

NGHIÊN CỨU CÁC HỢP CHẤT THỨ CẤP TỪ MỘT SỐ VI NẤM BIỂN VIỆT NAM GIAI ĐOẠN 2015-2020

Trần Hồng Quang^{1*}, Nguyễn Xuân Cường¹, Nguyễn Hoài Nam¹,
Phạm Văn Cường¹, Đoàn Thị Mai Hương¹, Lê Thị Hồng Minh¹,
Phan Văn Kiệm¹, Hyuncheol Oh², Châu Văn Minh¹

¹Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

²College of Pharmacy, Wonkwang University

* Email: quangtranhong@imbc.vast.vn

Tóm tắt

Vi nấm biển được xem như là một nguồn cung cấp dồi dào các hợp chất thứ cấp, đặc biệt là các chủng vi nấm nội sinh, với nhiều ưu điểm như ít độc, sản sinh các hợp chất thứ cấp thiết yếu cho sự sinh tồn của vật chủ... Kể từ penicillin được phát hiện bởi Alexander Fleming vào năm 1928 tạo ra bước đột phá trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn, vi nấm đã trở thành nguồn cung cấp thuốc quan trọng cho y học. Trong vòng 2 thập kỷ qua, hướng nghiên cứu về vi nấm biển phục vụ nghiên cứu phát triển thuốc đang rất được quan tâm trên thế giới. Tuy nhiên, ở Việt Nam cho đến nay hướng nghiên cứu này còn khá mới mẻ và giàu tiềm năng. Trong khuôn khổ hợp tác về khoa học giữa Viện Hóa sinh biển và các đơn vị nghiên cứu trong và ngoài nước, một số nghiên cứu về vi nấm biển đã phát hiện được nhiều hợp chất thứ cấp mới và có hoạt tính sinh học như kháng viêm, kháng khuẩn, kháng enzyme, gây độc tế bào ung thư. Trong bài báo cáo chuyên đề này, chúng tôi điểm lại các kết quả nghiên cứu về hóa học và hoạt tính sinh học của các hợp chất trao đổi thứ cấp từ vi nấm biển đã được thực hiện ở Viện Hóa sinh biển, với sự phối hợp của các đơn vị nghiên cứu trong và ngoài nước trong giai đoạn 2015-2020.

Từ khóa: Vi nấm biển, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Paraconiothyrium*, *Ascomycota*, *Xenomyrothecium*, hợp chất thứ cấp.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

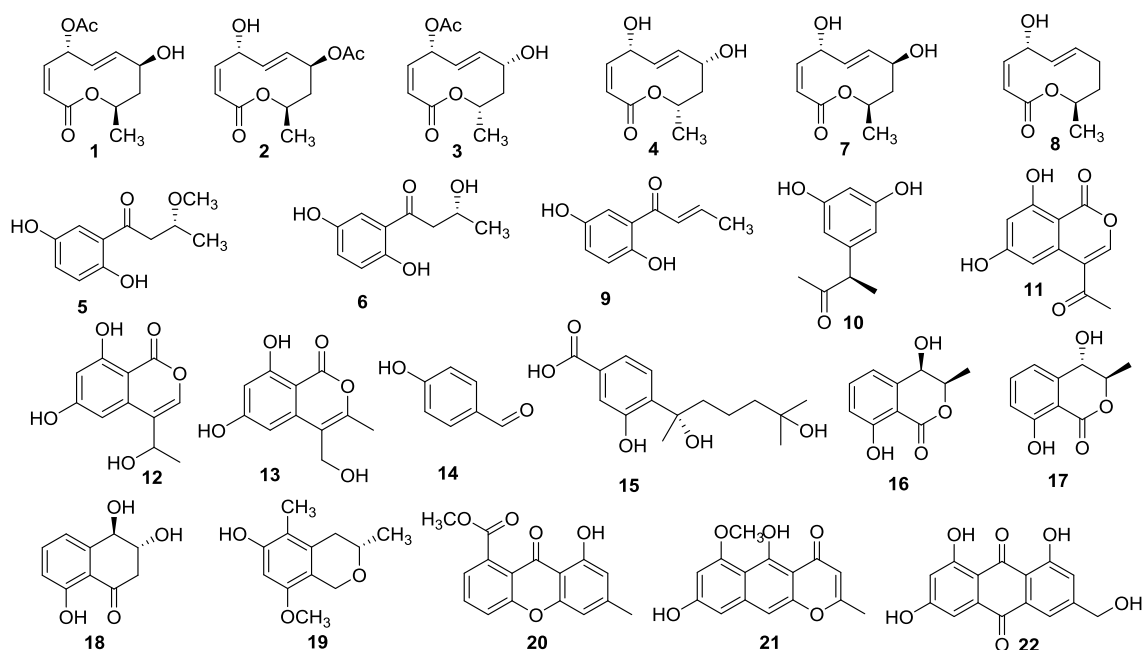
Vi nấm biển được tìm thấy ở tất cả các nơi sống ở biển như trầm tích, cát, thực vật biển, ở các động vật biển, trong tảo biển, thực vật ngập mặn và động vật không xương sống biển như hải miên, hải sâm, hải tiêu, san hô... là nguồn cung cấp quan trọng vi nấm nội sinh có khả năng sản sinh các hợp chất thứ cấp đa dạng về cấu trúc và hoạt tính sinh học (Blunt et al., 2011; Bugni & Ireland, 2004; Paz et al., 2010; Rateb & Ebel 2011). Các lớp chất chủ yếu sản sinh bởi vi nấm biển bao gồm polyketide, alkaloid, terpene, peptide và các hợp chất sinh tổng hợp hỗn hợp, trong đó đã có nhiều hợp chất mới, có cấu trúc đa dạng và có hoạt tính sinh học có giá trị đã được phát hiện. Ở Việt Nam, hướng nghiên cứu về hóa học và hoạt tính sinh học của vi nấm biển vẫn còn khá mới mẻ và giàu tiềm năng. Theo tra cứu, cho đến nay, mới chỉ có khoảng trên 20 công bố quốc tế ISI về nghiên cứu vi nấm biển có địa chỉ ở Việt Nam. Các công bố chủ yếu tập trung ở các đơn vị nghiên

