

TÌM RA PHÂN TỬ ĐÍCH: Bước tiến đột phá trong điều trị virus HIV

Bằng việc sử dụng kỹ thuật hiển vi mới, hiện đại, các nhà khoa học thuộc Phòng thí nghiệm Sinh học phân tử và Đại học London (Vương quốc Anh) phối hợp với các nhà khoa học thuộc Đại học New South Wales (Australia) đã nghiên cứu và xác định được một phân tử giữ vai trò then chốt mà virus HIV sử dụng khi lây nhiễm vào tế bào cơ thể người. Phân tử phân lập có tên gọi là inositol hexakisphosphate (IP_6). Qua kết quả nghiên cứu được công bố mới đây¹, nhóm nghiên cứu cho rằng, các phân tử này bắt nguồn từ tế bào vật chủ. Virus HIV có thể chiếm đoạt chúng nhằm mục đích sử dụng làm lá chắn bảo vệ khỏi tác động của hệ thống miễn dịch, đồng thời giúp giải phóng các thành phần của nó vào tế bào cơ thể người khi xâm nhiễm. Đây là một bước tiến đột phá trong điều trị virus HIV.

HIV xâm nhập vào các tế bào, sử dụng bộ gen của người để tái tạo lại chính bộ gen của chúng nhằm tạo ra các virus mới. Để ẩn mình khỏi sự tìm kiếm của hệ thống miễn dịch hoạt động bên trong tế bào, virus HIV sử dụng một lớp vỏ protein gọi là vỏ capsid nhằm bảo vệ bộ gen của chúng khỏi bị phát hiện và tiêu diệt. Lớp vỏ capsid có đặc điểm phải đủ bền vững để virus tồn tại hàng giờ bên trong tế bào nhưng cũng đủ linh động để có thể mở ra một cách nhanh chóng khi virus cần giải phóng bộ gen của nó. Quá trình này được gọi là sự cởi bỏ lớp vỏ (uncoating). Vấn đề đặt ra là làm thế nào mà virus HIV làm được điều này? Đây là câu hỏi lớn chưa có câu trả lời trong việc nghiên cứu HIV.

Năm 2016, Mallery (Phòng thí nghiệm Sinh học phân tử, Vương quốc Anh) và các cộng sự đã có

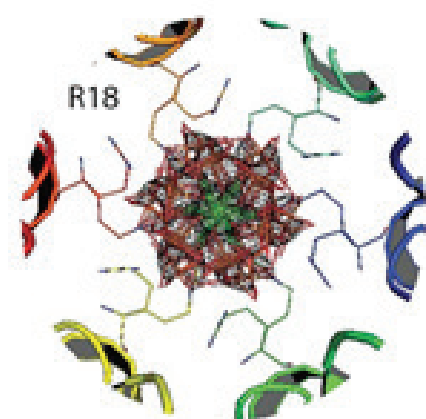
một phát hiện bất ngờ rằng, vỏ capsid của virus HIV tồn tại hàng trăm lỗ trên bề mặt. Mỗi lỗ chứa một vòng gồm 6 amino axit tích điện dương gây mất ổn định vỏ capsid và làm cho lớp vỏ bung ra. Các nhà nghiên cứu đã đặt ra câu hỏi: “Tại sao vỏ capsid của virus HIV lại chứa các lỗ tích điện dương?”. Để trả lời cho câu hỏi này, ngay sau phát hiện của Mallery và các cộng sự, nhiều nghiên cứu đã thí nghiệm trên lớp vỏ capsid của virus HIV. Tuy nhiên, trở ngại của các thí nghiệm là sự bất ổn của lớp vỏ capsid (chúng nhanh chóng sụp đổ sau khi virus HIV giải phóng bộ gen của nó). Đây là trở ngại vô cùng lớn đối với các nhà khoa học vì họ cần có sự ổn định lớp vỏ capsid của HIV để nghiên cứu.

Thông qua nghiên cứu của mình (được công bố mới đây tại: <https://elifesciences.org/articles/35335>), nhóm các nhà khoa học (Mallery và các cộng sự) đến từ Phòng thí nghiệm Sinh học

phân tử, Đại học London (Vương quốc Anh) và Đại học New South Wales (Australia) đã tiến hành các thí nghiệm ban đầu. Kết quả là đã xác định được một phân tử giữ vai trò then chốt mà virus HIV sử dụng khi lây nhiễm vào tế bào cơ thể người. Phân tử này có tên gọi là inositol hexakisphosphate (IP_6) tồn tại với số lượng lớn bên trong tế bào, có thể gắn kết với vỏ capsid HIV. Sau một số nghiên cứu phức tạp, cuối cùng nhóm nghiên cứu của Mallery đã sử dụng công nghệ nhiễu xạ tia X để chụp lại cấu trúc phức hợp của phân tử IP_6 và các amino axit ở lớp vỏ capsid. Kết quả cho thấy, 6 nhóm phosphate tích điện âm trong phân tử IP_6 tương ứng liên kết với 6 vùng tích điện dương trong lỗ trên bề mặt lớp vỏ capsid (xem hình trang 60). Nghiên cứu còn khẳng định, trong trường hợp không có IP_6 , lớp vỏ capsid của HIV trở nên không ổn định và nhanh chóng sụp đổ với thời gian bán hủy (thời gian mà số lượng

¹<https://elifesciences.org/articles/35335>

virus giảm còn 1/2 so với ban đầu) chỉ là 7 phút. Đáng chú ý, với việc bổ sung IP_6 nồng độ chỉ $1\mu M$ cũng đủ để ổn định vỏ capsid và tăng thời gian bán hủy của chúng lên tới trên 1 giờ. Khi tăng nồng độ IP_6 đến 10 và $100\mu M$, kết quả tương ứng cho thấy vỏ capsid có khả năng duy trì sự ổn định tới 5 và 10 giờ.



