

Tiềm năng sản xuất các hợp chất có hoạt tính kháng viêm của vi nấm biển Cô Tô – Thanh Lân

Hoàng Thị Hồng Liên¹, Cao Đức Tuấn^{2*}, Vũ Thị Thụy Huyền³, Lê Thị Hồng Minh³, Đoàn Thị Mai Hương³, Hye Gwang Jeong⁴, Jung-Woo Chae⁴, Hwi-yeol Yun⁴, Đỗ Thị Hồng Thắm¹, Nguyễn Thị Thùy Khuê², Vũ Thị Kim Loan⁵, Nguyễn Văn Hùng²

¹ Trường Đại học Y Dược Buôn Ma Thuột, Bộ Giáo dục

² Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, Bộ Y tế

³ Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

⁴ Trường Đại học Dược, Đại học Quốc gia Chungnam, Hàn Quốc

⁵ Trường Đại học Bình Dương

Tác giả liên hệ

Cao Đức Tuấn

Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

Điện thoại: 0936230580

Email: cduan@hpmu.edu.vn

Thông tin bài đăng

Ngày nhận bài: 16/11/2022

Ngày phản biện: 19/11/2022

Ngày đăng bài: 15/12/2022

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu này được thực hiện nhằm thử nghiệm và định danh các chủng vi nấm biển có hoạt tính kháng viêm. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu được thực hiện đối với 28 chủng vi nấm biển đã được phân lập từ vùng biển Cô Tô - Thanh Lân, Quảng Ninh năm 2019. Quá trình nghiên cứu sử dụng các phương pháp hóa học và sinh học thực nghiệm, trong đó các thí nghiệm được lặp lại ít nhất ba lần và kết quả được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình \pm sai số. **Kết quả:** 4/28 chủng vi nấm biển nghiên cứu thể hiện hoạt tính kháng viêm, đặc biệt 3 chủng M536, M564 và M613 ức chế sản sinh NO kích hoạt bởi lipopolysaccharide ở dòng tế bào RAW 264.7 với giá trị $IC_{50} < 20 \mu\text{g/mL}$. Định danh dựa trên dải trình tự gene 18S rRNA cho thấy 2 chủng M536 và M564 thuộc chi *Penicillium* và chủng M613 thuộc chi *Diplomitoporu*. Ba chủng này là nguồn nguyên liệu tiềm năng cho nghiên cứu phát hiện các hợp chất có hoạt tính kháng viêm từ vi nấm biển.

Từ khóa. *Diplomitoporu*, kháng viêm, *Penicillium*, vi nấm biển, Việt Nam

Anti-inflammatory potentials of marine derived fungi from the sea of Co To – Thanh Lan

ABSTRACT. Objective: This study was conducted to test and identify marine fungal strains with anti-inflammatory activity. **Subjects and methods:** The study was carried out for 28 strains of marine fungi isolated from the sea of Co To and Thanh Lan, Quang Ninh in 2019. The research utilized experimental methods in biology and chemistry, all experiments were repeated at least three times and the results are expressed as mean \pm standard error. **Results:** 4/28 studied marine fungal strains showed anti-inflammatory activity, especially 3 strains M536, M564 and M613 inhibited NO production triggered by lipopolysaccharide in RAW 264.7 cell line with IC_{50} value $< 20 \mu\text{g/mL}$. Identification based on their 18S rRNA gene sequences showed that two strains M536 and M564 belong to the genus *Penicillium* and strain M613 belongs to the genus *Diplomitoporu*. These 3 strains are potential sources of material for further research on anti-inflammatory compounds from marine fungi.

Keywords: *Anti-inflammatory*, *Diplomitoporu*, *marine fungi* *Penicillium*, *Vietnam*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Vi nấm biển là nguồn sản xuất các hợp chất có cấu trúc hóa học và hoạt tính sinh học đa dạng [1]. Trong thời gian gần đây, số lượng hợp chất mới từ vi nấm biển chiếm trên 50 % tổng số các hợp chất mới có nguồn gốc từ biển, có hoạt tính sinh học, bao gồm kháng viêm [2]. Nhiều hợp chất từ vi nấm biển đang được nghiên cứu sâu hơn nhằm đưa vào ứng dụng trong cuộc sống [3].