cứu thuộc Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam như Viện Hóa sinh biển, Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hóa học Các hợp chất thiên nhiên và Viện Nghiên cứu công nghệ và ứng dụng Nha Trang. Trong báo cáo khoa học này, chúng tôi điểm lại một số nghiên cứu hóa học và hoạt tính sinh học của các hợp chất phân lập từ vi nấm biển được thực hiện ở Viện Hóa sinh biển trong giai đoạn 2015-2020, với sự phối hợp với các đơn vị nghiên cứu trong và ngoài nước như Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hóa học Các hợp chất thiên nhiên và Đại học Wonkwang, Hàn Quốc. Bên cạnh các vi nấm có sự đa dạng cao về chủng loài như *Penicillium* và *Aspergillus*, kết quả nghiên cứu của một số chủng vi nấm biển còn ít được nghiên cứu như *Paraconyothirium* sp., *Ascomycota* sp., *Xenomyrothecium* sp. cũng được tổng hợp và thảo luận.

II. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU HÓA HỌC VÀ HOẠT TÍNH SINH HỌC CÁC CHỦNG VI NẤM BIỂN

2.1. Vi nấm *Paraconyothirium* sp.

Vi nấm thuộc giống *Paraconyothirium* lần đầu được phân lập và xác định vào năm 2004. Cho đến nay, mới chỉ một số ít loài *Paraconyothirium* được xác định. Các nghiên cứu trước đây đã phân lập được các hợp chất sesquiterpenoid, diterpenoid, isoprenoid decalin, furanone, polyketide và dihydrocoumarin từ một số chủng vi nấm *Paraconyothirium* sp., trong đó một số hợp chất thể hiện hoạt tính gây độc tế bào ung thư. Trong chương trình nghiên cứu sàng lọc các chủng vi nấm biển có hoạt tính kháng viêm, chủng *Paraconiothyrium* sp. VK-13 phân lập từ hải sâm *Holothuria edulis* ở Việt Nam thể hiện hoạt tính. Tiến hành nghiên cứu thành phần hóa học của chủng vi nấm này đã phân lập và xác định cấu trúc hóa học của 9 hợp chất trao đổi thứ cấp, bao gồm 5 hợp chất mới: modiolide D-G (**1-4**) và 1-(2,5-dihydroxyphenyl)-3-methoxy-butan-1-one (**5**), một hợp chất lần đầu tiên phân lập từ thiên nhiên là 1-(2,5-dihydroxyphenyl)-3-hydroxybutan-1-one (**6**), và 3 hợp chất đã biết: modiolide A (**7**), modiolide B (**8**), và 1-(2,5-dihydroxyphenyl)-2-buten-1-one (**9**). Cấu hình tuyệt đối của các hợp chất **1-4** được xác định bằng phương pháp Mosher. Trong số các hợp chất phân lập được, hợp chất **5** và **9** ức chế mạnh sự sản sinh NO, với giá trị IC_{50} lần lượt là 12,5 và 3,9 μ m; trong khi hợp chất **3** và **6** thể hiện khả năng ức chế ở mức trung bình, với IC_{50} lần lượt là 73,9 và 47,3 μ m. Phân tích so sánh giữa cấu trúc và hoạt tính các hợp chất cho thấy các hợp chất dạng khung phenyl-1-butanone đều thể hiện hoạt tính, đặc biệt là hợp chất **9**, với một nối đôi thế 2 lần ở vị trí C-2' có hoạt tính ức chế mạnh sản sinh NO. Hợp chất **6**, với nhóm OH ở vị trí C-3' thể hiện hoạt tính khá tốt, trong khi hợp chất **5**, với nhóm methoxy ở vị trí C-3' có hoạt tính yếu hơn đáng kể. Cả 2 hợp chất **5** và **9** tiếp tục cho thấy hoạt tính ức chế sự sản sinh quá mức PGE_2 , với IC_{50} lần lượt là 9,5 và 6,9 μ m. Hoạt tính ức chế sản sinh NO và PGE_2 của 2 hợp chất **5** và **9** được xác định thông qua điều hòa giảm sự biểu hiện của các protein iNOS và COX-2 tương ứng. Cả hai hợp chất này thể hiện khả năng ức chế sự biểu hiện của các gene cytokine ở cấp độ phiên mã thông qua kìm hãm sự biểu hiện của TNF- α , IL-1 β , IL-6, và IL-12 mRNA ở tế bào RAW264.7 kích thích bởi LPS, với giá trị IC_{50} từ 2,4-13,5 μ m (Quang et al., 2018).



