

**QUI TRÌNH NGHIÊN CỨU CÁC HỢP CHẤT THIÊN NHIÊN
CÓ HOẠT TÍNH SINH HỌC (Phần 1)**
STUDY OF A BIOACTIVE COMPOUNDS FROM NATURAL RESOURCES

Phạm Quốc Long

*Viện Hoá học các Hợp chất thiên nhiên, Viện KH&CN VN
18-Hoàng Quốc Việt, Hà nội; Tel: 7.562378; Email: mar.bichem@fpt.vn*

TÓM TẮT

Khởi động một chương trình nghiên cứu một sản phẩm tự nhiên thì phải qua một số giai đoạn, mà trong nhiều năm qua đã có thay đổi và tiến hoá nhiều. Các câu hỏi quan trọng phải được trả lời ngay lúc bắt đầu chương trình: sử dụng những sinh vật nào? cây cỏ, động vật hay khuẩn bi ên? Thu mẫu các sinh vật đó ở đâu và cách nào? Chiết cách nào và thử nghiệm những dịch chiết nào? Nghiên cứu các chất hoạt tính sinh học nguồn gốc trên cạn khác dưới biển thế nào Các điều đó phải được cân nhắc đúng đắn trong chiến lược chung của quá trình nghiên cứu các hợp chất thiên nhiên phục vụ cho sức khoẻ cộng đồng trong tương lai.

SUMMARY

Initiation of a bioactive natural products discovery program involves a number of different phases. The important questions must be answered at the commencement of the research program: What organisms are to be used? Plants, marine animals and fungi; Where and How should the organisms be collected? How should the organism be extracted and which extracts should be tested? This have summarized how study on the bioactive natural products from both terrestrial and marine sources. With the advent of new approaches to bioactive compounds discovery, it is manifest that innovative strategies will be need for natural products to contribute their full range of chemical diversity to the discovery process and to the health benefits of humankind for the future.

I. MỞ ĐẦU

Trước kia đã từng có nhiều công trình đề cập về tầm quan trọng nghiên cứu khai thác các sản phẩm hoạt tính sinh học nguồn gốc tự nhiên dưới những khía cạnh khác nhau. Tuy nhiên những chiến lược nghiên cứu trong ngành hoá học các hợp chất thiên nhiên mấy năm gần đây cũng đã được xem xét lại, cho dù những chiến lược ấy thay đổi rất nhanh và nhanh tới mức ngay đến thời điểm hôm nay với quan điểm này có thể sẽ cũng sẽ lạc hậu ngay ngày mai. Trên quan điểm sẽ cố kết nối những bước phát triển ấy với một số các kết cục trên tổng thể, bài viết này là một giới thiệu, một lời bàn đề tìm ra một con đường hợp lí trong quá trình tìm tòi qui trình nghiên cứu các hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học nguồn gốc tự nhiên nhằm khai thác hiệu quả và bền vững vì lợi ích chung về sức khoẻ của nhân loại [1].

Các sản phẩm tự nhiên đã và đang hàng ngày cung ứng cho ta những chất liệu chính để có đồ ăn, thức uống, và để chữa trị nhiều chứng bệnh. Ước tính trị giá của các sản phẩm từ cây cỏ ấy có thể tới 500-800 tỷ USD mỗi năm. Loài người từ khi biết khai thác các sản phẩm thiên nhiên đã mang theo mình vốn tích lũy kinh nghiệm y học cổ truyền hàng ngàn năm. Tuy nhiên đa phần họ vẫn sử dụng một cách hồn nhiên theo kinh nghiệm mà thực chất là hoạt chất cụ thể nào có tác dụng và tác dụng như thế nào vẫn là câu hỏi tiếp tục cần làm sáng tỏ.

