

ALKYL-GLYXERIT TỪ SINH VẬT BIỂN - MỘT HỢP CHẤT THIÊN NHIÊN NHIỀU TIỀM NĂNG HOẠT TÍNH SINH HỌC

**Phạm Quốc Long^{1*}, Chu Quang Truyền¹, Đặng Thị Phương Ly¹,
Phạm Minh Quân¹, Hoàng Thanh Hương¹, S.P. Kasijanov², N.A. Latyshev²**
¹ Viện Hóa học các Hợp chất thiên nhiên - Viện HLKHCN Việt Nam
² Viện Sinh vật biển A.V Zhirmunsky, Phân viện Viễn Đông-Viện HLKH LB Nga
* . Email: mar.biochem@fpt.vn

Tóm tắt: Alkyl-glyxerit tồn tại dưới dạng ete của glyxerol là lớp hoạt chất đặc biệt có mặt trong nhiều sinh vật biển, đặc biệt trong mỡ gan cá mập, cá đuối dưới biển sâu. Cấu trúc hoá học, phân bố, sinh tổng hợp của hoạt chất đặc thù này đã được xem xét. Các hoạt tính sinh học tiềm năng đối với hệ miễn dịch, điều trị ung thư, tăng khả năng hoạt động tinh trùng và kháng sinh, kháng khuẩn cũng đã được thảo luận.

Từ khóa: *Alkyl-glycerit, Sinh vật biển, Hợp chất thiên nhiên, Hoạt tính sinh học.*

ALKYL-GLYCERIDE FROM MARINE ORGANISMS – A HIGH POTENTIAL NATURAL BIOACTIVE COMPOUNDS

**Pham Quoc Long^{1*}, Chu Quang Truyen¹, Dang Thi Phuong Ly¹,
Pham Minh Quan¹, Hoang Thanh Huong, S.P. Kasijanov², N.A. Latyshev²**
¹Institute of Natural Products Chemistry - VAST
²A.V Zhirmunsky Institute of Marine Biology - FEB, RAS
* . E-mail: mar.biochem@fpt.vn

Abstract: Alkyl-glyceride exists in the ether form of glycerol, which is bioactive compound present in many marine organisms, especially in liver fat sharks and rays in the deep sea. The chemical structure, distribution, biosynthesis of this bioactive compound had been studied. The potential biological activity to the immune system, cancer treatment, improve sperm activity and antibiotic, anti-bacterial activity had also been discussed.

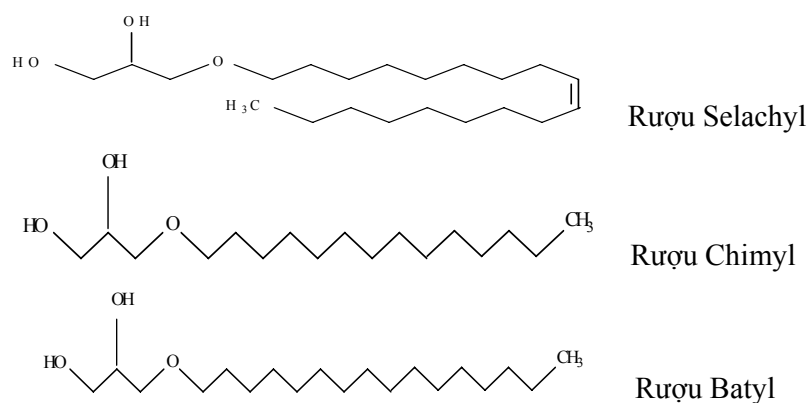
Key words: *Alkyl-glyceride, Marine organisms, Natural bioactive compounds.*

I. MỞ ĐẦU

Alkyl glyxerit (AG) là lớp chất tồn tại dưới dạng ete của glyxerol có mặt trong rất nhiều sinh vật khác nhau trên Trái đất (Magnusson và Haraldsson, 2011), chúng là những thành phần cấu tạo chính của tế bào các sinh vật tiến hóa đầu tiên (Bảng 1). Điều này được khẳng định bởi trong lipid các tế bào của những sinh vật cổ xưa nhất được bảo tồn cho tới bây giờ - các *archaeobacteria*, cấu tạo chỉ từ các ete đơn giản của glyxerol với rượu isoprenoit (Sprot, 1992). Các AG cổ xưa bao gồm archaeol và caldarcheol₇ thì bền vững trong môi trường kiềm và axit, với nồng độ

ion kim loại cao, không bị oxy hóa bởi oxy thậm chí ở nhiệt độ 95°C (Koga và Mori, 2005). Sự thay đổi của điều kiện môi trường sống xung quanh có khả năng làm thay đổi những liên kết ete (C-O-C) thành vinyl (C-O-CH=CH-), và sau đó thành các liên kết este (C-O-CO-), thậm chí chuyển những liên kết phospho (P-C) thành liên kết phosphat (P-O-C) (Kulikov và Muzyaev, 1997).

Các nghiên cứu khác cũng cho thấy rằng trong cơ thể sống và đặc biệt là chất béo của sinh vật biển, các AG có mặt trong lipid không phân cực ở dạng alkyl-diaxyl-glycerit (ADAG) và trong lipid phân cực là các dạng hợp chất tương tự có chứa phospho (Mangold và Malins, 1960). Chức năng hoạt tính sinh học của lớp chất Alkyl-lipit trung hòa và phân cực trong cơ thể sống còn chưa được làm sáng tỏ. ADAG của động vật thủy sinh có vai trò như chất béo dự trữ và là năng lượng phục vụ cho động vật bơi lội tự do. Những nghiên cứu về cấu trúc đã chỉ ra rằng một trong những hợp chất quan trọng nhất của lớp chất Alkyl-lipit phân cực là 1-O-alkyl-2-axetyl-Sn-glyxero-3-phosphocholin. Đó là nhóm tín hiệu tổng hợp trung gian hợp chất này được tìm thấy ở nồng độ rất thấp và được sản xuất nội sinh trong các tế bào động vật có vú, tham gia vào quá trình gây viêm và sinh sản (Roudebush và cs., 2005). Theo đặc tính của các tác dụng sinh học, nó đã được phân loại như là một yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (FAT) (Benveniste và Vargaftig, 1983). Sự khác biệt chính giữa các ADAG trong cấu trúc là các gốc rượu tự do, có thể có các nhóm thế metoxy hoặc các liên kết đôi trong 4 vị trí của gốc rượu – các dẫn xuất enyl (Snyder, 1999).



Hình 1. Cấu trúc hoá học alkyl-glyxerit phân lập từ các nguồn ADAG tự nhiên.

Trong y học dân gian, dầu béo trong gan cá mập đã được sử dụng rộng rãi để điều trị và phòng ngừa một số bệnh. Không giống như chất béo của các sinh vật biển khác, cấu tạo chủ yếu từ các triglyxerit, các chất béo từ gan cá mập bao gồm một số thành phần chính là squalene, triglyxerit, sterol (cholesterol và este của nó) và alkyl-diaxyl-glyxerit (ADAG) (Iannitti và Palmieri, 2011). ADAG trong gan cá mập là lipid không tham gia phản ứng xà phòng hóa với liên kết ete trong phân tử tại vị trí đầu tiên của glycerol với là phân tử rượu béo (Kossel và Edlbacher, 1915), bao gồm các rượu stearilic (C18:0), palmitinoic (C16:0) và

oleilic (C18:1), mà tên thông thường là rượu batyl, chimyl và selachyl (Hình 1), (Tsujiimoto và Toyama, 1922).

ADAG được tìm thấy trong nhiều loài sinh vật biển, nhưng chỉ trong mỡ gan sụn (cá mập, cá đuối) là nguồn chính của ADAG tự nhiên. Tuy nhiên, không phải tất cả các loài cá mập được tìm thấy trong dầu béo đều chứa ADAG. Nghiên cứu đã chỉ ra rằng chỉ có loài cá mập nước sâu và tích cực di chuyển theo chiều sâu mới có ADAG, cùng với triglycerit – là các lipid chính trong thành phần dầu gan cá (Bakes và Nichols, 1995; Deprez và cs., 1990; Wetherbee và Nichols, 2000; Pethybridge và cs., 2010). Số lượng ADAG có thể thay đổi, không chỉ giữa các loài, mà còn giữa các thành viên của cùng một loài. Biến đổi này có thể là do các yếu tố môi trường khác nhau như môi trường sống, chiều sâu và mùa (Jayasinghe và cs., 2003).

