

TÁCH CHIẾT, TINH SẠCH SƠ BỘ HOẠT CHẤT LOVASTATIN TỪ DỊCH LÊN MEN CỦA CHỦNG NẤM *MONASCUS PURPUREUS*

Trịnh Minh Việt^{1,2}, Nguyễn Thị Ngọc Lan^{1,3}, Đỗ Tuấn Mến^{2,4}

Nguyễn Thị Trung⁵, Nguyễn Nhật Linh⁵, Vũ Thanh Tùng⁵

và Đỗ Thị Tuyền⁵,✉

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Khoa Sinh hóa -Viện 69

³Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

⁴Trường Đại học Dược Hà Nội

⁵Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Lovastatin là một statin quan trọng có khả năng ức chế enzym HMG-CoA reductase, giúp giảm cholesterol máu. Nghiên cứu này tối ưu hóa quy trình nuôi cấy và tách chiết lovastatin từ nấm *Monascus purpureus* nhằm nâng cao hiệu suất sản xuất theo hướng sinh học. Kết quả cho thấy môi trường MEB (malt extract broth) thúc đẩy khả năng sinh tổng hợp lovastatin cao nhất (82,9 µg/mL), gấp 7,8 lần so với môi trường PDB. Lovastatin được chiết bằng ethyl acetate ở pH 3, xác định bằng sắc ký bản mỏng và sắc ký lỏng hiệu năng cao, sau đó tinh sạch sơ bộ bằng cột silica gel sử dụng hệ dung môi dichloromethan:ethyl acetate (7/3,v/v), thu được phân đoạn chứa 42,08 - 64,16% lovastatin. Kết quả này tạo nền tảng cho các nghiên cứu sâu hơn về tinh sạch và ứng dụng lovastatin trong y học.

Từ khóa: *Monascus purpureus*, lovastatin, tinh sạch, sắc ký.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, tình trạng bệnh nhân mắc các bệnh liên quan đến rối loạn mỡ máu, bệnh tim mạch đang ngày càng gia tăng và có xu hướng trẻ hóa qua từng năm.¹ Bởi vậy, các statin đang ngày càng được quan tâm, nghiên cứu do là nhóm thuốc chủ lực trong phác đồ điều trị rối loạn lipid máu.

Các statin mang cấu trúc tương đối phức tạp, thường được sản xuất bằng phương pháp lên men từ vi sinh vật tự nhiên hoặc bán tổng hợp dựa trên các xúc tác sinh học.² Thay vì tổng hợp hóa học đơn thuần với điều kiện khắc nghiệt, qua nhiều bước phản ứng, sử dụng và tạo ra nhiều hóa chất độc hại mà hiệu suất và

độ tinh khiết kém, các hoạt chất tự nhiên có khả năng định hướng sản phẩm tốt hơn, giảm các sản phẩm phụ liên quan và làm đơn giản hóa quá trình hình thành và tinh sạch hoạt chất.² Đây là một định hướng phát triển bền vững trong tương lai, đã và đang được áp dụng trong các quy trình sản xuất nguyên liệu statin cũng như các hoạt chất phức tạp khác trong quy mô công nghiệp.

Tuy nhiên, định hướng phát triển ngành công nghiệp xanh gặp phải một số bất lợi như khả năng mất mẫu qua các bước xử lý, tách chiết, tinh sạch sau lên men. Bởi vậy, việc nghiên cứu phương pháp nâng cao hiệu suất tinh sạch và độ thu hồi của các statin ở quá trình xử lý ở các bước tiếp theo là vô cùng cần thiết nhằm tăng hiệu suất kinh tế cho sản xuất nguyên liệu. Nghiên cứu của chúng tôi có mục tiêu: *Chọn lựa các môi trường nuôi cấy, tối ưu điều kiện tách chiết cũng như thiết lập phương*

Tác giả liên hệ: Đỗ Thị Tuyền

Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Email: dttuyen@ibt.ac.vn

Ngày nhận: 08/05/2025

Ngày được chấp nhận: 09/06/2025

pháp tinh sạch sơ bộ lovastatin từ dịch nuôi của chủng nấm *Monascus purpureus*.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Chủng nấm mốc *Monascus purpureus* được cung cấp từ phòng Công nghệ sinh học Enzym, Viện Sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Chủng được đăng ký trên ngân hàng Genbank với mã số: OR875340.1. Chủng *Monascus purpureus* được hoạt hóa trên đĩa thạch PDA chuẩn, nuôi lắc ở 30°C trong môi trường khoáng czapek bổ sung 0,1% ampicillin.

