secondary metabolites in the genome of *Streptomyces* sp. CH8.1, demonstrating the potential for producing valuable pharmaceutical natural compounds. From this, the biosynthetic pathway for the antibiotic amycomycin was predicted through analysis of biosynthetic gene clusters and precursor metabolic pathways. The most significant achievement was the successful use of CRISPR/Cas9 to activate the type II PKS BGC, resulting in a modified strain, *Streptomyces* CRIS. The type II PKS compound was purified, its structure determined, and its antibacterial and anticancer activities evaluated. These results not only contribute to the discovery of natural compound biosynthetic pathways but also provide an advanced technological process applicable to other indigenous microorganisms, supporting the development of the pharmaceutical industry and biotechnology research in Vietnam.

5. Products

5.1. Scientific Products

5.1.1. Published or Accepted Articles in WoS-Indexed Journals (Q1/Q2 Ranking)

Nguyen, Chung Thanh, Huong Thi Nguyen, Van Thi Hong Dao, Khanh Phuong Do, and Thuy Thi Thu Ta (2025). Phenotypic characterization and whole-genome analysis revealing the promising metabolic potential of a newly isolated *Streptomyces* sp. CH6.

Applied Sciences, 15, no. 13: 7126. <https://doi.org/10.3390/app15137126> (WoS, Q2, IF 2.5)

5.1.2. Article Published in a National Journal Recognized by the State Council for Professorship

Thi Huong Nguyen, Thi Ngoc Anh Nguyen, Bao Son Dang, Ngoc Oanh Nguyen, and Thanh Chung Nguyen (2025) Physiological and biochemical characteristics and identification of actinomycete strains isolated from soil samples in Hanoi. *Vietnam Journal of Biotechnology*, 23(2): p. 265-276. DOI: 10.15625/vjbt-22858

5.1.3. Project Report

Submitted.

5.2. Training Products

Master's Training: Successfully supervised 1 master's student, Ngo Hoang Nhat Linh, who defended their thesis on January 27, 2024, titled: "Extraction of bioactive compounds and genomic analysis of the actinomycete strain *Streptomyces* sp. TT8.4"

5.3. Applied Products

5.3.1. Genome Sequence of *Streptomyces* sp. CH8.1

The genome sequence of *Streptomyces* sp. CH8.1, with a length of 6,635,835 bp including 6 contigs, registered in GenBank (NCBI) under accession number JBPEOW000000000.

The genome sequence of *Streptomyces* sp. CH6 (6,936,977 bp) registered in GenBank (NCBI) under accession number JBNOXK000000000 (additional output).

5.3.2. Predicted biosynthetic Pathway for Antibacterial Compounds

The biosynthetic pathway for amycomycin and its derivatives was analyzed, and the functions of genes involved were predicted using bioinformatics tools (BLAST, AntiSMASH).

5.3.3. Mutant Strain

A mutant strain, *Streptomyces* CRIS, was developed from the wild-type *Streptomyces* sp. CH8.1 using CRISPR/Cas9, capable of synthesizing a bioactive type II PKS compound not produced by the wild-type under standard culture conditions. The strain is preserved at the High-Tech Laboratory, Institute of Biological and Food Technology, Hanoi Open University.

5.3.4. Purified Antibiotic Compound

15.2 mg of a type II PKS compound (purity >95%) was purified, with its structure determined using NMR and LC-MS. This compound, produced by the CRISPR/Cas9-modified mutant strain, exhibits antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* CCARM 3640 (MRSA), *Bacillus subtilis* VTCC 6633, *Enterococcus faecalis* 19433, and *Escherichia coli* ATCC 25922, as well as anticancer activity against liver cancer (Huh7), lung cancer (A549), and cervical cancer (HeLa) cell lines.

6. Transfer alternatives, application institutions, impacts and benefits of research results:

6.1. Transfer alternatives

The research products are utilized as teaching materials for master's programs and reference materials for related studies through the project's final report, publication of scientific articles in WoS-indexed Q1/Q2 journals, and national journals recognized by the State Council for Professorship. The genome sequence of *Streptomyces* sp. CH8.1 is shared on the GenBank database. These results also serve as a material for further studies on *Streptomyces* sp. CH8.1 and the purified type II PKS compound at the Institute of Biological and Food Technology, Hanoi Open University.

6.2. Application institutions

Applied at universities and institute in Vietnam.

6.3. Impacts and Benefits

The research results on actinobacterial genomics and their bioactive compounds are used as advanced teaching materials for master's training, enhancing the quality of biotechnology education at the Institute of Biotechnology and Food Technology, Hanoi Open University. The project lays the foundation for further studies on novel indigenous actinobacteria and the biosynthesis of new bioactive compounds using NGS technology and CRISPR/Cas9 techniques. The project also enhances the research capabilities in biochemistry, medicinal chemistry, molecular biology, and modern analytical methods for staff at the Institute of Biotechnology and Food Technology, Hanoi Open University.

Hanoi, August 4, 2025

Coordinator

Host Institution 

PHÓ HIỆU TRƯỞNG
Nguyễn Minh Phương


Nguyễn Thành Chung