II. SINH TỔNG HỢP AG VÀ PHÂN BỐ TRONG THỂ GIỚI ĐỘNG VẬT

Sinh tổng hợp các ete glyxerol đơn giản đã được nghiên cứu, chủ yếu là trong các tế bào động vật có vú được thể hiện trong Hình 2. Các hợp chất ban đầu của quá trình sinh tổng hợp *de novo* là dihydroaxeton photphat (DHAF), được axyl hóa acyl-CoA với enzym DHAF axyltranspherasa, trong các perocxisome ở vị trí sn-1. Sau đó diễn ra sự thay thế gốc axyl thành một nhóm alkyl bởi enzym perocxisome liên kết màng (De Vet và cs., 2000). Sau đó, nhóm keto của DHAF được khôi phục thành hydroxyl với sự hình thành của nhóm hydroxyl ở vị trí sn-2 cùng với sự axyl hóa tiếp theo bởi acyl-CoA. Sự chuyển đổi tiếp tục 1-O-alkyl-2-axyl-glyxerophotphat thực hiện bởi enzym photphohydrolasa, cho một sản phẩm chia khóa trong chuỗi sinh tổng hợp của cả dẫn xuất phân cực và không phân cực của các sản phẩm Akyl (Paltauf, 1983).

1-O-alkyl-2-axyl-glycerol được hình thành có thể được chuyển hóa bởi hai cơ chế: tổng hợp các ADAG không phân cực dưới tác dụng của các enzym etanolamine-photphotranspherasa với các yếu tố cytidyldiphospho-etanolamin để hình thành plasmanyl-etanolamin (Snyder, 1999). Sau cùng dưới tác dụng của enzym $\Delta 1$ -Desaturase với cytochrom b5 để tạo thành plasmanyl-etanolamin hoặc plasmalogel (Brites và cs., 2004). Tuy nhiên, quá trình sinh tổng hợp của plasmalegen cholin cho đến thời điểm hiện tại vẫn chưa được làm rõ, mặc dù nghiên cứu đồng vị phóng xạ đã chỉ ra rằng plasmalegen cholin là kết quả của sự chuyển đổi plasmalogen-etanolamin. Người ta cho rằng điều này xảy ra dưới tác động của photpholipasa liên kết màng D, mà có thể có chức năng vận chuyển, thay đổi etanolamin trong phân tử plasmalogen-etanolamin thành Cholin.

Thành phần của nhóm rượu trong ADAG được nghiên cứu chi tiết trong dầu béo của gan cá mập họ Squaliformes, động vật biển không xương sống và trong các tế bào của mô khối u ác tính. Bảng 1 cho thấy sự phân bố của ADAG từ các nguồn tự nhiên khác nhau. Các gốc rượu no và 1 nối đôi với số nguyên tử cacbon từ C-14 đến C-22 và tạo thành hơn 90% tổng rượu trong ADAG. Các rượu với số C lẻ, không no đa nối đôi và phân nhánh được tìm thấy với số lượng nhỏ. Mạch alkyl ngắn hơn C-14 tìm thấy trong cá với hàm lượng ít hơn 2%.

Bảng 1. Thành phần các gốc rượu của alkyl-glyxerit không phân cực từ thiên nhiên

Gốc rượu	Tủy xương người	Sữa mẹ	Mỡ cá mập	Mực
14:0			2,0	0,7
15:0 ^a			0,7	0,3
16:0	29,4	23,9	9,1	58,3
16:1		vết	10:8	0,5
17:0 ^a	7,6	3,6	3,6	1,9
18:0	24,6	22,8	2,8	7,6
18:1	16,7	33,8	59,4	23,2
18:2		1,4	1,6	
19:0 ^a	6,1	2,4	1,5	1,1
20:0	2,9	1,6		
20:1	3,2	2,3	6,2	3,4
22:0	0,7	0,7		
22:1	5,1	3,4	2,2	
24:0		2,1		

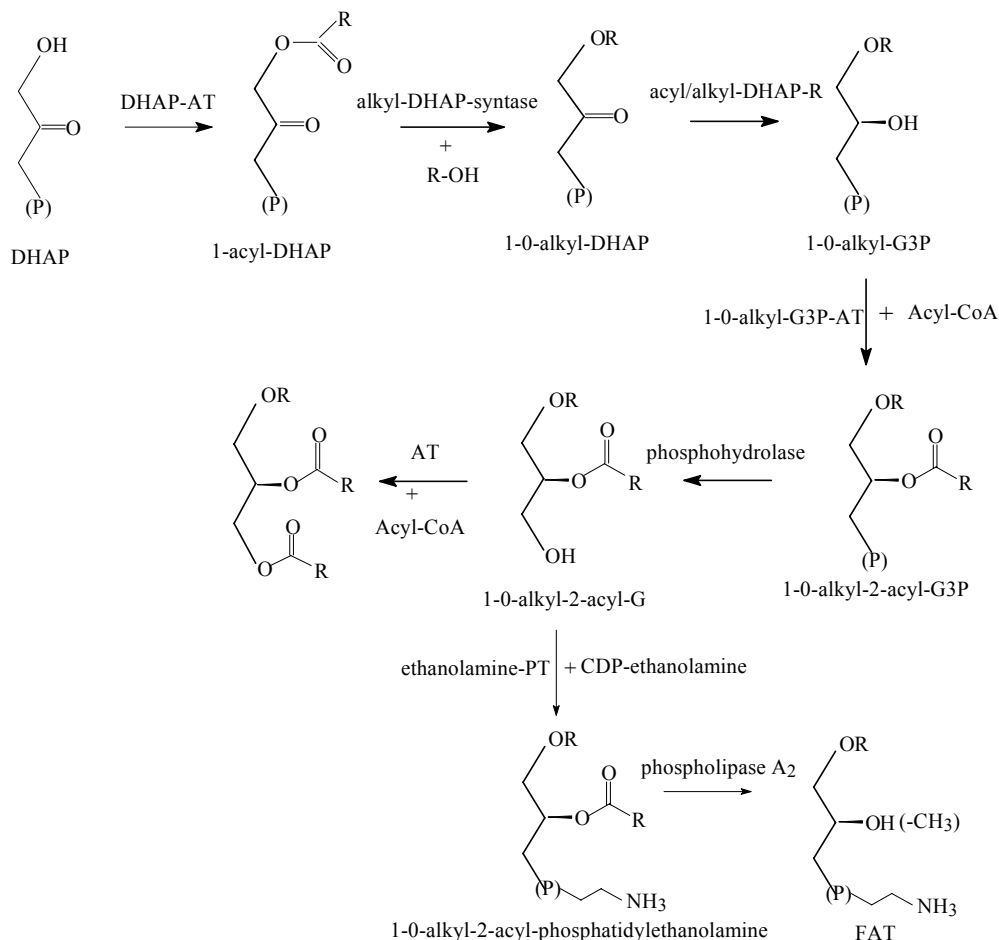
a. phân nhánh

Mạch alkyl C-24 đã được tìm thấy trong sữa mẹ và tủy xương của người. ADAG hai nối đôi chủ yếu có nguồn gốc từ biển. Mạch alkyl phân nhánh được tìm thấy trong sữa của động vật nhai lại với hàm lượng khoảng 10% của tổng rượu (Hallgren *et al.*, 1974b). Rượu với số C lẻ (32%) bao gồm 21% 1-O-pentadexyl glyxerol được tìm thấy trong sinh vật phù du *Clione limacina* (Phleger và *cs.*, 1997). Phổ biến nhất trong dầu gan cá mập biển sâu là rượu selachyl (18:1n-9) và chiếm từ 40% - 76%. So sánh thành phần của mạch alkyl trong ADAG dầu béo gan và thân của cá nhám gai *Scualus acanthias* (Malins và *cs.*, 1965) cho thấy rằng, dầu béo từ thân có chứa hàm lượng 16:0 cao hơn so với dầu béo từ gan. Sự khác biệt lớn nhất của các loài cá sụn so với các loài nhuyễn thể theo thành phần 16:0 trong dầu béo phần thân có thể thấy ở mực *Berryteuthis Magister* và động vật phù du *Clione limacine* (Hallgren và *cs.*, 1974a). Ở động vật có vú, thành phần ADAG chứa chủ yếu là 18:0 và 18:1 và chiếm 80% tổng lượng rượu (Bảng 1).

