

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CÁC CHẤT CÓ HOẠT TÍNH SINH HỌC TỪ SINH VẬT BIỂN VIỆT NAM Ở VIỆN HÓA SINH BIỂN GIAI ĐOẠN 2010-2015

Nguyễn Hoài Nam<sup>1</sup>, Nguyễn Xuân Cường<sup>1</sup>, Nguyễn Phương Thảo<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Thanh<sup>1</sup>,  
Hoàng Lê Tuấn Anh<sup>1</sup>, Nguyễn Xuân Nhiệm<sup>1</sup>, Đỗ Công Thung<sup>2</sup>, Phạm Văn Cường<sup>1</sup>,  
Phan Văn Kiệm<sup>1</sup>, Châu Văn Minh<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (VAST)

<sup>2</sup> Viện Tài nguyên và Môi trường biển, VAST

### Tóm tắt

Hòa chung với sự phát triển của ngành hóa học các hợp chất thiên nhiên trên thế giới, việc nghiên cứu các chất có hoạt tính sinh học từ nguồn sinh vật biển Việt Nam đã được triển khai bài bản, bắt đầu từ các nhiệm vụ nghiên cứu cơ bản, đến các nhiệm vụ trọng điểm và nhiệm vụ nghiên cứu cơ bản định hướng ứng dụng. Từ các sinh vật biển như các loài hải miên (sponges), san hô mềm (soft corals), da gai (echinoderms) và ngay cả các loài vi sinh vật biển, các nhà khoa học đã tìm ra được nhiều hợp chất mới, nhiều hợp chất có hoạt tính sinh học thú vị. Những thành quả nghiên cứu này là tiền đề quan trọng phục vụ khai thác các hoạt chất thứ cấp từ nguồn sinh vật biển Việt Nam, thúc đẩy hướng nghiên cứu này trở thành hướng nghiên cứu trọng điểm trong thời gian tới.

### L. GIỚI THIỆU CHUNG

Trong vòng 50 năm kể từ năm 1963 đến nay, các đối tượng sinh vật biển như hải miên - ngành Porifera; Động vật ruột khoang (san hô mềm, hải quỳ...) - ngành Cnidaria, nấm biển - ngành Ascomycota; Tảo - ngành Rhodophyta; động vật da gai - ngành Echinodermata; rong nâu - ngành Ochrophyta; động vật thân mềm - ngành Mollusca; động vật có xương sống - ngành Chordata; xạ khuẩn - Actinobacteria; vi khuẩn - Cyanobacteria đã và đang được các nhà khoa học trên thế giới quan tâm và tập trung nghiên cứu. Từ các đối tượng này, các lớp chất steroid, terpenoid, axit amin, các hợp chất phenol, các axit béo và một số dạng khác đã được phát hiện. Đặc biệt là các hợp chất này có những cấu trúc đặc thù và hoạt tính sinh học rất lý thú. Những nghiên cứu về hoạt tính sinh học cho thấy các hợp chất chiết xuất từ sinh vật biển thể hiện các hoạt tính sinh học, ví dụ như các nhóm chất chống viêm, diệt tế bào ung thư, ức chế miễn dịch, chống vi rút, chống sốt rét... các hợp chất này được định hướng vào các nghiên cứu sâu hoạt tính sinh học nhằm tìm kiếm các tác nhân hỗ trợ hoặc điều trị các bệnh hiểm nghèo như ung thư, Alzheimer, các bệnh viêm nhiễm, các bệnh gây nên do kí sinh trùng như sốt rét, bệnh lao. Các nghiên cứu này được thực hiện tuần tự qua các giai đoạn như sàng lọc *in vitro*, nghiên cứu tiền lâm sàng, nghiên cứu lâm sàng. Từ những kết quả nghiên cứu này đến nay đã có một số hoạt chất có nguồn gốc từ sinh vật biển được cấp phép thành thuốc lưu hành, ví dụ như Ara-C và Trabectedin chữa ung thư, Ara-A điều trị bệnh Herpes, và Ziconotide làm thuốc giảm đau. Ngoài ra còn nhiều loại thuốc có nguồn gốc từ biển khác đang được nghiên cứu lâm sàng và sẽ sớm đưa ra thị trường. Có thể thấy nguồn dược liệu biển thực sự chứa đựng những tiềm năng và triển vọng cho việc nghiên cứu tạo các sản phẩm phục cộng đồng [1, 2].

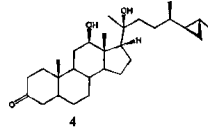
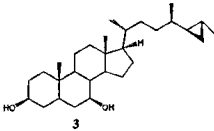
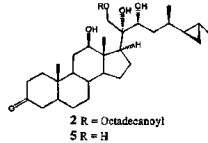
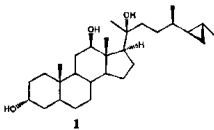
Nghiên cứu các hợp chất thiên nhiên biển ở Việt Nam đã được triển khai hệ thống và bài bản, có sự kết hợp liên ngành chặt chẽ giữa các nhà khoa học Hoá-Sinh-Y-Dược, bắt đầu từ các nhiệm vụ khoa học cấp nhà nước về điều tra cơ bản và định hướng như KC09.15 (2003-2005) và KC09.09/06-10 (2006-2008), các nhiệm vụ nghiên cứu cơ bản, nghiên cứu cơ bản định hướng ứng dụng, nhiệm vụ nghiên cứu trọng điểm và các nhiệm vụ Hợp tác quốc tế song phương, các nhiệm vụ Hợp tác quốc tế theo Nghị định thư... Từ những sinh vật biển trong như vỏ giá trị về mặt hải sản, đã được nghiên cứu để phát hiện ra các chất mới, các chất có hoạt tính sinh học phục vụ cho các nghiên cứu sâu hơn về y dược. Trong báo cáo này, chúng tôi tóm tắt các kết quả nghiên cứu về thành phần hóa học hóa học và hoạt tính sinh học của các loài sinh vật biển thuộc nhóm hải miên (sponges), san hô mềm (soft corals), da gai (echinoderms) và vi sinh vật biển ở Việt Nam được nhóm nghiên cứu của chúng tôi thực hiện tại Viện Hóa sinh biển trong giai đoạn vừa qua.

## II. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

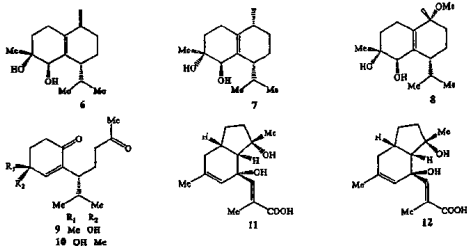
### II.1. Các nghiên cứu nổi bật về hóa học, hoạt tính sinh học và các loài hải miên (Sponge)

Hải miên (Sponge) là nhóm sinh vật còn ít được nghiên cứu ở Việt Nam. Mặc dù trước năm 1975 các tác giả nước ngoài đã công bố 160 loài đã được thu thập ở vùng biển Việt Nam, nhưng có khoảng 50 loài chưa được định danh. Từ năm 2002 đến nay, nhóm Hải miên bắt đầu được chú ý nghiên cứu ở các đề tài hợp tác quốc tế như Việt Nam-Italia, Việt-Nga, Việt Nam-Tây Ban Nha và các đề tài thuộc chương trình Khoa học và Công nghệ biển (KC09). Các kết quả nghiên cứu cho thấy số lượng loài Hải miên ở vùng biển Việt Nam có khoảng 160 loài và phân bố tập trung ở vùng biển quanh các đảo ven bờ và xa bờ.