2.2. Vi nấm *Ascomycota* sp.

Các chủng vi nấm *Ascomycota* có nguồn gốc từ biển được xem là nguồn cung cấp nhiều hợp chất trao đổi thứ cấp như citromycetin, polyketide và dichloroisocoumarin, trong đó một số hợp chất thể hiện các hoạt tính chống oxy hóa, kháng khuẩn, kháng alpha-glucosidase và kháng viêm tiềm năng. Theo một nghiên cứu mới được thực hiện, từ chủng vi nấm biển *Ascomycota* sp. VK12 phân lập từ hải miên thu thập ở vùng biển Quảng Nam, 6 hợp chất phenolic đã được phân lập và xác định, trong đó có một hợp chất mới là (3*R*)-(3',5'-dihydroxyphenyl)butan-2-one (**10**) và 5 hợp chất đã biết: AGI-7 (**11**), sescandelin (**12**), sescandelin-B (**13**), 4-hydroxybenzaldehyde (**14**) và hydroxysydonic acid (**15**). Cấu hình tuyệt đối của hợp chất mới (**10**) được xác định bằng phương pháp tính toán phổ ECD, tính toán góc quay cực và tính toán phổ NMR lý thuyết. Nghiên cứu tác dụng của các hợp chất đối với các tế bào ung thư thử nghiệm cho thấy hợp chất **10** và **11** thể hiện độc tính tế bào đối với tất cả 3 dòng tế bào ung thư biểu mô HepG2, MCF-7 và SK-Mel2, với giá trị IC_{50} nằm trong khoảng từ 48,6 - 96,5 μ m. Bên cạnh đó, đánh giá hoạt tính kháng viêm *in vitro* cho thấy các hợp chất **10**, **11**, **13-15** ức chế sự sản sinh NO ở dòng tế bào BV2 được kích thích bằng LPS, với giá trị IC_{50} trong phạm vi từ 24,2 - 76,5 μ m. Đánh giá tiếp về tác dụng đối với sự sản sinh của PGE_2 cho thấy hợp chất **11** ức chế sản sinh quá mức PGE_2 , với giá trị IC_{50} là 25,3 μ m. Ngoài ra, đánh giá sâu hơn bằng phương pháp phân tích Western blot hợp chất **2** thể hiện hoạt tính ức chế sự biểu hiện của iNOS và COX-2, là 2 enzyme đóng vai trò xúc tác cho sự sản sinh của NO và PGE_2 trong đáp ứng miễn dịch ở mức có ý nghĩa, phụ thuộc vào nồng độ. Các kết quả này cho thấy tác động ức chế của hợp chất **11** đối với sự sản sinh quá mức NO và PGE_2 có mối quan hệ chặt chẽ với hoạt động ức chế biểu hiện protein iNOS và COX-2 tương ứng (Quang et al., 2020b).