2. Phương pháp

Hóa chất và môi trường

Các hoá chất sử dụng trong thí nghiệm đều ở dạng tinh khiết, được mua từ các hãng hoá chất có uy tín: methanol (Xilong Scientific) độ tinh khiết $\geq 99,5\%$, ethyl acetate (Xilong Scientific) độ tinh khiết $\geq 99,5\%$, dichloromethane (Xilong Scientific) độ tinh khiết $\geq 99,5\%$, D-glucose (Bio basic Canada INC.) độ tinh khiết $\geq 99,5\%$, lovastatin chuẩn (Sigma) độ tinh khiết 99%.

Các môi trường nuôi cấy: Môi trường potato dextrose broth (PDB): 20% dịch chiết khoai tây, 2% dextrose. Môi trường potato dextrose agar (PDA): 20% dịch chiết khoai tây, 2% dextrose, 2% agar. Môi trường *Yeast extract Peptone Glucose medium* (YPG): 2% D-glucose, 0,5% cao nấm men, 1% peptone, Môi trường Malt Extract Broth (MEB): 2% cao malt, 0,1% peptone, 2% D-glucose. Môi trường Glucose Peptone (GP): 2% glucose, 1% peptone; Môi trường Yeast extract Malt extract (YM): 1% D-glucose, 0,3% cao malt, 0,3% cao nấm men, 0,5% peptone. Môi trường Vogel's medium (V): 0,25% sodium citrate, 0,25% ammonium sulfate, 1% D-glucose, 0,5% peptone, 0,5% cao nấm men.

Các kỹ thuật sử dụng

Hoạt hóa và nuôi cấy chủng nấm *Monascus sp*

Chủng *Monascus purpureus* được hoạt hóa trên môi trường thạch PDA, ở 28°C, 5 - 7 ngày. Bào tử dính được thu vào dung dịch chứa 0,05% Tween 80 và 0,9% NaCl làm dịch tiếp giống sao cho đạt 10^6 - 10^8 bào tử/ml, sau đó giống được nhân trên môi trường khoáng czapek trước khi tiếp vào các môi trường lên men khác nhau. Chủng được lên men ở 28 - 30°C, lắc với tốc độ 200rpm sau 14 ngày.

Khảo sát khả năng sinh lovastatin của *Monascus sp.* trong các loại môi trường nuôi cấy khác nhau

Chủng *Monascus purpureus* sau khi hoạt hóa trong môi trường PDA được nuôi vào các môi trường khác nhau: GYP, MEB, GP, YM, V và PDB nhằm lựa chọn môi trường thích hợp để chủng nấm *Monascus purpureus* sinh tổng hợp chất ức chế HMG-CoA reductase cao nhất.^{3,4} Nuôi lắc ở 30°C, 200 vòng/phút, trong 14 ngày, ly tâm 10000 vòng/phút trong 10 phút, ở 4°C. Dịch sau ly tâm hạ pH = 3 và được chiết trong ethyl acetat.

Phân tích khả năng tổng hợp lovastatin bằng sắc ký bản mỏng

Dịch nuôi cấy sau khi lọc qua giấy lọc được chỉnh pH về 3 bằng HCl 1N. Sau đó bổ sung ethyl acetate theo tỷ lệ 1/1 (v/v), lắc ở nhiệt độ phòng 1 - 2 giờ, thu pha trên có chứa lovastatin và cô quay để đuổi hết dung môi. Cặn sau cô quay được hòa tan trong 200µl methanol và kiểm tra trên bản mỏng (TLC) với hệ dung môi dichloromethane: ethyl acetat với tỷ lệ 70:30 (v/v). Các hợp chất được hiện màu bằng xông hơi iod.⁵

Phân tích khả năng tổng hợp lovastatin bằng sắc ký lỏng cao áp (HPLC)

Dịch nuôi cấy sau khi lọc qua giấy lọc, chỉnh pH về 3 bằng HCl 1N, tiến hành chiết lovastatin trong dịch lọc bằng ethyl acetat theo tỷ lệ 1:1

(v/v). Dịch chiết có chứa lovastatin sau khi cô quay sẽ được hòa tan trong 200 μ l hỗn hợp acetonitril: H_3PO_4 0,1% (60:40, v/v). Hỗn hợp sau đó được ly tâm 13.000 vòng/phút và sử dụng 5 μ l nổi để phân tích bằng HPLC với cột C18, pha động acetonitril: H_3PO_4 0,1% (60:40). Tín hiệu được ghi nhận bằng detector UV ở bước sóng 238nm và định lượng bằng sắc ký lỏng khối phổ.⁵