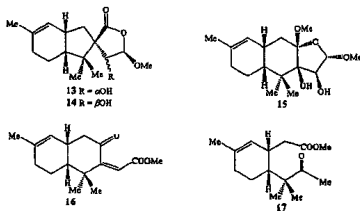
Một số kết quả nghiên cứu đã được công bố cho thấy tiềm năng của các loài Hải miên thu tại Việt Nam. Hai hợp chất axit béo đa nối đôi chứa brom mới axit 20-bromo-(11*E*,15*E*,19*E*)-eicosa-11,15,19-triene-7,9,17-triynoic và axit 22-bromo-(17*E*,21*E*)-docosa-17,21-diene-9,11,19-triynoic được phân lập từ loài hải miên *Xestospongia testudinaria* thu thập tại Trường Sa [3]. Hợp chất 1 thể hiện hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định trên các chủng vi khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* và nấm mốc *Fusarium oxysporum* với giá trị MIC là 50 µg/ml. Hợp chất axit 20-bromo-(11*E*,15*E*,19*E*)-eicosa-11,15,19-triene-7,9,17-triynoic và phương pháp chiết xuất hợp chất này từ loài hải miên *X. testudinaria* cũng đã được nghiên cứu hoàn thiện và đăng ký độc quyền sáng chế [4]. Tiếp theo, cũng từ loài hải miên *X. testudinaria* thu thập tại Trường Sa, ba hợp chất sterol mới là aragusterol I (1), 21-*O*-octadecanoyl-xestokerol A (2) và 7β-hydroxypetrosterol (3) cùng với aragusterol B (4), xestokerol A (5), 7α-hydroxypetrosterol, 7-oxopetrosterol và petrosterol với cấu trúc đóng vòng propan tại C-26/C-27 của mạch nhánh đã được phân lập và xác định cấu trúc vào năm 2013. Hợp chất 4 thể hiện hoạt tính chống bám cặn (antifouling) mạnh [5].



Trong khuôn khổ đề tài Nghiên cứu cơ bản định hướng ứng dụng "Nghiên cứu phát hiện và xây dựng quy trình phân lập các chất có hoạt tính kháng ung thư của một số loài hải miên ở Việt Nam" đã phát hiện được hơn 50 hợp chất từ 8 loài Hải miên: *Dysidea cinerea* Keller, 1889; *Mycale plumosa* Hoshino, 1981; *Petrosia nigricans* Lindgren, 1897; *Amorphinopsis excavans* Carter, 1887; *Clathria vulpina* Lamarck, 1814; *Ianthella basta*; *Stylissa flabelliformis* Hentschel, 1912 và *Halictona subarmigera* Ridley, 1884. Trong đó, đã công bố được 03 công trình trên các tạp chí chuyên ngành quốc tế ISI [6-8] với 12 hợp chất mới từ hai loài Hải miên *D. cinerea* và *P. nigricans*. Đáng chú ý là các hợp chất sesquiterpen mới dạng khung muurolan có cấu trúc hóa học độc đáo và hứa hẹn thể hiện hoạt tính sinh học đáng quan tâm như: (4*R*,5*R*)-muurol-1(6),10(14)-diene-4,5-diol (6), (4*R*,5*R*)-muurol-1(6)-ene-4,5-diol (7), (4*R*,5*R*,10*R*)-10-methoxymuurol-1(6)-ene-4,5-diol (8), (4*S*)-4-hydroxy-1,10-seco-muurol-5-ene-1,10-dione (9), (4*R*)-4-hydroxy-1,10-seco-muurol-5-ene-1,10-dione (10), (6*S*,10*S*)-6,10-dihydroxy-7,8-seco-2,8-cyclo-muurol-4(5),7(11)-diene-12-oiic acid (11) và (6*R*,10*S*)-6,10-dihydroxy-7,8-seco-2,8-cyclo-muurol-4(5),7(11)-diene-12-oiic acid (12) [8].



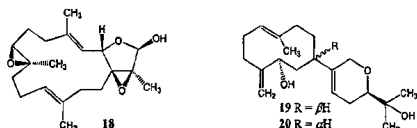
Tiếp theo các nghiên cứu bài bản nêu trên, trong khuôn khổ nhiệm vụ Trọng điểm nghiên cứu về dược liệu biển thuộc loài Hải miên trong đề án "Nghiên cứu tiềm năng về dược liệu biển vùng Đông Bắc Việt Nam" đang được tiến hành tại Viện Hàn lâm KH&CN VN, 07 loài hải miên bao gồm *Dysidea fragilis*, *Haliclona oculata*, *Haliclona varia*, *Ircinia echinata*, *Ircinia sp.*, *Acanthella obtusa*, *Tethya aurantium* đã và đang được nghiên cứu về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học. Trong đó đáng chú ý có 5 hợp chất mới dysinidine I (13), dysinidine II (14), dysinidine III (15), dysinidin A (16) và dysinidin B (17) đã được phân lập và xác định cấu trúc từ loài hải miên *Dysidea fragilis*. Kết quả này đã được công bố trên 02 công trình quốc tế ISI [9, 10]. Từ loài hải miên *Haliclona oculata* (Linnaeus, 1759) năm hợp chất steroid và hai lipid bị brom hóa là 3 $\beta$ -hydroxy-5-cholenic acid methyl ester, stigmasta-5,24(28)-dien-3 $\beta$ ,29-diol, 24-methylenecholest-4-en-3 $\beta$ ,6 $\beta$ -diol, cholest-5-en-3 $\beta$ ,7 $\beta$ -diol, 24-vinylcholest-5-en-3 $\beta$ ,24-diol, xestospongiene A và xestospongiene J đã được phân lập và xác định cấu trúc. Kết quả đánh giá hoạt tính gây độc tế bào trên 08 dòng tế bào ung thư là HepG-2, KB, LU-1, MCF-7, LNCaP, HL-60, SK-Mel2 và PC-3 cho thấy: Hợp chất stigmasta-5,24(28)-dien-3 $\beta$ ,29-diol thể hiện hoạt tính khá mạnh trên tất cả 02 dòng tế bào ung thư được thử nghiệm là KB và LU-1 với giá trị IC<sub>50</sub> tương ứng là 8,74 và 9,32  $\mu$ M [11].



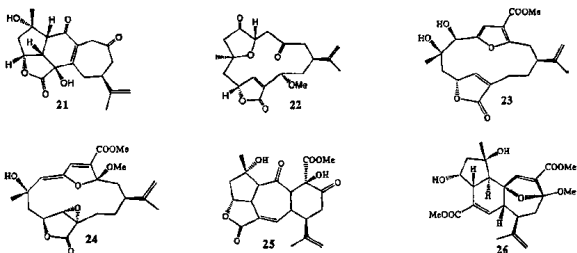
## II.2. Các nghiên cứu nổi bật về hóa học, hoạt tính sinh học về các loài san hô mềm (Soft coral)

San hô mềm thuộc giới Động vật (Animalia), ngành Ruột khoang (Coelenterata), lớp San hô (Anthozoa), phân lớp san hô tám tia (Octocorallia), thuộc bộ san hô mềm (Alcyonacea). Cơ thể chúng có cấu tạo đơn giản bao gồm miệng, khoang tiêu hóa, 8 xúc tu (hoặc bội số của 8) bao quanh miệng và chúng liên kết các cá thể (polyp) bằng mô liên kết với nhau thành dạng tập đoàn, được nâng đỡ bởi các vi xương nhỏ nằm rải rác trong cơ thể, các vi xương này có kích thước hiển vi không liên kết với nhau nên cơ thể san hô rất mềm. San hô mềm với vai trò là quần xã sinh vật dưới biển có sinh khối lớn và phân bố với diện tích rộng có vai trò sinh thái quan trọng đối với các sinh vật biển trong cân bằng sinh thái và đa dạng sinh học. Ngày nay, các chất có hoạt tính sinh học có khả năng kháng viêm, kháng vi rút, kháng tế bào ung thư được tách chiết và tìm ra từ san hô mềm ngày càng có giá trị và ý nghĩa trong dược liệu, y học, điều trị các bệnh về vi rút, vi khuẩn và tế bào ung thư. Nghiên cứu về các chất có hoạt tính sinh học từ san hô mềm ở Việt Nam bước đầu mang lại các kết quả rất khả quan.