Việt Nam là nước ở vùng khí hậu nhiệt đới, có bờ biển dài, diện tích mặt biển lớn, là một trong những trung tâm đa dạng sinh học biển hàng đầu thế giới [4]. Mặc dù nước ta có tiềm năng lớn về tài nguyên sinh vật biển, đến nay, chưa có nhiều công trình nghiên cứu về vi nấm biển được thực hiện. Chỉ có một số công trình nghiên cứu về vi nấm biển Việt Nam, chủ yếu do các nhà khoa học trực thuộc viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam phối hợp với các đơn vị trong và ngoài nước thực hiện [5]. Trong đó, chỉ có một nghiên cứu về vi nấm biển từ trầm tích thu nhận ở vùng biển Cô Tô – Thanh Lân [6].

Trong khuôn khổ hợp tác nghiên cứu giữa trường Đại học Y Dược Hải Phòng và trường Đại học Dược, Đại học Quốc gia Chungnam, Hàn Quốc, năm 2019, nhóm nghiên cứu đã phân lập được 28 chủng vi nấm biển, với nguồn gốc và hình thái khuẩn lạc khác nhau từ các mẫu biển (nước, trầm tích và sinh vật biển) thu nhận ở khu vực Cô Tô – Thanh Lân, Quảng Ninh [7]. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá hoạt tính kháng viêm của các chủng vi nấm biển trên, từ đó lựa chọn, định danh các chủng vi nấm có tiềm năng sản xuất các hợp chất có hoạt tính kháng viêm.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu:

Nghiên cứu được thực hiện trên 28 chủng vi nấm biển, với nguồn gốc và hình thái khuẩn lạc khác nhau, phân lập từ các mẫu biển (nước, trầm tích và sinh vật biển) thu nhận ở khu vực biển Cô Tô – Thanh Lân, Quảng Ninh năm 2019.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu:

Nghiên cứu được thực hiện trong giai đoạn 2020-2021 tại Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam và Trường Đại học Dược, Đại học Quốc gia Chungnam, Hàn Quốc.

Vật liệu, hóa chất và thiết bị:

Hóa chất sử dụng trong các thí nghiệm do các hãng: Sigma, Merck, Life Technologies, GIBCO, Invitrogen, Promega, Hidia, Đức Giang... sản xuất. Dòng tế bào: RAW 264.7 do GS.TS. Hye Gwang Jeong, Trường Đại học Dược, Đại học Quốc gia Chungnam, Hàn Quốc cung cấp. Độ đục được đo trên máy quang phổ Microplate Reader – Bioteck.

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nuôi cấy lượng nhỏ (500 mL) và tạo cặn chiết

Ổng lưu giữ các chủng vi nấm ở - 80 °C được đem rã đông từ từ trên đá, sau đó cấy chấm vào đĩa petri chứa môi trường tương ứng với môi trường phân lập [8], nuôi tĩnh ở 28 °C trong 7 ngày. Từ đĩa petri, tiến hành nhân giống cấp 1 bằng cách cấy khuẩn lạc từ đĩa petri vào bình tam giác chứa 10 mL môi trường nuôi cấy dạng lỏng tương ứng, sau đó nuôi lắc với tốc độ 100 vòng/phút ở nhiệt độ 28 °C trong 10 đến 14 ngày để thu được dịch nhân giống cấp 1. Từ dịch nhân giống cấp 1, tiến hành nuôi cấy lượng nhỏ bằng cách bổ sung dịch nhân giống cấp 1 vào bình tam giác chứa 500 mL môi trường nuôi cấy dạng lỏng tương ứng, sau đó nuôi lắc với tốc độ 100 vòng/phút ở nhiệt độ 28 °C trong 10 đến 14 ngày. Dịch nuôi cấy (500 mL) các chủng vi nấm sau đó được thu nhận và chiết với dung môi etyl acetate (EtOAc; 300 mL x 5 lần). Dịch chiết được làm khô dưới áp suất giảm thu được cặn chiết tương ứng.

