

**VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM
VIỆN CÔNG NGHỆ SINH HỌC**

NGUYỄN XUÂN CƯỜNG

**NGHIÊN CỨU HOẠT TÍNH SINH HỌC VÀ
THÀNH PHẦN HÓA HỌC CỦA MỘT SỐ LOÀI
THUỘC CHI *FICUS* Ở VIỆT NAM**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ SINH HỌC

HÀ NỘI - 2014

VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM
VIỆN CÔNG NGHỆ SINH HỌC

NGUYỄN XUÂN CƯỜNG

**NGHIÊN CỨU HOẠT TÍNH SINH HỌC VÀ THÀNH
PHẦN HÓA HỌC CỦA MỘT SỐ LOÀI THUỘC
CHI *FICUS* Ở VIỆT NAM**

Chuyên ngành: Hóa sinh học

Mã số: 62 42 01 16

LUẬN ÁN TIẾN SĨ SINH HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. GS.TS. Trương Nam Hải**
Viện Công nghệ sinh học
- 2. PGS.TS. Phan Văn Kiệt**
Viện Hóa sinh biển

Hà Nội, 2014

LỜI CẢM ƠN



Luận án này được thực hiện tại Phòng Nghiên cứu cấu trúc, Viện Hóa sinh Biển và Phòng Kỹ thuật Di truyền, Viện Công nghệ sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, với sự hỗ trợ kinh phí của đề tài nghiên cứu cơ bản được tài trợ bởi Quỹ phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia - NAFOSTED (mã số: 104.01.31.09).

Tôi xin trân trọng cảm ơn GS TS. Trương Nam Hải, Viện Công nghệ sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, PGS TS. Phan Văn Kiệm, GS TS. Châu Văn Minh, Viện Hoá sinh biển và GS TS. Kim Young Ho, Đại học Dục, Đại học Quốc gia Chungnam, Hàn Quốc đã tận tình hướng dẫn, chỉ bảo trong quá trình thực hiện Luận án. Đồng thời tôi xin trân trọng cảm ơn PGS TS. Ninh Khắc Bản, Phòng Tài nguyên Sinh vật, Viện Hóa sinh biển đã giúp giám định loài các mẫu thực vật.

Tôi cũng xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo Viện Hóa sinh biển và Viện Công nghệ sinh học, các cán bộ Phòng Nghiên cứu cấu trúc, Phòng Dược liệu biển, Viện Hoá sinh biển, và Phòng Kỹ thuật Di truyền, Viện Công nghệ sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã tạo điều kiện thuận lợi và tận tình giúp đỡ tôi trong suốt thời gian thực hiện luận án.

Cuối cùng tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đối với những người thân trong gia đình, đồng nghiệp và bạn bè đã luôn ủng hộ, động viên tôi trong suốt thời gian qua để tôi có thể hoàn thành tốt công việc nghiên cứu của mình.

Hà Nội, ngày tháng năm 2014

Nguyễn Xuân Cường

LỜI CAM ĐOAN



Tôi xin cam đoan:

Đây là công trình nghiên cứu của tôi và một số kết quả cùng cộng tác với các cộng sự khác.

Các số liệu và kết quả trình bày trong luận án là trung thực, một phần đã được công bố trên tạp chí khoa học chuyên ngành quốc tế và quốc gia và đã được sự đồng ý của các đồng tác giả.

Phần còn lại chưa được ai công bố trong bất cứ công trình nào khác.

Hà Nội, ngày tháng năm 2014

Tác giả

Nguyễn Xuân Cường

MỤC LỤC



	Trang
MỞ ĐẦU	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN VẤN ĐỀ NGHIÊN CỨU	3
1.1. SƠ LƯỢC VỀ CHI SUNG (<i>FICUS</i> L.)	3
1.2. CÁC NGHIÊN CỨU HOẠT TÍNH SINH HỌC CHI SUNG (<i>FICUS</i> L.)	5
1.2.1. Các nghiên cứu trên thế giới	5
1.2.2. Các nghiên cứu trong nước	9
1.3. CÂY GỪA <i>F. MICROCARPA</i>	10
1.3.1. Mô tả, phân bố và sinh thái	10
1.3.2. Công dụng và hoạt tính sinh học	11
1.3.3. Thành phần các hợp chất trao đổi thứ cấp đã được nghiên cứu	15
1.4. CÂY ĐA BÚP ĐỎ <i>F. ELASTICA</i>	25
1.4.1. Mô tả, phân bố và sinh thái	25
1.4.2. Công dụng, hoạt tính sinh học và thành phần hóa học	25
1.5. CÂY ĐA LÔNG <i>F. DRUPACEA</i>	26
1.5.1. Mô tả, phân bố và sinh thái	26
1.5.2. Công dụng, hoạt tính sinh học và thành phần hóa học	26
1.6. CÂY GÀO <i>F. CALLOSA</i>	26
1.7. SỰ ÔXI HÓA VÀ GỐC TỰ DO	27
1.7.1. Bản chất quá trình ôxi hóa	27
1.7.2. Hệ thống các chất chống ôxi hóa của cơ thể	34
1.8. BỆNH TIỂU ĐƯỜNG VÀ HOẠT TÍNH ỨC CHẾ ENZYM α -GLUCOSIDASE	38
1.8.1. Bệnh tiểu đường	38
1.8.2. Hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase	40
1.9. MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP PHỔ CỘNG HƯỞNG TỪ HẠT NHÂN TRONG XÁC ĐỊNH CẤU TRÚC HÓA HỌC CỦA CÁC HỢP CHẤT TRAO ĐỔI THỨ CẤP	43
CHƯƠNG 2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	46
2.1. VẬT LIỆU NGHIÊN CỨU	46