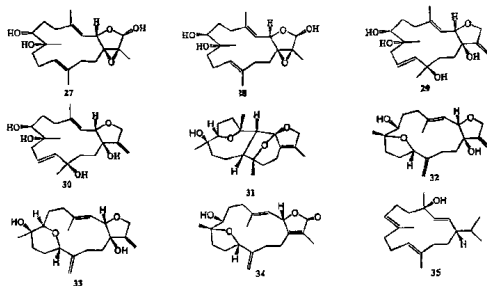
Các hợp chất cembranoit là một nhóm chất đặc trưng của các loài san hô mềm. Từ loài san hô mềm *L. laevigatum*, bốn hợp chất cembranoit mới được đặt tên là laevigatol A (18), laevigatol B, laevigatol C và laevigatol D cùng với (+)-sarcophine, 7 $\beta$ ,8 $\beta$ -epoxy-4 $\alpha$ -hydroxycembra-1(15),2,11-trien-16,2-olide và embliđe được phân lập và xác định cấu trúc [12]. Hai hợp chất mới laevigatol A (18) và laevigatol B thể hiện hoạt tính kháng viêm cao với sự ức chế mạnh quá trình hoạt hóa NF- $\kappa$ B (Nuclear factor- $\kappa$ B) khi được kích thích bằng TNF $\alpha$  ở tế bào Hep-G2 đồng thời ức chế mạnh sự biểu hiện của gen COX-2 và iNOS. Ngoài ra, các hợp chất này không độc đối với tế bào Hep-G2 cho thấy tính đặc hiệu của hoạt tính kháng viêm của hai hợp chất này [12]. Các cembranoit (1*S*,2*S*,3*E*,7*E*,11*E*)-3,7,11,15-cembratetraen-17,2-olide, loboheđleolide và lobocrasolide cũng được phân lập từ loài san hô mềm *Lobophytum* sp. Ba hợp chất này thể hiện hoạt tính gây độc tế bào trên hai dòng tế bào ung thư người được thử nghiệm là A-549 (ung thư phổi) và HT-29 (ung thư ruột) với giá trị IC<sub>50</sub> từ 1,8 đến 42,6  $\mu$ M [13]. Ngoài các hợp chất cembranoit, gần đây nhóm tác giả còn phân lập được hai hợp chất diterpen mới có cấu trúc độc đáo với vòng 10 cacbon là lobocompactol A (19) và B (20), cùng với ba hợp chất diterpen dạng khung loban là lobatriene, lobatrienolide và lobatrienolol từ loài san hô mềm *Lobophytum compactum* [14]. Ở nồng độ 5  $\mu$ M, hai hợp chất 19 và 20 thể hiện hoạt tính chống oxy hóa theo hướng thụ độn gốc tự do peroxyl tương đương 1,4 và 1,3  $\mu$ M trolox.



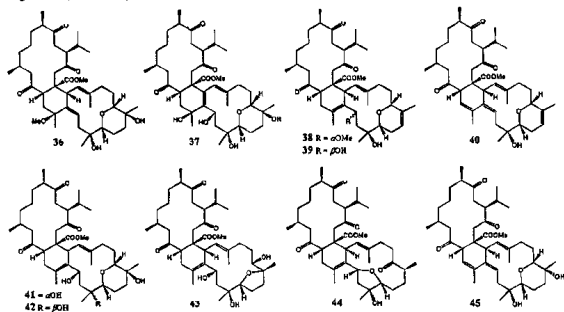
Tiếp đó kết quả nghiên cứu ở Việt Nam đối với loài *Sinularia maxima* đã phân lập và xác định cấu trúc được 19 hợp chất trong đó có 11 hợp chất mới như 12-hydroxy-scabrolide A (21), 13-*epi*-scabrolide C (22), sinumaximol A, sinumaximol B (23), sinumaximol C (24), sinumaximol D-H, sinumaximol I (25), cùng với 8 hợp chất đã biết là scabrolide A, yonanolide (26), 5-*epi*-norcembrene, ineleđanolide, norcembrene-5, sethukarailin, (1*S*,2*E*,4*S*,6*E*,8*S*,11*R*)-2,6,12(20)-cembratriene-4,8,11-triol và isomandapanate. Các hợp chất này hiện đã được nghiên cứu về hoạt tính kháng viêm, trong số các hợp chất nêu trên, các hợp chất 22, 23, 24 và 26 thể hiện hoạt tính kháng viêm [15-17].



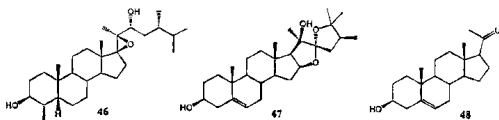
Các nghiên cứu gần đây về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của loài san hô mềm *Lobophytum crassum* đã phân lập được 13 hợp chất diterpen thuộc dạng khung cembranoit trong đó có tới 08 hợp chất mới là lobocrasol A-D (27-30) và crassumol D-G (31-34). Các hợp chất 27, 28, 32 và (1*R*,4*R*,2*E*,7*E*,11*E*)-cembra-2,7,11-trien-4-ol (35) thể hiện hoạt tính ức chế sự hoạt hóa NF- $\kappa$ B ở tế bào HepG2 được kích thích bằng TNF $\alpha$  với giá trị IC<sub>50</sub> tương ứng là 6,30  $\pm$  0,42, 6,63  $\pm$  0,11, 9,23  $\pm$  1,66 và 1,65  $\pm$  0,2  $\mu$ M [18, 19].



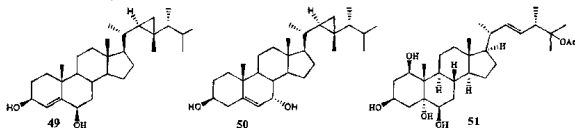
Tiếp theo các nghiên cứu bài bản nêu trên, trong khuôn khổ nhiệm vụ Trọng điểm nghiên cứu về dược liệu biển thuộc loài San hô mềm trong đề án "Nghiên cứu tiềm năng về dược liệu biển vùng Đông Bắc Việt Nam" đang được tiến hành tại Viện Hàn lâm KH&CN VN, từ loài san hô mềm *Sarcophyton pauciplicatum* đã phát hiện được 10 hợp chất bisembranoit (36-45), trong số đó có 2 hợp chất mới là sarcophytolide M (36) và sarcophytolide N (37), nhiều hợp chất có hoạt tính gây độc tế bào trên các dòng tế bào ung thư HepG2 (hepatoma cancer), HL-60 (acute leukemia), KB (epidermoid carcinoma), LNCaP (prostate cancer), LU-1 (lung cancer), MCF7 (breast cancer), SK-Mel2 (melanoma), and SW480 (colon adenocarcinoma) [20].



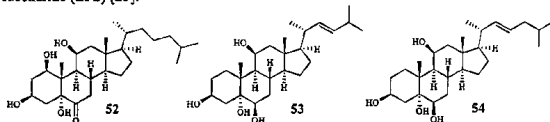
Ngoài thành phần các hợp chất diterpen, các hợp chất sterol cũng là một lớp chất chính được phân lập từ các loài san hô mềm. Từ loài san hô mềm *Lobophytum laevigatum*, một sterol mới là lobophytosterol (46) cùng với (22*S*,24*S*)-24-methyl-22,25-epoxyfurost-5-ene-3 $\beta$ ,20 $\beta$ -diol (47), (24*S*)-24-methylcholest-5-ene-3 $\beta$ ,25-diol, (24*S*)-ergost-5-ene-3 $\beta$ ,7 $\alpha$ -diol, pregnenolone (48) và cholesterol được phân lập và xác định cấu trúc [21]. Hợp chất 46 thể hiện hoạt tính mạnh trên ba dòng tế bào ung thư được thử nghiệm là A549 (phổi), HCT-116 (ruột) và HL-60 (máu) với giá trị IC<sub>50</sub> tương ứng là 4,5, 3,2 và 5,6  $\mu$ M. Kết quả nghiên cứu tiếp theo cho thấy hoạt tính gây độc tế bào của hợp chất 46 có thể là do cơ chế kích thích apoptosis của các tế bào trên. Ngoài ra, các hợp chất 47, (24*S*)-24-methylcholest-5-ene-3 $\beta$ ,25-diol và 48 thể hiện hoạt tính kích hoạt PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors) và có thể giữ vai trò quan trọng trong quá trình điều hòa glucose, lipid và cholesterol trong cơ thể [21].



