FUCOIDAN - POLYSACCHARIDE CHIẾT TỪ RONG NÂU, SẢN PHẨM CÓ HOẠT TÍNH SINH HỌC CAO, ỨNG DỤNG TRONG Y HỌC VÀ NUÔI TRỒNG THỦY SẢN

TRẦN ĐÌNH TOẠI, NGUYỄN VĂN NĂM

I. KHÁI QUÁT VỀ FUCOIDAN

Năm 1913, một loại polysaccharide khi mới đầu chiết được từ rong Nâu được gọi tên là Fucoidin [1], đây là một loại fucan. 40 năm sau, Fucoidin được đổi thành Fucoidan cho đúng với tên gọi của polysaccharide này (polysaccharide nomenclature). Do có hoạt tính sinh học cao, Fucoidan nhanh chóng thu hút được sự chú ý của các nhà khoa học. Từ cuối thế kỉ 20 cho tới nay, Fucoidan được nghiên cứu nhiều không chỉ ở những nước miền nhiệt đới có có lãnh hải cho rong Nâu phát triển, mà hầu như khắp nơi trên thế giới như: Argentina, Nhật, Triều Tiên, Trung Quốc, Brazil, Nga, Malaysia [2].

1. Phân bố của Fucoidan

Fucoidan có mặt trong thành tế bào của các loài rong Nâu chủ yếu thuộc Bộ (Order) Laminariales và Bộ Fucales của lớp (Class) Phaeophyceae [3] (bảng 1).

Bảng 1. Một số loài rong Nâu có hàm lượng Fucoidan cao

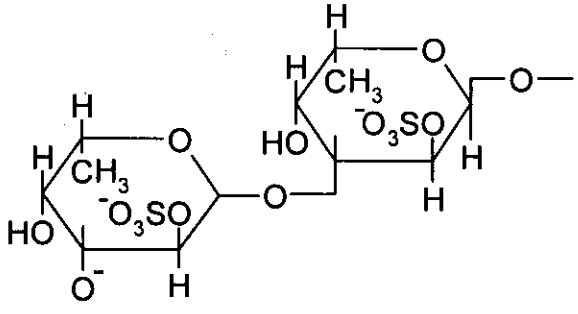
TT	Bộ	Loài
1	Order Ectocarpales	*Adenocystis utricularis*
2	Order Chordariales,	*Cladosiphon okamuranus* (Okinawamozuku)
3	Order Fucales,	*Ascophyllum nodosum*
		Fucus distichus L
		Fucus evanescens C.Ag.
		Fucus vesiculosus
		Hizikia fusiformis (Hijiki),
		Pelvetia wrightii.
		Pelvetia canaliculata (Dcne and Thur.).
		Sargassum fulvellum
		Sargassum stenophyllum
		Sargassum kjellmanianum
		Sargassum ringgoldianum
		Sargassum fusiforme.
		Sargassum siliquastrum.
		Sargassum thunbergii (Umitoranoo)
		Undaria pinnatifida (Wakame)

4	Order Laminariales,	*Kjellmaniella crassifolia.*
		Ecklonia kurome
		Chorda filum
		Laminaria japonica
		Laminaria cichorioides miyabe
		Laminaria saccharina (L.) Lam.
		Laminaria religiosa.
		Lessonia flavicans.
		Nemacystus decipiens (Itomozuku).

2. Thành phần và cấu trúc hoá học của Fucoidan

Fucoidan, là nguỗn dự trữ đường đơn chủ yếu như fucose, galactose, xylose và uronic a: sulfate của rong nâu. Thí dụ: fucoidan chiết từ *Ascophyllum nodosum* chứa các đường fuco xylose, galactose, vết mannose, glucuronic, mannuronic, guluronic acids, ngoài polysaccharide còn chứa lượng đáng kể sulfate. Nhóm sulphat tham gia trong cấu trúc c Fucoidan gắn vào vị trí C4 (tới 30% trong mắt xích fucose). Ester sulfate ở vị trí C-4 của fuc và galactose.Sulfated polysaccharide không độc đối với người, mà góp phần quan trọng tạo r hoạt tính sinh học của nó [4].