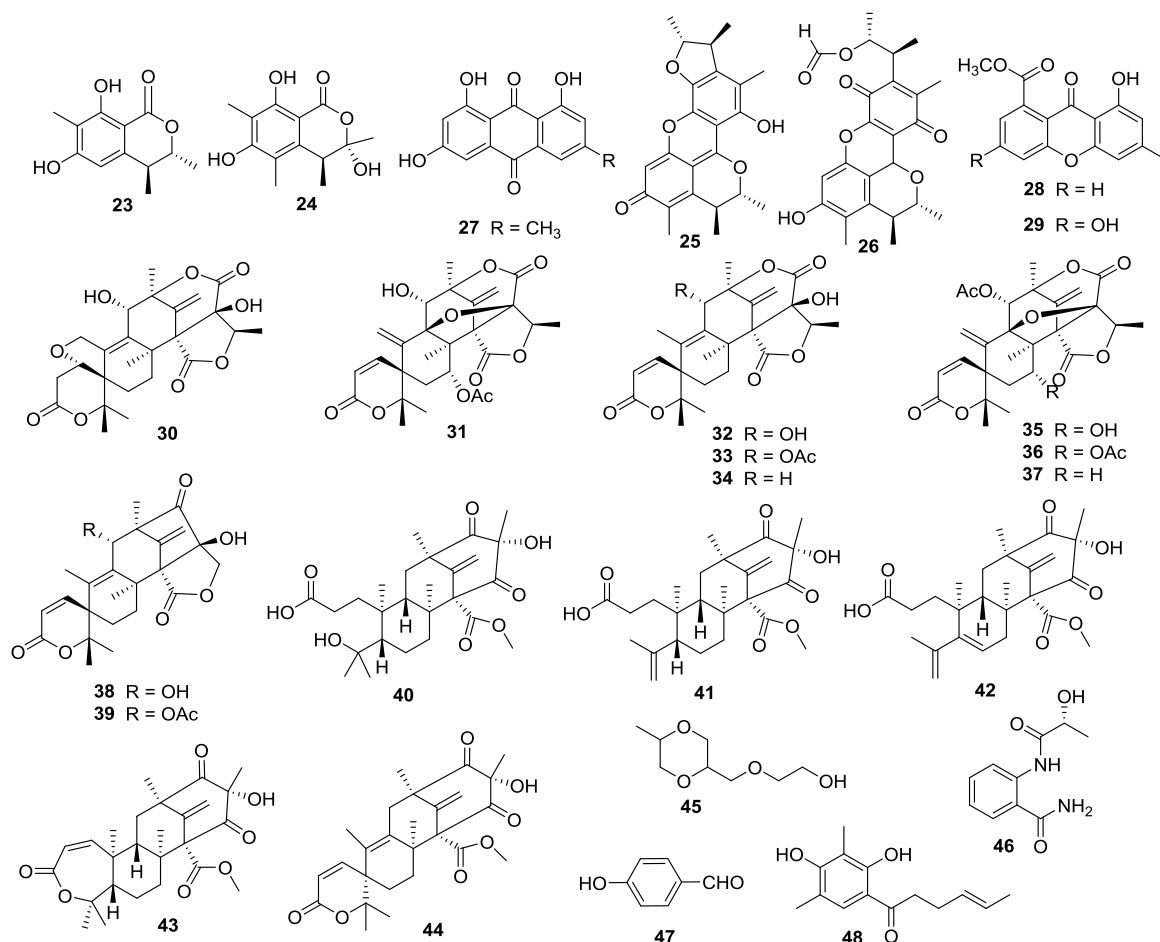
2.3. Vi nấm *Xenomyrothecium* sp.

Vi nấm *Xenomyrothecium* (thuộc họ Stachybotriaceae) là một giống vi nấm đơn loài, có nguồn gốc từ *Myrothecium* - là giống vi nấm có thành phần loài đa dạng, phân bố rộng rãi, được biết đến là có khả năng sản sinh nhiều dạng các hợp chất trao đổi thứ cấp khác nhau như cyclopentenone, macrocyclic trichothecene, meroterpenoid và isocoumarinoid. Tuy nhiên, cho đến nay, thành phần hóa học của vi nấm *Xenomyrothecium* vẫn còn chưa được biết đến. Trong nghiên cứu thành phần hóa học của chủng vi nấm *Xenomyrothecium* sp. IMBC-FP2.11 phân lập từ hải miên, 7 hợp chất trao đổi thứ cấp, bao gồm: (3*R*,4*R*)-4-hydroxymellein (**16**), (3*R*,4*S*)-4-hydroxymellein (**17**), *trans*-3,4-dihydro-3,4,8-trihydroxynaphtalen-1(2*H*)-one (**18**), (3*S*)-6-hydroxy-8-methoxy-3,5-dimethyl-isochroman (**19**), 8-hydroxy-6-methyl-9-oxo-9*H*-xanthene-1-carboxylate (**20**), TMC-256A1 (**21**) và ω -hydroxyemodin (**22**) đã được phân lập và xác định (Quang et al., 2020a). Nghiên cứu này cho thấy isocoumarin và anthraquinone là các thành phần hóa học chính của vi nấm biển *Xenomyrothecium*. Đáng chú ý, đây cũng là nghiên cứu đầu tiên về thành phần hóa học của vi nấm *Xenomyrothecium* được thực hiện trên thế giới cho đến nay.