Môi trường nuôi cấy bao gồm: **A1** (10 g/L soluble starch, 4 g/L yeast extract, 2g/L peptone, 30g/L instant ocean, 15g/L agar); **ISP2** (Soluble starch: 5 g/L; Yeast extract: 2 g/L; Malt extract: 10 g/L; Glucoza: 10 g/L; Instant ocean: 30 g/L; Agar: 15 g/L); **MEA** - malt extract agar (5g/L malt extract, 1g/L peptone, 30g/L instant ocean, 15g/L agar);

PDA - potato dextrose agar (30g/L potato extract, 20g/L dextrose 5g/L soluble starch, 30g/L instant ocean, 15g/L agar); **PMDA** (30 g/L potato extract, 20 g/L dextrose, 10 g/L Malt extract, 30 g/L instant ocean, 15g/L agar); **NZSG** (20g/L soluble starch, 5g/L yeast extract, 10g/L glucose, 5g/L NZ amine A, 30g/L instant ocean, 15g/L agar); **SCA** (soluble starch: 10 g/L; K₂HPO₄: 2 g/L; KNO₃: 2 g/L; casitone: 300 mg/L; MgSO₄·7H₂O: 50 mg/L; FeSO₄·7H₂O: 10 mg/L; instant ocean: 30 g/L; CaCO₃: 2 mg/L; Agar: 15 g/L).

Phương pháp thử hoạt tính kháng viêm

Phương pháp nuôi cấy tế bào in vitro

Dòng tế bào RAW264.7 được nuôi cấy trong môi trường DMEM với thành phần kèm theo gồm 2 mM L-glutamine, 10 mM HEPES, và 1,0 mM sodium pyruvate, ngoài ra bổ sung 10% fetal bovine serum – FBS (GIBCO). Tế bào được cấy chuyển sau 3-5 ngày với tỉ lệ (1:3) và nuôi trong tủ ấm CO₂ ở điều kiện 37°C, 5% CO₂.

Phương pháp xác định khả năng ức chế sản sinh NO của tế bào RAW 264.7

Tế bào RAW 264.7 được đưa vào đĩa 96 giếng ở nồng độ 2 x 10⁵ tb/giếng và nuôi trong tủ ấm ở 37°C và 5% CO₂ trong 24h. Tiếp theo, môi trường nuôi cấy được loại bỏ, thay bằng môi trường DMEM không có FBS trong 3h. Tế bào sau đó được ủ mẫu nghiên cứu ở các nồng độ khác nhau trong 2h trước khi được kích thích sản sinh yếu tố NO bằng LPS (1µg/mL) trong 24h. Một số giếng không được ủ mẫu mà chỉ sử dụng dung dịch pha mẫu được coi là đối chứng âm, Butein làm đối chứng dương. Nitrite (NO₂-), được xem là chỉ thị cho việc tạo NO, sẽ được xác định nhờ bộ Griess Reagent System (Promega Cooperation, WI, USA). Cụ thể là, 100 µL môi trường nuôi tế bào (ủ mẫu) được chuyển sang đĩa 96 mới và được thêm vào 100 µL Griess reagent: 50 µL of 1% (w/v) sulfanilamide trong 5% (v/v) phosphoric acid và 50 µL 0.1% (w/v) N-1-naphthylethylenediamine dihydrochloride pha trong nước. Hỗn hợp này được ủ tiếp ở nhiệt độ phòng trong 10 phút và hàm lượng nitrite sẽ được đo bằng máy microplate reader ở bước sóng 540 nm. Môi trường nuôi

tế bào không được bổ sung LPS được sử dụng như giếng trắng (blank). Hàm lượng nitrite của từng mẫu thí nghiệm và mẫu đối chứng được xác định nhờ vào đường cong hàm lượng chuẩn NaNO₂ (sau khi đã trừ giá trị của giếng blank) và được so sánh % với mẫu đối chứng (LPS).