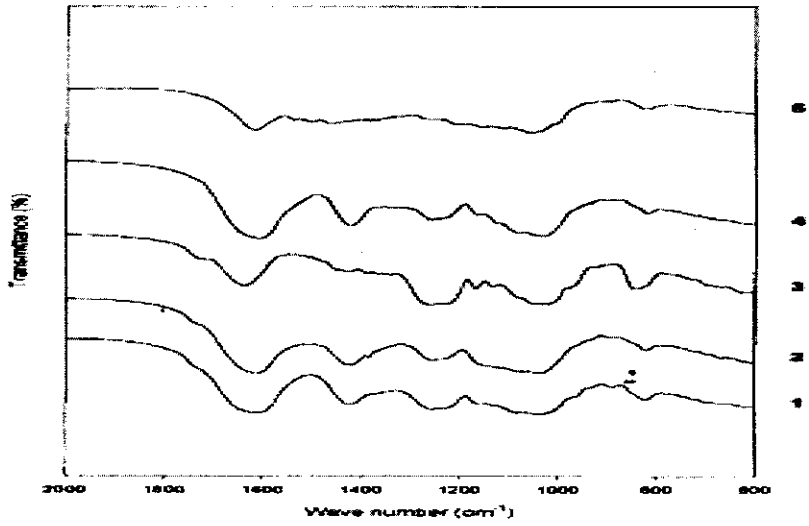
Cấu trúc của Fucoidan giống với cấu trúc của chondroitin sulfate, có mạch thẳng với đơn cấu trúc (1 → 6)-β-D-galactose và hoặc (1 → 2)-β-D-mannose, có phân nhánh tại vị trí (1 → và hoặc (1 → 4)-α-L-fucose, (1 → 4)-α-D-glucuronic acid, β-d-xylose đầu cuối và đôi khi → 4)-α-D-glucose. Các dạng cấu trúc điển hình với liên kết (1 → 3) của Fucoidan được trì bày trên hình 1.



Hình 1. Đơn vị cấu trúc của Fucoidan: liên kết (1 → 3) [5]

3. Tính chất hoá lí của Fucoidan

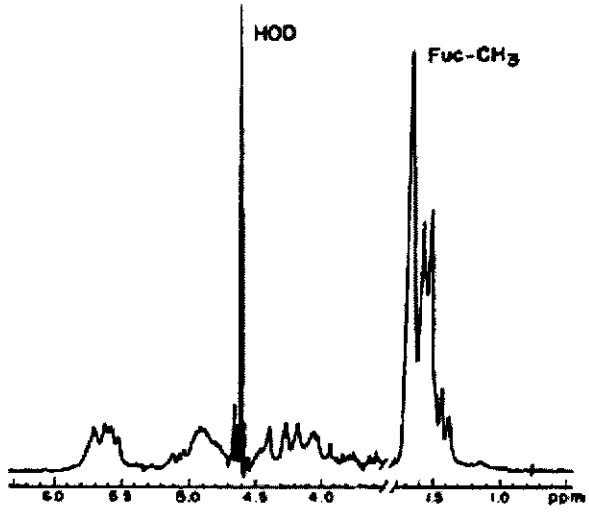
Nói chung, Fucoidan có trọng lượng phân tử không lớn. Trọng lượng phân tử phụ thu vào quá trình chiết tách với sự sử dụng các hoá chất khác nhau. Quá trình chiết tách với các nhân khác nhau cũng có thể gây nên hiệu ứng gẫy mạch polysaccharide. Do đó, từ một loài rc có thể thu được các phân đoạn với các trọng lượng phân tử khác nhau. Khi hạ độ axit của d chiết tới pH 2.0 để kết tủa Fucoidan từ *Hizikia fusiformis*, ngòai phân đoạn có trọng lượng ph tử 105 kDa còn thu được phân đoạn có trọng lượng phân tử 26 kDa [5].