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng thành phần mạch alkyl của ADAG và của phospholipit nói chung là tương tự, mà có thể sử dụng để chứng minh con đường duy nhất sinh tổng hợp alkyl - lipit (Wykle và *cs.*, 1979). Một số kết quả cho rằng các acyl-CoA Reductase béo, có vai trò tổng hợp các rượu từ axit béo tương ứng với 16:0, 18:0 và 18:1, nhanh hơn với các axit béo bão hòa mạch ngắn (FA) hoặc với các axit béo đa nối đôi (PUFA) (Reichwald-Hacker R, 1983; Hartvigsen và *cs.*, 2006). Tuy nhiên, thành phần của rượu không phản ánh các thành phần diacyl của ADAG, tương tự như thành phần của các axit béo trong triglyxerit (TG).

Như đã mô tả trên Hình 2, sự sinh tổng hợp của ADAG không phân cực gắn liền với các quá trình sinh tổng hợp của 1-O-alkyl-glyxero-phospholipit vào giai đoạn hình thành 1-O-alkyl-2-axylglyxerol trong tế bào, chẳng hạn như trong tế bào tương tự monocyto dòng THP-1 (Hichami và *cs.*, 1997), tế bào nội mô (Marigny và *cs.*, 2002.) hoặc trong tiểu cầu (Pédrone và *cs.*, 2004). Trong các tế

bào nội mô, 1-O-alkyl-glyxero-phospholipit dưới tác động của phospholipasa C đã được chuyển đổi thành 1-O-alkyl-2-axyl-glycerol (Marigny và cs., 2002), chất tương tự diglyxerit – diaxyl-glycerol (DAG) – chất ức chế protein kinase C. Trong dòng tế bào monocito THP-1, dưới tác động của phospholipase A2, hình thành 1-O-alkyl-glyxero-phosphatidylcholine, là một tiền chất của yếu tố hoạt hóa tiểu cầu FAT (Hichami và cs., 1997). Sự tăng 1-O-alkyl-2-axyl-phosphatidylcholine vào màng phospholipit, cũng góp phần đẩy mạnh sự sản sinh FAT trong quá trình oxy hóa các axit béo chưa bão hòa trong vị trí thế thứ 2 của glycerol (Kamido và cs., 2002; Hartvigsen và cs., 2006).



Hình 2. Sơ đồ sinh tổng hợp các este glyxerol (Alkyl glyxerit –AG) trong động vật có vú.

III. HOẠT TÍNH SINH HỌC CỦA AG

1. AG và sự kiểm soát tính nổi trong động vật biển

Ngoài sự có mặt trong màng tế bào và giữ năng lượng, hàm lượng lớn AG trong gan của một số loài cá mập biển sâu được cho là đóng một vai trò thiết yếu trong việc duy trì tính nổi trung tính trong quá trình chuyển động thẳng đứng. Các loài cá mập nước sâu họ Squaliformes tích lũy hàm lượng cao các lipid có tỉ trọng thấp

n như squalene (0,86g /ml) và ADAG (0,89g /ml) trong gan. Squalene và ADAG cung cấp đến 80% và 14% tương ứng lực nâng trong nước biển, mạnh hơn so với TG (0,92g/ml), là dạng dự trữ lipit phổ biến nhất trong động vật. Malins và Barone (1970) cho thấy ADAG được trao đổi tích cực trong dầu béo gan cá mập *S. acanthias*, và cho rằng sự trao đổi chất của ADAG có liên quan với vai trò của gan như là một cơ quan thủy tĩnh.

2. AG và khả năng hoạt động của tinh trùng.

Tinh trùng sản sinh ra FAT, đại diện là các AG phân cực, đây là hợp chất trung gian đóng vai trò quan trọng trong sinh lý học của tinh trùng (Kraus và cs., 1994; Fukuda và cs., 1994), bởi vì ADAG là 1 tiền chất của FAT, cho nên nó có thể ảnh hưởng gián tiếp đến chức năng tinh trùng. Ngoài ra, trong liệu pháp điều trị tinh trùng, hợp chất này có khả năng tốt tham gia để thụ tinh khi đưa vào thụ tinh nhân tạo (Cheminade và cs., 2002), phương pháp này đã được sử dụng để nhân giống nhiều loài động vật có vú. Các nghiên cứu *in vivo* cho thấy uống 40g/ngày dầu béo cá mập hoặc 1g AG tinh khiết trong vòng 28 ngày giúp cải thiện khả năng vận động và khả năng sống của tinh trùng (Mitre và cs., 2004).

3. AG và hệ miễn dịch

Các AG phân cực và không phân cực kích hoạt một lượng đáng kể các đại thực bào có hoạt tính gây độc tế bào, điều này dẫn đến sự tăng lên của Fc-thụ thể thực bào phá hủy tế bào tự nhiên, các đại thực bào, bạch cầu trung tính và tăng cường các phản ứng miễn dịch dịch thể, đồng thời trì hoãn các phản ứng quá mẫn (Berdel và cs., 1980). Đã có ghi nhận cho thấy rượu batyl và selachyl kích thích sự sản sinh hồng cầu, bạch cầu cũng như tăng các tiểu cầu trong tủy xương của động vật sau khi điều trị chiếu xạ (Edlund, 1954; Osmond và cs., 1963). Ảnh hưởng của chế độ ăn với các nồng độ khác nhau của AG tự nhiên trong khoảng 10, 50 và 250 μmol đã được nghiên cứu trên đối tượng chuột cho con bú thông qua sự phát triển của hệ miễn dịch trên con cái của chúng. Sau 10 ngày cho ăn thử nghiệm, quan sát thấy có sự tăng đáng kể số lượng bạch cầu hạt ngoại vi, ngoài ra còn có hiện tượng tăng nồng độ hemoglobulin miễn dịch IgG và IgM trong huyết tương. Nghiên cứu này đã chứng tỏ rằng AG trong sữa chuột đóng vai trò quan trọng trong hình thành hệ miễn dịch của chuột sơ sinh (Oh và Jandhav, 1994). Tuy nhiên, trong các nghiên cứu *in vitro* trên tế bào màng bụng của chuột cái với chất tổng hợp dodecylglycerol (DDG) trong 30 phút thì thấy hiện tượng tăng đáng kể của IgG, trong khi đó IgM không thay đổi. Trong quá trình thí nghiệm, các đại thực bào không có sự biến động về hoạt tính (Homma và cs., 1990).

Tsujimoto và cs. (1992) nhận thấy có sự tăng lên của Fc-thụ thể các đại thực bào sau khi tiêm một lượng nhỏ (10-100 ng) hợp chất DDG trong 5 ngày vào chuột *in vivo*. Liều có tác dụng cao nhất được ghi nhận là 5 ng/kg thể trọng vật thí nghiệm. Khi tiêm rượu batyl với nồng độ thấp hơn cũng gây kích hoạt các đại thực bào. Nghiên cứu này nhằm nhấn mạnh ảnh hưởng tích cực của DDG như là một tác nhân hóa trị liệu kích thích các hoạt tính gián tiếp thực bào của đại thực bào qua Fc-thụ thể.

Đã có nghiên cứu thử nghiệm dùng mỡ cá mập làm chất bổ sung vào khẩu phần ăn (32 g mỡ/ngày) của 12 con lợn mang thai và đang cho bú nhằm xác định

ảnh hưởng của chúng đến quá trình lớn lên cũng như sự hình thành hệ miễn dịch của lợn con (Mitre và cs., 2004). Những con lợn cho bú cho thấy hàm lượng cao trong hồng cầu, hemoglobin trong máu, hàm lượng IgG, AG và các axit béo omega 3 trong sữa. Ở heo con quan sát thấy sự tăng của bạch cầu và IgG. Thực phẩm chức năng từ mỡ cá mập (*chưa có dạng cụ thể*) cho lợn mang thai và đang cho con bú có những tác động tích cực lên sự hình thành hệ miễn dịch của lợn con và gây ra sự tăng lên của hàm lượng ADAG trong sữa lợn.

