

BƯỚC ĐẦU NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HOÁ HỌC CỦA CHŨNG XẠ KHUẨN BIỂN *STREPTOMYCES SP. MA20* PHÂN LẬP TỪ TRẦM TÍCH BIỂN THÀNH PHỐ HẢI PHÒNG

Nguyễn Thị Thùy Khuê¹, Bùi Hải Ninh¹, Hoàng Thị Hồng Liên²,
Lê Thị Hồng Minh³, Đoàn Thị Mai Hương³, Phạm Văn Cường³, Cao Đức Tuấn¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu sơ bộ thành phần hoá học của chủng xạ khuẩn biển *Streptomyces sp. MA20* phân lập từ trầm tích biển thành phố Hải Phòng. **Đối tượng:** Chủng xạ khuẩn biển *Streptomyces sp. MA20* phân lập từ trầm tích biển thu nhận ở vùng biển thành phố Hải Phòng vào tháng 5 năm 2017. **Phương pháp:** Các phương pháp nghiên cứu hoá học và sinh học thực nghiệm. **Kết quả:** Từ dịch nuôi cấy chủng xạ khuẩn biển MA20 đã phân lập và xác định được cấu trúc hoá học của ba hợp chất indole là Indole-3-acetic acid (1), 3,3-(2,3-dihydroxypropyl)diindole (2) và một cyclodipeptide là Cyclo-(Pro-Tyr) (3). Các hợp chất này đều thể hiện hoạt tính kháng vi sinh vật, trong đó hợp chất 1 và 2 thể hiện hoạt tính kháng cả vi khuẩn Gram dương, vi khuẩn Gram âm và nấm với giá trị MIC 32-256 µg/mL. **Kết luận:** Đã phân lập được ba hợp chất từ chủng xạ khuẩn biển *Streptomyces sp. MA20*, các hợp chất này đều thể hiện hoạt tính kháng vi sinh vật.

Từ khoá: Indole-3-acetic acid, 3,3-(2,3-dihydroxypropyl)diindole, Cyclo-(Pro-Tyr), *Streptomyces*, xạ khuẩn biển, kháng vi sinh vật.

SUMMARY

CHEMICAL CONSTITUENTS OF THE MARINE *STREPTOMYCES SP. MA20* ISOLATED FROM THE SEDIMENT OF HAIPHONG SEA

Objectives: To preliminary study the chemical constituents of the marine actinobacteria strain *Streptomyces sp. MA20* isolated from Hai Phong sediment. **Subjects:** The marine actinobacteria strain *Streptomyces sp. MA20* isolated from the sediment, which was collected from Hai Phong sea in May 2017. **Method:** Experimental methods in Biology and Chemistry. **Results:** Analysis of the fermentation broth of strain MA20 led to the isolation of three compounds Indole-3-acetic acid (1), 3,3-(2,3-dihydroxypropyl)diindole (2) and Cyclo-(Pro-Tyr) (3). All isolated compounds exhibit the antimicrobial activities, of which, compound 1 and 2 inhibit the growth of both Gram-negative bacteria, Gram-positive bacteria and fungi with MIC values of 32-256 µg/mL. **Conclusions:** Studying the culture broth of *Streptomyces sp. MA20* strain led to the isolation of three compounds, which all exhibit the inhibition activities against a panel of clinical significance micro-organisms.

Keywords: Indole-3-acetic acid, 3,3-(2,3-dihydroxypropyl)diindole, Cyclo-(Pro-Tyr), *Streptomyces*, marine actinobacteria, antimicrobial.