Hình 2. Phổ hồng ngoại của các phân đoạn Fucoidan khác nhau từ rong Nâu *Fucus Vesiculosus* [6]

Phổ hồng ngoại của phân đoạn polysaccharide chiết tách khác nhau từ *Fucus Vesiculosus* cho thấy hấp thụ của nhóm sulfate được đặc trưng ở một số tần số như 820 cm^{-1}, 844 cm^{-1} (tại C-4 của fucose), 1225 - 1255 cm^{-1}, 1425 cm - 1,1730 cm^{-1} (hình 2). Phổ 1H NMR của fucan cho thấy dải có cường độ mạnh ở 1,4 ppm là do 6-deoxisugar proton tạo nên, tương ứng với sugar trung tính chính trong fucan – fucose (hình 3) [6].

Fucoidan có độ nhớt không cao lắm. Độ nhớt không cao chính là do polysaccharide này chiết từ các loài rong nâu khác nhau thường có mạch không dài và trọng lượng phân tử không lớn. Fucoidan có tính chất hoá học đặc biệt, tính chất lưu biến khi nhiệt độ thay đổi.



Hình 3. Phổ 1H NMR của polysaccharide chiết từ *Fucus vesiculosus* (D_2O, 70°C) [6]

4. Hoạt tính sinh học của Fucoidan

Giống như Heparin sulphat, Fucoidan có hoạt tính sinh học rất cao, có nhiều tính chất sinh học khác nhau đáng quý như chống khối u, tăng cường miễn dịch chống kháng bổ thể, chống

oxy hoá, chống đông máu, chống tạo huyết khối, chống sự phát triển và bám dính tế bào l vậy Fucoidan có tác dụng bảo vệ tế bào chống nhiễm khuẩn. Đặc biệt là hoạt tính chống ung (anticancer) chống carcinoma.

- *Fucoidan hạn chế sự phát triển của tế bào ung thư*

Các nhà khoa học Nhật Bản của trường Đại học Mie, khi khảo sát tác dụng của 46 rong biển đối với ung thư (4 rong lục, 21 nâu và 21 đỏ) đã nhận thấy: Hoạt tính ngăn ngừa thư Ehrlich carcinoma thể hiện rất rõ nét đối với rong nâu: *Laminaria japonica* (57,6 *Scytosiphon lomentaria* (69,8%), *Lessonia nigrescens* (60,0%), *Sargassum ringgoldian* (46.5%), rong đỏ *Porphyra yezoensis* (53,2%), *Eucheuma gelatinae* (52,1%) và *Enteromor prolifera* (51,7%).

Tác dụng hạn chế sự phát triển của tế bào ung thư Sarcoma180 **còn được** các nhà khoa Nhật bản của trường Đại học Kitasato University **theo dõi thấy ở** fucoidan từ loài *Lamin religiosa* hoặc từ *Eisenia bicycli* , *Sargassum kjellmanianum* .

Kết quả nghiên cứu hiệu quả của fucoidan từ rong Mekabu (Nhật Bản) (*Und pinnatifida*) đối với chuột trắng mang tế bào ung thư P388 cho thấy: sự sống sót được kéo hơn đối với chuột được xử lí fucoidan 4 ngày trước khi cho mang tế bào ung thư so với ch không được xử lí fucoidan. Fucoidan tăng đáng kể hoạt tính diệt tế bào của NK và tăng lư IFN-γ do tế bào T sản xuất [9].Các nhà khoa học này cho rằng hoạt tính chống u liên quan sự tăng cường hệ miễn dịch của cơ thể, như là chất hoạt hoá hệ lưới nội mô (reticuloendotheli tăng cường khả năng tiêu diệt các thực thể lạ của đại thực bào (macrophage). Fucoidan tác đ như là tín hiệu thứ hai để hoạt hoá các đại thực bào. Fucoidan cũng có tác dụng phá huỷ các thực bào đã già cỗi.

Thí nghiệm trên động vật sử dụng fucoidan từ rong *Cladosiphon okamuranus* để hạn chế phát triển của tế bào ung thư **trong** chuột trắng cho thấy: sự phát triển của ung thư Sarcoma (S-180) bị hạn chế rất rõ từ 27,83% đến 33,97% bởi fucoidan này. Cơ chế của hiệu ứng chốn có thể liên quan đến tích chất chống ôxy hoá của polysaccharide này. Ngoài hoạt tính sinh nêu trên, Fucoidan còn có hoạt tính kháng khuẩn, kháng virus rất mạnh.