Khả năng ức chế sản sinh NO của mẫu được xác định nhờ công thức :

$$\% \text{ ức chế} = 100\% - \left[\frac{\text{hàm lượng NO}_{\text{sample}}}{\text{hàm lượng NO}_{\text{LPS}}} \right] \times 100$$

Phép thử được lặp lại 3 lần để đảm bảo tính chính xác. Giá trị IC₅₀ (nồng độ ức chế 50% sự hình thành NO) sẽ được xác định nhờ vào phần mềm máy tính TableCurve 2D v4.

Phương pháp xác định khả năng gây độc tế bào bằng thuốc thử MTT

Chất thử (20 µl) được đưa vào các giếng của khay 96 giếng để có nồng độ tương tự nồng độ của thí nghiệm NO. Sau khi điều chỉnh để có mật độ tế bào phù hợp, hút 180 µl tế bào vào các giếng của khay 96 giếng đã có chất thử. Trên cùng một đĩa thử, bố trí một số giếng để làm đối chứng không có mẫu thử, chỉ có dung môi pha mẫu là DMSO 10%. Đĩa nuôi cấy vào trong tủ ấm CO₂ ở điều kiện 37°C, 5% CO₂, nuôi trong thời gian 72 giờ. Sau 72 giờ, 10µl MTT (nồng độ cuối cùng là 5 mg/ml) được cho vào mỗi giếng. Sau 4h, loại bỏ môi trường, tinh thể formazan được hòa tan bằng 50 µL (DMSO) 100%. Giá trị OD đo ở bước sóng 540 nm bằng máy quang phổ Bioteck.

Lượng tế bào sống sót sẽ được tính theo công thức:

$$\% \text{ tế bào sống sót} = \frac{[\text{OD}_{\text{chất thử}} - \text{OD}_{\text{đối chứng trắng}}]}{(\text{OD}_{\text{DMSO}} - \text{OD}_{\text{đối chứng trắng}})} \times 100\%$$

Phương pháp định danh dựa trên trình tự gen 18S rRNA của vi nấm

Sử dụng các phương pháp tách ADN tổng số, PCR, điện di trên gel agarose, giải trình tự 18S rRNA (Sambrook và cs., 1989) [9]. Trình tự gen 18S rRNA sau đó được so sánh trong BLAST để tìm ra độ tương đồng của chủng nghiên cứu với các dữ liệu đã được công bố trên ngân hàng gen tại www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST. Cập mỗi để khuếch đại gen 18S rRNA: NS3F (5'-

GCAAGTCTGGTGCCAGCAGCC-3') và NS8R (5'-TCCGCAGGTTACCTACGGA-3') được đặt tổng hợp tại hãng Invitrogen.

Đầu tiên, 28 chủng vi nấm đã phân lập từ mẫu biển vùng Cô Tô – Thanh Lân được nuôi cấy theo phương pháp mô tả ở trên, sau thời gian nuôi cấy, dịch nuôi được thu nhận, chiết với dung môi EtOAc. Kết quả nuôi cấy và tạo cặn chiết được trình bày trong Bảng 1.

