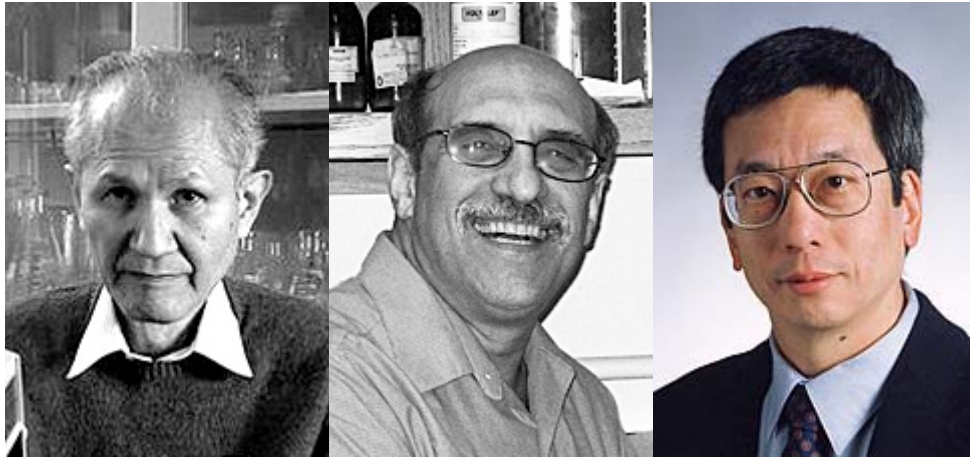


# Giải Nobel Hóa Học 2008

Nguyễn Trọng Cơ



Từ trái: Các ông **Osamu Shimomura, Martin Chalfie, Roger Y. Tsien** đồng thắng giải Nobel Hóa học 2008.

Năm nay giải Nobel Hóa học được phát cho ba khoa học gia đã có công khám phá và phát triển chất Protein có tính phát Huỳnh Quang Xanh Lục (the Green Fluorescent Protein, GFP). Ba ông được chia đều số tiền thưởng 10 triệu đồng Thụy Điển (Swedish Krona), tương đương với khoảng 1.4 triệu Mỹ kim. Người cao tuổi nhất là ông Osamu Shimomura, sinh năm 1928, quốc tịch Nhật, hiện làm việc tại Marine Biological Laboratory (MBL) và Boston University Medical School, MA, Mỹ quốc. Kế đến là ông Martin Chalfie, sinh năm 1947, quốc tịch Mỹ, giảng dạy tại Columbia University New York, NY, Hoa Kỳ, và trẻ nhất là ông Roger Y. Tsien, sinh năm 1952, cũng có quốc tịch Mỹ và làm việc tại một đại học Mỹ, University of California San Diego, CA.

## Công trình khảo cứu của ông Shimomura

Từ lâu ta đã biết rằng có nhiều loại sinh vật có tính phát quang tự nhiên như đom đóm (firefly), sứa biển (jellyfish), cá mực (squid),... Sự phát quang này không cần ở nhiệt độ cao như khi ta nung nóng (incandescence) hoặc đốt cháy, thường được gọi sự phát quang lạnh (luminescence). Có nhiều cách để tạo sự phát quang lạnh, như dùng phản ứng hóa học, năng lượng điện, năng lượng ánh sáng,... Đặc biệt, nếu sự phát quang lạnh sinh ra nhờ năng lượng ánh sáng từ ngoài chiếu vào thì được gọi là phát huỳnh quang (fluorescence). Sứa biển thuộc loại phát huỳnh quang, và ông Shimomura là người đã khảo sát tường tận loại sứa này, như sẽ kể ở phần sau.

Ông Shimomura sinh trưởng ở Nhật. Khởi đầu, ông làm việc tại đại học Nagoya, và đã rút được nhiều kinh nghiệm trong lúc khảo cứu về sự phát quang của các hải sản. Sau đó ông sang Hoa Kỳ làm việc với ông Frank Johnson tại đại học Princeton, New Jersey. Ở đây hai ông cùng nghiên cứu sự phát quang của loài sứa biển *Aequorea victoria* (1) tại bờ biển miền tây bắc Hoa Kỳ. Mục đích của hai ông là tìm xem nhóm chất hóa học nào nằm trong sứa biển đã có khả năng hấp thu ánh sáng và sau đó phát quang. Muốn thế, hai ông phải vô cùng kiên nhẫn. Thí dụ như để có vài milligram nhóm chất này hai ông đã phải bắt tới 10,000 con sứa và mất nhiều tháng để gạn lọc, tinh chế.