- *Tính chất kháng khuẩn, kháng virus của Fucoidan*

Vi khuẩn dạ dày đường ruột *Helicobacter pylori* rất nguy hiểm. Vi khuẩn này cũng là t để cho ung thư dạ dày phát triển. Vi khuẩn này lại có tính kháng thuốc rất mạnh. Vì vậy vấn tiêu diệt vi khuẩn dạ dày rất khó khăn. Người ta đã phát hiện ra rằng fucoidan từ một số l rong nâu như *Cladosiphon* hoặc từ *Adenocystis utricularis* (họ Adenocystaceae, Ectocarpales) có tính chất chống vi khuẩn này rất rõ rệt. Polysaccharide này còn có tính kh rất mạnh các virus herpes simplex 1 và 2, nhưng không độc với tế bào. Hiệu ứng chống nhi khuẩn của *Cladosiphon* fucoidan có tác dụng bảo vệ màng ruột trước nguy cơ nhiễm khuẩn giảm nguy cơ ung thư ruột [10].

Sulfate Fucoidan tách được từ rong Nâu *Fucus vesiculosus* nhờ sắc ký trên cột với Sephadex C25, sau đó với QAE-Sephadex A25, sau đó tiếp tục lọc gel với Sephadex G Sephadex G100, cuối cùng bằng HPLC với cột Shodex Ionpak S-804 có tính chất ức chế h tính enzim kích thích tạo HIV như vậy có tính chất chống HIV [11].

Fucoidan thu được từ rong Nâu *Undaria pinnatifida* (Mekabu) có tỉ lệ fucose và galact gần bằng 1,0:1,1 và độ thay thế sulphat là 0,72; trọng lượng phân tử 9.000. Fucoidan này có t chất kháng rất mạnh các herpes simplex virus loại 1 (HSV-1), 2 (HSV-2) và cytomegalovi người [12]. Hoạt tính chống virus của Fucoidan này được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Hoạt tính chống virus của Fucoidan từ *Undaria pinnatifida* (Mekabu) [12]

Virus	Cytotoxicity (CC50, mg/ml)	Antivirus activity (IC50, mg/ml)	
		a	b
HSV-1	> 2000	2,5	14
HSV-2	> 2000	2,6	5,1
HCMV	> 2000	1,5	16
Influenza A virus	> 2000	15	55
Poliovirus	> 2000	> 100	> 100
Coxsackie virus	> 2000	> 100	> 100

a: Mẫu được thêm vào môi trường sau khi nhiễm khuẩn 1giờ;

b: Mẫu được thêm vào môi trường ngay sau khi nhiễm khuẩn.

II. ỨNG DỤNG CỦA FUCOIDAN

Trên thế giới, việc nghiên cứu ứng dụng Fucoidan được bắt đầu mạnh mẽ từ những năm 80 của thế kỷ 20. Hiện nay, đã có nhiều công bố về việc khảo sát nguyên liệu, chiết tách Fucoidan cũng như tính chất của polysaccharide này, đặc biệt là hoạt tính sinh học của nó. Tới nay, Fucoidan đã có ứng dụng thực tế trong sản xuất thuốc chống phóng xạ, điều trị bệnh nhân ung thư.

1. Thuốc phòng chống ung thư trên cơ sở Fucoidan

Ngày nay, Fucoidan đã được sử dụng như là thuốc chống ung thư có hiệu quả. Ở Nhật Bản, người ta đã sản xuất viên nang Fucoidan oligosaccharide. Viên nang Fucoidan này có tác dụng như là chất ức chế di căn u mới sinh và chống nấm. Một viên nang gồm (mg): Fucoidan 25, lactose 50, starch 23, và magnesium stearate 2 [13].

Trên thị trường Châu Âu, đã xuất hiện MODIFILAN. Đây là sản phẩm của các nhà khoa học Nga sản xuất, do nhu cầu bức bách của việc khắc phục các hậu quả của tai nạn nhà máy điện nguyên tử Chernobyl để làm thuốc có tác dụng hạn chế ung thư.