Đã tiến hành nghiên cứu vai trò của các AG phân lập được từ dầu cá mập (thành phần gồm: 14:0 – 0,7%; 16:0 - 9,1%; 16:1n-7 - 12,5%; 18:1n-7 - 4,8%; 18:1n-9 - 68.1%) lên hệ thống tín hiệu canxi trong tế bào Jurkat (nuôi cấy dòng tế bào T-lymphocyte để nghiên cứu bệnh bạch cầu cấp, hệ thống tín hiệu tế bào T, cũng như để phát hiện các thụ thể chemokine khác nhau dễ bị nhiễm bệnh do virus, chẳng hạn như HIV). Trong thí nghiệm, khi không có canxi đệm, AG tinh khiết làm tăng nồng độ Ca^{2+} nội bào, lập luận này cho thấy AG có thể làm giảm tốc độ dòng Ca^{2+} thông qua việc mở rộng các kênh canxi. Nghiên cứu này cho thấy rằng khi đưa AG vào thì verapamil, là chất ức chế canxi kênh L, không có tác dụng trên sự vận chuyển canxi. AG cũng đã có một phần tác dụng ức chế N-conotoxin, là chất ức chế loại N và cho phép việc vận chuyển của Ca^{2+} (lên tới 39% tốc độ tối đa) bằng cách thay đổi điện thế màng tế bào. Từ các bằng chứng đã cho thấy rằng AG làm tăng dòng Ca^{2+} trong tế bào Jurkat, có thể thông qua việc điều chỉnh tính thấm của các kênh canxi (Pedrono và cs., 2004).

Tchorzewski và cộng sự (2002) cũng đã chứng minh bằng việc duy trì điều trị sử dụng các thành phần của dầu gan cá mập có thể điều hòa mức độ phá hủy tự nhiên của tế bào bằng cách sản sinh các oxy hoạt động cần thiết cho sự hình thành tế bào bạch cầu trong máu ngoại vi của người bệnh bị các triệu chứng của viêm khớp dạng thấp.

Paltauf và cộng sự (1971) đã đánh giá tác động của các AG tinh khiết khác nhau lên chức năng của bạch cầu trung tính. Trong thí nghiệm này, chúng tôi sử dụng các AG khác nhau ở cả hai dạng phân cực và không phân cực. FAT có hiệu lực cao nhất trong việc hình thành các phản ứng oxy hóa, tiếp theo đó dẫn đến sự tổng hợp hợp chất 1-O-hexadecyl-2-methoxy-glycerol-3-PC; còn lyso-FAT, rượu batyl và chimyl cho hoạt tính thấp nhất. FAT đồng thời cũng là lipit tích cực nhất trong làm tăng nồng độ Ca^{2+} nội bào. Các tác giả đi đến kết luận rằng tất cả các AG nghiên cứu đều có tác dụng kích thích chức năng của bạch cầu trung tính; trong số các lipit nghiên cứu trong những điều kiện khác nhau, FAT thể hiện điện thế cao nhất trong phản ứng canxi cũng như trong phản ứng chức năng của bạch cầu trung tính. Một số phospholipid chứa choline cũng làm tăng hoạt động của kênh canxi, tuy nhiên chúng lại không gây ra hiệu ứng oxy hóa.

Một nghiên cứu thú vị về tác động của thuốc “Biomarin 570” từ dầu béo cá mập (50% thành phần là AG không phân cực) lên nồng độ của C1q, CD4/CD8 và các yếu tố ảnh hưởng đến hệ miễn dịch của cơ thể đã được thực hiện bởi Tchorzewski và cộng sự (2005). Các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được sử dụng “Biomarin 570” trong 30 ngày với liều lượng 3g/ngày. Kết quả “Biomarin 570” làm tăng mức C1q, CD4/CD8 từ 1,3 đến 1,8. Tăng cường sự phân cực các tế

bào lympho, tiết các cytokine Th1 và quan sát thấy sự hình thành tích cực của các bạch cầu trung tính.

4. AG trong điều trị ung thư

Brohult và Holmberg (Brohult và cs., 1954; 1963) bằng cách sử dụng phân không tham gia phản ứng của dầu béo từ tủy xương con bê có chứa AG, quan sát thấy sự tăng trưởng của các tế bào máu trắng trong quá trình xạ trị cho bệnh bạch cầu ở trẻ em. Điều này cho thấy, AG có thể được sử dụng trong điều trị bức xạ các khối u ác tính (Brohult và cs., 1977). Khi đó ở những bệnh nhân được điều trị với AG, số lượng bạch cầu và tiểu cầu trong máu giảm đi hơn một nửa. Điều này đã làm tăng số lượng những công trình nghiên cứu y - sinh về AG.

Phổ hoạt tính sinh học của AG không phân cực rất đa dạng và gắn liền với hoạt tính trao đổi chất cao của AG. Những nghiên cứu ban đầu cho thấy sự phân bố bất thường của alkyl lipid trong các tế bào của khối u ác tính. Phân tích hàm lượng của các este 1-O-alkyl và 1-alkyl-1-enyl trong lipid phân cực và không phân cực của 17 loại khối u ở người cho thấy: trong các tế bào khối u, AG có hàm lượng cao hơn trong các tế bào khỏe mạnh ở cùng cơ quan trong cơ thể (Snyder và Wood, 1969). Kết quả tương tự đã thu được ở động vật, nơi tìm thấy hàm lượng của các este đơn giản, đặc biệt ở phân không phân cực cao hơn trong các khối u ở chuột so với các mô lành (Snyder và Wood, 1968). Trong các tế bào ung thư biểu mô ở gan của người, mức độ AG trung bình cao hơn so với trong các mô không có khối u hoặc trong gan khỏe mạnh, đã ghi nhận sự phân bố bất thường của các AG riêng biệt như rucimyl chiếm ưu thế trong ung thư biểu mô và tỉ lệ phổ biến của chimyl, batyl, selachyl trong tế bào khối u là 2:1:1, còn trong các tế bào bình thường, tỷ lệ này là 1:2:2 (Lin và cs., 1978). Hàm lượng cao của choline plasmalogen quan sát thấy trong các mô tế bào ung thư phổi ác tính so với các mô khỏe mạnh (Merchant và cs., 1991) và trong các khối u não khác nhau (Albert và Anderson, 1977). Mặt khác, ở những bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp, mức độ plasmanyl-phosphocholin trong phân choline phospholipit chiếm 10-20% so với 42% ở bạch cầu đa nhân bình thường (Chabot và cs., 1990). Ngoài ra, mức plasmanyl-PC trong các tế bào bạch cầu tương quan tỉ lệ thuận với mức độ phân hóa tế bào.

Từ nghiên cứu so sánh bằng việc cho chuột ung thư phổi uống AG tinh khiết và dầu gan cá mập, Lewis đã chỉ ra rằng AG tinh khiết làm giảm độ di căn đi 64±8%, trong khi mỡ cá mập chỉ đạt 30±9%. AG tinh khiết còn có khả năng hạ thấp hàm lượng gen sinh chất trong khối u, trong khi đó nếu dùng dầu béo thì sẽ không có được hiệu ứng trên. Sau 5 ngày sử dụng, AG làm giảm sự có mặt của yếu tố von Willebrand trong khối u - một dấu hiệu của tế bào nội mô, cho thấy hiệu quả kháng angiogenic của AG. Nghiên cứu này đã chỉ ra AG tinh khiết làm giảm tốc độ phân bố mạch máu cũng như sự lan rộng của khối u ung thư trong cơ thể chuột (Pedrono và cs., 2004).

Tuy nhiên, trong một nghiên cứu khác của Hajimoradi và cộng sự (2010) về tác dụng kháng u của dầu cá mập tinh khiết chứa 10% AG và các vitamin khác như A,D,E. Thử nghiệm tiêm màng bụng với các nồng độ khác nhau 50, 10, 5, 2,5 và 0,1µg/kg/ngày chỉ ra rằng liều lượng 50 và 10µg/kg/ngày cho hiệu quả tối đa

sau 48 giờ, tăng số lượng tế bào lympho CD8+ và tăng sự hình thành các gamma-interferon, bên cạnh đó cũng quan sát thấy tác dụng giảm tốc độ phát triển khối u. Nếu tiêm với liều lượng 5 và 2.5µg/kg/ngày thì tác dụng ngăn chặn phát triển khối u không cao.

Krotkievski và cộng sự (2003), đã tiến hành thí nghiệm trên các dòng tế bào ung thư biểu bì buồng trứng người (OVP-10), ung thư vú (MCF-7) và 3 dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt (DU-145, PC-3 và PCA-2B) để đánh giá tác dụng của AG. Các tế bào trên được xử lý bằng tác nhân hoạt tính sinh học “Ecomer” lần lượt chứa 20% và 3% các dẫn xuất methoxy của AG với liều lượng 0,1mg/ml đến LD-50. Ba dòng tế bào tuyến tiền liệt DU-145, PC-3 và PCA-2B cho thấy sự tăng đáng kể tế bào chết kể cả khi dùng với liều thấp 0,5 và 1 mg/ml, trong khi đó tế bào ung thư vú, các tế bào chết chỉ bắt đầu xuất hiện khi dùng một lượng thuốc đủ cao.