Tiếp tục nghiên cứu loài *Sinularia dissecta* đã phân lập được một steroid mới là hợp chất disesterol (49) và 09 hợp chất đã biết là (24R)-gorgost-4-en-3-one, (24S)-ergost-4-en-3-one, (24-methylene)-ergost-4-en-3-one, (24S)-ergost-4-en-3,6-dione, 24-methylenecholest-4-en-3,6-dione; 3 $\beta$ ,7 $\alpha$ -dihydroxyergosta-5,24(28)-dien; 7 $\alpha$ -methoxyergosta-5,24(28)-dien-3 $\beta$ -ol, cholesta-5,24(28)-dien-3 $\beta$ -ol-7-one và ergosta-5,24 dien-3 $\beta$ -ol. Hợp chất 49 và các hợp chất phân lập được đã được nghiên cứu hoạt tính kháng viêm và một số hoạt tính khác, kết quả cho thấy hợp chất 49 thể hiện hoạt tính kháng viêm với giá trị IC<sub>50</sub> là 4,0 ± 0,1  $\mu$ M [22]. Từ loài san hô mềm *Lobophytum crassum* một steroid mới là crassumsterol (50) cùng với (22R,23R,24R)-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -epidioxy-22,23-methylene-24-methylcholest-6-en-3 $\beta$ -ol, ergosterol peroxide và 3 $\beta$ -hydroxyandrost-5-en-17-one đã được phân lập. Các hợp chất (22R,23R,24R)-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -epidioxy-22,23-methylene-24-methylcholest-6-en-3 $\beta$ -ol và ergosterol peroxide thể hiện hoạt tính ức chế mạnh sự hoạt hóa NF- $\kappa$ B với giá trị IC<sub>50</sub> tương ứng là 3,90 và 7,05  $\mu$ M [23].



Trong khuôn khổ đề án, hợp chất steroid mới là sarcopanol A (51) cùng với (24S)-ergost-1 $\beta$ ,3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -tetraol-25-monoacetate và (24S)-ergost-25-ene-1 $\beta$ ,3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -tetraol được phân lập và xác định cấu trúc từ loài san hô mềm *Sarcophyton paucipicatum*. Các hợp chất 51 và (24S)-ergost-1 $\beta$ ,3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -tetraol-25-monoacetate ức chế sự hoạt hóa NF- $\kappa$ B với giá trị EC<sub>50</sub> tương ứng là 26,07 ± 5,59 và 98,27 ± 13,28  $\mu$ M. Ngoài ra, hợp chất 51 ức chế sự biểu hiện của các gen iNOS, COX-2 và ICAM-1 mRNA trên dòng tế bào HaCaT được kích thích bằng TNF $\alpha$  và IFN $\gamma$  [24]. Từ loài san hô *Menella woodin*, bốn hợp chất steroid mang nhiều nhóm OH mới là menellsteroid E (52), menellsteroid F, menellsteroid G, menellsteroid H (53), cùng với ba hợp chất đã biết là cholest-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ ,11 $\beta$ -tetraol, menellsteroid B (54) và (22E,24S)-24-methyl-5 $\alpha$ -cholesta-7,22-diene-3 $\beta$ ,5,6 $\beta$ ,9-tetraol được phân lập và xác định cấu trúc. Trong đó, các hợp chất 52, 53 và 54 làm giảm sự sản sinh của các dạng oxy hoạt động (ROS) ở đại thực bào RAW 264.7 được kích thích bằng lipopolysaccharide (LPS) [25].



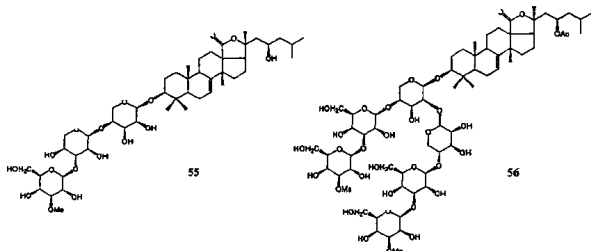
### II.3. Các nghiên cứu nổi bật về hóa học, hoạt tính sinh học về các loài da gai (Echinodermata)

Ngành Da gai (Echinodermata) có khoảng 350 loài thuộc 58 họ, 5 lớp sống ở biển Việt Nam (Huệ Biển, Hải Sâm, Sao Biển, Cầu Gai và Đuôi Rắn). Trong đó số loài tập trung nhiều ở một số họ như Sao biển (Astropectinidae), Holothuriidae (Hải sâm), Cucumariidae (Đua chuột biển), Amphituriidae (Đuôi rắn). Đến nay đã xác định được khoảng 200 loài Da gai phân bố ở vịnh Bắc Bộ, 200 loài vùng biển Trung Bộ và 100 loài vùng biển Nam Bộ. Sinh vật lưỡng của nhóm da gai tương đối cao, chiếm đến 29 % tổng sinh vật lưỡng động vật đáy vịnh Bắc Bộ, 39 % vùng biển Thuận Hải - Minh Hải, 51 % ở vịnh Vân Phong, Nha Trang.

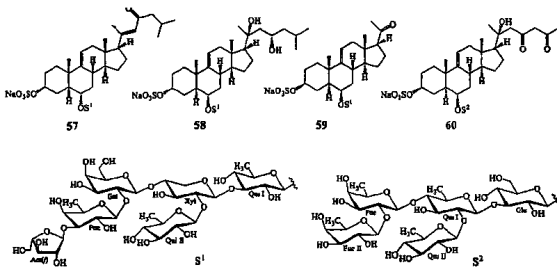
Da gai phân bố ở nhiều khu vực sống khác nhau, nhưng thường tập trung cao ở các rạn san hô, rạn đá hoặc các bãi triều cát sỏi + vỏ sinh vật thuộc các Tầng - áng. Các kết quả nghiên cứu đã tìm thấy quần xã số

2 phân bố ở độ sâu 60-80 m nước. Thậm chí ở độ sâu 100-160 m, nằm ở rìa ngoài thềm lục địa nhóm Da gai (Huệ biển, đuôi rắn) vẫn đóng vai trò ưu thế trong quần xã.

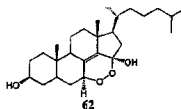
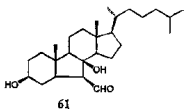
Một nhóm các hợp chất rất thường được phát hiện từ các sinh vật ngành Da gai đó là các saponin. Các saponin ở Hải sâm là các tritocen glycoside, hầu hết thuộc khung holostane [(20S)-20-hydroxy-5 $\alpha$ -lanostane-13-carboxylic acid (18-20) lactone], còn các saponin từ Sao biển lại là các asterosaponin, các steroid có đường. Trong khuôn khổ đề tài nghiên cứu cấp nhà nước mã số KC09.09/06-10 và đề tài nghiên cứu cơ bản định hướng ứng dụng cấp nhà nước, nhóm tác giả đã tiến hành nghiên cứu về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học 12 loài động vật da gai như: Hải sâm *Holothuria scabra*, *H. vagabunda*, *H. martensii*, *H. atra*, *Stichopus chloronotus*...; Sao biển *Astropecten polyacanthus*, *A. monacanthus*, *Protoeraster nodosus*, *Asterina batheri*...; Cầu gai *Diadema setosum*, *D. savignyi*, *Tripneustes gratilla*. Một số kết quả nổi bật là:



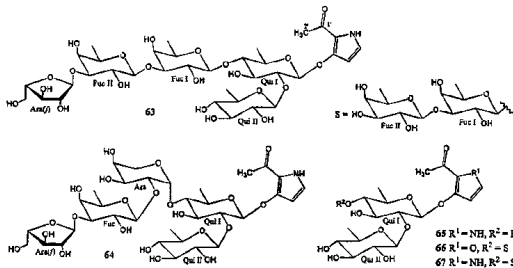
Một hợp chất holothurin mới stichloroside F (55) cùng với stichoposide D, stichloroside A<sub>2</sub>, stichoposide E (56), neothyonidioside và holothurin B cũng được phân lập từ loài hải sâm *S. chloronotus* [26].