Năm 1962 hai ông công bố là đã cô lập được nhóm chất hoá học tạo huỳnh quang trong sứa biển. Đó là một dây protein, được đặt tên là *aequorin*, tỏa màu xanh lá cây nhạt dưới ánh sáng mặt trời, chuyển thành màu vàng dưới ánh sáng đèn điện, và tạo huỳnh quang xanh lục khi được chiếu bởi tia tử ngoại

(UV). Từ đây, tên Green Fluorescent Protein, GFP, ra đời. Tiếp tục tìm tòi sâu hơn, đến thập niên 1970s ông Shimomura cho thấy trong GFP, vốn gồm một chuỗi khoảng 238 amino acids, có một nhóm hóa chất nhỏ đặc biệt. Đó là nhóm gồm ba phân tử amino acids, gọi là *chromophore* (2), có khả năng hấp thu tia tử ngoại hay ánh sáng xanh rồi phát huỳnh quang xanh lục. Chính sự phát huỳnh quang mạnh mẽ của *chromophore* khi được đặt dưới những loại ánh sáng khác nhau đã làm dây protein toả nhiều màu như đã nói ở trên.

Phát kiến của ông Shimomura vô cùng quan trọng và có tính cách cơ bản vì trước hết GFP là một protein. Ai cũng biết protein hiện diện trong hầu hết mọi loại tế bào và phản ứng sinh hóa của động vật. Thứ đến, GFP phát huỳnh quang rất dễ dàng, không cần sự phụ giúp của những nhóm hóa chất khác. Ta biết rằng phần lớn bệnh tật phát sinh từ sự phát triển bất bình thường của các protein hay tế bào trong những cơ quan liên hệ. Nếu ta kiếm được cách tạo ra những GFP và gắn vào những protein gây bệnh, ta có thể theo dõi hoạt động của chúng nhờ tính phát huỳnh quang của GFP. Từ đó ta sẽ tìm ra cơ chế phát triển lệch lạc của protein và kiếm cách chữa trị. Nhóm của ông Martin Chalfie đã thành công trong việc này.

### Hoạt động của ông Chalfie

Mãi đến năm 1988 ông Chalfie mới biết đến GFP trong một hội nghị khoa học. Lúc này kỹ thuật về di truyền đã phát triển nên ông có ý định tìm xem nhóm DNA (gen) nào trong tế bào của loài sứa đã điều khiển sự sản xuất ra GFP. Sau đó sẽ kiếm cách gắn gen đó vào một DNA khác đang điều khiển sự sản xuất loại protein ta muốn theo dõi. GFP sẽ được tạo ra bên cạnh những protein này và toả huỳnh quang để chỉ đường. Như trên đã đề cập, có hàng chục ngàn loại protein trong cơ thể, giữ những vai trò khác nhau. Các protein này được cấu tạo bởi những amino acids và tạo thành những dây dài. Có chừng 20 loại amino acids, và đặc tính của protein phụ thuộc vào chiều dài dây, tính chất và thứ tự của các amino acids, cách thức protein cuộn lại (folding),... Mỗi protein được sản xuất từ nguyên liệu trong tế bào dưới sự điều khiển của một nhóm DNA (gen) riêng biệt. Tùy theo nhu cầu, gen có thể khởi động hoặc ngăn chặn sự sản xuất protein nhờ một bộ phận đóng mở, gọi là *promoter*.

Ông Chalfie liên lạc được với ông Douglas Prasher tại Woods Hole Oceanographic Institution ở Massachusetts, người cũng đang kiếm cách cô lập gen của GFP. Hai ông đồng ý cộng tác, và mấy năm sau thì ông Prasher thành công trước. Ông này gửi cho ông Chalfie mẫu gen đầu tiên của GFP. Trong thí nghiệm thứ nhất ông Chalfie nhờ một sinh viên cao học, cô Ghia Euskirchen, cấy gen này vào một loại vi trùng/vi khuẩn (bacterium) có cấu trúc tế bào đơn giản, tên là *E. Coli*. Mục đích là để xem loại vi trùng này có tự sản xuất được GFP không. Cô đã thành công. GFP đã được chế tạo, và loại vi trùng này đã phát quang xanh lục khi được chiếu bởi tia tử ngoại (UV).