Trong một nghiên cứu so sánh tác dụng của AG tinh khiết (từ dầu gan cá mập) và dầu gan cá mập tự nhiên (chứa 25% ADAG không chứa squalene) lên sự phát triển khối u, di căn phổi và sự phát triển mạch máu tế bào ung thư biểu mô phổi (3LL) trên chuột Lewis, chỉ ra rằng dầu béo cá mập và AG tinh khiết có tác dụng làm giảm tế bào ung thư 3LL với tỉ lệ lần lượt là 29% và 26% tương ứng. Điều trị bằng dầu gan cá mập giúp giảm đi 31% di căn phổi trong khi AG tinh khiết làm giảm 64%. Điều thú vị ở đây là điều trị bằng AG khiến teo đáng kể các mạch máu khối u, vì thế tác dụng kháng ung thư của AG là nhờ hoạt tính kháng angiogenic trong tế bào khối u (Pedrono và cs., 2004). Tuy nhiên, hoạt tính kháng ung thư còn phụ thuộc vào thành phần cấu tạo nhóm rượu. Selachyl (16:0) và 16:1n-7 AG thể hiện khả năng ức chế phát triển và di căn khối u tốt nhất, làm giảm sự di căn (Deniau và cs., 2010).

Pedrono và cộng sự (2007) khảo sát hoạt tính của AG tinh khiết không phân cực (thành phần 14:0 - 0,7%; 16:0 - 9,1%; 16:1n-7 - 12,5%; 18:1n-9 - 68,1%; 18:1n-7 - 4,8% và các axit còn lại (<1%) - 4,8%) lên sự phát triển của các yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi cơ bản (bFGF) kích thích nội bào. AG tinh khiết không phân cực được chuyển hóa sang một số dạng lipit mà có thể ảnh hưởng tới khả năng truyền tải tín hiệu, cụ thể là axit ankyl-phosphatid (PA), ankyl-lyso PA, ankyl-FA-phosphatidyl-choline, phosphatidyl inositol-ankyl và ankyl-acyl-glycerol. AG có tác động lên tốc độ tăng trưởng của các tế bào nội mô mà không gây độc, khả năng kìm hãm sự phát triển của tế bào phụ thuộc vào nồng độ và thời gian thông qua việc ức chế bFGF.

Một số nhóm nghiên cứu khác đã thu được kết quả đáng chú ý khi thử nghiệm dẫn xuất metoxy của AG. Wang và cộng sự (1999) chỉ ra rằng metoxy-AG có thể ức chế các dạng lành tính hoặc kiểu hình biệt hóa khác nhau của 3 dòng tế bào ung thư ruột kết người. Hiệu lực ức chế của nó tới sự phát triển của 3 dòng tế bào này là tương đương nhau, quan sát thấy ở nồng độ 25 mM nó ức chế sự tăng trưởng tới 80%, làm tăng sự hình thành các kháng nguyên trong cả 3 dòng tế bào và sản sinh kháng nguyên ung thư phôi thai ở nồng độ 5ng/10⁶ tế bào. Sự hình thành tăng lên của CEA được quan sát thấy ở trong các tế bào được xử lý với nồng độ 10, 25 hoặc 50 mM methoxy-AG. Tại nồng độ 25mM methoxy-AG, quan

sát thấy sự sản sinh CEA nhiều nhất ($8 \text{ ng}/10^6$ tế bào). Thêm vào đó, chúng ta có thể thấy metoxy-AG có tác dụng giảm ngưỡng nhạy cảm của sự hình thành ung thư mới khi điều trị xạ trị, và như vậy có thể sử dụng làm phương pháp hỗ trợ trong điều trị ung thư.

Các kết quả tương tự cũng được ghi nhận đối với 2 dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt LNCaP và DU145 khi sử dụng metoxy-AG (Reynolds và cs., 2000). Trong nghiên cứu này, metoxy-AG ức chế sự phát triển tế bào với các giá trị IC_{50} lần lượt là $93 \mu\text{M}$ với LNCaP và $97 \mu\text{M}$ với DU145, trong khi đó với cùng dòng tế bào thì phenylbutyrat cho giá trị IC_{50} lần lượt là $1,3 \mu\text{M}$ và $7,3 \mu\text{M}$. Metoxy-AG ức chế sự tăng sinh, gắn kết và phát triển của cả 2 dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt người. Các tác giả liên hệ hoạt tính kháng u của metoxy-AG với sự kích thích các đại thực bào cũng như sự sản sinh của các cytokine như interleukin-12 (IL-12) và gamma-interferon. Các nhà khoa học tin rằng việc tăng cả về số lượng cũng như sự kích hoạt của các đại thực bào là yếu tố cơ bản trong phòng ngừa ung thư giai đoạn đầu, trong khi đó gamma-interferon và tế bào T sản sinh lymphokine ức chế rất nhiều loại tế bào ung thư khác nhau, bao gồm cả ức chế trực tiếp hay ức chế sự phát triển tế bào thông qua đặc tính điều hòa miễn dịch. Một giả thuyết khác giải thích cho hoạt tính kháng u của AG là dựa trên sự tích tụ các nhóm O-ankyl trong tế bào u có hoạt tính O-ankylmonooxygenase thấp, dẫn đến sự tích tụ các lipid trong màng tế bào và cuối cùng là gây chết tế bào (Hoffman và cs., 1984).

5. Ảnh hưởng của AG với protein kinase C

Protein kinase C (PKC) giữ vai trò quan trọng là trung gian cho sự phản ứng của tế bào với sự kích thích ngoại bào. Chức năng này có vai trò cực kì quan trọng tới chu trình hoạt động tế bào khác nhau bao gồm việc điều tiết sự kết dính tế bào, phát triển tế bào và cả sự phân hóa tế bào (Dekker và Parker, 1994; Nishizuka, 1986). Tồn tại mối liên quan trực tiếp giữa khả năng của các este phorbol kích hoạt chọn lọc các PKC và gây nên hiện tượng *tumorigenesis* cũng đã được chứng minh (Nishizuka, 1984). Nồng độ cao PKC được ghi nhận trong các tế bào ung thư vú, ung thư phổi, dạ dày và vì thế người ta cho rằng, một số PKC-isoform có thể là các đích tiềm năng trong điều trị một số dạng ung thư (Mackay và Twelves, 2003). PKC thuộc họ của serine/threonine kinase chứa ít nhất 12 đồng phân, chức năng kích hoạt bởi quá trình photpho hóa một số protein xác định có mặt trong các chu trình khác nhau của tế bào. Sự kích hoạt thụ thể của phân tử tín hiệu ngoại bào đi kèm với việc kích hoạt phospholipase C, thủy phân liên kết màng phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate dẫn đến hình thành 2 hợp chất thứ cấp là 1,2-diacyl-glycerol (DAG), hợp chất này vẫn nằm lại trên màng tế bào, và inositol-1,4,5-triphosphate (IP3) thì đi vào dịch bào tương. IP3 kích thích việc giải phóng Ca^{2+} từ lưới nội chất vào dịch bào tương, do đó gây ra sự dịch chuyển của PKC cytosolic chưa bị kích hoạt sang tế bào chất, nơi mà nó được kích hoạt bởi DAG (Heyman và cs., 1987; Alberts, 1994). DAG có vai trò trung tâm trong PKC điều tiết sự phát triển của tế bào và cho thấy rằng nồng độ của nó tăng lên trong quá trình tăng sinh của tế bào (Warne và cs., 1995). AG không phân cực là chất ức chế PKC. Trong môi trường tế bào ở thận chó, PKC bị ức chế bởi các AG không phân cực. 1-O-dodexyl-glycerol làm giảm hoạt tính của PKC trong kích

thích tế bào và ngăn chặn sự kích hoạt PKC bởi ete phorbol. Thêm vào đó, AG cũng có tác động tới sự phát triển tế bào và được tích lũy trong tế bào thận chó (Warne và cs., 1995).