Trong thành phần của MODIFILAN, Fucoidan là chính, chiết từ rong Nâu *Laminaria Japonica*, ngoài ra còn có Laminarin và Alginate và iod. Một lọ MODIFILAN chứa 500 mg Fucoidan cùng tá dược với giá bán 29 USD [14].

Ở nước ta, Fucoidan được bắt đầu nghiên cứu ở một số nơi như Viện Hải dương học Nha trang, Phân viện Vật liệu tại Nha Trang và Viện Hoá học của Viện Khoa học & Công nghệ Việt Nam. Hiện nay việc nghiên cứu chủ yếu tập trung vào việc khảo sát nguyên liệu cho chiết tách Fucoidan cũng như nghiên cứu một số tính chất của polysaccharide này. Việc nghiên cứu ứng dụng vào thực tế làm dược phẩm đã bắt đầu được triển khai nhưng chưa có sản phẩm lưu hành cũng như chưa có kết quả ứng dụng nào về vấn đề này được công bố.

Gần đây nhất đã xuất hiện những nghiên cứu sử dụng rong biển làm phương tiện phòng chống ung thư. Các nhà khoa học của Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam và các thầy thuốc dược khoa Y học cổ truyền Quân đội đã nghiên cứu tạo ra thuốc SALAMIN [15].

"SALAMIN" là bài thuốc sử dụng kết hợp sinh khối khô của hai loài rong biển Côn *(Ecklonia kurome oskamure)* và Hải tảo *(Sargassum pallidum* (Turn) C.Ag) để phòng chống u thư. Sản phẩm được đóng thành viên nang có trọng lượng 500 mg. SALAMIN có khả năng chế sự phát triển, nhân lên của tế bào ung thư Sarcom 180 trong thử nghiệm in vivo trên chu bạch và đã được tiến hành thử nghiệm trên 205 bệnh nhân tình nguyện tại bệnh viện K Hà Nội

Như vậy, SALAMIN chỉ sử dụng sinh khối khô của rong biển, chưa sử dụng trực tiếp hc chất chính có tác dụng phòng chống ung thư của rong biển.

Như đã trình bày ở trên, Fucoidan là một dược phẩm rất có giá trị. Nước ta có nhiều ngu rong biển dược phẩm quý giá có chứa Fucoidan [14]. Nhưng việc khai thác, sử dụ polysaccharide này chưa được triệt để, mới chỉ sử dụng trong tổng thể sinh khối của rong biể Để sử dụng triệt để và có hiệu quả hơn, chúng tôi tập trung vào nghiên cứu chiết tách và tí chất, đặc biệt chú ý tới hoạt tính sinh học của nó.

2. Tác dụng trừ bệnh đốm trắng cho tôm của Fucoidan

Chính vì có tính chất kháng virus rất mạnh, mà Fucoidan có hiệu quả rất rõ rệt trong t dụng trừ bệnh đốm trắng cho tôm. Tác dụng này đã được thử nghiệm tại Thái Lan. Các tác g Thái Lan cho thấy Fucoidan có tác dụng trừ bệnh đốm trắng cho tôm *Penaeus monodon* do vir đốm trắng White Spot Syndrome virus (WSSV) gây nên. Kết quả thí nghiệm của: Fucoidan t được đưa vào thức ăn cho hai loại tôm có trọng lượng 5 - 8 và 12 - 15 g trước và sau khi nhiễ bệnh. Sau 10 ngày bị nhiễm virus, tốc độ sống sót của 2 loại tôm trên là 46% và 93% [16].