Xác định điều kiện tinh sạch

50 ml dịch chiết ethyl acetat đã cô đặc 10 lần được tinh sạch bằng cột sắc ký silica gel 60. Silica gel (25 gam) được hòa tan với methanol sao cho trương nở hoàn toàn và được nhồi vào cột kích thước 52 $\times$ 2cm và loại hết bọt khí. Để chọn lựa hệ dung môi phù hợp, dịch chiết chứa hoạt chất lovastatin được đưa lên cột và đẩy bằng 2 hệ dung môi: Hệ dung môi 1 là dichloromethan/ethyl acetat = 6,5/3,5 và hệ dung môi 2 là dichloromethan/ethyl acetat = 7/3. Tốc độ dòng đạt 25 ml/giờ. Thu 20 phân đoạn, mỗi phân đoạn 3 ml. Các phân đoạn sau

đó được xác định hàm lượng lovastatin bằng HPLC có sử dụng đường chuẩn lovastatin (Sigma).

Xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý bằng phần mềm MS Excel 2016. Các giá trị được biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$ ($\bar{X}$ là giá trị trung bình, SD là độ lệch chuẩn).

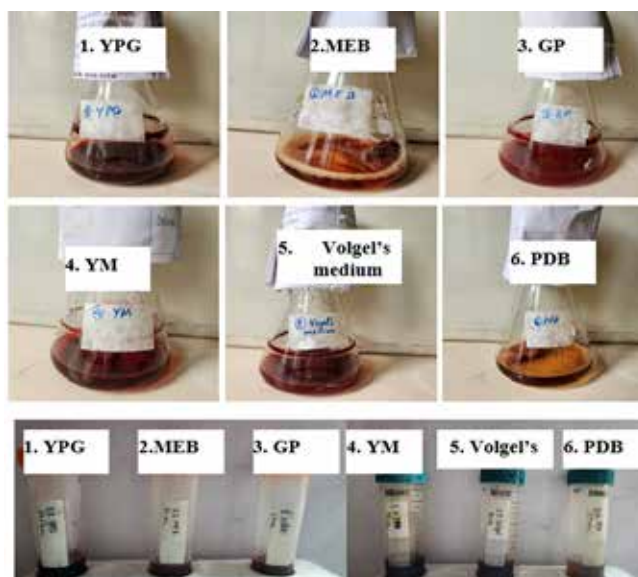
3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này không tiến hành các thí nghiệm liên quan đến con người hoặc dữ liệu cá nhân.

III. KẾT QUẢ

Đặc điểm sinh tổng hợp các hoạt chất lovastatin từ chủng *Monascus purpureus* trong các môi trường khác nhau

Chúng tôi khảo sát 6 môi trường khác nhau nhằm đánh giá khả năng sinh tổng hợp lovastatin từ chủng *Monascus purpureus*. Kết quả thu được như sau:



Hình 1. Kết quả lên men sau 14 ngày ở 28°C trong các môi trường khác nhau

Sau khi lên men 14 ngày, lọc lấy sinh khối sấy khô hoàn toàn, thu lại dịch nuôi cấy vào ống falcon 50ml.

Bảng 1. Khối lượng sinh khối thu được trong mỗi môi trường

Kí hiệu	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6
Tên môi trường	YPG	MEB	GP	YM	V	PDB
KL sinh khối (g)	0,24	0,26	0,24	0,16	0,24	0,19
V dịch lên men (mL)	14	13	14	16	15	14
M cặn (chiết bằng ethyl acetate) (mg)	5	3,8	3,5	3,3	3,8	3,4

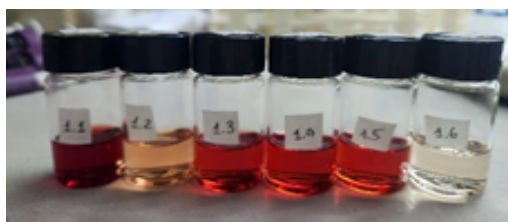
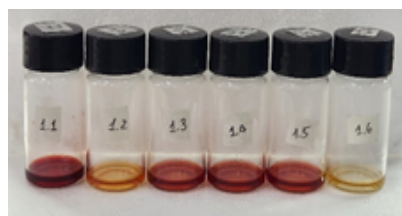
Chiết tách các hợp chất trong dịch các môi trường lên men *Monascus purpureus*