2.4. Vi nấm *Penicillium* sp.

Penicillium là giống vi nấm có số lượng loài đa dạng (khoảng hơn 300 loài), phân bố ở khắp mọi nơi trên thế giới. Vi nấm *Penicillium* là nguồn cung cấp dồi dào các hợp chất thứ cấp có sự đa dạng cao về cấu trúc, bao gồm các hợp chất ergot alkaloid, diketopiperazine, benzodiazepine, quinoline, quinazoline và polyketide... trong đó có nhiều hợp chất thể hiện hoạt tính sinh học có giá trị như gây độc tế bào ung thư, kháng khuẩn, kháng nấm, kháng viêm... Theo một nghiên cứu chủng vi nấm *Penicillium* sp. SF-5629 được thực hiện vào năm 2017, 8 hợp chất trao đổi thứ cấp, bao gồm (3*R*,4*S*)-6,8-dihydroxy-3,4,7-trimethylisocoumarin (**23**), (3*S*,4*S*)-sclerotinin A (**24**), penicitrinone A (**25**), citrinin H1 (**26**), emodin (**27**), ω -hydroxyemodin (**22**), 8-hydroxy-6-methyl-9-oxo-9*H*-xanthene-1-carboxylate (**28**) và 3,8-dihydroxy-6-methyl-9-oxo-9*H*-xanthene-1-carboxylate (**29**) đã được phân lập và xác định. Đánh giá khả năng kháng viêm *in vitro* của các hợp chất này cho thấy hợp chất citrinin H1 (**26**) ức chế sự sản sinh NO và PGE₂ thông qua điều hòa giảm sự biểu hiện của iNOS và COX-2 ở tế bào BV2 kích thích bởi LPS. Nghiên cứu cơ chế hoạt động cấp phân tử cho thấy hợp chất này ức chế sự phosphoryl hóa của I κ B- α , ngăn cản sự di chuyển vào nhân của NF- κ B và điều hòa giảm sự kích hoạt của p38 MAPK (Ngan et al., 2017). Nghiên cứu thành phần hóa học của chủng vi nấm biển *Penicillium* sp. SF-5497 đã phân lập và xác định cấu trúc hóa học của 2 hợp chất meroterpenoid mới là furanoaustinol (**30**) và 7-acetoxydehydroaustinol (**31**) và 8 hợp chất đã biết bao gồm: austinol (**32**), austin (**33**), austinolide (**34**), 7-hydroxydehydroaustin (**35**), 7-acetoxydehydroaustin (**36**), dehydroaustin (**37**), 11-hydroxyisoaustinone (**38**) và 11-acetoxyisoaustinone (**39**). Đáng chú ý là cấu trúc đặc biệt của hợp chất **30**, với một hệ vòng hexacyclic bất thường chưa có tiền lệ của nhóm các hợp chất austin. Nghiên cứu hoạt tính sinh học của các hợp chất cho thấy hợp chất **30** ức chế hoạt động của enzyme PTP1B (IC₅₀ = 77,2 μ m), hợp chất **31**, **32**, **33**, **38**, và **39** ức chế sản sinh NO ở tế bào BV2 kích thích bởi LPS, với IC₅₀ lần lượt là 61,0; 30,1; 58,3; 37,6 và 40,2 μ m (Park et al.,

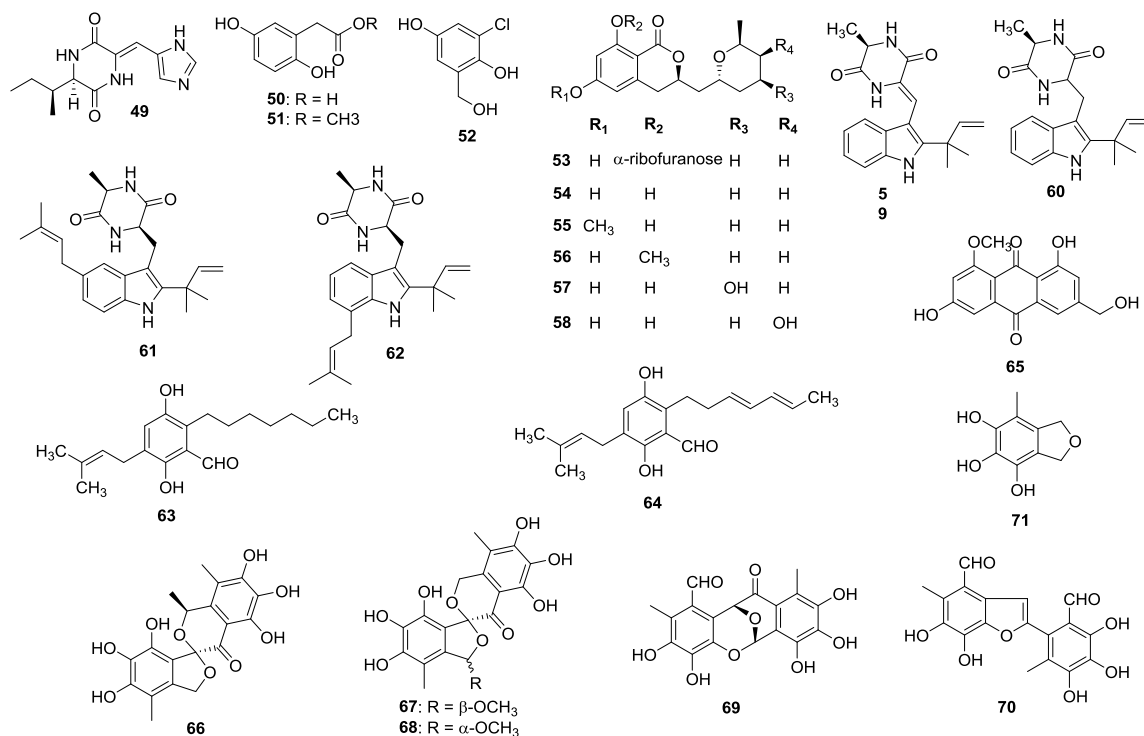
2018). Tiếp tục nghiên cứu các hợp chất meroterpenoid từ chủng vi nấm biển này cho kết quả phân lập và xác định cấu trúc hóa học của 5 hợp chất, bao gồm 2 hợp chất mới là preaustinoid A6 (**40**) và preaustinoid A7 (**41**) cùng với 3 hợp chất đã biết là berkeleyone C (**42**), preaustinoid A2 (**43**) và preaustinoid A3 (**44**). Trong số các hợp chất phân lập được, hợp chất **40** và **42** thể hiện hoạt tính ức chế hoạt động enzyme PTP1B ở mức phụ thuộc nồng độ, với IC_{50} lần lượt là 17,6 và 58,4 μM . Nghiên cứu động học enzyme cho thấy hợp chất **40** ức chế hoạt động PTP1B theo cơ chế không cạnh tranh, với giá trị K_i là 17,0 μM (Park et al., 2019). Theo nghiên cứu mới được thực hiện ở chủng vi nấm *Penicillium* sp. phân lập từ trầm tích ở đảo Cô Tô, 10 hợp chất đã được phân lập từ cao chiết EtOAc sinh khối chủng vi nấm này (Le et al., 2019). Trong đó hợp chất 2-[(5-methyl-1,4-dioxan-2-yl)methoxy]ethanol (**44**) thể hiện hoạt tính kháng khuẩn *Enterococcus faecalis* mạnh, với giá trị MIC = 32 $\mu\text{g/mL}$, 2-[(2R-hydroxypropanoyl)amino]benzamide (**46**) và 4-hydroxybenzandehyde (**47**) ức chế chọn lọc vi khuẩn *E. coli* với MIC = 16 và 8 $\mu\text{g/mL}$, và hợp chất 2',3'-dihydrosorbicillin (**48**) ức chế 66,3 % hoạt động enzyme α -glucosidase ở nồng độ 2,0 mm .



