

KHÁM PHÁ QUÁ TRÌNH TRƯỞNG THÀNH VÀ LÂY LAN CỦA VIRUS SỐT XUẤT HUYẾT

Các nhà sinh học thuộc Đại học Purdue đã xác định được tại sao virus sốt xuất huyết lại phải trải qua quá trình biến đổi cấu trúc để trưởng thành trong tế bào vật chủ, và những biến đổi này có ảnh hưởng quan trọng như thế nào đối với khả năng lây nhiễm

Các nhà sinh học thuộc Đại học Purdue đã xác định được tại sao virus sốt xuất huyết lại phải trải qua quá trình biến đổi cấu trúc để trưởng thành trong tế bào vật chủ, và những biến đổi này có ảnh hưởng quan trọng như thế nào đối với khả năng lây nhiễm của virus đến những tế bào vật chủ khác.

Phát hiện này bao hàm tất cả các loại virus thuộc họ flaviviruses có liên quan đến rất nhiều những căn bệnh nguy hiểm lây lan qua côn trùng như sốt xuất huyết, West Nile, sốt vàng da hay viêm não St. Louis. Bệnh sốt xuất huyết rất phổ biến tại Đông nam châu Á, Trung Mỹ và Nam Phi. Loại virus gây sốt xuất huyết lây lan qua loài muỗi gây ảnh hưởng đến 50 triệu người và khiến 24.000 người tử vong mỗi năm, chủ yếu là ở các khu vực nhiệt đới.

Các nhà nghiên cứu đã mô tả chi tiết những biến đổi thiết yếu xảy ra khi virus tập hợp các bộ phận của chúng và khi chúng di chuyển từ bên trong ra bên ngoài tế bào vật chủ trước khi phát tán gây hại đến các tế bào khác. Các bộ phận của virus được tiếp xúc với môi trường có độ axit tăng dần khi chúng thực hiện cơ chế xuất bào. Độ axit thay đổi này giữ một vai trò sống còn trong quá trình trưởng thành của virus. Michael Rossmann – giáo sư ngành Khoa học sinh học – cho biết: “Đây có lẽ là những hiểu biết cận kề nhất về quá trình trưởng thành của virus.”

Nghiên cứu được thực hiện với sự phối hợp của hai phòng thí nghiệm tại Purdue, một do giáo sư Rossmann điều hành và phòng thí nghiệm còn lại do Jue Chen – phó giáo sư chuyên ngành khoa học sinh học – điều hành. Tham gia vào nghiên cứu còn có I-Mei Yu – một nhà nghiên cứu hậu tiến sĩ cộng tác cùng Chen – và Long Li – một sinh viên theo học tiến sĩ cùng giáo sư Rossmann.

Kết quả được giải trình trên hai bài viết kế tiếp nhau phát hành thứ sáu ngày 28 tháng 03 năm 2008 trên tờ Science. Các tác giả của hai bài viết bao gồm Yu, Li, Rossmann, Chen và Richard J. Kuhn – giáo sư đồng thời là trưởng khoa Khoa học sinh học thuộc Đại học Purdue.

Giáo sư Rossmann cho biết trong khi con đường virus xâm nhập vào một tế bào vật chủ mới đã được nghiên cứu tương đối đầy đủ, thì con đường mà virus thoát ra ngoài tế bào vật chủ ban đầu vẫn chưa được tìm hiểu cận kề. Ông nói: “Hai bài viết kể trên muốn tập trung đến con đường này và so sánh sự khác biệt giữa hai con đường”.

Virus đã đi qua các ngăn bên trong tế bào được gọi là lưới nội chất và mạng lưới thể Golgi. Khi chưa trưởng thành, các bộ phận của virus không thể kết hợp với màng tế bào nên chúng không thể gây ảnh hưởng đến các tế bào vật chủ. Tuy nhiên theo Chen, khi đã trưởng thành virus có thể kết hợp với màng tế bào từ đó cho phép các bộ phận của virus lây lan sang các tế bào vật chủ khác.

Các hình ảnh trên mô tả virus sốt xuất huyết. Trên cùng bên trái là hình ảnh hiển vi điện tử nhiệt độ thấp, bên phải là các hình ảnh tái tạo quá trình trưởng thành của các bộ phận virus khi chúng di chuyển trong tế bào vật chủ. Các nhà sinh học thuộc Đại học Purdue đã xác định được tại sao virus lại phải trải qua quá trình biến đổi cấu trúc để trưởng thành trong tế bào vật chủ, và những biến đổi này có ảnh hưởng quan trọng như thế nào đối với khả năng lây nhiễm của virus đến những tế bào vật chủ khác. Các hình ảnh khác mô tả chi tiết cấu trúc của virus và các thành phần thiết yếu của hai loại protein được liên kết với nhau có tên tiền thân protein màng và protein vỏ. (Ảnh: Đại học Purdue)

Chen nói rằng: “Có rất nhiều màng trong mạng lưới thể Golgi nên những virus chưa trưởng thành đều bị những tấm màng này bao quanh. Thật ra, môi trường của đường xuất bào rất giống với môi trường mà virus gặp khi chúng xâm nhập rồi gây hại cho một tế bào vật chủ mới. Do đó, câu hỏi đặt ra là tại sao virus lại không kết hợp với màng tế bào khi thoát ra?”