Kể từ khi hoá học hữu cơ phát triển ở cuối thế kỷ 19 thì có thời kì con người đã quan tâm nhiều đến công nghiệp hoá dược, sử dụng các qui trình tổng hợp, bán tổng hợp nhằm thay thế các sản phẩm thiên nhiên, tuy nhiên cho đến nay họ cũng đã sớm nhận ra tác hại của chúng về lâu dài đối với cơ thể, cũng như những bất lợi liên quan đến sự cân bằng sinh thái môi trường

sinh sống của con người. Thế kỉ 21 con người đang xu hướng quay lại quan tâm sử dụng các sản phẩm có nguồn gốc thiên nhiên bởi sự lành tính, dễ hấp thụ vào cơ thể con người của nó và vai trò quan trọng của nó trong hệ sinh thái tự nhiên. Các sản phẩm tự nhiên còn có một vận hội nữa, quan trọng mới xuất hiện ít năm gần đây: vai trò là chất nuôi dưỡng. Đó là các hợp chất có lợi cho sức khoẻ, có tác động ngừa lão hoá, phòng ngừa bệnh tật, thêm vào thức ăn thông thường đáp ứng nhu cầu ngày càng cao, nâng cao chất lượng cuộc sống con người hiện đại. Tuy nhiên điều quan trọng nhất là điều tra nguồn rõ nguyên liệu, phải nghiên cứu nắm bắt được các hợp chất có hoạt tính sinh học chìa khoá, cũng như tìm hiểu được cơ chế hoạt tính của nó mà từ đó chủ động sử dụng các kĩ thuật khoa học hiện đại biến đổi các sản phẩm tự nhiên để tăng hoạt, tăng ích chọn lọc và giảm các tác động phụ hoặc tính độc mà mục đích cuối cùng là khai thác hiệu quả và bền vững các hợp chất có hoạt tính sinh học nguồn gốc tự nhiên phục vụ cho con người [2].

II. QUI TRÌNH NGHIÊN CỨU CÁC HỢP CHẤT THIÊN TỪ THỰC VẬT

1. Sàng lọc sơ cấp nguyên liệu

Trong quá trình nghiên cứu các hoạt chất thiên nhiên, những bước đầu tiên là phải sàng lọc sơ cấp nguyên liệu theo một tiêu chí cụ thể nhằm tạo "thư khổ mẫu" ban đầu, sau đó đem phân tích các dữ liệu đã được ghi tự động, từ đó rút ra một danh sách những mẫu "ưu tiên" để xem xét tiếp. Tiếp đó là thực nghiệm hoá học và sinh học, nhằm tiếp tục chọn, lấy ưu tiên trong các thực thể ấy, sàng lọc cho đến khi nhận dạng được ra những "đầu mối", để có thể tiến lên khảo sát rộng hơn về sinh học và tìm ra công thức hợp chất.

Nhằm để sàng lọc sơ cấp, trong các công ty dược lớn thường có bốn nhóm mà các hoạt động phối hợp chặt chẽ với nhau:

i) Một nhóm chỉ tạo và thu mẫu.

ii) Một nhóm chuyên triển khai lượng lớn và làm các thử nghiệm sinh học.

iii) Một nhóm chịu trách nhiệm về các khía cạnh công nghệ của việc tự động hoá.

iiii) Cuối cùng lại có một nhóm chuyên thu thập và phân tích các dữ liệu.

Nét điển hình của việc đánh giá "thư khổ mẫu" là phải có một phép thử dựa vào một điểm cảm nhận hay dòng tế bào, đã được tối ưu hoá để tự động hoá. Mẫu được chứa trong khoảng 96 hay là 384 lỗ giếng và thường quá trình được tự động hoá hoàn toàn về mọi mặt. Một robot duy nhất đủ sức tự động chế mẫu, tự động thử mẫu, tự động thu dữ liệu; một khi đã nạp chương trình, nó có thể vận dụng đúng giờ một ngày. Mỗi năm tối thiểu mỗi robot cũng tiến hành được từ một triệu phép thử trở lên [3].

2. Nghiên cứu hoá - sinh học

Thập kỷ vừa qua, trong nghiên cứu hoá học việc làm sáng tỏ cấu trúc của các hợp chất tự nhiên có nhiều tiến bộ, kĩ thuật hiện đại cho phép sử dụng mẫu nhỏ hơn mỗi khi chạy phổ proton, phổ carbon. Dải phổ có thể thu cũng được mở rộng nhiều, nhờ các hệ thống kiểm tra phần mềm đã tiến bộ. Giờ đây có thể ghi nhiều kiểu phổ hai chiều ở vùng trường cao hơn trước (500,600,750 MHz) để tăng cường thông tin của phổ một miền, và những bản phổ thường nhật này đặc biệt có thể cấp thông tin rất có chất lượng về các quan hệ tương liên proton-proton tầm ngắn và trung, tương liên proton-carbon, và các khoảng ấy đã có thể suy ra mà phân định rành mạch proton và carbon cho mọi lớp hợp chất tự nhiên đã phân lập được.