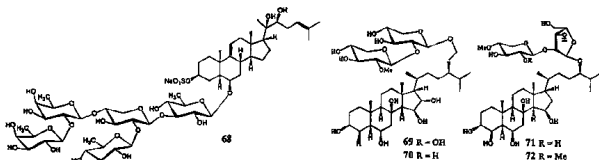
Từ loài sao biển *A. monacanthus*, 04 hợp chất asterosaponin mới là astrosteroside A-D (57-60) cùng với psilasteroside và marthasteroside B cũng được phân lập và xác định cấu trúc. Các hợp chất này ức chế mạnh sự sản sinh các cytokin tiền viêm IL-12 p40, IL-6 và TNF- $\alpha$  ở các tế bào hình tua có nguồn gốc từ tủy xương đã được kích thích bằng LPS (LPS-stimulated bone marrow-derived dendritic cells) và gây độc nhiều dòng tế bào ung thư thử nghiệm cũng như có khả năng kích thích quá trình tế bào chết theo chương trình (apoptosis) [27, 28]. Hợp chất astrosteroside A (57) có cấu trúc hóa học độc đáo và hoạt tính kháng viêm mạnh nên đã được các nhà khoa học trên thế giới nghiên cứu tổng hợp toàn phần [29]. Điều này cho thấy các kết quả nghiên cứu về sinh vật biển của Việt Nam đã được các nhà khoa học quốc tế biết đến và quan tâm nghiên cứu.



Bốn steroid mới là astropectenol A (61), astropectenol B (62), astropectenol C và astropectenol D cùng với 5 $\alpha$ -cholest-7-ene-3 $\beta$ ,6 $\alpha$ -diol, 5 $\alpha$ -cholest-8(14)-ene-3 $\beta$ ,7 $\alpha$ -diol, 5 $\alpha$ -cholest-7,9(11)-diene-3 $\beta$ -ol được phân lập từ loài sao biển *A. polyacanthus*. Các hợp chất này thể hiện hoạt tính gây độc tế bào và kháng viêm [30, 31].



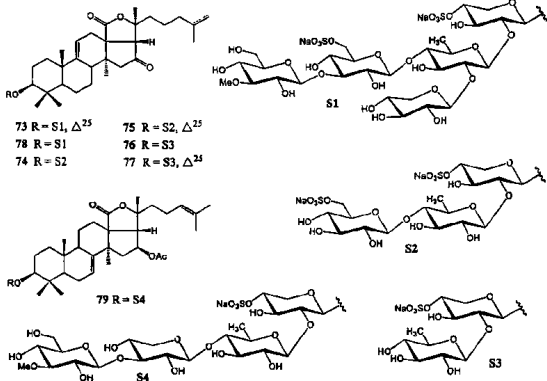
Từ loài sao biển *A. batheri*, năm hợp chất pyrole oligoglycosit và furan oligoglycosit đã được phân lập và xác định cấu trúc trong đó có 04 hợp chất mới là astebatherioside A-D (63-66) cùng với 3-{*O*- $\beta$ -D-fucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-fucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-[ $\beta$ -D-quinovopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)]- $\beta$ -D-quinovopyranosyl]-2-acetyl-pyrrole (67). Các hợp chất này có cấu trúc hóa học rất độc đáo và hiếm gặp ở các loài sinh vật biển. Các hợp chất batherioside B-D ức chế sự sản sinh cytokine tiền viêm IL-12 p40 với giá trị IC<sub>50</sub> tương ứng là 36,4, 31,6 và 22,8  $\mu$ M [31].



Tiếp theo các nghiên cứu bài bản nêu trên, trong khuôn khổ nhiệm vụ Trọng điểm nghiên cứu về dược liệu biển thuộc loài động vật da gai trong đề án "Nghiên cứu tiềm năng và dược liệu biển vùng Đông Bắc Việt Nam" đang được tiến hành tại Viện Hàn lâm KH&CN VN, từ loài sao biển *Culcita novaeguineae*, hai hợp chất asterosaponin trong đó có một chất mới: novaeguinoside E (68) và 06 hợp chất polyhydroxysteroid glycosit đã được phân lập. Các hợp chất halityloside A (69), halityloside B (70), culcitoside C<sub>5</sub> (71) và halityloside D (72) thể hiện hoạt tính gây độc trên 05 dòng tế bào ung thư thử nghiệm [32]. Các hợp chất này đang tiếp tục được đánh giá theo một số hướng hoạt tính khác nhằm tạo cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo. Các hợp chất steroid từ loài cầu gai *Diadema savignyi* được chứng minh có hoạt tính gây độc tế bào [33] trong khi các dẫn xuất steroid phân lập được từ loài sao biển *Protoreaster nodosus* thể hiện hoạt tính kháng viêm mạnh [34]. Năm hợp chất saponin dạng khung holostan mới là cercodemasoide A-E (73-77) cùng với



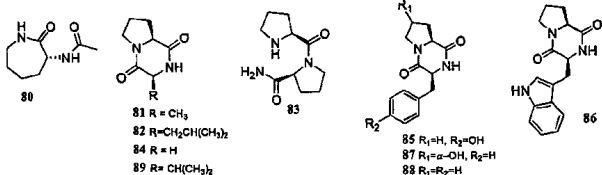
colochiroside A (78) và philinopside A (79) được phân lập từ loài hải sâm *Cercodemas anceps*. Một điều rất đáng quan tâm là các hợp chất này đều có hoạt tính gây độc tế bào rất mạnh (trung đương hoặc cao hơn chất chuẩn dương được sử dụng là ellipticine) trên năm dòng tế bào ung thư được thử nghiệm là Hep-G2, KB, LNCaP, MCF7 và SK-Mel2. Hai hợp chất cercodemasoide A và colochiroside A thể hiện hoạt tính mạnh nhất với giá trị IC<sub>50</sub> nằm trong khoảng từ 0,03±0,01–0,24±0,06 μM [35]. Điều này gợi mở cho các nghiên cứu tiếp theo về các hợp chất này, đặc biệt là hợp chất cercodemasoide A, theo định hướng diệt tế bào ung thư chẳng hạn như các nghiên cứu về cơ chế tác dụng và đánh giá tác dụng trên mô hình *in vivo*.



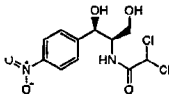
Ngoài ra, các nghiên cứu đang được hoàn thiện về các loài sao biển, hải sâm và cầu gai khác cũng thu được nhiều kết quả rất khả quan, góp phần khẳng định giá trị dược liệu Da gai của nước ta cũng như đưa các công bố khoa học về nghiên cứu sinh vật biển Việt Nam đến với cộng đồng khoa học quốc tế.

#### II.4. Các nghiên cứu nổi bật về hóa học, hoạt tính sinh học về các loài vi sinh vật biển (marine microorganisms)

Hướng nghiên cứu về các hợp chất thứ cấp từ vi sinh vật biển lần đầu tiên được nghiên cứu bài bản, nhiệm vụ nghiên cứu Trọng điểm "Nghiên cứu phát hiện các hợp chất kháng lao từ nguồn vi sinh vật đáy biển vùng Đông bắc Việt Nam", nhóm nghiên cứu đã phân lập và sàng lọc được 15 chủng vi sinh vật biển có hoạt tính cao nhất để nghiên cứu về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học trong đó có 2 chủng vi khuẩn bao gồm 1 chủng thuộc chi *Photobacterium* sp và chủng thuộc chi *Oceanisphaera* sp, 13 chủng xạ khuẩn bao gồm 9 chủng thuộc chi *Micromonospora* sp, 2 chủng thuộc chi *Streptomyces* sp, 1 chủng thuộc chi *Nocardiopsis* sp và 1 chủng thuộc chi *Bacillus* sp.