Các nhà khoa học đã xác định vai trò chủ chốt của sự thay đổi nồng độ axit khi các virus trưởng thành di chuyển qua các khoang tế bào. Rossman cho biết: “Chúng ta đã biết đến hiện tượng biến đổi nồng độ axit, tuy nhiên ảnh hưởng của nó đến quá trình trưởng thành của virus vẫn chưa hề được khám phá cho đến khi có được những phát hiện này”.

Khi một bộ phận của virus trưởng thành dọc theo con đường của nó trong tế bào vật chủ, nó biến đổi cấu trúc protein bản thân ở lớp vỏ bên ngoài. Yu đã mô phỏng môi trường mạng lưới thể Golgi trong các ống nghiệm cho phép các nhà nghiên cứu tìm hiểu quá trình biến đổi cấu trúc của virus khi nồng độ axit tăng dần. Bề mặt mỗi phần của virus có chứa đến 180 bản sao thành phần tạo nên hai protein gắn kết với nhau có tên tiền thân protein màng và protein vỏ.

Tiền thân protein màng ngăn cản virus chưa trưởng thành kết hợp với màng tế bào bằng cách phủ lên điểm gắn kết trên protein màng. Trong quá trình trưởng thành, một loại enzyme có tên furin đã cắt đứt liên kết giữa hai protein, tiếp xúc với điểm gắn kết trên protein màng và cho phép virus kết hợp với màng tế bào.

Tuy nhiên Yu cũng thấy rằng tiền thân protein màng vẫn nằm im lìm cho đến khi virus đã sẵn sàng thoát ra khỏi tế bào vật chủ ban đầu. Các nhà nghiên cứu đã sử dụng một kỹ thuật có tên ảnh hiển

vi điện tử nhiệt độ thấp để có được cái nhìn chi tiết hơn về những gì diễn biến bên trong virus.

Chen cho biết: “Tiền thân protein màng vẫn được giữ lại trên bề mặt virus ngay cả khi enzym đã tách hai loại protein. Đây là một bước quan trọng vì virus mặc dù đã trưởng thành nhưng vẫn không thể kết hợp với màng tế bào cho đến khi nó thoát ra khỏi tế bào vật chủ của nó”. Các nhà khoa học cũng nhận thấy rằng môi trường cần phải có tính axit trước khi enzym tách rời hai protein. Họ cũng đã nghiên cứu cấu trúc để tìm hiểu cụ thể tại sao cần thiết phải có độ axit tăng dần.

Li đã sử dụng tế bào ruồi giấm để sản xuất một lượng lớn các protein gắn kết từ đó các nhà nghiên cứu có thể tìm hiểu bằng phương pháp tinh thể học tia X. Nhờ sử dụng phương pháp tinh thể học, các nhà nghiên cứu có thể hình ảnh hóa và nghiên cứu cấu trúc kết hợp của tiền thân protein màng và protein vỏ.

Rossman nói: “Hiểu biết sâu hơn về cấu trúc này cho phép chúng tôi biết được tại sao virus chưa trưởng thành lại không thể kết hợp được với màng tế bào. Về cơ bản, các nhà nghiên cứu muốn tìm ra những biện pháp để điều trị hoặc ngăn chặn ảnh hưởng của virus. Nhưng để làm được điều đó, trước tiên chúng ta phải biết được virus hoạt động như thế nào, trưởng thành và lây nhiễm ra sao”.

Để tạo ra phức hợp của hai loại protein, đầu tiên Li phải thay thế khu vực xuyên màng không hòa tan trên protein bằng đoạn hòa tan được – đây là một bước thiết yếu sử dụng tế bào ruồi giấm nhằm sản xuất protein. Ông cũng phải biến đổi protein bằng cách bỏ các điểm enzym furin thường bám vào, ngăn cản các protein không bị tách rời.

Tiền thân protein màng có chiều rộng khoảng 50 nanomet (nhỏ hơn 1 mét hàng tỉ lần), protein vỏ có chiều rộng khoảng 3 nanomet, gần bằng kích cỡ một nguyên tử. Một nanomet bằng kích cỡ của 10 nguyên tử hydro gắn với nhau.

Các nghiên cứu về sau sẽ tập trung vào quá trình biến đổi cấu trúc của virus ở mức độ chi tiết hơn.