¹Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

²Trường Đại học Buôn Ma Thuột

³Viện Hóa Sinh Biển, Viện Hàn lâm & Khoa học Công nghệ Việt Nam

Chịu trách nhiệm chính: Cao Đức Tuấn

Email: cdtuan@hpmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 16.3.2021

Ngày phản biện khoa học: 17.4.2021

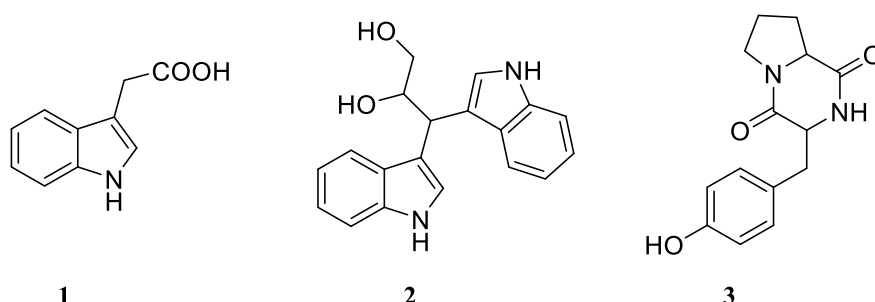
Ngày duyệt bài: 18.5.2021

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vi khuẩn biển đóng vai trò quan trọng, là một trong những nguồn sản xuất các hợp chất có khả năng ứng dụng cao trong y sinh học [1]. Trước đây, nghiên cứu về vi khuẩn biển chưa được chú trọng do gặp nhiều khó khăn khi thu mẫu, gần đây, với sự tiến bộ về khoa học kỹ thuật giúp giải quyết vấn đề thu mẫu, vi khuẩn biển đã thu hút sự quan tâm của nhiều nhóm nghiên cứu [2]. Xạ khuẩn biển là một trong những nguồn cung cấp chính các hợp chất thứ cấp, trong đó có tới 80% các hợp chất có nguồn gốc từ chi *Streptomyces* [3]. Các hợp chất thứ cấp này thể hiện hoạt tính sinh học đa dạng [4] và hầu hết các thuốc kháng sinh có mặt trên thị trường hiện nay có nguồn gốc từ xạ khuẩn [5]. Xạ khuẩn biển được dự đoán là nguồn

sản xuất chính các hoạt chất kháng sinh trong tương lai.

Trong quá trình nghiên cứu tìm kiếm các hợp chất có hoạt tính kháng sinh từ xạ khuẩn biển thuộc vùng biển thành phố Hải Phòng, cặn chiết EtOAc của chủng xạ khuẩn *Streptomyces* sp. MA20 thể hiện hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định đối với cả vi khuẩn gram dương (*E. faecalis* và *S. aureus*), vi khuẩn gram âm (*E. coli*, *P. aeruginosa* và *S. enterica*) và nấm (*C. albicans*) [6]. Bài báo này báo cáo kết quả phân lập và xác định cấu trúc hoá học của 3 hợp chất (**1-3**) từ dịch lên men chủng MA20 (Hình 1) và hoạt tính kháng vi sinh vật đối với 7 chủng vi sinh vật kiểm định thử nghiệm (Bảng 1).



Hình 1: Cấu trúc các hợp chất phân lập từ chủng xạ khuẩn MA20

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là chủng xạ khuẩn biển *Streptomyces* sp. MA20 phân lập từ trầm tích thu nhận ở vùng biển thành phố Hải Phòng vào tháng 5 năm 2017.

2. Thiết bị và hoá chất

Điểm nóng chảy được đo trên máy MEL-TEM 3.0 và phổ khối lượng được đo trên máy sắc ký lỏng ghép khối phổ Agilent

series 1100, sử dụng mode ESI tại phòng Tổng Hợp hữu cơ, Viện Hoá Sinh Biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Phổ NMR được ghi trên máy Bruker Avance 500 MHz với TMS làm chất nội chuẩn tại Trung tâm các phương pháp phổ ứng dụng, Viện Hoá học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Sắc ký lớp mỏng được thực hiện trên bản mỏng silica gel Merck 60 F₂₅₄. Sắc ký cột được tiến hành với silica gel

cỡ hạt 40-63 μ m và Sephadex LH-20 (Aldrich). Dung môi, hoá chất dùng trong nghiên cứu được mua của hãng Merck và Sigma-Aldrich.

3. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp lên men chủng xạ khuẩn biển. Chủng xạ khuẩn *Streptomyces* sp. MA20 trong điều kiện bảo quản được hoạt hóa và kiểm tra độ thuần chủng bằng cách cấy ria trên đĩa thạch môi trường A1, bao gồm starch, yeast extract, peptone, muối biển, agar và nước cất với tỷ lệ tương ứng là 5.0 g, 2.0 g, 1.0 g, 30.0 g, 15 g và 1.0 L, điều chỉnh pH 7.0, ở nhiệt độ 28 °C trong 7 ngày. Các khuẩn lạc thuần chủng được cấy chuyển vào 5 bình tam giác chứa 2000 mL môi trường dinh dưỡng cao A1⁺, bao gồm starch: 10 g/L; yeast extract: 4 g/L; peptone: 2 g/L; instant ocean salt: 30 g/L; CaCO₃: 1 g/L; Agar: 15 g/L; thêm nước cất đến 1 L, pH 7.0, thêm 50 μ g/mL polymycin B và cycloheximide để ức chế sự phát triển của vi khuẩn Gram âm và nấm, nuôi lắc trong 14 ngày ở 28°C với tốc độ lắc 200 vòng/phút. Sau 14 ngày, dịch trong các bình nuôi cấy được ly tâm, lọc qua màng lọc để thu nhận dịch nuôi.

Phương pháp tạo cặn chiết và phân lập các hợp chất thứ cấp

Cho từ từ 30 L dịch nuôi của chủng xạ khuẩn *Streptomyces* sp. MA20 thu nhận được vào cột chứa 5 kg amberlite đã được hoạt hoá ở nhiệt độ phòng. Sau đó, cột amberlite được rửa bằng 10L nước cất. Cột amberlite cuối cùng được rửa giải bằng dung môi MeOH (30L x 3 lần). Thu nhận dung dịch rửa giải, lọc và cất loại dung môi ở áp suất giảm thu được 8,7g cặn chiết MeOH.

Cặn chiết MeOH (8,7g) được tiến hành sắc ký cột silica gel với hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH gradient (0% - 70% MeOH trong CH₂Cl₂) thu được 5 phân đoạn kí hiệu F1-F5. Phân đoạn F3 (1,81g) tiếp tục được tiến hành sắc ký cột với hệ dung môi CH₂Cl₂/acetone gradient (0% - 60% acetone trong CH₂Cl₂) thu được 6 phân đoạn kí hiệu F3.1-F3.6. Phân đoạn F3.3 (0,68g) được phân tách bằng sắc ký cột sử dụng hạt nhồi Sephadex LLH-20 với 100% MeOH thu được 9 phân đoạn nhỏ. Phân đoạn nhỏ F3.3.2 (0,12g) được tinh chế bằng bản mỏng điều chế với hỗn hợp dung môi CH₂Cl₂/acetone = 85/15 thu được hợp chất **3** (9 mg). Phân đoạn F4 (1,23g) được tiến hành sắc ký cột với hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH gradient (10% - 50% MeOH trong CH₂Cl₂) thu được 4 phân đoạn nhỏ kí hiệu F4.1-F4.4. Phân đoạn F4.2 (0,25g) được phân tách bằng sắc ký cột sử dụng hạt nhồi Sephadex LLH-20 với hệ dung môi MeOH/nước = 9/1 thu được **1** (6 mg) và **2** (11 mg).

Phương pháp thử hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định

Các thử nghiệm về hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định được thực hiện trên các chủng vi sinh vật thuần chủng cung cấp bởi trung tâm American Type Culture Collection – ATCC, bao gồm: ba chủng vi khuẩn gram âm (*Escherichia coli* ATCC25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853, *Salmonella enterica* ATCC13076), ba chủng vi khuẩn gram dương (*Enterococcus faecalis* ATCC29212, *Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Bacillus cereus* ATCC13245) và một chủng nấm *Candida albicans* ATCC10231. Dung dịch thử nghiệm được