Sau khi lọc qua giấy lọc, dịch lên men được ly tâm 8000 vòng/phút x 10 phút, loại bỏ tế bào và các tạp chất. Chỉnh pH dịch lọc xuống 3,0 bằng HCl 1M và chiết với ethyl acetat với tỷ lệ

1:1 trong 2 giờ. Sau đó thu pha dung môi hữu cơ và cô cạn, thu cặn chiết và cân khối lượng cặn sau khi đã khô. Song song, làm tương tự với các môi trường trắng, bay hơi đến hết làm đối chứng cho mỗi môi trường nuôi cấy.

Bảng 2. Kết quả kiểm tra pH các dịch bằng giấy quỳ

	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6
Tên môi trường	YPG	MEB	GP	YM	V	PDB
pH dịch ly tâm	2 - 3 (đỏ)	4 - 5	5 - 6	6 - 7	6 - 7	8 (xanh)
pH Môi trường trắng	6 - 7	5 - 6	6 - 7	6 - 7	6 - 7	7

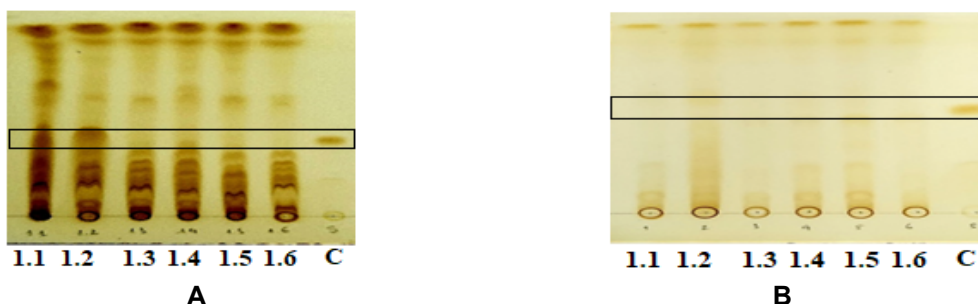
**A****B****Hình 2. Dịch chiết ethyl acetat từ môi trường lên men trước (A) và sau khi bay hơi (B).**

(Đây là dịch chiết thu được theo thứ tự từ môi trường 1 đến môi trường 6)

Định tính và định lượng lovastatin trong các môi trường nuôi cấy

Cặn sau khi làm khô được hòa tan vào trong methanol, cô đặc 10 lần. Dịch chiết methanol được kiểm tra trên TLC có sử dụng lovastatin (Sigma) làm chuẩn với hệ dung môi: dichloromethan:ethyl axetat = 7:3(v/v). Kết quả

cho thấy tất cả các mẫu đều xuất hiện một băng ngang chuẩn lovastatin với mức độ khác nhau trong đó mẫu 1.2, mẫu 1.3 và mẫu 1.5 xuất hiện vạch đậm nhất (Hình 3B), phù hợp với kết quả HPLC có hàm lượng lovastatin tương ứng đạt 82,9, 45,2 và 43,7 $\mu\text{g/mL}$.



Hình 3. Sắc ký đồ TLC của các mẫu dịch lên men (A) và môi trường trắng (B);
 Lần lượt từ 1.1-1.6 theo thứ tự là các môi trường nuôi cấy

Từ những số liệu thu được cho thấy môi trường MEB là môi trường phù hợp nhất cho khả năng sinh tổng hợp lovastatin từ chủng *Monascus purpureus*.

Bảng 3. Kết quả định lượng lovastatin trong các mẫu dịch lên men bằng HPLC

Mẫu	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6
Tên môi trường	YPG	MEB	GP	YM	V	PDB
Nồng độ (µg/mL)	38,2	82,9	45,2	15	43,7	10,6
m lovastatin (µg)	534,8	1077,7	632,8	240	655,5	148,4
Tỷ lệ lovas/cặn chiết	106,96	283,61	180,80	72,73	172,50	43,65

