

ENZIM THIẾT KẾ CÓ KHẢ NĂNG TỰ BẢO VỆ HỨA HẸN NHIỀU ỨNG DỤNG TRONG Y HỌC

Các nhà hóa học thuộc đại học California tại Los Angeles (UCLA) và đại học Washington mới đây đã chế tạo thành công “enzim thiết kế” đánh dấu một bước tiến lớn trong ngành hóa học điện toán và kỹ thuật protein.

Các nhà hóa học thuộc đại học California tại Los Angeles (UCLA) và đại học Washington mới đây đã chế tạo thành công “enzim thiết kế” đánh dấu một bước tiến lớn trong ngành hóa học điện toán và kỹ thuật protein.

Dẫn đầu nhóm hóa học đại học UCLA là giáo sư Kendall Houk còn trưởng nhóm đại học Washington là nhà hóa sinh học David Baker. Nghiên cứu của hai nhóm phối hợp được đăng tải ngày 19/03 trên ấn bản trực tuyến của tờ Nature. Cơ quan dự án phòng thủ tiên tiến Hoa Kỳ (viết tắt là DARPA) đã hỗ trợ thực hiện nghiên cứu này.

Các enzym thiết kế sẽ được ứng dụng trong việc phòng chống những cuộc chiến tranh vi trùng, bằng cách ức chế các tác nhân sinh học gây bệnh. Theo ông Houk, chúng còn được ứng dụng để chế tạo thêm nhiều loại dược phẩm có công dụng cao. Houk cho biết: “Ý đồ hướng đến những phản ứng thường không được xúc tác trong tự nhiên dành cho các loại enzym mới cuối cùng đã có thể thực hiện được”. Mục tiêu của nghiên cứu là sử dụng các phương pháp điện toán để thiết kế vị trí sắp xếp của các nhóm hóa học trong phân tử protein; từ đó tạo cơ sở cho các phản ứng như mong muốn xảy ra.

Các nhà hóa học UCLA thiết kế những điểm linh động trên enzym nhân tạo mới. (Ảnh: Copyright of UC Regents)

Một nghiên cứu sinh chuyên ngành hóa học tại UCLA cùng cộng tác với nhóm của giáo sư Houk phát biểu: “Enzim là những chất xúc tác cực mạnh và chúng tôi muốn khai thác khả năng đó. Chúng tôi muốn tạo ra những loại enzym xúc tác cho những phản ứng mà enzym thường không làm được. Các enzym thường chỉ có thể xúc tác cho một số lượng có hạn các phản ứng so với những gì chúng ta có thể mong đợi từ các enzym mới”.

Trên tờ Nature, các nhà khoa học cho biết bằng cách phối hợp giữa hóa học, toán học và vật lý, họ cuối cùng đã chế tạo thành công các enzym thiết kế xúc tác cho một phản ứng có tên gọi phản ứng khử Kemp. Đây là một quá trình trao đổi hóa học không có trong tự nhiên trong đó nguyên tử hydro bị tách ra khỏi nguyên tử cacbon. Ở một bài viết trước đó được đăng tải vào ngày 07/03 trên tờ Science, các nhà hóa học tuyên bố đã thực hiện thành công một phản ứng hóa học có sử

dụng enzym thiết kế làm xúc tác cho phản ứng nghịch đảo bẻ gãy liên kết giữa hai nguyên tử cacbon. Phản ứng nghịch đảo là một quá trình thiết yếu đối với các sinh vật sống có liên quan đến quá trình xử lý và tổng hợp cacbonhidrat. Theo giáo sư Houk, phản ứng này cũng được sử dụng rộng rãi trong việc chế tạo các sản phẩm hóa học và trong ngành công nghiệp dược phẩm.

Giáo sư Houk đồng thời là tác giả chính của cả hai bài viết nói trên, cho biết: “Những báo cáo trước đây về enzym thiết kế không được thành công cho lắm, một số bài đã bị hủy bỏ. Điều đó cũng không có gì là bất ngờ khi chúng ta mới chỉ bỏ ra nhiều ngày, nhiều tuần để nghiên ngẫm những gì mà tự nhiên đã hoàn thiện qua hàng tỉ năm tiến hóa. Khả năng hoạt động của các enzym thiết kế mà chúng tôi tạo ra chỉ mới tăng lên ở mức độ khiêm tốn và cho đến nay chúng hầu như chưa thể cạnh tranh được với các enzym tự nhiên cùng loại”.