2.1.1. Cây Gừa <i>Ficus microcarpa</i>	46
2.1.2. Cây Đa búp đỏ <i>Ficus elastica</i>	46
2.1.3. Cây Gào <i>Ficus callosa</i>	47
2.1.4. Cây Đa lông <i>Ficus drupacea</i>	47
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	47
2.2.1. Phương pháp chiết xuất các hợp chất trao đổi thứ cấp	47
2.2.2. Phương pháp phân lập các hợp chất trao đổi thứ cấp	48
2.2.3. Phương pháp xác định cấu trúc các hợp chất trao đổi thứ cấp	58
2.2.4. Phương pháp đánh giá hoạt tính chống ôxy hóa	59
2.2.5. Phương pháp đánh giá hoạt tính kháng enzym α -glucosidase	61
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	62
3.1. KẾT QUẢ THU THẬP CÁC LOÀI <i>FICUS</i>	62
3.2. KẾT QUẢ PHÂN LẬP CÁC HỢP CHẤT TRAO ĐỔI THỨ CẤP	64
3.2.1. Hằng số vật lý và dữ kiện phổ của các hợp chất trao đổi thứ cấp từ cây Gừa <i>F. microcarpa</i>	64
3.2.2. Hằng số vật lý và dữ kiện phổ của các hợp chất trao đổi thứ cấp từ cây Đa búp đỏ <i>F. elastica</i>	69
3.2.3. Hằng số vật lý và dữ kiện phổ của các hợp chất trao đổi thứ cấp từ cây Gào <i>F. callosa</i>	74
3.2.4. Hằng số vật lý và dữ kiện phổ của các hợp chất trao đổi thứ cấp từ cây Đa lông <i>F. drupacea</i>	79
3.3. KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH CHỐNG ÔXY HÓA	84
3.3.2. Kết quả đánh giá hoạt tính chống ôxy hóa của các chất trao đổi thứ cấp từ cây Gừa <i>F. microcarpa</i>	84
3.3.2. Kết quả đánh giá hoạt tính chống ôxy hóa của các chất trao đổi thứ cấp từ cây Đa búp đỏ <i>F. elastica</i>	85
3.3.3. Kết quả đánh giá hoạt tính chống ôxy hóa của các chất trao đổi thứ cấp từ cây Gào <i>F. callosa</i>	87
3.4. KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH KHÁNG ENZYM α -GLUCOSIDASE	88
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN KẾT QUẢ	89
4.1. BÀN LUẬN XÁC ĐỊNH CẤU TRÚC HÓA HỌC CỦA CÁC HỢP CHẤT	89

TRAO ĐỔI THỨ CẤP	
4.1.1. Bàn luận xác định cấu trúc hóa học các hợp chất trao đổi thứ cấp phân lập được từ cây Gừa <i>F. microcarpa</i>	89
4.1.2. Bàn luận xác định cấu trúc hóa học các hợp chất trao đổi thứ cấp phân lập được từ cây Đa búp đỏ <i>F. elastica</i>	96
4.1.3. Bàn luận xác định cấu trúc hóa học các hợp chất trao đổi thứ cấp phân lập được từ cây Gào <i>F. callosa</i>	102
4.1.4. Bàn luận xác định cấu trúc hóa học các hợp chất trao đổi thứ cấp phân lập được từ cây Đa lông <i>F. drupacea</i>	105
4.2. BÀN LUẬN KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH SINH HỌC	110
4.2.1. Bàn luận kết quả đánh giá hoạt tính chống ôxi hóa	110
4.2.2. Bàn luận kết quả đánh giá hoạt tính kháng enzym α -glucosidase	114
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ	117
DANH MỤC CÁC CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI	119
LUẬN ÁN	
TÓM TẮT KẾT QUẢ THỰC HIỆN LUẬN ÁN BẰNG TIẾNG ANH	121
TÀI LIỆU THAM KHẢO	125
PHỤ LỤC	143