Tại Nhật Bản, Fucoidan thô từ rong nâu "Okinawa-mozuku", *Cladosiphon okamurani* được sử dụng trừ bệnh đốm trắng cho tôm (kuruma shrimp) *Penaeus japonicus* Fucoidan tl được trộn vào thức ăn cho tôm với liều lượng 60 and 100 mg PPF/kg tôm/ngày. Tôm được cl ăn thức ăn này trong 15 ngày. Trong 4 ngày đầu, kết quả tác dụng của thức ăn pha trộn Fucoid thô chưa rõ rệt. Kết quả sống sót của tôm được kiểm tra sau 10 ngày. Tỉ lệ sống sót của tôm 77% ở nhóm được ăn thức ăn pha trộn 60 mg và là 76,2% ở nhóm được ăn thức ăn pha trộn 1(mg Fucoidan thô. Tỉ lệ này cao hơn nhiều so với nhóm đối chứng là 0% với $P < 0,01$ [17].

Thử nghiệm đối với tôm có kích thước khác nhau cho kết quả sống sót khác nhau khôi nhiều. Tôm có kích thước nhỏ (8,2 g) có tỉ lệ sống sót thấp hơn một chút so với tôm có kí thước lớn hơn (12,2 g). Nhưng trong cả hai trường hợp, hiệu quả sử dụng thức ăn pha trộ Fucoidan thô đều cao.

Với những vai trò của Fucoidan trong đời sống kinh tế quốc dân có tầm quan trọng và nghĩa lớn như vậy, thêm vào đó, nước ta nằm trong khu vực nhiệt đới nóng ẩm, có vùng bi rộng lớn, có nhiều khả năng cung cấp nguồn nguyên liệu rong biển cho sản xuất Fucoidan. V vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu chiết tách Fucoidan từ rong nâu và hiện nay đang trong gi đoạn hoàn thiện quy trình. Những kết quả của chúng tôi sẽ được công bố trong các bài báo sa này. Chúng tôi hy vọng rằng Fucoidan do chúng tôi chiết tách sẽ nhanh chóng được đưa vào ứn dụng thực tế một cách có hiệu quả.

III. KẾT LUẬN

Fucoidan là một polysaccharide được chiết xuất từ nhiều loài rong nâu là m polysaccharide có hoạt tính sinh học cao, đặc biệt hoạt tính chống ung thư, hoạt tính khán khuẩn, kháng virus rất mạnh, Fucoidan có những ứng dụng quan trọng như: sản xuất thuố phòng chống ung thư, thuốc có hiệu quả phòng trị bệnh đốm trắng cho tôm.

Nước ta nằm trong vùng khí hậu nhiệt đới, có vùng biển rộng là điều kiện thuận tiện ch