Trong một thí nghiệm phức tạp hơn, nhóm của ông Chalfie kiếm cách cấy gen GFP vào DNA của một loại giun tròn, dài cỡ một milimét, tên là *C. elegans*. Đây là một sinh vật được các phòng thí nghiệm đặc biệt ưa chuộng. Tuy toàn thân chỉ cấu tạo bởi 959 tế bào, *C. elegans* vẫn có óc, có thể tăng trưởng, và sinh sản được. Ngoài ra một phần ba số gen của loài giun này liên hệ đến gen của con người. Gen của GFP được cấy vào đằng sau *promoter* của một gen liên hệ đến nhóm sáu tế bào thần kinh xúc giác (six touch receptor neurons) của giun. Toàn bộ được đưa vào quá trình sinh sản của giun để tạo trứng và sinh con. Thí nghiệm thành công tốt đẹp. Trong những giun con này GFP đã được tạo ra bên cạnh những *neurons*. Thật vậy, khi được đặt dưới chùm tia tử ngoại, cả nhóm *neurons* phát huỳnh quang xanh lục. Kết quả được công bố năm 1994, và nhóm của ông Chalfie đã mở đường cho việc theo dõi tiến trình hoạt động của tế bào bằng GFP.

Tuy nhiên có một câu hỏi được đưa ra. GFP có thể phát quang với màu sắc khác không? Lý do có câu hỏi này vì nếu ta muốn theo dõi nhiều loại protein cùng một lúc mà chỉ có một màu thì làm sao phân biệt được chúng. Ta hãy xem câu trả lời của nhóm khảo cứu Roger Y. Tsien.

### Sự đóng góp của ông Tsien

Nhóm khảo cứu của ông Tsien đi sâu hơn vào cơ cấu hóa học của nhóm *chromophore*. Như trên đã trình bày, nhóm này gồm ba phân tử amino acids ở vị trí 65-67 trong dây 238 amino acids của GFP. Họ thấy rằng *chromophore* được tạo ra do một phản ứng hóa học của ba phân tử amino acids với sự hiện diện của oxygen. Điều đặc biệt là trong phản ứng này không có sự trợ giúp nào của các protein bên ngoài. Sự kiện này khiến ông Tsien mạnh bạo kiểm cách tạo sự phát quang từ những nhóm amino acids khác trong dây GFP.

Kết quả là không những ông tạo được những *chromophores* phát huỳnh quang màu *cyan* (xanh lá cây nhạt), xanh da trời và vàng, mà còn làm tăng cường độ và thời gian phát quang. Ông có gặp khó khăn trong việc tạo màu đỏ. Nhưng cuối cùng nhờ công trình khảo cứu của hai người Nga, các ông Mikhail Matz và Sergei Lukyanov, ông đã làm phát quang được màu này sau khi cải tiến những dây protein tương tự như GFP. Từ đó nhóm của ông tiếp tục tạo được nhiều dây protein mới, có thể phát quang thêm nhiều màu sắc nữa. Điều quan trọng là ông Tsien đã tạo được những màu chính: đỏ, vàng, xanh lá cây nhạt và xanh da trời. Sự kết hợp của những màu chính này tạo ra vô số màu sắc khác nhau như ta thấy trên màn truyền hình màu hay trong máy điện toán.

Trong một thí nghiệm ngoạn mục tại đại học Harvard, những tế bào thần kinh trong óc của một con chuột được cấy những gen GFP tạo phát quang những lượng khác nhau của ba màu xanh lá cây nhạt (*cyan*), vàng và đỏ. Do sự kết hợp của ba màu này, những tế bào thần kinh phát huỳnh quang rực rỡ, muôn màu, giống như màu sắc của một cầu vồng (*rainbow*). Các khoa học gia thay chữ *rain* (mưa) thành chữ *brain* (óc) và gọi thí nghiệm này là *brainbow*.

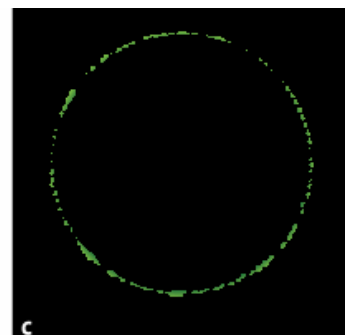
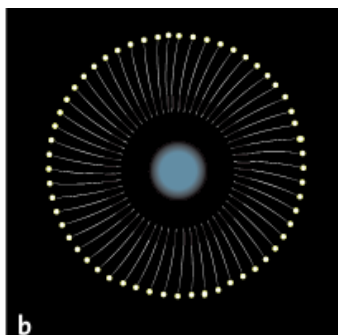
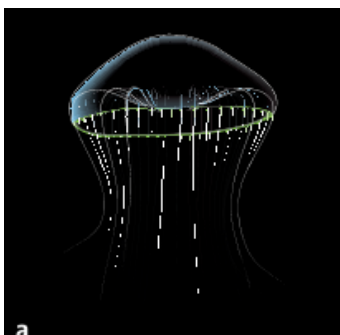
### Vai trò của GFP trong những lãnh vực khác nhau