KẾT QUẢ

Kết quả thử nghiệm hoạt tính kháng viêm

Bảng 1. Môi trường, thời gian nuôi quy mô 500 mL và khối lượng cặn chiết các chủng vi nấm biển Cô Tô – Thanh Lân

TT	Chủng	Môi trường	Ngày nuôi	Cặn chiết (mg)	TT	Chủng	Môi trường	Ngày nuôi	Cặn chiết (mg)
1	M442	PMDA	10	525,2	15	M564	ISP2	9	710,2
2	M513	SCA	10	564,4	16	M572	PMDA	12	168,7
3	M517	ISP2	10	812,1	17	M575	PMDA	12	913,4
4	M518	A1	10	132,8	18	M577	ISP2	10	197,9
5	M519	PMDA	7	828,4	19	M580	PDA	8	580,8
6	M521	PDA	7	423,7	20	M585	MEA	10	691,3
7	M532	PDA	8	553,1	21	M588	PMDA	10	294,4
8	M536	A1	7	677,2	22	M600	PMDA	9	374,8
9	M537	PDA	7	198,1	23	M602	ISP2	7	199,6
10	M541	MEA	7	254,5	24	M609	ISP2	10	116
11	M547	MEA	10	253,5	25	M610	MEA	9	244,3
12	M550	ISP2	12	648,7	26	M613	PMDA	9	169,2
13	M551	MEA	10	1405,6	27	M614	ISP2	10	890
14	M553	PMDA	12	777,5	28	M617	MEA	10	457,1

Cặn chiết được sử dụng thử hoạt tính kháng viêm. Trong mô hình khảo sát hoạt tính kháng viêm trên tế bào RAW 264.7, đại thực bào RAW 264.7 được chủ động kích thích viêm bằng LPS. Tế bào RAW 264.7 đáp ứng sự kích thích LPS này bằng các điều hòa nội bào và sinh NO. Khảo nghiệm đánh giá hoạt tính kháng viêm trên dòng đại thực bào này được đánh giá thông qua khả năng làm giảm tiết NO của tế bào.

Các mẫu cặn chiết vi nấm biển được kiểm tra độ độc của chúng đối với các tế bào ở nồng độ 10 µg/ml, 20 µg/ml, 50 µg/ml và 100 µg/ml. Sau đó, mỗi cặn chiết được sàng

lọc về tác dụng của chúng đối với sự sản sinh NO của tế bào RAW264.7 khi đã bị kích thích với LPS. Quá trình sàng lọc này được tiến hành ở các nồng độ của các cặn chiết không có tác dụng độc tính đáng kể nào được tìm thấy trên các tế bào bằng phương pháp MTT (số liệu không báo cáo). Sau khi sàng lọc, các cặn chiết được tiếp tục thử nghiệm để xác định khả năng kháng viêm. Kết quả cho thấy, chỉ có 4/28 chủng thể hiện hoạt tính kháng viêm và 3 chủng M536, M564, M613 có hoạt tính tốt với giá trị $IC_{50} < 20 \mu\text{g/mL}$ (Bảng 2).

Bảng 2. Phần trăm ức chế sự sản sinh NO kính hoạt bởi LPS trên dòng tế bào RAW 274.7 của cặn chiết các chủng vi nấm biển Cô Tô – Thanh Lân
(chỉ thể hiện kết quả đối với 4 chủng có hoạt tính)

TT	Chủng	% ức chế			IC ₅₀
		Nồng độ 50 µg/ml	Nồng độ 20 µg/ml	Nồng độ 10 µg/ml	
1	M517	52,53±0,25	27,18±0,25	2,14±0,26	48,32±0,25
2	M536	75,49±0,18	53,01±0,17	1,13±0,24	17,41 ±0,20
3	M564	71,65±0,21	50,49±0,26	20,72±0,25	19,72±0,23
4	M613	77,08±0,19	53,65±0,18	18,56±0,21	18,34±0,21
	Butein				4,71±0,21

Kết quả định danh các chủng vi nấm biển có hoạt tính kháng viêm tốt

Ba chủng vi nấm biển có hoạt tính kháng viêm tiềm năng nhất (M536, M564 và M613) đã được định danh dựa trên giải trình tự gene 18S rRNA. Trình tự gene 18S rRNA của ba chủng được trình bày chi tiết dưới đây. So sánh trình tự đoạn gen 18S rRNA của chủng M536, M564 và M613 với các trình tự gen

18S rRNA của các chủng vi sinh vật khác đã được đăng ký trong Ngân hàng gen quốc tế (Genbank – NCBI) cho thấy các đoạn gen của chủng M536 và M564 có độ tương đồng cao (hơn 99%) so với gen 18S rRNA của các chủng thuộc chi *Penicillium*; đoạn gen của chủng M613 có độ tương đồng cao (hơn 99%) so với gen 18S rRNA của các chủng thuộc chi *Diplomitoporus*.