chuẩn bị bằng cách pha loãng nối tiếp các hợp chất thử nghiệm Dimethyl sulfoxide (DMSO), Streptomycin và Cycloheximide được sử dụng làm đối chứng dương, đối chứng âm là môi trường nuôi có thêm lượng DMSO tương ứng. Thử nghiệm xác định nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Inhibition Concentration - MIC ($\mu\text{g/mL}$) - nồng độ thấp nhất ức chế hoàn toàn sự phát triển của chủng vi sinh vật thử nghiệm) được thực hiện trên đĩa 96 giếng theo phương pháp của Hadacek [7]. Đĩa thử nghiệm được ủ ở 37 °C trong 24 giờ, sau đó độ hấp thụ ánh sáng (OD) được đo ở 610 nm bằng máy quang phổ Biotek và số liệu được xử lý bằng phần mềm GraphPadPrism Data.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm hoá lý của 3 hợp chất phân lập từ chủng xạ khuẩn biển *Streptomyces* sp. MA20

Hợp chất Indole-3-acetic acid (1)

Hợp chất Indole-3-acetic acid: Chất rắn màu hồng nhạt, điểm nóng chảy 168 - 170 °C, độ quay cực $[\alpha]_D^{25}$ - 72° (c 0,42; CDCl_3). Dữ liệu phổ: ESI-MS: m/z 176,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): δ_{H} (ppm) 3,75 (2H, s, CH_2); 7,03 (1H, dt, $J=1,5$; 8,0 Hz, H-5); 7,11 (1H, dt, $J=1,5$; 8,0 Hz, H-6); 7,18 (1H, s, H-2); 7,35 (1H, d, $J=8,0$ Hz, H-7); 7,56 (1H, d, $J=8,0$ Hz, H-4). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ_{C} (ppm) 33,0 (CH_2); 110,0 (C-3); 111,0 (C-7); 117,9 (C-5); 118,8 (C-4); 120,6 (C-6); 123,4 (C-2); 127,6 (C-3a); 136,0 (C-7a); 174,0 (COOH).

Hợp chất 3,3-(2,3-dihydroxypropyl) diindole (2)

Hợp chất 3,3-(2,3-dihydroxypropyl)

diindole: Chất rắn màu trắng, độ quay cực $[\alpha]_D^{25}$ - 129° (c 0,17; CDCl_3). Dữ liệu phổ: ESI-MS: m/z 307,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): δ_{H} (ppm) 3,54 (1H, dd, $J=7,5$; 11,5 Hz, $\text{H}_{\text{a-3}}$); 3,64 (1H, dd, $J=7,5$; 11,5 Hz, $\text{H}_{\text{b-3}}$); 4,52 (1H, m, H-2); 4,72 (1H, d, $J=7,0$ Hz, H-1); 7,03-7,07 (2H, m, H-6', H-6''); 7,16 (1H, s, H-2''); 7,31-7,33 (3H, H-4', H-4'', H-2'); 7,57-7,59 (2H, H-7', H-7''). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD): δ_{C} (ppm) 37,0 (C-1); 65,4 (C-2); 74,8 (C-3); 111,17-111,23 (C-4', C-4''); 115,5-116,9 (C-3', C-3''); 119,3-119,7 (C-6', C-6'', C-7', C-7''); 122,2-122,8 (C-2', C-2'', C-5', C-5''); 126,9-127,4 (C-3'a, C-3''a); 136,3-136,4 (C-7'a, C-7''a).

Hợp chất Cyclo-(Pro-Tyr) (3)