Chủng *Photobacterium* sp G115, phân lập từ mẫu bùn biển Vịnh Hạ Long có khả năng ức chế mạnh sự sinh trưởng và phát triển của các chủng vi khuẩn *Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Escherichia coli* ATCC25922. Từ dịch ngoại bào nuôi cấy chủng *Photobacterium* sp G115, mười một hợp chất là N-(2-oxoazepan-3-yl) acetamide (80), cyclo-(Pro-Ala) (81), cyclo-(Leu-Pro) (82), indole-3-carbonitrile, thymine, 3-methylpiperazine-2,5-dione, acid benzoic, 4-(2-hydroxy ethyl) phenol, 1-(pyrrolidine-2-carbonyl)pyrrolidine-2-carboxamide (83), uracil và cyclo-(Pro-Gly) (84) đã được phân lập và xác định cấu trúc hóa học. Trong số 11 hợp chất trên thì có hợp chất 80 và 83 là các hợp chất mới lần đầu tiên phân lập từ tự nhiên [36]. Từ dịch ngoại bào của chủng *Oceanisphaera* sp G121, được phân lập từ bùn biển Vịnh Hạ Long, tám hợp chất là uracil, cyclo-(Pro-Gly) (84), 2,3-butanediol, 1,5-dideoxy-3-C-methyl-arabinitol, (2S,4S)-4-hydroxyproline, betaine, acetamide, acid 2-aminopropanoic đã được phân lập và xác định cấu trúc hóa học [37]. Cũng trong một nghiên cứu khác, chúng tôi đã phân lập và xác định cấu trúc của mười một hợp chất là cylo-(Leu-Pro) (82), 4-(2-hydroxyethyl) phenol, uracil, adenosin, cyclo-(Pro-Tyr) (85), n-butyl-isobutyl phthalate, 3-hydroxyacetylindole, acid indole-3-carboxylic, phenethyl 2-phenyl acetate, acid 2-phenylacetic và acid 2-(4-hydroxyphenyl)acetic từ chủng *Streptomyces* sp G039 [38]. Sau khi sàng lọc sơ bộ hoạt tính kháng lao và hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định, chủng xạ khuẩn *Micromonospora* sp G019 phân lập từ bùn biển Hạ Long được lựa chọn để nghiên cứu hóa học. Từ dịch chiết EtOAc của chủng này, chín hợp chất đã được phân lập và xác định cấu trúc là N-(4-hydroxyphenylethyl)propionamide, N-(4-hydroxyphenylethyl)acetamide, 2'-deoxythymidine, 2'-deoxyadenosine, adenosine, 2'-deoxyuridine, uridine, adenine và thymine [39]. Trong một nghiên cứu khác, từ dịch ngoại bào của chủng xạ khuẩn biển *Micromonospora* G017, của tám hợp chất đã phân lập và xác định cấu trúc là cyclo-(Pro-Leu) (82), cyclo-(Pro-Tyr) (85), cyclo-(Pro-Tryp) (86), cyclo-trans-4-OH-(Pro-Phe) (87), cyclo-(Pro-Phe) (88), cyclo-(Pro-Val) (89), N-[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-ethyl] acetamide và uracil [40].



90

Từ chủng xạ khuẩn biển *Micromonospora* sp G006, phân lập từ mẫu trầm tích tại Vịnh Hạ Long, đã phân lập được hợp chất chloramphenicol (90) - một hoạt chất đang được sử dụng làm thuốc kháng sinh. Đây là phát hiện rất quan trọng, định hướng cho việc nghiên cứu sử dụng chủng vi khuẩn này cho việc sản xuất chloramphenicol dùng làm thuốc kháng sinh. Kết quả nghiên cứu đã được công bố trên tạp chí khoa học quốc tế *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [41]. Đây là các kết quả nghiên cứu ban đầu rất quan trọng, tạo cơ sở để tiếp tục nghiên cứu nhằm tạo ra các sản phẩm có nguồn gốc trong nước phục vụ nhu cầu chữa bệnh cho người dân.

## VI. DỰ KIẾN NGHIÊN CỨU TRONG GIAI ĐOẠN 2016-2020

Việt Nam là một quốc gia trong danh sách 10 nước trên thế giới có chỉ số cao nhất về đường bờ biển dài, mở ra cả 3 hướng Đông, Nam và Tây. Với hơn 4.200 km<sup>2</sup> biển nội thủy, có vùng lãnh hải, vùng đặc quyền kinh tế, thêm lục địa trải dài rộng khoảng 1 triệu km<sup>2</sup>. Bên cạnh tiềm năng về tài nguyên thiên nhiên như tiềm năng về khoáng sản, dầu khí, thủy sản..., việc khai thác các sinh vật biển làm được liệu ở biển Việt Nam là rất cần thiết và triển vọng. Từ những kết quả nghiên cứu về điều tra cơ bản về sinh học Biển của các nhà khoa học đi trước đã cho thấy các khu vực: 1) Khu vực biển Đông bắc (chủ yếu là vịnh Bắc bộ); 2) Khu vực Trung bộ (vùng biển Bắc Trung Bộ đến biển Trung Trung Bộ); 3) Khu vực Nam Trung Bộ (vùng biển Khánh Hòa-Bình Thuận); 4) Khu vực Đông Nam Bộ (vùng biển Vũng Tàu đến Cà Mau); 5) Khu vực Tây Nam Bộ (phần vịnh Thái Lan thuộc địa phận Việt Nam) và 6) Vùng đảo xa, là những khu vực sinh sống của nhiều loài sinh vật biển có triển vọng thành được liệu. Các nghiên cứu về sinh vật biển sẽ dự kiến được triển khai thành các giai đoạn nghiên cứu tương ứng với 6 khu vực nghiên cứu, giai đoạn I tập trung nghiên cứu các sinh vật biển như nhóm Hải miên (sponge), Da gai (Echinodermata), San hô mềm (Softcoral) và vi sinh vật biển (marine microorganisms); Giai đoạn II bên cạnh các đối tượng thuộc giai đoạn I, các đối tượng vi tảo, động vật thân mềm, rong biển... sẽ được tập trung nghiên cứu. Giai đoạn III-VI kế thừa các kết quả nghiên cứu trên các đối tượng sinh vật biển ở giai đoạn I, II và mở rộng sang lĩnh vực độc tố từ sinh vật biển

ứng dụng trong y học. Các giai đoạn tiếp theo sẽ tập trung hướng ưu tiên nghiên cứu sâu về ứng dụng các chất có hoạt tính sinh học từ sinh vật biển phục vụ trong y dược- mỹ phẩm; hướng nghiên cứu các hợp chất từ sinh vật biển và các loài sinh vật biển phục vụ nông nghiệp và công nghiệp; hướng nghiên cứu các hợp chất từ sinh vật biển và các loài sinh vật biển phục vụ phát triển năng lượng sinh học mới và bảo vệ môi trường

## **V. KẾT LUẬN CHUNG**

Nghiên cứu phân lập các hợp chất thứ cấp từ nguồn sinh vật biển Việt Nam đã gặt hái được những thành công trong các nhiệm vụ KH như: KC09.15, KC09.06/10, các đề tài NCCB ứng dụng, các đề tài Nafosted và Đề án Trọng điểm cấp Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (mã số VAST.TĐ.ĐAB/13-15). Cho đến nay, hàng trăm các hợp chất đã được phân lập và xác định cấu trúc hóa học, nhiều hợp chất có cấu trúc hóa học mới và lý thú, nhiều hợp chất có hoạt tính gây độc tế bào, kháng viêm, kháng vi sinh vật kiểm định... Những kết quả nghiên cứu này đã được công bố trên các tạp quốc tế về hướng các hợp chất thiên nhiên biển, đồng thời nhiều hoạt chất đã và đang được phát triển, một số loài sinh vật biển đã được lựa chọn thành các sản phẩm có giá trị y dược và sớm được đưa ra thị trường phục vụ việc chăm sóc sức khỏe cộng đồng. Tuy nhiên, số loài sinh vật biển đã được nghiên cứu thành phần hóa học một cách chi tiết cho tới nay còn rất khiêm tốn: Hải miên (19 loài); San hô mềm (16 loài); Đa gai (18 loài); Động vật thân mềm (2 loài); Vi tảo biển (chưa có nghiên cứu), Vi sinh vật biển (15 chủng). Trong khi đó, đa dạng sinh học biển Việt Nam đã được các nhà khoa học trong và ngoài nước nhận định rất đa dạng và phong phú. Như vậy, hướng nghiên cứu về các hợp chất thiên nhiên biển Việt Nam nhằm tìm kiếm các hoạt chất có hoạt tính sinh học cao là rất khả thi, triển vọng và hứa hẹn thu được nhiều thành công. Nghiên cứu bài bản và hệ thống hướng nghiên cứu này sẽ góp phần đưa các nghiên cứu về hóa học chất thiên nhiên biển của nước ta lên ngang tầm các nước trong khu vực cũng như quốc tế đồng thời bảo hộ được các nghiên cứu của đất nước.