BÀN LUẬN

Kể từ khi Alexander Fleming phát hiện Penicillin từ nấm *Penicillium* [10], vi nấm đã được coi là nguồn cung cấp quan trọng các hợp chất có tiềm năng ứng dụng trong Y học. Gần đây, vi nấm biển được tập trung nghiên cứu và được chứng minh là một nguồn cung cấp dồi dào các hợp chất thứ cấp [2], 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 [11]. Tuy nhiên, ở Việt Nam cho đến nay hướng nghiên cứu này còn khá mới mẻ, chỉ có một số ít nghiên cứu về vi nấm biển đã được thực hiện. Mặc dù đã có một số công bố về các hợp chất có hoạt tính sinh học từ vi nấm biển Việt Nam [1, 12-15], chưa có nhóm nghiên cứu nào thực hiện sàng lọc một cách hệ thống để tìm vi nấm biển có khả năng sản xuất các hợp chất kháng viêm. Nghiên cứu của chúng tôi là một trong những nghiên cứu đầu tiên thực hiện phân lập và sàng lọc vi nấm biển nhằm tìm kiếm các hợp chất có hoạt tính kháng viêm. Kết quả nghiên cứu cho thấy so với hoạt tính kháng vi sinh vật [15-20], tỷ lệ các chủng vi nấm đã phân lập

có hoạt tính kháng viêm không cao (4/28 chủng). Kết quả này cũng tương đồng với một nghiên cứu về các chủng vi nấm biển phân lập ở vùng biển Bái Tử Long, Quảng Ninh, trong đó, 3/25 chủng vi nấm biển có hoạt tính kháng viêm [21].

Trong 3 chủng vi nấm thể hiện hoạt tính kháng viêm tốt, có 2 chủng thuộc chi *Penicillium* và 1 chủng thuộc chi *Diplomitoporu*. Chi *Penicillium*, với trên 300 loài, là một trong những chi thường gặp nhất ở vi nấm biển, chiếm đa số các chủng vi nấm biển đã báo cáo [11]. Ở Việt Nam, đã có một số công bố về phân lập các hợp chất có hoạt tính sinh học từ vi nấm biển thuộc *Penicillium*. Từ chủng vi nấm *Penicillium* sp. SF-5629, 8 hợp chất thứ cấp đã được phân lập và xác định cấu trúc hóa học, trong đó, hợp chất citrinin H1 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 [22]. Tác giả Park và cộng sự 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 mới và 8 hợp chất đã biết, trong đó có 1 hợp chất ức chế hoạt động của enzyme PTP1B và 5 hợp chất ức chế sản sinh

NO ở tế bào BV2 kích thích bởi LPS [23]. 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, trong đó có hai hợp chất thể hiện hoạt tính ức chế hoạt động enzyme PTP1B [24]. Ở khu vực Cô Tô – Thanh Lân, khi sàng lọc vi nấm theo định hướng hoạt tính kháng vi sinh vật, tác giả Lê Thị Hồng Minh đã phân lập được 10 hợp chất đã được phân lập từ chủng vi nấm *Penicillium* sp. M30, bao gồm 1 hợp chất thể hiện hoạt tính kháng vi khuẩn *Enterococcus faecalis* mạnh, 2 hợp chất ức chế chọn lọc vi khuẩn *E. coli*, và 1 hợp chất ức chế hoạt động enzyme α -glucosidase [13]. Đối với vi nấm biển thuộc chi *Diplomitoporu*, mặc dù trên thế giới đã có nhiều công bố về các hợp chất có hoạt tính sinh học [2, 25], hiện chưa có báo cáo nào về phân lập hợp chất hóa học từ vi nấm biển *Diplomitoporu* ở Việt Nam.