rong biển tự nhiên phát triển cũng như nuôi trồng rong. Cùng với tầm quan trọng và ý nghĩa của Fucoidan trong đời sống kinh tế quốc dân, chúng ta cần nhanh chóng nghiên cứu sản xuất đưa Fucoidan vào ứng dụng thực tế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Killing H. Zur biochemie der Meeralgen - Z. Physiol. Chem. **83** (1913) 171-197.
2. T. A. Kuznetsova, N. N. Besednova, A. N. Mamaev, A. P. Momot, N. M. Shevchenko, T. N. Zvyagintseva - Anticoagulant Activity of Fucoidan from Brown Algae *Fucus evanescens* of the Okhotsk Sea, Bulletin of Experimental Biology and Medicine **136** (5) (2003) 471-473.
3. Li Shou-ling, Zhao Jing, Zhang Hua-kun, Qu. Ai-qin - Study on the isolation and purification of the fucoidan-galactosan sulfate of *Laminaria japonica* root, Shandong Daxue Xuebao, Lixueban (China), Journal written in Chinese **39** (1) (2004) 107-108, 112.
4. Berteau Olivier, Mulloy Barbara - Sulfated fucans, fresh perspectives: structures, functions, and biological properties of sulfated fucans and an overview of enzymes active toward this class of polysaccharide, Glycobiology **13** (6) (2003) 29R-40R.
5. M. A. Ponce Nora Pujol, A. Carlos, B. Damonte Elsa, L. Flores Maria, A. Stortz Carlos - Fucoidans from the brown seaweed *Adenocystis utricularis*: extraction methods, antiviral activity and structural studies, Carbohydrate Research **338** (2) (2003) 153-165.
6. L. Chevolot, A. Foucault, F. Chaubet, N. Kervarec, C. Sinquin, A. M. Fisher, C. Boisson-Vidal - Further data on the structure of brown seaweed fucans: relationships with anticoagulant activity, Carbohydrate Research **319** (1-4) (1999) 154-165.
7. Maruyama Hiroko, Tamauchi Hidekazu, Hashimoto Minoru, Nakano Takahisa - Antitumor activity and immune response of Mekabu fucoidan extracted from Sporophyll of Undaria pinnatifida, In Vivo **17** (3) (2003) 245-249.
8. Shibata Hideyuki, Iimuro Masaki, et. al. - Preventive effects of *Cladosiphon* fucoidan against Helicobacter pylori infection in Mongolian gerbils, Cancer Prevention Division, National Cancer Center Research Institute, Chuo-ku, Tokyo, Japan, Helicobacter **8** (1) (2003) 59-65.
9. Beress Anne, Wassermann Otmar, et. al. - A new procedure for the isolation of anti-HIV compounds (polysaccharides and polyphenols) from the marine alga *Fucus vesiculosus,* Journal of Natural Products **56** (4) (1993) (Journal written in English. (Copyright 2004 ACS on SciFinder (R))).
10. Jung-Bum Lee, Kyoko Hayashi, Minoru Hashimoto, Takahisa Nakano, and Toshimitsu Hayashi - Novel Antiviral Fucoidan from Sporophyll of *Undaria pinnatifida* (Mekabu), Chem. Pharm. Bull. 52 (9) (2004) 1091-1094.
11. Sakai Takeshi, Nakanishi Yoshikuni, Kato Ikunoshin, Takesako Kazutada - Fucoidan oligosaccharides from brown algae for therapeutic use, Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 1995, p. 6.
12. Trần Đình Toại, Châu Văn Minh - Rong biển dược liệu Việt Nam, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội, 2005.
13. Châu Văn Minh - Báo cáo tổng kết Đề tài: Nghiên cứu khả năng khai thác và sử dụng nguồn dược liệu biển Việt Nam, Thuộc chương trình: Điều tra cơ bản và nghiên cứu ứng

dụng công nghệ biển Việt Nam, Mã số: KC.09.15. Bộ Khoa học và Công nghệ, 200 tr. 261.

14. Chotigeat Wilaiwan, Tongsupa Suprapa, Supamataya Kidchakan - Effect of Fucoidan Disease Resistance of Black Tiger Shrimp, Aquaculture **233** (1-4) (2004) 23-30.

15. Y. Takahashi, K. Uehara, et. al. - Efficacy of oral administration of fucoidan, a sulfat polysaccharide, in controlling white spot syndrome in kuruma shrimp in Japan. *In* Fleg TW (ed) Advances in shrimp biotechnology, National Center for Genetic Engineeri and Biotechnology, Bangkok, 1998.

SUMMARY

FUCOIDAN, THE POLYSACCHARIDE FROM THE BROWN ALGAE, A POTENT BIOACTIVE PRODUCT USED IN MEDICINE AND MARINE CULTIVATION

Fucoidan (fucan sulfate) is a fucose-containing sulfated polysaccharide from many speeci of brown algae (Phaeophyceae). These sulfated fucans and fucoidans have many pote biological activities. These fucans shown to contain a poly-α-(1 3)-fucopyranoside backbo with a high degree of branching, mainly of α-(1 2)-linked single units. Some fucopyrano residues are sulfated at O-4 (mainly) and O-2 positions.

The Fucoidan showed various biological activities like anticoagulant, antioxyda especially, anticancer, antivirus.

This fucoidan also showed potent antiviral activities against white spot syndrome vir (WSSV), that causes infection in shrimp *Penaeus monodon,* kuruma shrimp *Penaeus japonicu*

Thus, it is necessary to produce the fucoidan for use. Nowaday in our laboratory we car out the isolation the Fucoidan from several speecies of brown algae of order laminariales cla phaeophyceae.

Địa chỉ:

Trần Đình Toại,

Viện Hóa học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Nguyễn Văn Năm, Công ty Công nghệ Hoá sinh Việt Nam.

Nhận bài ngày 12 tháng 7 năm 20