2.5. Vi nấm *Aspergillus* sp.

Tương tự như *Penicillium*, *Aspergillus* là giống vi nấm có sự đa dạng cao về thành phần loài (hơn 180 loài) và phạm vi phân bố rộng, là nguồn cung cấp dồi dào các hợp chất thứ cấp có sự đa dạng cao về cấu trúc, bao gồm polyketide, terpenoid, peptide, alkaloid và các hợp chất chứa nitrogen khác, các dẫn xuất shikimate và lipid, với nhiều hoạt tính sinh học có giá trị. Một số nghiên cứu hóa học và hoạt tính sinh học của các chủng vi nấm biển *Aspergillus* sp. đã cho các kết quả thú vị. Theo một nghiên cứu thành phần các hợp chất thứ cấp của chủng vi nấm biển *Aspergillus* sp. IMBC-FP2.05 phân lập từ hải miên thu thập ở vùng biển Quảng Nam, 5 hợp chất đã được phân lập và xác định, bao gồm: JBIR-74 (**49**), homogentisic acid (**50**), methyl (2,5-dihydroxyphenyl)acetate (**51**), 3-chloro-2,5-dihydroxybenzyl alcohol (**52**) và *p*-hydroxybenzaldehyde (**14**). Đánh giá hoạt tính kháng viêm *in vitro* của các hợp chất này thông qua ức chế sự sản sinh NO ở dòng tế bào RAW264.7 kích thích bằng LPS cho thấy các hợp chất 2,5-dihydroxyphenylacetic acid là homogentisic acid (**50**) và methyl (2,5-dihydroxyphenyl)acetate (**51**) thể hiện hoạt tính ức chế sản sinh NO cao nhất, với giá trị IC_{50} lần lượt là 28,2 và 14,2 μ M. Hợp chất chlorobenzyl alcohol (**52**) thể hiện hoạt tính ức chế NO ($IC_{50} = 41,8 \mu$ M) ở mức tương đương với chất đối chứng dương là N^G -Monomethyl-L-arginine (L-NMMA) ($IC_{50} = 44,5 \mu$ M). Ngoài ra, 2 hợp chất **49** và **14** ức chế NO ở mức trung bình, với giá trị IC_{50} lần lượt là 79.7 và 62.4 μ M (Quang et al. 2020c). Từ cao chiết EtOAc của 2 chủng vi nấm biển *Aspergillus* sp. SF-5974 và SF-5976, 13 hợp chất trao đổi thứ cấp đã phân lập và xác định, bao gồm 1 hợp chất dihydroisocoumarin mới là cladosporin 8-*O*- α -ribofuranoside (**53**) và 12 hợp chất đã biết bao gồm: cladosporin (**54**), asperentin 6-*O*-methyl ether (**55**), cladosporin 8-*O*-methyl ether (**56**), 4'-hydroxyasperentin (**57**), 5'-hydroxyasperentin (**58**), neoechinulin A (**59**), preechinulin (**60**), tardioxopiperazine A (**61**), tardioxopiperazine B (**62**), flavoglauclin (**63**), isodihydroauroglauclin (**64**) và questinol (**65**). Cấu hình tuyệt đối của hợp chất **58** được xác định bởi phương pháp nhiễu xạ tia X sử dụng Cu K α radiation. Trong số các hợp chất phân lập được, cấu trúc của hợp chất mới (**53**), với phần đường α -ribofuranose trong phân tử là khá hiếm gặp khi chỉ có một số rất ít dẫn xuất dihydroisocoumarin ribofuranoside được phân lập từ vi nấm biển. Các hợp chất **53-58** đều ức chế sự sản sinh NO và PGE₂ thông qua giảm biểu hiện của iNOS và COX-2 ở tế bào BV2 kích thích bởi LPS. Nghiên cứu về tác dụng trên con đường truyền tín hiệu cho thấy hoạt tính kháng viêm của hợp chất **53** được thể hiện qua ức chế sự phosphoryl hóa của I κ B- α , kìm hãm sự di chuyển vào nhân của NF- κ B và làm giảm sự kích thích của MAPK (Kim et al., 2015). Ngoài ra, theo nghiên cứu phối hợp giữa Viện Hóa sinh biển và Viện Hóa học Các hợp chất thiên nhiên, 3 hợp chất dibenzospiroketal mới là aspermicrone A-C (**66-68**) đã được phân lập và từ cao chiết EtOAc của chủng vi nấm *Aspergillus micronesiensis* phân lập từ rong đỏ *Kappaphycus alvarezii*. Trong đó, hợp chất aspermicrone B thể hiện hoạt tính gây độc tế bào chọn lọc ở dòng tế bào HepG2 ($IC_{50} = 9,9 \mu$ M), 2 hợp chất aspermicrone B (**67**) và C (**68**) thể hiện hoạt tính kháng *Staphylococcus aureus*, với MIC = 123,2 μ M (Luyen et al., 2019a). Cũng từ chủng vi nấm này, một số hợp chất dạng polyoxygenated polyketide đã được phân lập, trong đó hợp chất epicoccolide A (**69**), epicoccolide B (**70**) và NC3B