DeChancie nói: “Hy vọng với những tiến bộ đạt được trong công nghệ, chúng tôi có thể rút ngắn khoảng cách giữa enzym thiết kế và enzym tự nhiên”.

Theo Fernando Clemente – cựu học giả hậu tiến sĩ UCLA, đồng tác giả của bài viết trên tờ Science, “Đa số các nhà khoa học đã cho rằng hy vọng trên không thể thực hiện được, và chúng tôi cũng từng có chung suy nghĩ sau rất nhiều lần thất bại. Nhưng những tiến bộ trong thiết kế và sự tinh tế cuối cùng đã dẫn đến thành công”. Clemente hiện công tác tại Gaussian Inc., một công ty chế tạo phần mềm được sử dụng trong nghiên cứu của giáo sư Houk.

Quá trình thực hiện phản ứng nghịch đảo tại điểm linh động của một enzym là một thử thách quan trọng. Phản ứng này bao gồm ít nhất sáu lần biến đổi hóa học, đòi hỏi các nhà khoa học UCLA phải tính toán tất cả sáu bước hóa học trong trạng thái biến đổi tương ứng. Các cấu trúc sau đó được kết hợp với nhau theo một cách cho phép cả sáu bước cùng xảy ra.

Cả hai nghiên cứu đều được cơ quan DARPA, cơ quan tổ chức phát triển và nghiên cứu trung tâm Hoa Kỳ tài trợ cùng với sự hỗ trợ của Quỹ khoa học quốc gia. Các enzym tự nhiên là các phân tử protein tương đối lớn. Chúng có khả năng xúc tác cực mạnh các phản ứng duy trì sự sống. Chúng giữ vai trò trung tâm trong các phản ứng hóa học tham gia vào quá trình biến đổi thức ăn thành các chất dinh dưỡng thiết yếu cung cấp năng lượng cho cơ thể. Ngoài ra chúng còn có rất nhiều chức năng quan trọng khác.

Nhóm nghiên cứu của giáo sư Houk gồm có 30 nhà hóa học điện toán. Họ đã sử dụng các tính toán cơ lượng tử để tìm hiểu về các phản ứng hóa học thông qua các siêu máy tính. Cơ lượng tử học là lý thuyết cơ sở có thể dự đoán tất cả các hiện tượng hóa học.

Nhóm nghiên cứu của giáo sư Houk và Baker đã cộng tác với nhau trong vòng 3 năm. Bằng cách sử dụng thuật toán và các siêu máy tính, các nhà hóa học UCLA đã thiết kế những điểm linh động trên enzym – đây là khu vực mà các phản ứng hóa học xảy ra. Sau đó bản thiết kế được chuyển tới các đồng nghiệp của họ bên đại học Washington. Baker và nhóm của ông sau đó đã sử dụng các chương trình máy tính thiết kế trình tự của các amino axit cuộn lại với nhau để tạo nên điểm linh động giống như thiết kế của nhóm giáo sư Houk. Nhóm của ông Baker tiến hành phần việc chế tạo các enzym.

Nhóm nghiên cứu của giáo sư Houk đã sử dụng các phương pháp điện toán hiện đại dựa trên các định luật vật lý về cơ lượng tử để nghiên cứu chi tiết cơ chế của các phản ứng hóa học. Họ cũng tham gia vào chương trình Thiết kế protein do DARPA tài trợ với mục tiêu phát triển công nghệ hỗ trợ cho việc thiết kế và chế tạo những enzym nhân tạo. Các nhà hóa học UCLA đảm nhận nhiệm vụ thiết kế các điểm linh động trên enzym. Bằng cách khai thác nhiều kiểu kết hợp các nhóm hóa học với nhau, họ có thể xác định được những nhóm thích hợp nhất giúp quá trình trao đổi hóa học xảy ra dễ dàng. Sau đó họ sẽ xác định kiểu sắp xếp ba chiều chính xác của các nhóm hóa học này,

vốn là đặc điểm then chốt trong đặc trưng và hoạt động của enzym với độ chính xác nhỏ hơn 1/100 nanomet.

Theo giáo sư Houk, enzym là chất xúc tác xanh cơ bản hoạt động với môi trường xung quanh là nước.

Công nghệ này sẽ mang lại những ứng dụng vô giá trong mọi lĩnh vực của cuộc sống. Còn bao nhiêu lâu nữa thì những enzym thiết kế có những ứng dụng vượt trội mới thực sự ra đời? Theo DeChancie, "Chúng ta đã đến đích. Những bài viết kể trên đã chứng minh rằng công nghệ hiện tại của chúng ta đã đi đúng hướng".