Thay đổi cấu trúc của các chất chuyển hoá có hoạt tính là cần thiết, để sơ bộ thăm dò lấy thông tin về những nhóm chức mà phân tử hoạt động phải có. Tiếp theo đó có thể làm hoá tổ hợp, xung quanh hoặc giả toàn bộ phân tử nếu là cần cho hoạt tính, hoặc giả chỉ phần phân tử vốn là lõi cốt của hoạt tính, cái gọi là đơn nguyên mang dược tính. Tùy theo phép thử sinh học và tùy theo sự hiểu biết về tương tác của enzym, có thể thiết kế trên máy tính, thiết kế mẫu cũng có nhiều tiến bộ để tìm nhóm hay là tìm cấu dạng thay thế, cho phép cải thiện khả năng

ức chế enzym ngay tại vị trí hoạt động. Điều đó dẫn đến phải có nghiên cứu liên hợp đa ngành sinh - hoá - dược trong các chương trình nghiên cứu dẫn đường sẽ dẫn đến hiệu quả không lường [4].

Ở chương trình tránh lặp lại sử dụng HPLC/ESMS/ lấy thử nghiệm sinh học là gốc, người ta đã dựa vào cơ sở dữ liệu NAPRALERT để tương liên thông tin về khối lượng của hợp chất trong vùng hoạt tính sinh học, với khối lượng của các hợp chất đã biết là cùng khối lượng. Đã tách phân các hợp chất có khối lượng ấy mà đã biết là có hoạt tính sinh học hay chưa. Cách đó cho phép ưu tiên thăng vào các dịch chiết lúc phân đoạn trên cơ sở của xác suất thu về một chất chuyển hoá hoạt động sinh học đã biết hay là đang còn mới.

Mới đây lại có một kỹ thuật khác dùng LC/ ¹H NMR để hỗ trợ nhận dạng các hợp chất có mặt trong những dịch chiết có hoạt tính. Kỹ thuật này tuy với phương thức ngừng - chảy rất là có hiệu quả, nhưng lại kém nhạy với phương thức chảy liên tục. Vì vậy nếu các hợp chất là mới thì dùng có hạn chế và dùng toàn những hệ dung môi không hợp ước lệ cho NMR cho nên phải xem xét khả năng xuất hiện những bước chuyển dịch do dung môi khó lường. Lại không thể tương liên thăng với thử nghiệm sinh học chắc chắn trong tương lai sẽ có những bước phát triển để có một số lối ra cho kỹ thuật quan trọng ấy. Cũng mới đây còn thấy mô tả cách dùng các thí nghiệm TOCSY để thu dữ liệu proton khi phân tích một hỗn hợp các hợp chất tổng hợp đã được giản đơn hoá. Nếu như kỹ thuật này vận dụng được cho những hỗn hợp hợp chất tự nhiên đã chọn lọc, để phân tích và định lượng các hoạt chất hay là các tạp chất, thì sẽ thật hấp dẫn [5].

3. Đánh giá hoạt tính sinh học

Theo cách nhìn kinh điển ở nhiều nước phát triển, hoạt chất chỉ là một thực thể hóa học đơn nhất, ở dạng tinh khiết nhất, đã từng được đánh giá nghiêm ngặt về các tác động sinh học, được độc tính và lâm sàng. Nếu đó là sản phẩm tổng hợp do

nhieu tâm lập thể thì tiêu điểm còn là độ tinh khiết độc hình của dạng hoạt động sinh học và thị trường của những tác nhân ấy xấp xỉ 100 tỷ USD/năm, tính cho một loạt loại thuốc [6].