(71) thể hiện khả năng ức chế các dòng tế bào ung thư HepG2, LU-1 và Vero, với IC_{50} từ 3,97-4,71 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Luyen et al., 2019b).



III. KẾT LUẬN

Trong giai đoạn từ 2015 đến nay, các nghiên cứu về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của các chủng vi nấm biển được thực hiện với sự phối hợp và hợp tác giữa Viện Hóa sinh biển và các đơn vị nghiên cứu trong và ngoài nước, đã phân lập và xác định cấu trúc hóa học của khoảng 70 hợp chất trao đổi thứ cấp từ vi nấm biển, trong đó có 14 hợp chất mới, với một hợp chất có phần cấu trúc bất thường chưa có tiền lệ (30) và một hợp chất có phần cấu trúc hiếm gặp ở vi nấm biển (53). Nghiên cứu đánh giá hoạt tính sinh học cho thấy có nhiều hợp chất thể hiện hoạt tính ức chế sản sinh NO và PGE₂, trong đó hoạt tính kháng viêm của 7 hợp chất (5, 9, 11, 26, và 53) được chứng minh ở cấp độ phân tử trên một số đích sinh học như iNOS, COX2 và ức chế con đường truyền tín hiệu NF- κ B và MAPK ở dòng tế bào BV2 và/hoặc RAW264.7 kích thích bởi LPS. Bên cạnh đó, một số hợp chất thể hiện hoạt tính sinh học tiềm năng như: ức chế enzyme PTP1B - enzyme đóng vai trò quan trọng trong bệnh tiểu đường typ2, hoạt tính kháng một số loài vi khuẩn như *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *S. aureus* và gây độc một số dòng tế bào ung thư. Các kết quả nghiên cứu này chính là cơ sở khoa học cho các nghiên cứu phát triển thuốc tiếp theo. Hiện nay, hướng nghiên cứu trên các đối tượng vi nấm nội sinh ở động thực vật biển, thực vật ngập mặn và các vi nấm phân lập từ trầm tích, nước biển vẫn đang tiếp tục được triển khai sâu và rộng hơn tại Viện Hóa sinh biển, hứa hẹn sẽ phát hiện thêm nhiều hợp