Hợp chất Cyclo-(Pro-Tyr): Chất rắn màu trắng. Dữ liệu phổ: ESI-MS: m/z 261,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ_{H} (ppm) 1,25 (1H, m, $\text{H}_{\text{a-4}}$); 1,81 (2H, m, $\text{H}_{\text{b-4}}$, $\text{H}_{\text{a-5}}$); 2,13 (1H, m, $\text{H}_{\text{b-5}}$); 3,07 (2H, m, H-10); 3,39 (1H, m, $\text{H}_{\text{a-3}}$); 3,57 (1H, m, $\text{H}_{\text{b-3}}$); 4,07 (1H, m, H-6); 4,38 (1H, m, H-9); 6,73 (2H, d, $J=8.5$ Hz, H-2', 6'); 7,05 (2H, d, $J=8.5$ Hz, H-3', H-5'). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ_{C} (ppm) 21,3 (C-4); 28,0 (C-5); 36,3 (C-10); 44,5 (C-3); 56,5 (C-9); 58,7 (C-6); 126,4 (C-1'); 130,7 (C-2', C-6'); 114,8 (C-3', C-5'); 156,3 (C-4'); 165,6 (C=O); 169,4 (C=O).

3.2 Hoạt tính sinh học của các hợp chất phân lập được

Các hợp chất 1-3 được thử hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định theo phương pháp đã mô tả. Kết quả thử hoạt tính của các hợp chất này được thể hiện ở Bảng 1.

Bảng 1: Kết quả thử hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định của hợp chất 1-3 phân lập từ chủng xạ khuẩn biển *Streptomyces sp. MA20*.

Hợp chất	MIC ($\mu\text{g/mL}$)						
	Vi khuẩn Gram dương			Vi khuẩn Gram âm			Nấm
	E. faecalis	S. aureus	B. cereus	E. coli	P. aeruginosa	S. enterica	C. albicans
1	64	128	256	-	128	256	128
2	32	128	-	-	-	128	128
3	128	128	-	-	-	-	-
S	256	256	128	32	256	128	
C							32

S: Streptomycine; C: Cyclohexamide; -: > 256 $\mu\text{g/mL}$

IV. BÀN LUẬN

Hợp chất **1** được phân lập dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt, điểm nóng chảy 168-170°C, độ quay cực $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 72^{\circ}$ (c 0,42; CDCl_3). Phổ khối ESI-MS xuất hiện các tín hiệu ở m/z 176,07 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **1** ở vùng aromatic xuất hiện các tín hiệu 5 proton vòng thơm, đó là δ_{H} 7,03 (1H, dt, $J=1,5$; 8,0 Hz, H-5); 7,11 (1H, dt, $J=1,5$; 8,0 Hz, H-6); 7,18 (1H, s, H-2); 7,35 (1H, d, $J=8,0$ Hz, H-7); 7,56 (1H, d, $J=8,0$ Hz, H-4). Đồng thời, ở vùng trường cao xuất hiện tín hiệu singlet của 2 proton ở δ_{H} 3,48. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ và DEPT của hợp chất **1** cho biết phân tử có 10 nguyên tử cacbon bao gồm: 5 nhóm methine thuộc vùng aromatic ở δ_{C} 111,0; 117,9; 118,8; 120,6; 123,4; 3 cacbon bậc 4 cũng thuộc vùng aromatic ở δ_{C} 110,0; 127,6; 136,0; 1 nhóm carbonyl ở δ_{C} 174,0 và 1 nhóm methylene ở δ_{C} 33,0. Phân tích phổ HMBC cho thấy tín hiệu singlet của nhóm methylene ở δ_{H} 3,48 một mặt có tương tác với C-2 (δ_{C} 123,4); C-3 (δ_{C} 110,0) của nhân indol, mặt khác lại có tương tác với nhóm carbonyl (δ_{C} 174,0). Từ những phân

tích trên phổ NMR, MS kết hợp so sánh với tài liệu tham khảo [8] cho phép xác định được hợp chất **1** là indole-3-acetic acid.