**Lời cảm ơn:** Công trình được hoàn thành với sự tài trợ kinh phí của Đề án Trọng điểm "Nghiên cứu tiềm năng về dược liệu biển (vùng biển Đông bắc Việt Nam), mã số: VAST.TĐ.ĐAB/13-15"

### **Tài liệu tham khảo**

- 1 D. J. Newman, G. M. Cragg. *Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010*. J Nat Prod, **75**(3), 311-335 (2012).
- 2 Y. Hu, J. Chen, G. Hu, J. Yu, X. Zhu, Y. Lin, S. Chen, J. Yuan. *Statistical research on the bioactivity of new marine natural products discovered during the 28 years from 1985 to 2012*. Mar Drugs, **13**(1), 202-221 (2015).
- 3 C. V. Minh, P. V. Kiem, T. A. Tuan, N. X. Cuong. *Two new brominated fatty acids from the sponge Xestospongia testudinaria living in Vietnamse sea*. Adv. Nat. Sci., **9**(2), 157-161 (2008).
- 4 Châu Văn Minh, Nguyễn Xuân Cường, Phan Văn Kiệt, Lê Mai Hương, Đ. C. Thung. *Hợp chất axit 20-bromo-(11E,15E,19E)-eicosa-11,15,19-triene-7,9,17-triynoic và phương pháp chiết hợp chất này từ loài hải miên Xestospongia testudinaria*. Bằng độc quyền sáng chế (Việt Nam), số 8852, (2010).
- 5 N. X. Cuong, A. Longeon, V. C. Pham, F. Urvois, C. Bressy, T. T. Trinh, N. H. Nam, P. V. Kiem, C. V. Minh, J. F. Briand, M. L. Bourguet-Kondracki. *Antifouling 26,27-cyclosterols from the Vietnamese marine sponge Xestospongia testudinaria*. J Nat Prod, **76**(7), 1313-1318 (2013).
- 6 P. V. Kiem, N. X. Nhiem, N. Van Quang, C. Van Minh, N. H. Nam, N. T. Cuc, H. T. Le Anh, B. H. Tai, P. H. Yen, N. X. Cuong, N. P. Thao, N. T. Hoai, N. Y. Kim, S. J. Park, K. S. Hyun. *New butenolide and pentenolide from Dysidea cinerea*. Nat Prod Commun, **8**(12), 1751-1752 (2013).
- 7 N. X. Nhiem, N. V. Quang, C. V. Minh, D. T. Hang, T. Anh Hie, B. H. Tai, P. H. Yen, N. T. Hoai, C. Thung do, P. V. Kiem. *Biscembranoids from the marine sponge Petrosia nigricans*. Nat Prod Commun, **8**(9), 1209-1212 (2013).
- 8 P. V. Kiem, C. V. Minh, N. X. Nhiem, N. T. Cuc, N. V. Quang, H. L. Tuan Anh, B. H. Tai, P. H. Yen, N. T. Hoai, K. Y. Ho, N. Kim, S. Park, S. H. Kim. *Muurolane-type sesquiterpenes from marine sponge Dysidea cinerea*. Mag Reson Chem, **52**(1-2), 51-56 (2014).
- 9 N. X. Nhiem, N. T. Cuc, D. T. T. Hang, D. T. Trang, N. H. Nam, P. H. Yen, D. C. Thung, V. K. Thu, H. L. T. Anh, B. H. Tai, C. V. Minh, P. V. Kiem. *<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR assignments of sesquiterpenes from Dysidea fragilis*. Mag Reson Chem, DOI 10.1002/mrc.4288 (2015).

10. N. T. Cuc, H. L. T. Anh, D. T. T. Hang, N. X. Nhiem, N. H. Dang, N. H. Nam, P. H. Yen, D. C. Thung, V. K. Thu, C. V. Minh, P. V. Kiem. *Sesquiterpenes from the Vietnamese marine sponge Dysidea fragilis*. Nat Prod Commun, 10(8), 1341-1342 (2015).
11. P. V. Kiem, N. T. V. Thanh, D. T. T. Hang, N. T. Cuc, N. X. Nhiem, P. H. Yen, H. L. T. Anh, B. H. Tai, D. T. Thao, C. V. Minh. *Cytotoxic constituents from Vietnamese marine sponge Haliclona oculata (Linnaeus, 1759)*. Lett Org Chem, 12 DOI: 10.2174/1570178612666150908230959 (2015).
12. T. H. Quang, T. T. Ha, C. V. Minh, P. V. Kiem, H. T. Huong, N. T. Ngan, N. X. Nhiem, N. H. Tung, B. H. Tai, D. T. Thuy, S. B. Song, H. K. Kang, Y. H. Kim. *Cytotoxic and anti-inflammatory cembranoids from the Vietnamese soft coral Lobophytum laevigatum*. Bioorg Med Chem, 19(8), 2625-2632 (2011).
13. N. H. Tung, C. V. Minh, P. V. Kiem, H. T. Huong, N. H. Nam, N. X. Cuong, T. H. Quang, N. X. Nhiem, J. H. Hyun, H. K. Kang, Y. H. Kim. *Chemical components from the Vietnamese soft coral Lobophytum sp.* Arch Pharm Res, 33(4), 503-508 (2010).
14. Chau Van Minh, P.V.K., Nguyen Xuan Nhiem, Nguyen Xuan Cuong, Nguyen Phuong Thao, Nguyen Hoai Nam, Hoang Le Tuan Anh, Do Cong Thung, Dinh Thi Thu Thuy, Kang HK, Jang HD, K. YH. *Cytotoxic and antioxidant activities of diterpenes and sterols from the Vietnamese soft coral Lobophytum compactum*. Bioorg Med Chem Lett, 21(7), 2155-2159 (2011).
15. N. P. Thao, N. H. Nam, N. X. Cuong, B. T. Luyen, B. H. Tai, J. E. Kim, S. B. Song, P. V. Kiem, C. V. Minh, Y. H. Kim. *Inhibition of NF-kappaB transcriptional activation in HepG2 cells by diterpenoids from the soft coral Sinularia maxima*. Arch Pharm Res, 37(6), 706-712 (2014).
16. N. P. Thao, N. H. Nam, N. X. Cuong, T. H. Quang, P. T. Tung, L. D. Dat, D. Chae, S. Kim, Y. S. Koh, P. V. Kiem, C. V. Minh, Y. H. Kim. *Anti-inflammatory norditerpenoids from the soft coral Sinularia maxima*. Bioorg Med Chem Lett, 23(1), 228-231 (2013).
17. N. P. Thao, N. H. Nam, N. X. Cuong, T. H. Quang, P. T. Tung, B. H. Tai, B. T. T. Luyen, D. Chae, S. Kim, Y. S. Koh, P. V. Kiem, C. V. Minh, Y. H. Kim. *Diterpenoids from the soft coral Sinularia maxima and their inhibitory effects on lipopolysaccharide-stimulated production of pro-inflammatory cytokines in bone marrow-derived dendritic cells*. Chem Pharm Bull, 60(12), 1581-1589 (2012).
18. N. X. Cuong, N. P. Thao, B. T. Luyen, N. T. Ngan, D. T. Thuy, S. B. Song, N. H. Nam, P. V. Kiem, Y. H. Kim, C. V. Minh. *Cembranoid diterpenes from the soft coral Lobophytum crassum and their anti-inflammatory activities*. Chem Pharm Bull, 62(2), 203-208 (2014).
19. N. P. Thao, B. T. T. Luyen, N. T. Ngan, S. B. Song, N. X. Cuong, N. H. Nam, P. V. Kiem, Y. H. Kim, C. V. Minh. *New anti-inflammatory cembranoid diterpenoids from the Vietnamese soft coral Lobophytum crassum*. Bioorg Med Chem Lett, 24(1), 228-232 (2014).
20. N. H. Nam, P. T. Tung, N. T. Ngoc, T. T. H. Hanh, N. P. Thao, N. V. Thanh, N. X. Cuong, D. T. Thao, T. T. Huong, D. C. Thung, P. V. Kiem, Y. H. Kim, C. V. Minh. *Cytotoxic biscebranoids from the soft coral Sarcophyton pauciplicatum*. Chem.Pharm. Bull., 63(8), 636-640 (2015).
21. T. H. Quang, T. T. Ha, C. V. Minh, P. V. Kiem, H. T. Huong, N. T. Ngan, N. X. Nhiem, N. H. Tung, N. P. Thao, D. T. Thuy, S. B. Song, H. J. Boo, H. K. Kang, Y. H. Kim. *Cytotoxic and PPARs transcriptional activities of sterols from the Vietnamese soft coral Lobophytum laevigatum*. Bioorg Med Chem Lett, 21(10), 2845-2849 (2011).
22. N. P. Thao, N. H. Nam, N. X. Cuong, B. H. Tai, T. H. Quang, N. T. T. Ngan, B. T. T. Luyen, S. Y. Yang, C. H. Choi, S. Kim, D. Chae, Y.-S. Koh, P. V. Kiem, C. V. Minh, Y. H. Kim. *Steroidal constituents from the soft coral Sinularia dissecta and their inhibitory effects on lipopolysaccharide-stimulated production of pro-inflammatory cytokines in bone marrow-derived dendritic cells*. Bull. Korean Chem. Soc., 34(3), 949-952 (2013).
23. N. P. Thao, N. H. Nam, N. X. Cuong, N. X. Nhiem, P. T. Tung, T. H. Quang, N. T. T. Ngan, P. V. Kiem, C. V. Minh, Y. H. Kim. *A new sterol from the soft coral Lobophytum crassum*. Bull. Korean Chem. Soc., 34(1), 249-251 (2013).
24. N. P. Thao, B. T. T. Luyen, Y. N. Sun, S. B. Song, N. V. Thanh, N. X. Cuong, N. H. Nam, P. V. Kiem, Y. H. Kim, C. V. Minh. *NF-kappaB inhibitory activity of polyoxygenated steroids from the Vietnamese soft coral Sarcophyton pauciplicatum*. Bioorg Med Chem Lett, 24(13), 2834-2838 (2014).
25. Vu A. Tu, Ekaterina G. Lyakhova, Chau N. Diep, Anatoly I. Kalinovsky, Pavel S. Dmitrenok, Nguyen X. Cuong, Nguyen V. Thanh, Ekaterina S. Menchinskaya, Evgeny A. Pisyagin, Nguyen H. Nam, Phan V. Kiem, Valentin A. Stonik, Chau V. Minh. *Polyoxygenated steroids from the gorgonian Menella woodii with capabilities to modulate ROS levels in macrophages at response to LPS*. Steroids, accepted (2015).