chất mới, có hoạt tính sinh học có tác dụng dẫn đường, định hướng cho các nghiên cứu ứng dụng tiếp theo. Đồng thời, các kết quả nghiên cứu thu được trên đối tượng giàu tiềm năng này sẽ giúp tăng cường số lượng và chất lượng các công bố quốc tế, qua đó góp phần nâng cao vị thế của nghiên cứu dược liệu biển Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Blunt J. W., Copp B. R., Munro M. H., Northcote P. T. & Prinsep M. R., 2011. Marine natural products. *Natural Product Reports*, 28: 196-268.
2. Bugni T. S. & Ireland C. M., 2004. Marine-derived fungi: a chemically and biologically diverse group of microorganisms. *Natural Product Reports*, 21: 143-163.
3. Kim D. C., Quang T. H., Ngan N. T., Yoon C. S., Sohn J. H., Yim J. H., Feng Y., Che Y., Kim Y. C. & Oh H., 2015. Dihydroisocoumarin derivatives from marine-derived fungal isolates and their anti-inflammatory effects in lipopolysaccharide-induced BV2 microglia. *Journal of Natural Products*, 78: 2948-2955.
4. Le H. M. T., Do Q. T., Doan M. H. T., Vu Q. T., Nguyen M. A., Vu T. H. T., Nguyen H. D., Duong N. T. T., Tran M. H. & Chau V. M., 2019. Chemical composition and biological activities of metabolites from the marine fungi *Penicillium* sp. Isolated from sediments of Co To island, Vietnam. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24: 3830.
5. Luyen N. D., Ha T. T. H., Yen D. T. H., Nhiem N. X., Tai B. H., Gardes A., Kopprig G. & Kiem P. V., 2019a. Aspermicrones A-C, novel dibenzospiroketal from the seaweed-derived endophytic fungus *Aspergillus micronesiensis*. *Journal of Antibiotics*: 1-5.
6. Luyen N. D., Huong L. M., Ha T. T. H., Cuong L. H., Yen D. T. H., Tai B. H., Nhiem N. X. & Kiem P. V., 2019b. Polyoxygenated polyketides from the marine-derived fungus *Aspergillus micronesiensis*. *Vietnam Journal of Chemistry*, 57: 654-660.
7. Ngan N. T. T., Quang T. H., Kim K.-W., Kim H. J., Sohn J. H., Kang D. G., Lee H. S., Kim Y.-C. & Oh H., 2017. Anti-inflammatory effects of secondary metabolites isolated from the marine-derived fungal strain *Penicillium* sp. SF-5629. *Archives of Pharmacal Research*, 40: 328-337.
8. Park J. S., Quang T. H., Yoon C. S., Kim H. J., Sohn J. H. & Oh H., 2018. Furanoaustinol and 7-acetoxydehydroaustinol: new meroterpenoids from a marine-derived fungal strain *Penicillium* sp. SF-5497. *Journal of Antibiotics*, 71: 557-563.
9. Park J. S., Quang T. H., Thi Thanh Ngan N., Sohn J. H. & Oh H., 2019. New preaustinoids from a marine-derived fungal strain *Penicillium* sp. SF-5497 and their inhibitory effects against PTP1B activity. *J. Antibiot.*, In press: 1-5.
10. Paz Z., Komon-Zelazowska M., Druzhinina I. S., Aveskamp M. M., Shnaiderman A., Aluma Y., Carmeli S., Ilan M. & Yarden O., 2010. Diversity and potential antifungal properties of fungi associated with a Mediterranean sponge. *Fungal Diversity*, 42: 17-26.
11. Quang T. H., Kim D. C., Kiem P. V., Minh C. V., Nhiem N. X., Tai B. H., Yen P. H., Thi Thanh Ngan N., Kim H. J. & Oh H. Van., 2018. Macrolide and phenolic

- metabolites from the marine-derived fungus *Paraconiothyrium* sp. VK-13 with anti-inflammatory activity. *Journal of Antibiotics*, 71: 826-830.
12. Quang T. H., Huong P. T. M., Ngan N. T. T., Hanh T. T. H., Cuong N. X., Nam N. H. & Minh C. V., 2020a. Secondary metabolites from a marine sponge-associated fungus *Xenomyrothecium* sp. IMBC-FP2.11. *Vietnam Journal of Chemistry*, In press.
 13. Quang T. H., Phong N. V., Hanh T. T. H., Cuong N. X., Ngan N. T. T., Oh H., Nam N. H. & Minh C. V., 2020b. Cytotoxic and immunomodulatory phenol derivatives from a marine sponge-derived fungus *Ascomycota* sp. VK12. *Natural Product Research*: 1-7.
 14. Quang T. H., Vien L. T., Ngan N. T. T., Hanh T. T. H., Cuong N. X., Nam N. H. & Minh C. V., 2020c. Anti-inflammatory metabolites from a marine sponge-associated fungus *Aspergillus* sp. IMBC-FP2.05. *Vietnam Journal of Chemistry*, In press.
 15. Rateb M. E. & Ebel R., 2011. Secondary metabolites of fungi from marine habitats. *Natural Product Reports*, 28: 290-344.

STUDIES ON SECONDARY METABOLITES FROM MARINE-DERIVED FUNGI IN VIETNAM IN THE PERIOD 2015 TO 2020

Tran Hong Quang¹, Nguyen Xuan Cuong¹, Nguyen Hoai Nam¹,
Pham Van Cuong¹, Doan Thi Mai Huong¹, Le Thi Hong Minh¹,
Phan Van Kiem¹, Hyuncheol Oh², Chau Van Minh¹

¹*Institute of Marine Biochemistry, VAST*
²*College of Pharmacy, Wonkwang University*

Summary

Marine fungi have been considered as a rich source of bioactive secondary metabolites. Since penicillin was discovered by Alexander Fleming in 1928, many bioactive secondary compounds derived from fungi have been developed for the treatment of various diseases. Over the past two decades, studies on marine fungi for drug research and development have been the enormous interest in the world. However, this research field is still relatively new and of great potential in Vietnam so far. Within the framework of the cooperations in scientific research between the Institute of Marine Biochemistry and several national and foreign research institutes and universities, a number of studies on marine-derived fungi have been conducted, which led to the discovery of many new and bioactive secondary compounds, including anti-inflammatory, anti-bacterial, anti-enzymes, and cytotoxic agents. In the present review, we survey results of the studies on marine-derived fungi which were performed under collaboration between the Institute of Marine Biochemistry and the partners during the period 2015-2020.

Keywords: Marine-derived fungus, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Paraconiothyrium*, *Ascomycota*, *Xenomyrothecium*, secondary metabolite.