Phân đoạn có định hướng theo hoạt tính là cách bấy lâu nay vẫn được dùng để tách riêng và làm cho rõ nét hợp chất có hoạt tính nào đó ra khỏi một sản phẩm tự nhiên. Vì hợp chất được triển khai trong cả một quá trình gồm nhiều giai đoạn, có thể làm bán tổng hợp, sửa đổi nó để tăng hiệu lực, giảm tính độc hay là cải tiến độ hoà tan, nếu lại có thể nhận ra được vùng có hoạt tính ở trong phân tử, vùng mang dược tính, thì lại có thể khởi động hóa y tổng hợp ở quanh đơn nguyên ấy để hoàn thành vẫn các mục đích ấy. Cực hiếm những trường hợp, tự thân sản phẩm tự nhiên được tách riêng ấy vốn đã là một viên "đạn thần" [7].

Một loại hình chế phẩm từ sản phẩm tự nhiên thứ hai là các hỗn hợp hợp chất đa thành phần. Loại này, chế phẩm có thể bao gồm nhiều hợp chất có hoạt tính và có quan hệ gần (ví dụ: các flavonoid của cây bạch quả, các capraxinoid của cây ớt các valepotriat của cây nữ lang) và thường được bán ra như thế những khi tách riêng từng thực thể là rất khó hoặc quá đắt. Các hỗn hợp loại này thường khó được làm rõ nét về hoá học hay là về sinh học. Trên thế giới hiện nay đang có một số cố gắng phát triển các kỹ thuật phân tích để tiêu chuẩn hoá các thứ thuốc thực vật. Tuy nhiên vẫn chưa có thậm chí là những tiêu chuẩn tối thiểu, cả về hoá và sinh mà trong tương lai nhất thiết sẽ phải có [8].

Một loại hình thực tế sản phẩm tự nhiên nữa là dịch chiết đơn nhất từ cây cỏ. Lắm khi chiết vào nước hoặc vào cồn, đông khô lạnh rồi sấy khô và nghiền thành bột, các thứ dầu ép, tinh dầu cũng nằm trong phạm trù này. Các hỗn hợp đó phức tạp lắm, sẽ rất khó khăn để chuẩn hoá được về mặt hoá học (ngoại trừ một mặt cất sắc ký thô) mặc dù để cho xác thực và chống giả thì việc phân tích rất quan trọng lại có những dịch chiết từ nhiều thứ cây cũng

được rao bán, vậy thì phép thử nghiệm nào khác chuẩn hoá sinh học cũng cực khó.

Trên thế giới nhiều nơi sử dụng vật liệu cây cỏ đã làm khô hoặc nghiền tích trước trà hay để làm thuốc đắp, cũng còn thấy nhiều dạng thuốc viên hoặc nang. Lại có những hỗn hợp nhiều thứ cây cũng được bán ra cách ấy ở nhiều nước. Xem xét trên vĩ mô, đem chiết xuất rồi phân tích sắc ký thì cũng thu được ít nhiều thông tin để mà đánh giá, thế nhưng một lần nữa, thử nghiệm sinh học vẫn là thiết yếu để bảo đảm cho một loạt yếu tố chấp nhận được ở mức độ địa phương, vật liệu tươi từ cây hay các sản phẩm đã qua sơ chế... Vậy phải thừa nhận rằng mỗi nước có một cách nhìn khác về chất lượng tích cực của thuốc. Tuy nhiên trong mọi trường hợp cần phân tích kim loại nặng và các lượng dư thuốc trừ sâu, diệt cỏ với lý do thông thường nhất để loại bỏ vật liệu để không cho người tiêu dùng nhiễm thuốc sâu đến độ không thể chấp nhận. Cho nên tất cả các nước đều phải được thống nhất trong kiểm soát nghiêm ngặt qui định chung này.

4. Lối ra và vận hội cho các sản phẩm tự nhiên

Khởi động một chương trình nghiên cứu một sản phẩm tự nhiên thì phải qua một số giai đoạn, mà trong nhiều năm qua đã có thay đổi và tiến hoá nhiều. Nhìn chung các bước đó là: (i) xác định chiến lược; (ii) chọn và thu mẫu; (iii) chiết và thẩm định sinh học; (iv) loại bỏ những gì là lặp lại; (v) chiết tách và xác định, cấu trúc hoạt chất; (vi) thẩm định sinh học; (vii) xử lý thông tin.