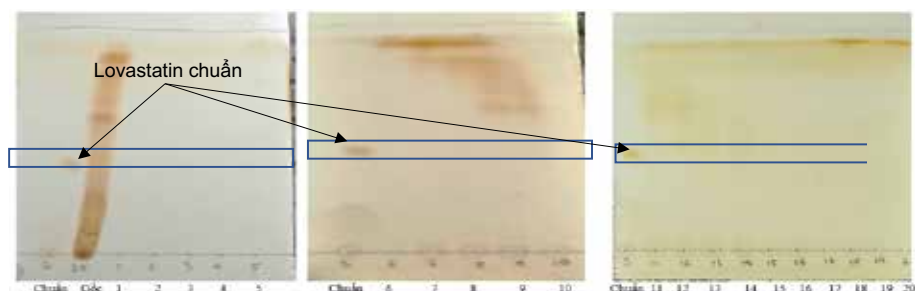
Bước đầu nghiên cứu tinh sạch sơ bộ lovastatin

Chủng *Monascus purpureus* được lên men trong môi trường MEB bao gồm các thành phần 2% cao malt, 0,1% peptone, 2% D-glucose trong 14 ngày. Chiết các hợp chất thứ cấp bằng ethyl acetat. Sau đó khảo sát khả năng tách, tinh sạch lovastatin với 2 hệ dung môi trên cột silicagel, tốc độ dòng 25 ml/phút. Thu 20 phân

đoạn, mỗi phân đoạn 3 ml. Các phân đoạn này được kiểm tra lại bằng TLC và xác định độ sạch bằng HPLC.

Hệ dung môi 1: dichloromethan/ethylacetate (65/35)

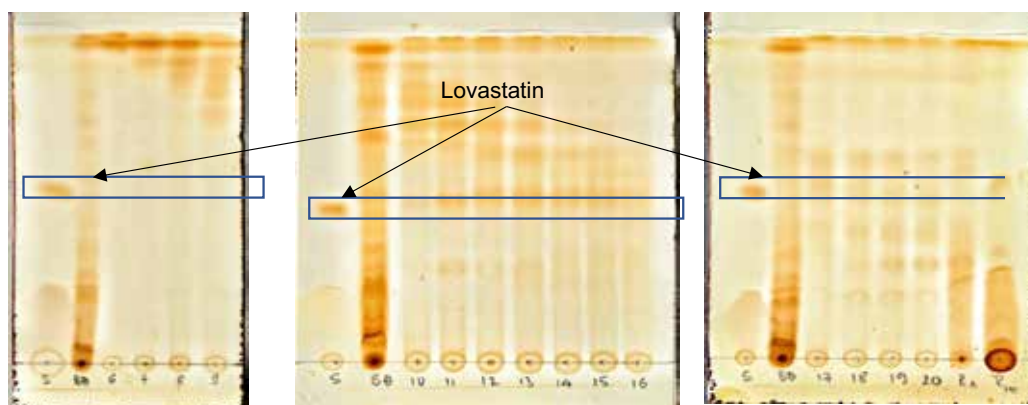
Kết quả: Rửa giải 20 phân đoạn không thu được lovastatin, statin ra ở phần dịch rửa giải bằng hệ dung môi và methanol.



Hình 4. Sắc ký đồ TLC của các phân đoạn lovastatin sau cột silica gel
 với hệ dung môi dichloromethan/ethyl acetat (65/35, v/v)

Hệ dung môi 2: dichloromethan/ethyl acetat (70/30, v/v)

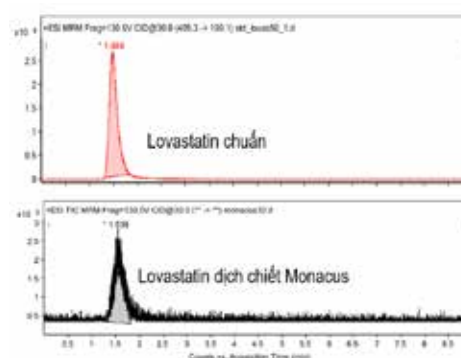
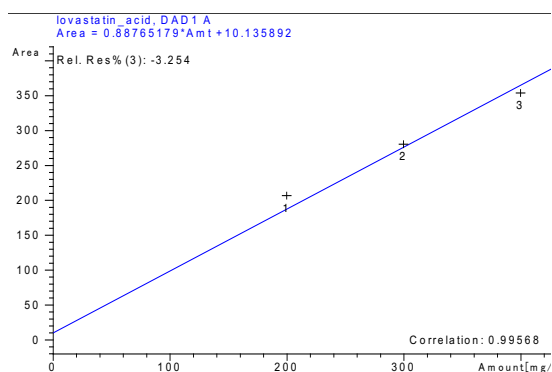
Kết quả: Đã rửa giải ra lovastatin chủ yếu ở phân đoạn 10-20 bằng hệ dung môi dichloromethan/ethyl acetat (70/30).