26. N. P. Thao, B. T. T. Luyen, T. Le Vien, B. H. Tai, D. Le Dat, N. X. Cuong, N. H. Nam, P. Van Kiem, C. V. Minh, Y. H. Kim. *Triterpene saponins from the sea cucumber *Süchopus chloronotus**. *Nat Prod Commun*, 9(5), 615-618 (2014).
27. N. P. Thao, N. X. Cuong, B. T. T. Luyen, N. V. Thanh, N. X. Nhiem, Y. S. Koh, B. M. Ly, N. H. Nam, P. V. Kiem, C. V. Minh, Y. H. Kim. *Anti-inflammatory asterosaponins from the starfish *Astropecten monacanthus**. *J Nat Prod*, 76(9), 1764-1770 (2013).
28. N. P. Thao, B. T. T. Luyen, E. J. Kim, H. K. Kang, S. Kim, N. X. Cuong, N. H. Nam, P. V. Kiem, C. V. Minh, Y. H. Kim. *Asterosaponins from the Starfish *Astropecten monacanthus* suppress growth and induce apoptosis in HL-60, PC-3, and SNU-C5 human cancer cell lines*. *Biol Pharm Bull*, 37(2), 315-321 (2014).
29. Y. Dai, B. Yu. *Total synthesis of astrosteroside A, an anti-inflammatory asterosaponin*. *Chemical Communications*, in press(2015).
30. N. P. Thao, N. X. Cuong, B. T. T. Luyen, N. H. Nam, P. V. Cuong, N. V. Thanh, N. X. Nhiem, T. T. Hanh, E. J. Kim, H. K. Kang, P. V. Kiem, C. V. Minh, Y. H. Kim. *Steroidal constituents from the starfish *Astropecten polyacanthus* and their anticancer effects*. *Chem Pharm Bull*, 61(10), 1044-1051 (2013).
31. N. P. Thao, N. X. Cuong, B. T. T. Luyen, T. H. Quang, T. T. Hanh, S. Kim, Y. S. Koh, N. H. Nam, P. Van Kiem, C. Van Minh, Y. H. Kim. *Anti-inflammatory components of the starfish *Astropecten polyacanthus**. *Mar Drugs*, 11(8), 2917-2926 (2013).
32. B. T. Ngoan, T. T. Hanh, L. T. Vien, C. N. Diep, N. P. Thao, D. T. Thao, N. V. Thanh, N. X. Cuong, N. H. Nam, D. C. Thung, P. V. Kiem, Y. H. Kim, C. V. Minh. *Asterosaponins and glycosylated polyhydroxysteroids from the starfish *Culcita novaeguineae* and their cytotoxic activities*. *J Asian Nat Prod Res*, DOI: 10.1080/10286020.10282015.11041930 (2015).
33. N. P. Thao, B. T. T. Luyen, E. J. Kim, J. I. Kang, H. K. Kang, N. X. Cuong, N. H. Nam, P. V. Kiem, C. V. Minh, Y. H. Kim. *Steroidal constituents from the edible sea urchin *Diadema savignyi* Michelin induce apoptosis in human cancer cells*. *J Med Food*, 18(1), 45-53 (2015).
34. N. P. Thao, B. T. T. Luyen, J. E. Koo, S. Kim, Y. S. Koh, N. X. Cuong, N. H. Nam, P. Van Kiem, Y. H. Kim, C. Van Minh. *Anti-inflammatory components of the Vietnamese starfish *Protoreaster nodosus**. *Biol Res*, 48 (2) (2015).
35. N. X. Cuong, L. T. Vien, T. T. H. Hanh, N. P. Thao, D. T. Thao, N. V. Thanh, N. H. Nam, D. C. Thung, P. V. Kiem, C. V. Minh. *Cytotoxic triterpene saponins from *Cercodemas anceps**. *Bioorg Med Chem Lett*, 25(16), 3151-3156 (2015).
36. Vũ Văn Nam, Trịnh Thị Thanh Vân, Phạm Văn Cường, Đoàn Thị Mai Hương, Châu Văn Minh. *Phân lập các hợp chất từ dịch ngoại bào nuôi cấy của chủng vi sinh vật biển *Photobacterium* sp.* *Tạp chí Khoa học và Công nghệ* 52(5B), 611-615 (2014).
37. P. T. Dao, V. V. Nam, D. T. M. Huong, B. Murphy, C. V. Minh, P. V. Cuong. *Compounds from culture broth of marine bacterium *Oceanisphaera* sp.* *Vietnam Journal of Chemistry*, 53(2e), 120-123 (2015).
38. V. T. Quyen, V. V. Nam, T. V. Hieu, L. C. Vinh, D. T. M. Huong, L. T. H. Minh, B. Murphy, C. V. Minh, P. V. Cuong. *Secondary metabolites from marine bacterium *Streptomyces* sp. G039*. *Vietnam Journal of Chemistry*, 53(2e), 142-145 (2015).
39. V. T. Quyen, T. V. Hieu, L. C. Vinh, D. T. M. Huong, L. T. H. Minh, B. Murphy, C. V. Minh, P. V. Cuong. *Secondary metabolites produced by marine bacterium *Micromonospora* sp. G019*. *Vietnam Journal of Chemistry*, 53(2e), 150-153 (2015).
40. V. T. Quyen, T. B. Ngan, o. T. M. DHuong, M.-L. B. Kondracki, A. Longeon, B. Murphy, C. V. Minh, P. V. Cuong. *Secondary metabolites from *Micromonospora ectrinospora* G017*. *Vietnam Journal of Chemistry*, 53(2e), 146-149 (2015).
41. C. Orelle, S. Carlson, B. Kaushal, M. M. Almutairi, H. Liu, A. Ochabowicz, S. Quan, V. C. Pham, C. L. Squires, B. T. Murphy, A. S. Mankin. *Tools for characterizing bacterial protein synthesis inhibitors*. *Antimicrob Agents Chemother*, 57(12), 5994-6004 (2013).

**Liên hệ: Châu Văn Minh**

Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

E-mail: cvminh@vast.vn.