Các câu hỏi quan trọng phải được trả lời ngay lúc bắt đầu chương trình. Sử dụng những sinh vật nào? cây cỏ, động vật, khuẩn xyano, địa y, ngành chân khớp hay nấm cộng sinh? Thu mẫu các sinh vật đó ở đâu và cách nào? Chiết cách nào và thử nghiệm những dịch chiết nào? chẳng hạn: nếu chương trình chỉ quan tâm đến các chất chuyển hoá không phân cực thì liệu có định thẩm định dịch chiết vào nước? sử dụng các phép thử sinh học nào? Thử sơ bộ thể nào

tức thì những phép thử có thể thẩm định nhiều mẫu theo cách thử lượng lớn. Thử đi sâu thể nào để thẩm định hoạt chất dưới góc độ cơ chế và để có thể chọn ưu tiên phân đoạn? Liệu có phải chương trình chỉ nhằm thẩm định sinh học một tuyến các sản phẩm tự nhiên đã được biết?

Hãy giả định là ta sẽ xem xét các vật liệu từ thực vật. Thu mẫu cây cỏ của địa bàn một cách ngẫu nhiên, lấy bất kỳ thứ gì lấy được trong một địa vực vốn giàu tính đa dạng sinh học. Hay là tiếp cận dưới góc độ hoá học thực vật, dưới góc độ taxon: hoặc chỉ tìm những hoá chất nào đó, ví dụ các isoquinolin alcaloid, thể theo phân bố taxon hoá học, họ chỉ tìm những taxa nhất định, với các loài taxus, bởi lẽ đã tách được một hợp chất quan trọng và đang cần tìm những hợp chất tương tự. Ở trường hợp nào thì cũng nhất thiết phải có tri thức cơ bản về đa dạng sinh học, dược học và hoá học phối hợp đan xen nhau trong khi tiến hành các bước tiếp cận nghiên cứu:

1) Tiếp cận theo y học dân tộc là dựa vào cách người bản địa sử dụng cây cỏ vào một chỉ định nào đó, cứ theo thể mà làm cũng được.

2) Còn một cách nữa để tìm những chất chuyển hoá có hoạt tính là tìm dưới góc độ sinh thái, ở nơi có thể lần theo những thứ cỏ cây vốn mọc đầy rẫy trong một cái ổ sinh thái học nào đó. Chẳng hạn những thứ mà kiến hoặc giã một loại côn trùng nào đó chẳng buồn ăn, hoặc giã những thứ không dung nạp cỏ cây khác mọc dưới tán của chúng

3) Tiếp cận theo thông tin đã được xử lý là kết hợp nhiều cách đã nói ở trên, thông thường người ta kết hợp các thông tin về y học dân tộc, sinh học và hoá học.

4) Cuối cùng là khám phá tình cờ, ngẫu nhiên mà thú vị: một mặt rất quan trọng và cốt yếu của khoa học. Có nhiều ví dụ: một thí nghiệm dẫn đến một kết quả không ai đợi, rồi kết quả này lại mở ra nhiều vận hội mới cho tính sáng tạo.

5. Những nỗ lực để tìm kiếm cho tương lai gần

- Xác lập các con đường sinh tổng hợp, khảo sát các khía cạnh enzym học và di truyền học là lĩnh vực nghiên cứu bị họ bỏ quên. Ngày nay đã rõ: muốn nắm bắt vận hội thì cả hai phía đều cần ráo riết đầu tư. Có thể số đơn nguyên mang dược tính không bằng được so với cách sàng lọc các dịch chiết cây cỏ, thế nhưng lại gia tăng được tính đa dạng hoá học cho sản phẩm tự nhiên và biết đâu, trong tương lai sẽ còn có những cái lợi ích chiến lược khác nữa.

- Có một cách để làm cho các "thư khó mẫu" thêm cao giá, là trao đổi thư khó với những Công ty khác, liên quốc gia. Đây là một vận hội kinh tế thật sự hấp dẫn cho các nước giàu tính đa dạng sinh học, họ có thể cung ứng những thứ dịch chiết đã có khuôn khổ sẵn, tiêu biểu cho tính đa dạng sinh học của họ.