Hình 5. Sắc ký đồ TLC các phân đoạn lovastatin sau cột silica gel với hệ dichloromethan/ethyl acetat (70/30, v/v)

Có thể sử dụng hệ dung môi dichloromethan/ethyl acetat = 70/30 để tách chiết, tinh sạch lovastatin từ dịch nuôi cấy. Trên sắc ký đồ TLC,

các phân đoạn từ 10 đến 20 đều xuất hiện một băng đậm ngang với băng chuẩn lovastatin.



Hình 6. Đường chuẩn lovastatin và sắc ký đồ lovastatin chiết từ dịch lên men Monascus purpureus phân tích bằng HPLC

Kết quả kiểm tra các phân đoạn tinh sạch sơ bộ bằng HPLC cho thấy các phân đoạn thu được hàm lượng lovastatin đạt. Mẫu dịch chiết

chúng ban đầu lovastatin chiếm 24,18% so với tổng các chất chiết được từ dịch nuôi cấy.

Bảng 4. Hàm lượng lovastatin sau tinh sạch sơ bộ qua cột silica gel

Phân đoạn	Tỷ lệ % lovastatin sau tinh sạch sơ bộ
10	50,66
11	64,16
12	60,90
13	42,18
14	43,93
15	42,08
16	43,36
17	43,73
18	51,54
19	42,52
20	45,77
Mẫu ban đầu	24,18

*Ghi chú: Định lượng bằng HPLC

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm sinh tổng hợp các hoạt chất lovastatin từ chủng *Monascus purpureus* trong các môi trường có những khác biệt thể hiện qua màu sắc và độ pH của dịch lên men thu được. Từ Hình 1, có thể thấy YPG (MT1) cho dịch nuôi có màu đậm nhất; môi trường 3, 4, 5 cho môi trường đỏ sậm; trong khi PDB (MT6) và MEB (MT2) cho môi trường màu vàng cam. Sinh khối và thể tích dịch thu lại sau lên men dao động trong khoảng 0,16 đến 0,26 gam và 13 đến 16mL. Trong đó, môi trường MEB cho phép *Monascus* phát triển sinh khối tốt nhất và thu lại được ít dịch nhất; ngược lại, YM thu được sinh khối ít nhất nhưng lượng dịch lên men thu lại được cao nhất. Bảng 2 và Hình 2, môi trường ban đầu có xu hướng hơi acid đến trung tính. Tuy nhiên, đáng chú ý hơn cả, môi trường 1 (YPG) sau khi lên men *Monascus* bị

acid hóa mạnh (pH khoảng 2 - 3), trong khi môi trường 6 (PDB) lại bị kiềm hóa khiến giấy chỉ thị chuyển màu xanh. Chứng tỏ rằng, các thành phần sinh tổng hợp trong các môi trường này có sự khác biệt lớn. Màu sắc các dịch chiết với ethyl acetat cũng có sự khác biệt rất lớn (Hình 3). Tương tự như màu sắc của dịch lên men, MT1 vẫn cho màu đậm nhất, trong khi MT6 chỉ cho màu vàng nhạt. Khối lượng cặn thu được dao động trong khoảng 3,3 đến 5,0mg. Trong đó, môi trường 1.1 vẫn cho lượng cặn lớn nhất.

Kết quả định tính lovastatin trong các môi trường nuôi cấy thể hiện trong Hình 3, với R_f của chuẩn lovastatin là 0,36. Môi trường 1 và 2 nồng độ các chất thứ cấp sinh ra rất cao, với vết đậm và bị kéo vết. Môi trường 3, 4, 5, các băng vết tương đối giống nhau, trong đó, môi trường 4 cho vết ngang chuẩn tương đối rõ ràng. Môi trường 6 vết ngang chuẩn rất mờ, tuy nhiên, vết ở ngay dưới chuẩn rất rõ ràng. Để đảm bảo độ ổn định cho phân tích HPLC, chuẩn lovastatin được pha vào DMSO và chỉ thể hiện duy nhất một dạng lacton, trong khi trong dịch nuôi cấy lovastatin thường chủ yếu tồn tại ở dạng acid. Bởi vậy, vị trí băng vết có thể lệch so với chuẩn statin. Một điều đáng lưu tâm hơn nữa, các môi trường đều hiện các vạch ở giữa bản mỏng, trong đó, môi trường 1 và môi trường 2 có các vạch ở ngay trên chuẩn hiện rõ, môi trường 3 - 6 hiện rõ các vạch ở ngay dưới chuẩn.