Hợp chất **2** được phân lập dưới dạng chất rắn màu trắng, độ quay cực $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 129^{\circ}$ (c 0,17; CDCl_3). Phổ khối ESI-MS cho pic ion giả phân tử ở m/z 307,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Trên phổ proton, ở vùng aromatic xuất hiện các tín hiệu tương ứng với 2 nhân indol ở δ_{H} 7,06 (2H, m, H-6', H-6''); 7,15-7,26 (4H, m, H-5', H-5'', H-2', H-2''); 7,26-7,37 (2H, H-4', H-4''); 7,63-7,69 (2H, H-7', H-7''). Kết hợp phổ $^1\text{H-NMR}$ với $^{13}\text{C-NMR}$ và DEPT cho biết phân tử còn có 1 nhóm metin ở (δ_{H} 4,76; δ_{C} 37,0), 1 nhóm oximetin ở (δ_{H} 4,56; δ_{C} 65,4) và 1 nhóm oximetylen ở (δ_{H} 3,66 và 3,76; δ_{C} 74,8). Phân tích phổ COSY nhận thấy hợp chất **2** có 2 hệ tương tác spin. Hệ thứ nhất là ở vùng aromatic của nhân indol bắt đầu từ H-4' (δ_{H} 8,34) qua H-5', H-6' (δ_{H} 7,33-7,46) và kết thúc ở H-7' (δ_{H} 7,45). Hệ spin thứ 2 bắt đầu từ H-1 (δ_{H} 4,76) qua H-2 (δ_{H} 4,56) đến 2 proton thuộc nhóm oximetylen ở (δ_{H} 3,66 và 3,76) thể hiện tương tác liền kề giữa 2 nhóm CH_3 và nhóm oximetin. Trên phổ HMBC,

proton thuộc nhóm metin ở δ_H 4,76 có tương tác đồng thời với các nguyên tử cacbon thuộc 2 nhân indol ở δ_C 115,5; 116,9; 126,9, 127,4 chứng tỏ có sự gắn kết giữa C-1 của hệ spin thứ 2 với cả 2 nhân indol ở C-3' và C-3'' của nhân indol. Trên phổ HMBC, proton thuộc nhóm methine ở δ_H 4,72 (H-1) có tương tác đồng thời với các nguyên tử cacbon thuộc 2 nhân indol ở δ_C 115,5; 116,9; 126,9, 127,4 chứng tỏ có sự gắn kết giữa C-1 của hệ spin thứ 2 với cả 2 nhân indol ở C-3' và C-3''. Từ những phân tích trên kết hợp với so sánh với tài liệu tham khảo [9] cho phép xác định được hợp chất **2** là 3,3-(2,3-dihydroxypropyl)diindole.

Hợp chất **3** chất rắn màu trắng; Phổ khối ESI-MS cho pic ion giả phân tử ở m/z 261,2 $[M+H]^+$. Phổ 1H -NMR thấy xuất hiện tín hiệu của 4 proton của 1 hệ vòng thơm A_2B_2 ở δ_H 6,73 (2H, d, $J=8.5$ Hz, H-2', H-6'); 7,05 (2H, d, $J=8.5$ Hz, H-3', H-5'), cùng với tín hiệu của 10 proton vùng aliphatic ở δ_H từ 1,25 - 4,38. Phân tích phổ ^{13}C -NMR và DEPT thấy xuất hiện tín hiệu của 14 nguyên tử cacbon, trong đó có 6 cacbon thơm của nhân benzen bị thế para (δ_C 126,4 (C-1'); 130,7 (C-2', C-6'); 114,8 (C-3', C-5'); 156,3 (C-4')), 4 nhóm methylene lai hóa sp^2 ở δ_C 21,3 (C-4); 28,0 (C-5); 36,3 (C-10); 44,5 (C-3), 2 carbonyl ở δ_C 165,6 (C=O); 169,4 (C=O), 2 nhóm methine ở δ_C 56,5 (C-9); 58,7 (C-6). Dựa vào độ chuyển dịch hóa học dự đoán 2 nhóm methine này sẽ liên kết với 1 dị tố. Từ việc phân tích phổ 1D NMR cho thấy hợp chất **3** có cấu trúc là khung proline và so sánh với tài liệu tham khảo [10] cho phép xác định chất **3** là Cyclo-(Pro-Tyr).