- Những cách khác nữa có thể cũng nâng cao tính đa dạng hoá học cho các mẫu sản phẩm tự nhiên để thẩm định sinh học là: sử dụng các công nghệ chiết đã được sửa đổi, chẳng hạn các công nghệ lưu chất siêu tới hạn, cải biến trực tiếp từng thứ dịch chiết sản phẩm tự nhiên bằng enzym hay bằng hoá học, sử dụng các thư khó sản phẩm tự nhiên đã được tuyển chọn, dựa vào một lớp hợp chất nào đó.

- Tổng hợp toàn phần đối hình hay là sinh xúc tác, dùng những thứ enzym có khả năng thực hiện các phép biến đổi tổng hợp tạo được ra một lượng đối quang dư thừa ở mức cao. Sinh xúc tác đã bỏ ra rất hữu hiệu trong quá trình tổng hợp một chất trung gian then chốt để làm ra một thứ thuốc mới chống AIDS, cũng như để làm ra các chất trung gian đối hình then chốt khác. Trong tương lai phương pháp học về tổng hợp rồi sẽ có những thay đổi giàu kịch tính. Trên quy mô thương mại rồi sẽ có những quy trình tổng hợp nhiều bước, ở đó các biến đổi hoá học sẽ được định hướng cao bởi các hệ enzym sẽ có những phương tiện tổng hợp pha rắn, pha dịch hoàn toàn tự động bổ sung vào các nỗ lực ấy để tạo ra các hợp

chất cho khâu sàng lọc, đó còn là những nguồn lực quan trọng ở lĩnh vực tối ưu hoá "đầu bảng" cho hoá học trên máy tính

- Một lĩnh vực khác nội trong sinh tổng hợp, nơi có những cơ may lớn để gia tăng đa dạng hoá học, là tăng hiệu lực có kiểm soát cho các enzym chuyển hoá bậc hai ở trong một sinh vật nào đó (cây, nấm, khuẩn). Chúng ta đâu đã hiểu hết tất cả các khả năng sinh tổng hợp hiện hữu ở trong thậm chí chỉ một sinh vật, đâu đã biết điều biến và tăng hiệu lực cho các khả năng ấy. Có dấu hiệu là các phân tử kích thích (mà methyl jasmonat chắc chắn là một) có thể tác động, đẩy mạnh các quá trình chuyển hoá [9]. Trong tương lai hẳn sẽ có một nhóm hoá chất hay là sản phẩm gien được dùng như thông lệ, để kích thích thật hết tính đa dạng hoá học của năng lực chuyển hoá. Thêm nữa với các môi trường nuôi cấy các tế bào thực vật và vi khuẩn, lại có khả năng thay đổi các điều kiện sinh trưởng của đối tượng, để xem liệu có thay đổi được quá trình chuyển hoá mà tạo ra một loạt chất mới.

- Còn một cách tiếp cận để tạo ra những chất trước kia không với đến được: xem xét các vi sinh vật hiện chưa thể nuôi cấy, theo dự tính vi sinh vật trong mỗi mẫu đất hiện mới chỉ nuôi cấy được chưa đến 0,1%. Vấn đề là chớ quan tâm đến dòng vi sinh vật chủ, mà hãy chiết lấy thứ nước chứa thông tin di truyền. Hãy gài các mẫu AND dài, có thể có thông tin sinh tổng hợp trong đó, vào một véc tơ chromosom nhân tạo của khuẩn rồi lại gài các vectơ đó vào cơ thể của một sinh vật chủ (*Ecoli*, *streptomyces*) nuôi cấy chúng được nếu các hệ đó có thể sinh ra những thực thể phân tử mới, thì hẳn nhiên là sẽ hấp dẫn đối với giai đoạn sàng lọc bậc một.