Để kiểm chứng sự có mặt của lovastatin, chúng tôi tiến hành định lượng bằng HPLC. Từ Bảng 3 và Hình 4, có thể thấy, môi trường 2, tương ứng với MEB cho kết quả sinh tổng hợp lovastatin tốt nhất với nồng độ 82,9 µg/mL. Môi trường này giàu dinh dưỡng, thích hợp để kích thích sự sinh trưởng và phát triển của nấm *Monascus*, giúp nó sản xuất các hợp chất sinh học như monacolin K, pigment *Monascus* (màu đỏ, vàng, cam) và axit hữu cơ, phù hợp để sinh tổng hợp các hoạt chất thứ cấp hệ vòng phức

tạp như lovastatin.⁶ Xem xét tỷ lệ lovastatin thu được trên tổng lượng cặn chiết, ta thấy trong dịch chiết từ môi trường 1.2 thu được hàm lượng cao nhất đạt 283,61 mg/g, tiếp theo là môi trường 3 đạt 180,8 mg/g, như vậy chứng tỏ môi trường 2 sinh tổng hợp chọn lọc ưu tiên cho lovastatin nhất, hạn chế các hợp chất thứ cấp không mong muốn, là điều kiện thuận lợi để tách chiết, tinh sạch lovastatin từ dịch nuôi cấy qua cột silica gel.

Kết quả tinh sạch sơ bộ lovastatin trong dịch chiết của *Monascus purpureus*, có thể tồn tại cùng lúc nhiều hoạt chất có hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase như lovastatin, mevastatin, pravastatin và monacolin K, ngoài ra còn có các hợp chất thức cấp khác không có lợi cho sức khỏe con người.⁷ Vì vậy, tách chiết, tinh sạch lovastatin ra khỏi các thành phần tạp chất có trong môi trường nuôi cấy là việc làm hết sức quan trọng. Chúng tôi đã tiến hành khảo sát các hệ dung môi trên cột silica gel để tách riêng được phân đoạn chứa lovastatin. Nghiên cứu của Manzoni và cộng sự (1998) đã chỉ ra rằng năng suất thu hồi lovastatin bao gồm 83% lovastatin chiết được từ sợi nấm và chỉ 17% là dạng tự do trong dịch lên men.⁷ Trên sắc ký đồ TLC của hệ dung môi 2, các phân đoạn từ 10 đến 20 đều xuất hiện băng ngang với băng chuẩn lovastatin. Kết quả kiểm tra các phân đoạn tinh sạch sơ bộ bằng HPLC cho thấy các phân đoạn thu được lovastatin với hàm lượng đạt từ 42,18% - 64,16%. Mẫu dịch chiết chủng *Monascus purpureus* ban đầu chưa tinh sạch lovastatin chiếm 24,18% so với tổng các chất chiết được từ dịch nuôi cấy. Như vậy, chúng tôi bước đầu đã tinh sạch sơ bộ lovastatin từ dịch lên men của chủng *Monascus purpureus*. Tuy nhiên, độ tinh sạch thấp hơn so với chủng *Zhiropus* sp. (99%) mà chúng tôi thực hiện trong cùng điều kiện. Điều này có thể

giải thích do chủng *Monascus purpureus* có khả năng sinh tổng hợp rất nhiều hợp chất thứ cấp trong cùng điều kiện lên men, nên việc tinh sạch lovastatin cũng đòi hỏi các kỹ thuật khó khăn hơn. Sau khi tinh sạch, do chưa lacton hóa, lovastatin trong dung dịch tồn tại dưới hai dạng acid và lacton.⁸ Trong khi đó, chỉ có dạng lacton có thể kết tinh và sấy khô nên thường được chọn là sản phẩm cuối.^{8,9} Bởi vậy, trong các nghiên cứu tiếp theo, cần lacton hóa bằng dung môi toluen hoặc bằng 1% trifluoroacetic acid trước khi tinh sạch.^{10,11}

V. KẾT LUẬN

Trong 6 môi trường khảo sát, chúng tôi đã chọn lựa được môi trường MEB có khả năng sinh tổng hợp lovastatin cao nhất từ chủng *Monascus purpureus*. Môi trường MEB bao gồm: 2% cao malt, 0,1% peptone, 2% D-glucose, 30°C, 200 vòng/phút, thời gian 14 ngày. Hàm lượng hoạt chất lovastatin - chất ức chế HMG-CoA reductase trong môi trường MEB đạt (82,9 µg/mL) cao gấp 7,82 lần so với môi trường nuôi cấy cơ bản PDB (10,6 µg/mL).