6 nhóm phosphate tích điện âm trong phân tử IP_6 tương ứng liên kết với 6 vùng tích điện dương trong lỗ trên bề mặt lớp vỏ capsid của virus HIV.

Bước tiếp theo, nhóm nghiên cứu của Mallery đã khảo sát sự tăng lên số lượng phân tử IP_6 liên kết với các lỗ trên vỏ capsid trong khi lớp vỏ này duy trì sự nguyên vẹn từ vài phút đến 10 tiếng. Sự duy trì nguyên vẹn này cho phép virus HIV sao chép bộ gen của mình, đồng thời được bảo vệ trong khi tạo ra các virus mới. Kết quả cho thấy, virus HIV đã chiếm lấy hơn 300 phân tử IP_6 liên kết với nó trong quá trình virus tái tạo. Kết quả nghiên cứu cũng đã chỉ ra lý do tại sao lớp vỏ capsid lại có thể sụp đổ dễ dàng như vậy. Nguyên nhân của vấn đề này là do sự vắng mặt của phân tử IP_6 . Nghiên cứu về vai trò của phân tử IP_6 trên lớp vỏ capsid là cơ sở để đưa ra

đề xuất cần bổ sung thêm các phân tử IP_6 để duy trì độ ổn định của lớp vỏ capsid nhằm mục đích thực hiện các thí nghiệm khác trên lớp vỏ capsid của virus HIV. Rõ ràng, nghiên cứu của Mallery và các cộng sự đã mở ra một con đường nghiên cứu hoàn toàn mới, tập trung vào việc hiểu cách thức hoạt động của lớp vỏ capsid của virus HIV.

Các nhà khoa học khi nghiên cứu về virus picornavirus² đã sử dụng các phân tử nhỏ được gọi là các “yếu tố liên kết túi” để ổn định lớp vỏ capsid trong quá trình xâm nhiễm tế bào và kích hoạt quá trình tháo vỏ khi đã vào bên trong tế bào. Các phân tử này liên kết với với nhau để ổn định lớp vỏ và khi tách rời các yếu tố này, lớp vỏ của chúng sẽ bung ra để giải phóng các mảnh ghép bên trong. Các nghiên cứu về các “yếu tố liên kết túi” này đã đem lại một hướng phát triển đột phá trong việc tìm ra thuốc chống picornavirus. Liên hệ với nghiên cứu về virus picornavirus, Mallery và các cộng sự đề xuất rằng, IP_6 cũng là “yếu tố liên kết túi” của virus HIV. Do vậy, nghiên cứu về vai trò của IP_6 là một hướng tiềm năng để tìm ra các phương pháp điều trị mới đối với virus HIV.

Kết quả nghiên cứu của Mallery và cộng sự còn cho thấy, khi các phân tử IP_6 liên kết với các lỗ trên lớp vỏ capsid (lớp bảo vệ hình thành nhằm tăng cường độ ổn định) còn cho phép các virus sản xuất và tích tụ DNA virus mới hình thành trong tế bào vật chủ tăng hơn 100 lần. Với loại virus nguy hiểm như HIV, sự gia tăng

này có thể nói là vô cùng nguy hiểm. Tuy nhiên, hiểu được vai trò và hiệu quả của phân tử IP_6 đối với quá trình lây nhiễm của virus, trong tương lai gần, các nhà khoa học có thể khai thác chính phân tử IP_6 như một mục tiêu mới cho các phương pháp điều trị kháng virus HIV. Bởi vì, nhờ có kết quả nghiên cứu của Mallery và các cộng sự, các nhà khoa học hoàn toàn có thể đưa ra các chiến lược “đánh lừa” virus để chúng giải phóng IP_6 sớm hơn. Việc này sẽ khiến virus HIV bị tan rã nhanh chóng trước khi kịp nhân lên bên trong tế bào vật chủ (con người). Ngoài ra, các nhà khoa học có thể tiến hành “khóa” các phân tử này lại khiến cho virus HIV không còn khả năng kiểm soát thời gian cho việc tháo bỏ lớp capsid.

Có thể nói, sau nhiều thập kỷ nghiên cứu về virus HIV, các nhà khoa học vẫn chưa tìm ra được đầy đủ cơ chế của virus HIV trong hoạt động lây nhiễm và phát triển bên trong tế bào cơ thể người. Nhưng giờ đây, với việc xác định được vai trò tiềm năng của phân tử IP_6 đối với sự ổn định lớp vỏ capsid của virus HIV mà Mallery và các cộng sự mới tìm ra, việc hiểu được cơ chế hoạt động đầy đủ của virus HIV sẽ trở thành hiện thực trong tương lai gần, mở ra hướng điều trị mới, hiệu quả đối với virus HIV.

Lê Thị Thu Hoàng, Đỗ Mạnh Cẩm
(Tổng hợp từ www.sciencealert.com và www.elifesciences.org)

²Một loài virus có thể gây ra các bệnh như liệt, viêm màng não, viêm gan và viêm bại liệt.