Ba hợp chất **1** - **3** đã được thử hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định đối với 7 chủng vi sinh vật kiểm định. Kết quả cho thấy cả ba hợp chất đều thể hiện hoạt tính. Trong đó hợp chất **1** thể hiện hoạt tính kháng 6/7 chủng vi sinh vật kiểm định thử nghiệm là 3 chủng vi khuẩn Gram dương (*E. Faecalis*, *S. Aureus*, *B. cereus*), 2 chủng vi khuẩn Gram âm (*P. Aeruginosa*, *S. enterica*) và chủng Nấm *Candida albicans* với giá trị MIC lần lượt là 64, 128, 256, 128, 256 và 128 $\mu g/ml$. Hai hợp chất **1** và **2** thể hiện hoạt tính tốt nhất đối với chủng *Enterococcus faecalis* với giá trị MIC lần lượt là 32, 64 $\mu g/ml$ tốt hơn chủng dương *Streptomycin*. Ngoài ra, hợp chất **2** còn thể hiện hoạt tính đối với chủng Gram âm *S. Enterica* và chủng nấm *C. albicans* với giá trị MIC bằng 128 $\mu g/ml$. Kết quả thử nghiệm hoạt tính sinh học cho thấy tiềm năng sản xuất các hợp chất kháng sinh của xạ khuẩn biển thành phố Hải Phòng.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu dịch nuôi cấy chủng xạ khuẩn biển *Streptomyces* sp. MA20 phân lập từ trầm tích biển thành phố Hải Phòng, đã phân lập và xác định được cấu trúc của ba hợp chất, gồm hai hợp chất indole là Indole-3-acetic acid (**1**), 3,3-(2,3-dihydroxypropyl) diindole (**2**) và một cyclodipeptide là Cyclo-(Pro-Tyr) (**3**). Các hợp chất này đều thể hiện hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định trong đó, hợp chất **1** và **2** kháng cả vi khuẩn Gram âm, Gram dương và nấm với giá trị MIC 32-256 $\mu g/mL$. Kết quả thu nhận được khẳng định tiềm năng sản sinh các hợp chất thứ cấp có hoạt tính sinh học của xạ khuẩn biển thành phố Hải Phòng.

Lời cảm ơn: Công trình này thuộc Đề tài Nghiên cứu Khoa học cấp Cơ sở năm 2018, Trường Đại học Y Dược Hải Phòng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Fenical, W.**, Chemical studies of marine bacteria: developing a new resource. *Chemical Reviews*, 1993. **93**(5): p. 1673-1683.
2. **Blunt, J.W., et al.**, Marine natural products. *Natural Product Reports*, 2017. **34**(3): p. 235-294.
3. **Manivasagan, P., et al.**, Pharmaceutically active secondary metabolites of marine actinobacteria. *Microbiological Research*, 2014. **169**(4): p. 262-78.
4. **Dharmaraj, S.**, Marine Streptomyces as a novel source of bioactive substances. *World Journal of Microbiology & Biotechnology*, 2010. **26**(12): p. 2123-2139.
5. **Baltz, R.**, Antimicrobials from actinomycetes: Back to the future. Vol. 2. 2007. 125-131.
6. **Cao, Đ.T., và cs.**, Một số chủng xạ khuẩn có hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định phân lập từ trầm tích biển thành phố Hải Phòng. *Tạp chí Y học Thực Hành*, 2018. **8**(1077): p. 145-150.
7. **Hadacek, F. and H. Greger**, Testing of antifungal natural products: methodologies, comparability of results and assay choice. *Phytochemical Analysis*, 2000. **11**(3): p. 137-147.
8. **S. Omer, Z., et al.**, Indole-3-acetic acid production by pink-pigmented facultative methylotrophic bacteria. *Plant Growth Regulation*, 2004. 43, 93-96.
9. **Porter, J.K., et al.**, Indole alkaloids from *Balansia epichloe* (Weese). *Journal of agricultural and food chemistry*, 1977. **25**(1): p. 88-93.
10. **Mitova, M., et al.**, Exocellular cyclic dipeptides from a *Ruegeria* strain associated with cell cultures of *Suberites domuncula*. *Marine Biotechnology*, 2004. **6**(1): p. 95-103.