Bước đầu tinh sạch sơ bộ được hoạt chất lovastatin sau khi qua cột sắc ký silica gel với hàm lượng 10 phân đoạn có chứa hoạt chất lovastatin cao. Các số liệu này là cơ sở khoa học ban đầu thiết lập được phương pháp tinh sạch lovastatin từ chủng nấm *Monascus purpureus*.

LỜI CẢM ƠN

Công trình có sự hỗ trợ kinh phí của đề tài cấp Viện Hàn lâm KH&CN Việt Nam "Sàng lọc, chiết xuất, tinh sạch và xác định cấu trúc của một số hợp chất thứ cấp định hướng ứng dụng trong điều trị bệnh mỡ máu từ chủng nấm phân lập ở Việt Nam", mã số: KHCBS.01/23-25, 2023-2025.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fiorentino R, Chiarelli F. Statins in children, an update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(2): 1366.
2. Tang X-L, Yu J-W, Geng Y-H, Wang J-R, Zheng R-C, Zheng Y-G. From Discovery to Mass Production: A Perspective on Bio-Manufacturing Exemplified by the Development of Statins. *Engineering*. 2023/05/01/2023; 24: 138-150. doi:https://doi.org/10.1016/j.eng.2022.04.030.
3. Immanuel S, Anusha P. Production of lovastatin by soil microfungi *Rhizopus oryzae*. *Acta Scientific Med Sci*. 2019; 3(1): 70-74.
4. Panda BP, Javed S, Ali M. Optimization of fermentation parameters for higher lovastatin production in red mold rice through co-culture of *Monascus purpureus* and *Monascus ruber*. *Food and Bioprocess Technology*. 2010; 3: 373-378.
5. Dhar R, Nigam K. Studies on process parameters for production of lovastatin. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. 2015; 5(51): 25.
6. Zhang S, Zeng X, Lin Q, Liu J. Analysis of secondary metabolite gene clusters and chitin biosynthesis pathways of *Monascus purpureus* with high production of pigment and citrinin based on whole-genome sequencing. *Plos one*. 2022; 17(6): e0263905.
7. Manzoni M, Rollini M, Bergomi S, Cavazzoni V. Production and purification of statins from *Aspergillus terreus* strains. *Biotechnology Techniques*. 1998/07/01 1998; 12(7): 529-532. doi:10.1023/A:1008851430560.
8. Lisec B, Radež I, Žilnik LFJS, technology p. *Solvent extraction of lovastatin from a fermentation broth*. 2012; 96: 187-193.
9. Xiong Z, Cao X, Wen Q, et al. An overview of the bioactivity of monacolin K/lovastatin. 2019;131:110585.
10. Immanuel S, Anusha PJASMS. *Production of lovastatin by soil microfungi Rhizopus oryzae*. 2019; 3(1): 70-74.
11. Upendra R, Pratima K, Amiri Z, Shwetha L, Ausim MJJMBT. *Screening and molecular characterization of natural fungal isolates producing lovastatin*. 2013; 5(2):25-30.

Summary

EXTRACTION AND PRELIMINARY PURIFICATION OF LOVASTATIN FROM THE FERMENTATION BROTH OF MONASCUS PURPUREUS STRAIN

As a HMG-CoA reductase inhibitor, lovastatin has an important role in lowering blood cholesterol levels. The purpose of this study was to optimize the cultivation and extraction conditions for lovastatin production from *Monascus purpureus* to improve the yield through a biological approach, as an alternative to a less environmentally friendly chemical synthesis. The results showed that malt extract broth (MEB) was the most effective medium, yielding the highest lovastatin production (82.9 µg/mL), which is 7.8 times higher than the potato dextrose broth (PDB). Lovastatin was extracted using ethyl acetate at pH 3, identified by thin-layer chromatography (TLC) and high-performance liquid chromatography (HPLC), and partially purified using silica gel column chromatography with a dichloromethane/ethyl acetate (7/3, v/v) solvent system. The resulting fractions contained 42.08 - 64.16% lovastatin. These findings provide a foundation for further studies on the purification and medical application of lovastatin.

Keywords: *Monascus purpureus*, lovastatin, purification, chromatography.