Đặc tính ức chế của AG tinh khiết được thử nghiệm trên PKC tinh khiết với 1-hexadexyl- và 1-O-octadexyl glycerit và với hỗn hợp AG tự nhiên, gồm 1-O-alkyl mạch C-22 và C-24 (Warne và cs., 1995). Điểm đáng chú ý là đồng phân axyl của rượu chimyl, ở đây là 1-monopalmytoil-glycerol, có hoạt tính ức chế PKC rất thấp, còn 1,2-O-hexadexyl-glycerol không gây ảnh hưởng tới hoạt tính của PKC (Mc Neely và cs., 1989). Các kết quả này chỉ ra rằng chỉ có dạng ete có tính quyết định ức chế PKC, không phụ thuộc vào 1-O-alkyl nằm ở vị trí sn-1 hay sn-3 trong glycerol. Liên quan đến các đồng phân của DAG, 1-O-alkyl-2-axetyl-sn-glycerol, do có khả năng ức chế PKC nên đã có giả định thú vị về hoạt tính kháng ung thư của AG, không chỉ thông qua việc ức chế trực tiếp PKC mà còn thông qua sự có mặt của AG trong plazmanil-PL trong màng tế bào, sau đó cho các đồng phân DAG chịu tác động của các phospholipasa. Sự có mặt của AG không phân cực plazmanil-PL, tiền thân của chất ức chế PKC, là 1-O-alkyl-2-axetyl-glycerol được tìm thấy trong tế bào nội mô ở động mạch chủ của lợn (Marigny và cs., 2002). Từ đó có thể rút ra kết luận rằng tính chất của AG có thể là hệ quả của sự ức chế một số PKC-isoform trong tế bào u, nhờ vào các PKC khác nhau có trong quá trình di căn khối u. Thực tế, trong một nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng sự tăng số lượng các đồng phân PKC góp phần ngăn chặn sự phát triển khối u trong tế bào nội mô thông qua quá trình ức chế hình thành mạch máu ở chuột (Yoshiji và cs., 1999). Trước đó Lewis đã nghiên cứu chứng minh AG phân lập từ dầu gan cá mập có vai trò quyết định đối với hoạt tính ngăn chặn quá trình hình thành mạch máu trong tế bào ở chuột (Pedrono và cs., 2004).

6. AG và hàng rào máu não

Hàng rào máu não (HEB) hoạt động như một bộ lọc có tính chọn lọc cao, thông qua đó các chất dinh dưỡng từ hệ tuần hoàn vào não và ngược lại, loại bỏ các chất thải sinh ra từ hoạt động của tế bào thần kinh. Tuy nhiên sự có mặt của hàng rào này cũng gây khó khăn đối với việc điều trị các bệnh thuộc hệ thần kinh trung ương (CNS) do nó cản trở việc đưa thuốc tới đích cần điều trị.

Tính thẩm khác nhau của HEB khi sử dụng và không sử dụng 200mM 1-O-pentyl-glycerol đã được nghiên cứu trên chuột không có khối u và chuột mang u thần kinh đệm C6. Thuốc được sử dụng ở đây là metatrexat (MTX). Trong vai trò các chất đánh dấu AG - phát hiện gián tiếp HEB qua đánh dấu huỳnh quang. Các nghiên cứu chỉ ra rằng 1-O-pentylglycerol làm tăng MTX đưa vào mô khối u và khối u não (Erdlenbruch và cs., 2003a). Trong một nghiên cứu khác (Erdlenbruch và cs., 2003b) thí nghiệm trên chuột đực khỏe mạnh thể hiện hiệu lực và sự phụ thuộc khả năng vượt qua HEB vào các cấu trúc của AG không phân cực. Một số hợp chất có tiềm năng nhất ở đây là pentyl- và hexyl-glycerol. Hiệu lực của chúng được so sánh với khả năng phá vỡ HEB khi sử dụng mannitol cao huyết áp hay tiêm bradykinin qua động mạch cảnh. Các tác giả nhấn mạnh rằng tất cả các AG phân lập từ đối tượng tự nhiên đều làm tăng tính thẩm của metatrexat cao hơn 300 lần so với việc tiêm metatrexat qua động mạch, tuy

nhiên do sự biến đổi của AG, nó nhanh chóng hết hiệu lực và trở về trạng thái bình thường chỉ sau từ 5 tới 120 phút. Thử nghiệm tiêm động mạch nhánh các hợp chất pentyl- và hexyl-glycerol không cho thấy có độc tính nào. Qua đó có thể coi phương pháp tiêm AG qua động mạch là một cách mới để tăng hiệu lực đưa thuốc đến đích trung tâm thần kinh.

7. AG và hoạt tính kháng sinh và kháng khuẩn

Các este đơn giản của các axit béo với rượu đa nguyên tử được sử dụng rộng rãi làm tác nhân kháng khuẩn, được biết đến nhiều nhất trong số đó là monolaurin (Kabara, 1979; Kabara và cs., 1977). Tuy nhiên gần đây có những số liệu cho thấy dodecyl glycerol có tiềm năng hoạt tính cao hơn gấp nhiều lần nhờ khả năng chuyển hóa và ổn định hóa học cao. Các nhà khoa học cho rằng dodecyl glycerol có hoạt tính kháng khuẩn thông qua quá trình giải phóng và kích hoạt protease ức chế sự tổng hợp peptidoglycan ở màng tế bào vi khuẩn. Hoạt tính kháng nấm của dodecyl glycerol xuất hiện trong một số loài của *Candida* và *Cryptococcus* (Haynes và cs., 1994). Brissette và cộng sự (1986) đã nghiên cứu hiệu lực của este của dodecyl-glycerol trong ức chế sự phát triển *Streptococcus mutans* BHT mà không gây ly giải tế bào. *S. mutans* BHT kháng với penicillin và một số loại kháng sinh penicillin ức chế tế bào khác đồng thời có phản ứng với sự kích thích của lipid tổng hợp. Dodecyl glycerol ức chế cả glycerol trong lipid của *S. mutans* BHT ở nồng độ 10 và 20 µg/ml.

Haynes và cộng sự (1994) thử nghiệm các hoạt tính kháng khuẩn và kháng nấm của dodecyl glycerol lần lượt với nấm men *Candida* và *Cryptococcus*, một trong số các chi gây ra bệnh nấm truyền nhiễm ở bệnh nhân AIDS. Chi *Cryptococcus* bao gồm *Cryptococcus neoformans* (6 chủng), *Cryptococcus albidus* (1 chủng) và *Cryptococcus laurentii* (1 chủng). Với chi *Candida* gồm có *Candida albicans* (1 chủng), *Candida tropicalis* (2 chủng), và *Candida parapsilosis* (2 chủng). Các tác giả chỉ ra rằng dodecyl glycerol ức chế sự phát triển của nấm *Candida* và *Cryptococcus*, hiệu lực của nó có tính phối hợp với amphotericin B, khi đó dodecyl glycerol làm giảm nồng độ ức chế tối thiểu của amphotericin B xuống 80 lần.

IV. KẾT LUẬN

AG là lớp hợp chất thiên nhiên tồn tại trong sinh vật biển, đặc biệt các sinh vật sống dưới biển sâu như cá mập, cá nhám, mực. Với cấu trúc hóa học đặc thù, nên chúng có phổ ứng dụng hoạt tính sinh học rộng và rất đặc hiệu đối với hệ miễn dịch, điều trị bệnh ung thư, kháng sinh, kháng khuẩn...

Đây là một đối tượng hoạt chất thiên nhiên có rất nhiều tiềm năng mà cho đến nay, các kết quả về hóa học và hoạt tính sinh học của lớp chất AG này còn rất hạn chế và cần được chúng ta quan tâm nghiên cứu trong thời gian tới.