Ưu điểm của nghiên cứu này là thực hiện sàng lọc hoạt tính kháng viêm đối với các chủng vi nấm có nguồn gốc đa dạng [7], tuy nhiên, do giới hạn về quy mô, nghiên cứu có hạn chế là chưa tập trung nghiên cứu sâu về vi nấm biển từ một nguồn gốc nhất định (ví dụ như từ trầm tích hoặc từ hải miên,...).

KẾT LUẬN

Trong thời gian gần đây, nghiên cứu về vi nấm biển ở Việt Nam đã bắt đầu được chú ý nhiều hơn. Nghiên cứu này là một trong những nghiên cứu tiên phong về sàng lọc có hệ thống vi nấm biển theo định hướng hoạt tính kháng viêm. Kết quả cho thấy, mặc dù tỷ lệ vi nấm biển thử nghiệm có hoạt tính kháng viêm không cao (4/28 chủng) nhưng có 3/4 chủng thể hiện hoạt tính kháng viêm tương đối tốt so với chủng dương Butein. Trong đó, có 2 chủng thuộc chi *Penicillium* và 1 chủng thuộc chi *Diplomitoporu*. Đây là nguồn nguyên liệu tiềm năng để thực hiện các nghiên cứu sâu hơn nhằm phát hiện các hợp chất có hoạt tính kháng viêm từ vi nấm biển.

Lời cảm ơn: Nguồn kinh phí thực hiện nghiên cứu được tài trợ bởi Bộ Khoa học và Công nghệ Việt Nam và Trường Đại học

Dược, Đại học Quốc gia Chungnam, Hàn Quốc (Mã số đề tài: HNQT/SPĐP/11.19).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Quang, T.H., et al.: Secondary metabolites from a marine sponge-associated fungus *Xenomyrothecium* sp. IMBC-FP2.11. *Vietnam Journal of Chemistry* 58(6), 752-758 (2020).
2. Carroll, A.R., et al.: Marine natural products. *Nat Prod Rep* 38(2), 362-413 (2021).
3. Carroll, A.R., et al.: Marine natural products. *Natural Product Reports* 36(1), 122-173 (2019).
4. Thi, Q.V., et al.: Secondary Metabolites from an Actinomycete from Vietnam's East Sea. *Nat. Prod. Commun.* 11(3), 401-4 (2016).
5. Trần Hồng Quang, và cs.: Nghiên cứu các hợp chất thứ cấp từ một số vi nấm biển Việt Nam giai đoạn 2015-2020. in *Đa dạng sinh học và các hoạt chất có hoạt tính sinh học*. 2020. Hà Nội.
6. Lê Thị Hồng minh, và cs.: Sàng lọc các chất có hoạt tính sinh học từ vi nấm biển phân lập từ mẫu trầm tích thu thập ở vùng biển Cô Tô - Thanh Lân. 2017, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.
7. Đỗ Anh Duy, và cs.: Kết quả nghiên cứu ban đầu về tiềm năng sinh vật biển khu vực Cô Tô - Thanh Lân phục vụ nghiên cứu phân lập vi nấm biển. *Tạp chí Nông nghiệp và Phát triển Nông thôn* Tháng 11/2020, 112-121 (2020).
8. Cao Đức Tuấn, và cs.: Nghiên cứu phân lập vi nấm biển từ trầm tích khu vực biển Cát Bà, thành phố Hải Phòng, Việt nam. *Tạp chí Y học Việt Nam* 484, 570-576 (2019).
9. Wood, E.J.: *Molecular cloning. A laboratory manual* by T Maniatis, E F Fritsch and J Sambrook. pp 545. Cold Spring Harbor Laboratory, New York. 1982. \$48 ISBN 0-87969-136-0. 11(2), 82-82 (1983).
10. Gaynes, R.: The Discovery of Penicillin—New Insights After More Than 75 Years of Clinical Use. *Emerg Infect Dis.* 23(5), 849-853 (2017).
11. Deshmukh, et al.: Marine Fungi: A Source of Potential Anticancer Compounds. *Frontiers in Microbiology* 8, 2536 (2018).
12. Minh, L.T.H., et al.: Antimicrobial Secondary Metabolites from the Marine-Derived Fungus *Aspergillus* sp. M28. *Chemistry of Natural Compounds* 56(6), 1173-1175 (2020).
13. Le, H.M.T., et al.: Chemical composition and biological activities of metabolites from the marine fungi *Penicillium* sp. isolated from