- Dự án về bộ gien của người rồi đây sẽ cung ứng thông tin về khoảng 3 tỷ cặp bazơ và độ 117.000 gien. Các dữ liệu đó sẽ tác động rất mạnh vào nền tảng của công cuộc đi tìm thuốc, bởi lẽ chắc chắn rồi đây sẽ nảy sinh rất nhiều mục tiêu mới, dùng được vào các thử nghiệm kết nối hoặc ức chế hay là cạnh tranh tự nhiên theo cách tự

thuật, nguyên cáo sinh học, qua kết nối phi hoá trị, thì sẽ rất có ích. Sau đó cho nhà ròi phát hiện bằng phổ khối: đó là kỹ thuật siêu học xung động cái biến [10]. Tương liên gắn với kỹ thuật ấy, cho hoá học tổ hợp và sàng lọc lượng lớn trong tương lai, là nhu cầu về những hệ có khả năng định lượng mức cao hơn trong sàng lọc bậc một, bởi lẽ lượng hoá các dữ liệu thực nghiệm là mối quan tâm hàng đầu để có thể đi đến quyết định đúng về cái cấu thành “hoạt chất”.

III. KẾT LUẬN

Đề cao công nghệ khám phá các sản phẩm tự nhiên là một nhu cầu quan trọng, không phải cho 10 hay là 20 năm tới đây bởi lẽ những sản phẩm ấy đã được phát hiện và đang được triển khai hiện nay, mà là cho 20, 40 năm sau đó và xa hơn nữa. Những lĩnh vực nào rồi đây sẽ được sự hiểu biết tường tận về bộ gen của con người hỗ trợ trong công cuộc phát hiện hoạt chất mới hay lại chẳng có ích lợi gì đặc biệt để bớt bệnh tật đi, nhất là cho phần lớn cư dân của thế giới ở các nước đang phát triển, vốn ít được tiếp cận các tác nhân dược? Có cách nào để giải quyết những thách đó như thế đối với sức khoẻ? rõ ràng sàng lọc các sản phẩm tự nhiên và dịch chiết sản phẩm ở mức gen để đổi theo các tương tác đặc hiệu, liên quan đến lâm sàng trong tương lai sẽ cực kỳ quan trọng.

Mỗi ngày qua là chúng ta lại mất đi một số loài cây cỏ, theo như Hiệp hội Quốc tế Bảo tồn thiên nhiên (Rio de Janeiro 1992), ước tính có đến phần tám của tất cả các loài đang bị đe dọa, mà trong những loài đã biết mất, một số chưa từng được kiểm kê, một số nữa chưa từng được thẩm định sinh học. Suy ra: phải hết sức ưu tiên cho việc lập các ngân hàng dịch tương mầm (các vườn thực vật, sưu tập cây mô, ngân hàng hạt) tại các nước kém phát triển nơi có

thể bảo toàn vật liệu thực vật để khảo sát, phục vụ phát triển tiềm năng mai sau.

Quan trọng nhất là những người làm hoá học và sinh học các hợp chất thiên nhiên phải giữ bằng được mối quan hệ cân bằng hệ sinh thái phát triển bền vững, nhiệm vụ đơn giản là đặt ra cho người làm khoa học các hợp chất thiên nhiên những vấn đề liên quan trực tiếp đến việc đẩy mạnh khai thác tính đa dạng sinh học sẵn có theo cách tái tạo được vì lợi ích chung của nhân loại.

Lời cảm ơn: Công trình này là kết quả của đề tài NCCB do Bộ Khoa học và Công nghệ tài trợ

Tài liệu tham khảo

1. Cordell G.A: Biodiversity and drug discovery-a symbiotic relationship, *Phytochemistry* 55(2000),463-480.
2. Cragg G.M et al.: *Jour. of Natural Products* 60, 654 (1997).
3. Goldman M.: *Pharmaceutical News* 2(3),23 (1995).
4. Salemme et al.: *Structure (London)* 5,319 (1997).
5. Cavin A et al.: *Jour. of of Natural Products* 61, 1497 (1998).
6. Kuldman J.: *International Jour. of Clinical Pharmacology& Therapeutics* 35,541(1997).
7. Michne W.F: *Pharmaceutical News* 3(4), 19 (1996).
8. Schutt E.: *Nutraceuticals World* November/December,44 (1998).
9. Hashimoto T., Yamada Y.: *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology* 45,257(1994).
10. Woodbury C.P et al.: *American Laboratory* December16(1998).