Lời cảm ơn : Công trình được thực hiện dưới sự tài trợ của Đề tài KHCH thuộc Chương trình CNSH nông nghiệp, thủy sản đến 2020 “Nghiên cứu quy trình sản xuất thực phẩm chức năng giàu hoạt chất alkyl glycerol este từ nội tạng động vật thủy sản”g; và Hợp tác VN-LB Nga 2010-2015.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Albert, D.H., C.E. Anderson. 1977. Ether-linked glycerolipids in human-brain tumors. *Lipids* 12, 188–192.
2. Alberts, B., D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J.D. Watson. 1994. Cell signaling. In: B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J.D. Watson, (Eds.). *Molecular Biology of the Cell.*, 3rd ed. Garland Publishing, New York, 721–785.
3. Bakes, M.J., P.D. Nichols. 1995. Lipid, fatty acid and squalene composition of liver oil from six species of deep-sea sharks collected in southern Australian waters. *Comp. Biochem. Physiol. B* 110: 267–275.
4. Benveniste, J., B.B. Vargaftig. 1983. Platelet-activating factor: an ether lipid with biological activity. In: Mangold, H.K., Paltauf, F. (Eds.). *Ether Lipids: Biochemical and Biomedical Aspects.* Academic Press, New York, 355–376.
5. Berdel, W.E., W.R. Bausert, H.U. Weltzien, M.L. Modotell, K.H. Widmann, P.G. Munder. 1980. The influence of alkyl-lysophospholipids and lysophospholipid activated macrophages on the development of metastasis of 3-Lewis lung carcinoma. *Eur. J. Cancer* 16: 1199–1204.
6. Brissette, J.L., A. Erlinda, E.A. Cabacungan, R.A. Pieringer. 1986. Studies on the Antibacterial Activity of Dodecylglycerol. Its limited metabolism and inhibition of glycerolipid and lipoteichoic acid biosynthesis in *Streptococcus Mutans BHT*. *J. Biol. Chem.* 261: 6338–6345.
7. Brites, P., H.R. Waterham, R.J.A. Wanders. 2004. Functions and biosynthesis of plasmalogens in health and disease. *Biochim. Biophys. Acta* 1636: 219–231.
8. Brohult, A., J. Brohult, S. Brohult, I. Joelsson. 1977. Effect of alkylglycerols on the frequency of injuries following radiation therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 56: 441-448.
9. Brohult, A., J. Holmberg. 1954. Alkylglycerols in the treatment of leucopenia caused by irradiation. *Nature* 174: 1102-1103.
10. Brohult, A. 1963. Alkylglycerols and their use in radiation treatment. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 24 (Suppl. 223): 1-99.
11. Chabot, M.C., D.G. Greene, J.K. Brockschmidt, R.L. Capizzi, R.L. Wykle. 1990. Etherlinked phosphoglyceride content of human leukemia cells. *Cancer Res.* 50: 7174–7178.
12. Cheminade, C., V. Gautier, A. Hichami, P. Allaume, D. Le Lannou, A.B. Legrand. 2002. 1-O-Alkylglycerols improve boar sperm motility and fertility. *Biol. Reprod.* 66: 421–428.
13. De Vet, E.C.J.M., Y.H.A. Hilkes, M.W. Fraaije, H. van den Bosch. 2000. Alkyldihydroxyacetone phosphate synthase. Presence and role of flavin adenine dinucleotide. *J. Biol. Chem.* 275: 6276–6283.
14. Dekker, L.V., P.J. Parker. 1994. Protein kinase C—a question of specificity. *Trends Biochem. Sci.* 19: 73–77.
15. Deniau, A.L., P. Mosset, F. Pedrono, R. Mitre, D. Le Bot, A.B. Legrand. 2010. Multiple beneficial health effects of natural alkylglycerols from shark liver oil. *Mar. Drugs* 8: 2175–2184.

16. Deprez, P.P., J.K. Volkman, S.R. Davenport. 1990. Squalene content and neutral lipid composition of livers from deep-sea sharks caught in Tasmanian Waters. *Aust. J. Mar. Fresh. Res.* 41: 375–387.
17. Edlund, T. 1954. Protective effect of d,1-alfa-octadecylglycerol ether in mice given total body x-irradiation. *Nature* 174: 1102.
18. Erdlenbruch, B., M. Alipour, G. Fricker, D.S. Miller, W. Kugler, H. Eibl, M. Lakomek. 2003a. Alkylglycerol opening of the blood-brain barrier to small and large fluorescence markers in normal and C6 glioma-bearing rats and isolated rat brain capillaries. *Brit. J. Pharmacol.* 140: 1201–1210.
19. Erdlenbruch, B., V. Jendrossek, H. Eibl, M. Lakomek. 2003b. Transient and controllable opening of the blood-brain barrier to cytostatic and antibiotic agents by alkylglycerols in rats. *Exp. Brain Res.* 135: 417–422.
20. Fukuda, A., W.E. Roudebush, S.S. Thatcher. 1994. Platelet-activating factor enhances the acrosome reaction, fertilization *in vitro* by subzonal sperm injection and resulting embryonic development in the rabbit. *Hum. Reprod.* 9: 94–99.
21. Hajimoradi, M., S. Daneshmandi, Z.M. Hassan. 2010. Effect of Shark Liver Oil on Nitric Oxyde Production and MTT Reduction by Peritoneal Macrophages from BALB/c mice. Available online: [http://www.mums.ac.ir/shares/research/sazagarf1/64-70\(41\).pdf](http://www.mums.ac.ir/shares/research/sazagarf1/64-70(41).pdf) (Accessed on 19 June 2010).
22. Hallgren, B., A. Niklasson, G. Stallberg, H. Thorin. 1974a. On the occurrence of 1-O-(2-methoxyalkyl)glycerols and 1-O-phytanylglycerol in marine animals. *Acta Chem. Scand. B* 28: 1035–1040.
23. Hallgren, B., A. Niklasson, G. Stallberg, H. Thorin. 1974b. On the occurrence of 1-Oalkylglycerols and 1-O-(2-methoxyalkyl)glycerols in human colostrum, human milk, cow's milk, sheep's milk, human red bone marrow, red cells, blood plasma and a uterine carcinoma. *Acta Chem. Scand. B* 28: 1029–1034.
24. Hartvigsen, K., A. Ravandi, R. Harkewicz, H. Kamido, K. Bukhave, G. Holmer, A. Kuksis. 2006. 1-O-Alkyl-2-(oxo)acyl-sn-glycerols from shark oil and human milk fat are potential precursors of PAF mimics and GHB. *Lipids* 41: 679–693.
25. Haynes, M.P., H.R. Buckley, M.L. Higgins, R.A. Pieringer, 1994. Synergism between the Antifungal Agents Amphotericin B and Alkyl Glycerol Ethers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38: 1523–1529.
26. Heymans, F., C. Da Silva, N. Marrec, J.J. Godfroid, M. Castagna. 1987. Alkyl analogs of diacylglycerols as activators of protein kinase C. *FEBS Lett.* 218: 35–40.
27. Hichami, A., V. Duroudier, V. Leblais, L. Vernhet, F. Le Goffic, E. Ninio, A. Legrand, 1997. Modulation of platelet-activating-factor production by incorporation of naturally occurring 1-O-alkylglycerols in phospholipids of human leukemic monocyte-like THP-1 cells. *Eur. J. Biochem.* 250: 242–248.
28. Hoffman, D.R., J. Hadju, F. Snyder. 1984. Cytotoxicity of PAF and related alkyl-phospholipid analogs in human leukaemia cells, polymorphonuclear neutrophils, and skin fibroblasts. *Blood* 63: 545–552.

29. Homma, S., I. Millman, N. Yamamoto. 1990. A serum factor for macrophage activation after *in vitro* dodecylglycerol treatment of mouse lymphocytes. *Immunol. Cell Biol.* 67: 137–142.
30. Iannitti, T., B. Palmieri. 2011. An update on the therapeutic role of alkylglycerols. *Mar. Drugs* 8: 2267–2300.
31. Jayasinghe, C., N. Gotoh, S. Wada. 2003. Variation in lipid classes and fatty acid composition of salmon shark (*Lamna ditropis*) liver with season and gender. *Comp. Biochem. Physiol. B* 134: 287–295.
32. Kabara, J.J. 1979. Fatty Acids and Derivatives as Antimicrobial Agents-A Review. In *The Pharmacological Effect of Lipids*; Kabara, J.J., Ed. The American Oil Chemists' Society: Champaign, IL, USA, 1–14.
33. Kabara, J.J., R. Vrable, M.S.F. Lie Ken Jie, 1977. Antimicrobial lipids: Natural and synthetic fatty acids and monoglycerides. *Lipids* 12: 753–759.
34. Kamido, H., H. Eguchi, H. Ikeda, T. Imaizumi, K. Yamana, K. Hartvigsen, A. Ravandi, A. Kuksis. 2002. Core aldehydes of alkyl glycerophosphocholines in atheroma induce platelet aggregation and inhibit endothelium-dependent arterial relaxation. *J. Lipid Res.* 43:158–166.
35. Kayama, M., Y. Tsuchiya, J.C. Nevenzel. 1971. Glyceryl ethers of some shark liver oils. *B. Jpn. Soc. Sci. Fish.* 37: 111–118.
36. Koga, Y., H. Morii. 2005. Recent advances in structural research on ether lipids from archaea including comparative and physiological aspects. *Biosci. Biotech. Biochem.* 69: 2019–2034.
37. Kraus, C.S., G. Gervasi, G. Fori, E. Baldi. 1994. Effect of platelet-activating factor on motility and acrosome reaction on human spermatozoa. *Hum. Reprod.* 9: 471–476.
38. Krotkiewski, M., M. Przybyszewska, P. Janik. 2003. Cytostatic and cytotoxic effects of alkylglycerols (Ecomer). *Med. Sci. Monit.* 9, 131–135.
39. Lin, H.J., Ho, F.C., Lee, C.L. 1978. Abnormal distribution of O-alkyl groups in the neutral glycerolipids from human hepatocellular carcinomas. *Cancer Res.* 38: 946–949.
40. Mackay, H.J., C.J. Twelves. 2003. Protein kinase C: a target for anticancer drugs? *Endocr-Relat. Cancer* 10: 389–396.
41. Magnusson, C.D., G.G. Haraldsson. 2011. Ether lipids. *Chem. Phys. Lipids* 164: 315-340.
42. Malins, D.C., A. Barone. 1970. Glyceryl ether metabolism. Regulation of buoyancy in dogfish *Squalus acanthias*. *Science* 167: 79–80.
43. Malins, D.C., J.C. Wekell, C.R. Houle, 1965. Composition of the diacyl glyceryl ethers and triglycerides of the flesh and liver of the dogfish (*Squalus acanthias*). *J. Lipid Res.* 6: 100–105.
44. Mangold, H., D.C. Malins. 1960. Fractionation of fats, oils, and waxes on thin layers of silicic acid. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 37: 383–385.
45. Marigny, K., F. Pedrono, C.A.E. Martin-Chouly, H. Youmine, B. Saiag, A.B. Legrand. 2002. Modulation of endothelial permeability by 1-O-alkylglycerols. *Acta Physiol. Scand.* 176: 263–268.
46. McNeely, T.B., G. Rosen, M.V. Londner, S.J. Turco. 1989. Inhibitory effects on protein kinase C activity by lipophosphoglycan fragments and