- sediments of Co To island, Vietnam. *Molecules* 24(21) (2019).
14. Quang, T.H., et al.: Macrolide and phenolic metabolites from the marine-derived fungus *Paraconiothyrium* sp. VK-13 with anti-inflammatory activity. *J Antibiot (Tokyo)* 71(9), 826-830 (2018).
 15. Le Thi Hong Minh, et al.: Isolation, screening antimicrobial activity and identification of fungi from marine sediments of the area Thanh Lan, Co To, Vietnam. *Vietnam Journal of Biotechnology* 16, 721-728 (2018).
 16. Phan Thị Hoài Trinh, và cs.: Phân lập và sàng lọc một số chủng vi nấm biển có hoạt tính kháng vi sinh vật từ các mẫu thu ở vịnh Nha Trang, Việt Nam. *Tạp chí Công nghệ Sinh học* 16(1), 181-187 (2018).
 17. Trinh, P.T.H., et al.: Antimicrobial activity of marine fungi isolated from the Son Tra peninsula, Da Nang, Vietnam. *Tạp chí Sinh học* 39(4), 457-462 (2018).
 18. Cao Đức Tuấn, và cs.: Sàng lọc và định danh các chủng vi nấm biển có hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định từ các mẫu trầm tích và sinh vật biển thu thập thuộc vùng biển Bái Tử Long, Việt Nam. *Tạp chí Công nghệ Sinh học* 19(4), 237-242 (2021).
 19. Cao Đức Tuấn, và cs.: Một số hợp chất có hoạt tính kháng sinh phân lập từ chủng vi nấm biển Cát Bà, Hải Phòng, Việt Nam. *Tạp chí Y học Việt Nam* 509(Tháng 12), 201-208 (2021).
 20. Wiese, J. and J.F. Imhoff: Marine bacteria and fungi as promising source for new antibiotics. *Drug Dev Res* 80(1), 24-27 (2019).
 21. Đỗ Anh Duy, và cs.: Nghiên cứu phân lập một số chủng vi nấm biển có hoạt tính kháng viêm từ vùng biển Bái Tử Long. *Tạp chí Nông nghiệp và Phát triển Nông thôn* Tháng 11-2021, 112-122 (2021).
 22. Ngan, N.T., et al.: Anti-inflammatory effects of secondary metabolites isolated from the marine-derived fungal strain *Penicillium* sp. SF-5629. *Arch Pharm Res* 40(3), 328-337 (2017).
 23. Park, J.S., et al.: Furanoaustinol and 7-acetoxydehydroaustinol: new meroterpenoids from a marine-derived fungal strain *Penicillium* sp. SF-5497. *J Antibiot (Tokyo)* 71(6), 557-563 (2018).
 24. Park, J.S., et al.: New preaustinoids from a marine-derived fungal strain *Penicillium* sp. SF-5497 and their inhibitory effects against PTP1B activity. *J Antibiot (Tokyo)* 72(8), 629-633 (2019).
 25. Carroll, A.R., et al.: Marine natural products. *Natural Product Reports* 39(6), 1122-1171 (2022).