NHỮNG CHỮ VIẾT TẮT

^{13}C NMR	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân cacbon 13 Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
^1H NMR	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton Proton Magnetic Resonance Spectroscopy
COSY	^1H - ^1H Chemical Shift Correlation Spectroscopy
2D-NMR	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân hai chiều Two-Dimensional NMR
CC	Sắc ký cột Column Chromatography
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Connectivity
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
IR	Phổ hồng ngoại Infrared Spectroscopy
Me	Nhóm methyl
MS	Phổ khối lượng Mass Spectroscopy
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
ORAC	Oxygen radical absorbance capacity
TLC	Sắc ký lớp mỏng Thin Layer Chromatography
mp.	Melting point Điểm chảy

DANH MỤC CÁC HÌNH

	Trang
Hình 1.1. Cấu trúc hóa học của các hợp chất 1 - 17	16
Hình 1.2. Cấu trúc hóa học của các hợp chất 18 - 40	17
Hình 1.3. Cấu trúc hóa học của các hợp chất 41 - 54	18
Hình 1.4. Cấu trúc hóa học của các hợp chất 55 - 65	20
Hình 1.5. Cấu trúc hóa học của các hợp chất 66 - 76	21
Hình 1.6. Cấu trúc hóa học của các hợp chất 77 - 87	22
Hình 1.7. Cấu trúc hóa học của các hợp chất 88 -98	23
Hình 1.8. Cấu trúc hóa học của các hợp chất 99 -112	24
Hình 1.9. Dạng hoạt động của nitơ và ôxi tham gia vào hiện tượng stress ôxi hóa	32
Hình 1.10. Những trạng thái bệnh lý chính liên quan mật thiết đến gốc tự do	33
Hình 2.1. Cây Gừa <i>F. microcarpa</i>	46
Hình 2.2. Cây Đa búp đỏ - <i>F. elastica</i>	46
Hình 2.3. Cây Gào - <i>F. callosa</i>	47
Hình 2.4. Cây Đa lông - <i>F. drupacea</i>	47
Hình 2.5. Sơ đồ chiết phân đoạn mẫu cây Gào - <i>F. Callosa</i> và phân lập các hợp chất từ cặn chiết CHCl_3 và EtOAc	49
Hình 2.6. Sơ đồ phân lập các hợp chất từ lớp nước	50
Hình 2.7. Sơ đồ chiết phân đoạn mẫu cây Đa lông - <i>F. drupacea</i> và phân lập các hợp chất từ cặn chiết <i>n</i> -hexane	52
Hình 2.8. Sơ đồ phân lập các hợp chất từ lớp nước	53

Hình 2.9.	Sơ đồ chiết phân đoạn và phân lập các chất từ cây Đa búp đỏ - <i>F. elastica</i>	54
Hình 2.10.	Sơ đồ chiết phân đoạn mẫu cây Gừa - <i>F. microcarpa</i> và phân lập các hợp chất từ cặn chiết CHCl_3 và EtOAc	56
Hình 2.11.	Sơ đồ phân lập các hợp chất từ lớp nước	57
Hình 4.1.	Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất FM1	89
Hình 4.2.	Cấu trúc hóa học của hợp chất FM1	90
Hình 4.3.	Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất FM1	91
Hình 4.4.	Phổ HMQC của hợp chất FM1	91
Hình 4.5.	Phổ HMBC của hợp chất FM1	91
Hình 4.6.	Các tương tác HMBC chính của hợp chất FM1	92
Hình 4.7.	Phổ HR-ESI-MS của hợp chất FM1	92
Hình 4.8.	Cấu trúc hóa học của hợp chất FM8	93
Hình 4.9.	Các tương tác HMBC chính của hợp chất FM8	95
Hình 4.10.	Tổng hợp các chất trao đổi thứ cấp phân lập được từ cây <i>F.</i> <i>microcarpa</i>	96
Hình 4.11.	Cấu trúc hóa học của hợp chất FE2	97
Hình 4.12.	Các tương tác ROESY chính của hợp chất FE2	98
Hình 4.13.	Cấu trúc hóa học của hợp chất FE7	100
Hình 4.14.	Các tương tác ROESY chính của hợp chất FE7	100
Hình 4.15.	Tổng hợp các chất trao đổi thứ cấp phân lập được từ cây <i>F.</i> <i>elastica</i>	101
Hình 4.16.	Cấu trúc hóa học của hợp chất FC1	102