Như trên đã đề cập, trong lãnh vực y học, nhờ GFP ta có thể theo dõi được hoạt động của các protein trong những bệnh nan y như ung thư, Alzheimer,... Khác với những phương pháp theo dõi đã có, nhờ phương pháp cấy gen, GFP sinh ra bám sát những protein gây bệnh. Qua sự phát quang, các khoa học gia có thể thấy hình ảnh sống động (*dynamic*) của các tế bào, tìm hiểu cơ chế sai lạc và kiểm cách sửa chữa.

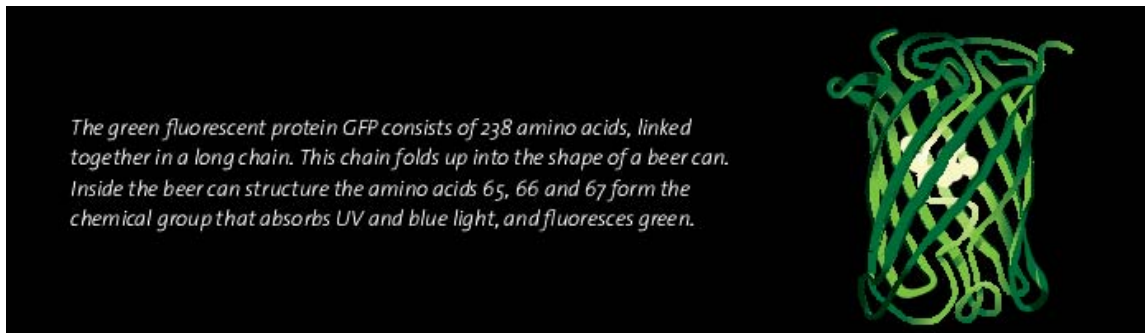
Trong ngành kỹ thuật sinh học người ta đã dùng GFP để tìm ra chất độc *Arsenic*, những kim loại nặng như *cadmium* hay kẽm (*zinc*), thuốc nổ TNT,... trong môi trường. Phương pháp truy tầm rất đơn giản vì trong thiên nhiên đã có sẵn một loại vi khuẩn đối kháng với các chất trên. Khi những chất này hiện diện ở đâu thì các vi khuẩn tụ tập đến đó. Ta chỉ việc cấy gen GFP vào các vi khuẩn này là ta biết được vị trí của các chất đó nhờ tính phát quang của GFP.

Ngoài ra, sự phát quang rực rỡ của GFP cũng được sử dụng trong kỹ nghệ làm đồ chơi và những sản phẩm tạo màu khác.

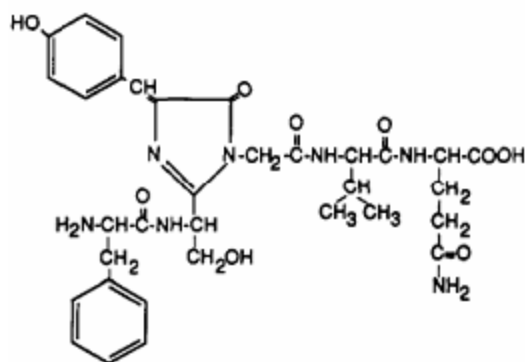
(1) *Sửa biến phát (huỳnh) quang ở viên tròn chung quanh*  
(Từ tài liệu của "The Royal Swedish Academy of Sciences")



2) Dây GFP và chromophore (nhóm ba amino acids)  
(Từ tài liệu của "The Royal Swedish Academy of Sciences")



\* Công thức hoá học của chromophore trong GFP:



**Tài liệu tham khảo**

- \* Stryer, Lubert, Biochemistry, W.H. Freeman and Company, 1996
- \* The Royal Swedish Academy of Sciences' publication

Những bài liên hệ:

- Giải Nobel Vật Lý 2007 và Kỹ Thuật Nano  
<http://www.vietnamreview.com/modules.php?name=News&file=article&sid=7144>
- Giải Nobel Sinh Lý / Y Học 2006 Và Ngành Sinh Học Phân Tử  
<http://www.vietnamreview.com/modules.php?name=News&file=article&sid=5113>
- Nhân giải Nobel Hóa học 2005, nhìn lại...  
<http://vietsciences.free.fr/timhieu/khoahoc/hoahoc/daicuonghoahuuco.htm>

Sherman Oaks, tháng 10, năm 2008  
Nguyễn Trọng Cơ