- glycosylphosphatidylinositol antigens of the protozoan parasite *Leishmania*. *Biochem. J.* 259: 601–604.
47. Merchant, T.E., P. Meneses, L.W. Gierke, W. Den Otter, T. Glonek. 1991. ³¹P magnetic resonance phospholipid profiles of neoplastic human breast tissues. *Brit. J. Cancer* 63: 693–698.
 48. Mitre, R., C. Cheminade, P. Allaume, P. Legrand, A.B. Legrand. 2004. Oral intake of shark liver oil modifies lipid composition and improves motility and velocity of boar sperm. *Theriogenology* 62: 1557–1566.
 49. Nishizuka, Y. 1984. The role of Protein kinase C in cell-surface signal transduction and tumor promotion. *Nature* 308: 693–698.
 50. Nishizuka, Y. 1986. Studies and perspectives of Protein kinase C. *Science*. 233: 305–312.
 51. Oh, S.Y., L.S. Jadhav. 1994. Effects of dietary alkylglycerols in lactating rats on immune responses in pups. *Pediatr. Res.* 36: 300–305.
 52. Osmond, D.G., P.J. Roylance, A.J. Webb, J.M. Yoffley. 1963. The action of batyl alcohol and selachyl alcohol on the bone marrow of the guinea pig. *Acta Haematol.* 29: 180–186.
 53. Paltauf, F. 1971. Metabolism of the enantiomeric 1-O-alkyl glycerol ethers in the rat intestinal mucosa in vivo; incorporation into 1-O-alkyl and 1-O-alk-1'-enyl glycerol lipids. *Biochim. Biophys. Acta* 239, 38–46.
 54. Paltauf, F., 1983. Biosynthesis of 1-O-(1-alkenyl) glycerolipids (plasmalogens). In: Mangold, H.K., Paltauf, F. (Eds.), *Ether Lipids: Biochemical and Biomedical Aspects*. Academic Press, New York, pp. 107–128.
 55. Pedrono, F., B. Martin, C. Leduc, J. Le Lan, B. Saiag, P. Legrand, J.P. Moulinoux, A.B. Legrand. 2007. Natural alkylglycerols restrain growth and metastasis of grafted tumors in mice. *Nutr. Cancer* 48: 64–69.
 56. Pedrono, F., C. Cheminade, A.B. Legrand. 2004a. Natural 1-O-alkylglycerols reduce platelet-activating factor-induced release of [³H]-serotonin in rabbit platelets. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 71: 19–23.
 57. Pethybridge, H., R. Daley, P. Virtue, P. Nichols. 2010. Lipid composition and partitioning of deepwater chondrichthyans: inferences of feeding ecology and distribution. *Mar. Biol.* 157: 1367–1384.
 58. Phleger C.F., P.D. Nichols P.D, P. Virtue. 1997. Lipids and buoyancy in southern ocean pteropods. *Lipids* 32: 1093-1100.
 59. Reichwald-Hacker, I. 1983. Substrate specificity of enzymes catalyzing the biosynthesis of ether lipids. In: Mangold, H.K., Paltauf, F. (Eds.), *Ether Lipids: Biochemical and Biomedical Aspects*. Academic Press, New York, pp. 129–140.
 60. Reynolds, S., H. Cederberg, S. Chakrabarty. 2000. Inhibitory effect of 1-O (2 methoxy) hexadecyl glycerol and phenylbutyrate on the malignant properties of human prostate cancer cells. *Clin. Exp. Metastas.* 18: 309–312.
 61. Roudebush, W.E., J.B. Massey, C.W. Elsner, D.B. Shapiro, D. Mitchell-Leef, H.I. Kort. 1999. The significance of platelet-activating factor and fertility in the male primate: a review. *J. Med. Primatol.* 2005 (34): 20–24.

62. Snyder, F. 1999. The ether lipid trail: a historical perspective. *Biochim. Biophys. Acta* 1436: 265–278.
63. Snyder, F., R. Wood. 1968. The occurrence and metabolism of alkyl and alk-1-enyl ethers of glycerol in transplantable rat and mouse tumors. *Cancer Res.* 28: 972–978.
64. Snyder, F., R. Wood. 1969. Alkyl and alk-1-enyl ethers of glycerol in lipids from normal and neoplastic human tissues. *Cancer Res.* 29: 251–257.
65. Sprott G.D. 1992. Structure of archaeobacterial membrane-lipids. *J. Bioenerget. Biomembran.* v.24, 555-566. DOI: 10.1007/BF00762348.
66. Tchórzewski, H., Banasik, M.; Głowacka, E.; Lewkowicz, P. 2002. Modification of innate immunity in humans by active components of shark liver oil. *Pol. Merkur. Lekarski* 13: 329–332.
67. Tsujimoto, M., y. Toyama. 1992. Ueber die unverseifbaren Bestandteile (hoheren Alkohole) der Haifishund Rochen-leberole. I. Chemische Umschau auf dem Gebiet der Fette, Oele, Wachse und Harze 29: 43-45.
68. Wang, H., S. Rajagopal, S. Reynolds, H. Cederberg, S. Chakrabarty. 1999. Differentiation promoting effect of 1-O (2 methoxy) hexadecyl glycerol in human colon cancer cells. *J. Cell. Physiol.* 178: 173–178.
69. Warne, T.R., F.G. Buchanan, M. Robinson. 1995. Growth-dependent accumulation of monoalkylglycerol in Madin-Darby canine kidney cells. Evidence for a role in the regulation of Protein kinase C. *J. Biol. Chem.* 270: 11147–11154.
70. Wetherbee, B.M., P.D. Nichols. 2000. Lipid composition of the liver oil of deep-sea sharks from the Chatham Rise, New Zealand. *Comp. Biochem. Physiol. B* 125: 511–521.
71. Wykle, R.L., B. Malone, F. Snyder. 1979. Acyl-Coa reductase specificity and synthesis of wax esters in mouse preputial gland tumors. *J. Lipid Res.* 20: 890–896.
72. Yoshiji, H., S. Kuriyama, D.K. Ways, D.K, J. Yoshii, Y. Miyamoto, M. Kawata, Y. Ikenaka, H. Tsujinoue, T. Nakatani, M. Shibuya, H. Fukui. 1999. Protein kinase C lies on the signaling pathway for vascular endothelial growth factor-mediated tumor development and angiogenesis. *Cancer Res.*, 59: 4413–4418.
73. Куликов, В.И., Г.И. Музя. 1997. Алкоксиглицеролипиды и фактор активации тромбоцитов: эволюция и функция в клетке. *Биохимия (Россия)*, 62(10), 1288-1294.