

VẬT LIỆU NANO KHÁNG KHUẨN MỚI DỰA TRÊN POLYMER CHỨA NHÓM ACRYLIC

TS SHOICHI SHIROTAKE

Đại học Tổng hợp Yokohama (Nhật Bản)

Bài báo giới thiệu vật liệu nano kháng khuẩn mới, dựa trên khả năng bám dính của nhóm acrylic trong cấu trúc nano polymer vào vi khuẩn kháng thuốc và gây ra sự tự phân hủy của vi khuẩn này, được nghiên cứu bởi nhóm các nhà khoa học thuộc Đại học Tổng hợp Yokohama (Nhật Bản). Công nghệ kháng khuẩn dựa trên hạt nano-polymer này sẽ dễ dàng tiêu diệt các vi khuẩn kháng thuốc.

Sự lan truyền các vi khuẩn kháng thuốc và lây nhiễm tích lũy trong cộng đồng

Các chất kháng sinh có đóng góp lớn vào việc điều trị các bệnh truyền nhiễm, nhưng cũng lại giúp các vi khuẩn sống sót sinh ra các cơ chế kháng thuốc khác nhau, làm tê liệt hàng loạt chất kháng sinh. Để chống lại, con người đã liên tục mở rộng cuộc chiến chống lại các vi khuẩn kháng thuốc bằng các loại kháng sinh mới. Kết quả là, vi khuẩn đã đột biến để trở thành loại kháng cùng lúc nhiều loại kháng sinh, dẫn đến xuất hiện các chủng vi khuẩn cực kỳ nguy hiểm, như chủng *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA) và chủng *Enterococci* kháng vancomycin (VRE) thường gặp. Gần đây, các loại vi khuẩn kháng đa thuốc mới mà hầu hết các chất kháng sinh không có hiệu quả đã xuất hiện ở Ấn Độ, Pakistan và từ đó lan sang châu Âu. Các chủng vi khuẩn kháng đa thuốc dạng này đã phát triển gen kháng thuốc được gọi là NDM-1 (New Delhi metallo-beta-lactamase-1) có thể phá hủy và làm mất tác dụng của hầu hết các chất kháng sinh. Tháng 8.2010, Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã khuyến cáo các quốc gia trên thế giới đưa ra các biện pháp để đối phó với vi khuẩn kháng đa thuốc.

Một trong những nguyên nhân làm xuất hiện vi khuẩn

kháng thuốc là tình trạng lạm dụng thuốc kháng sinh. Thuốc kháng sinh đã được sử dụng cho nhiều mục đích khác nhau, không chỉ điều trị các bệnh truyền nhiễm mà còn được dùng nhiều trong các sản phẩm thủy hải sản, thức ăn chăn nuôi, cũng như trong lĩnh vực nông nghiệp. WHO đã chỉ ra rủi ro lan truyền vi khuẩn kháng thuốc qua chuỗi thức ăn như đã xuất hiện trong công nghiệp sản xuất thức ăn chăn nuôi. Các nguy cơ này gồm sự lây nhiễm của các vi khuẩn sang người thông qua thức ăn, sự lan truyền sang động vật nuôi chăn thả trên đồng cỏ mọc lên từ đất bị ô nhiễm bởi chất thải của động vật, sự lây lan của vi khuẩn qua bùn thải ô nhiễm từ các nhà máy xử lý chất thải. Do vậy, WHO đã khuyến cáo hạn chế sử dụng chất kháng sinh trong thức ăn chăn nuôi. Để đáp lại, ngành công nghiệp thức ăn chăn nuôi đang hướng tới giảm sử dụng chất kháng sinh bằng cách ngăn chặn sớm dịch bệnh thông qua việc cải thiện môi trường vệ sinh cho vật nuôi. Mặc dù vậy, việc phát triển các quy trình kháng khuẩn mới không đủ để ngăn chặn, và việc có thể phá và tiêu diệt vi khuẩn kháng thuốc là một chủ đề nghiên cứu toàn cầu trong cuộc chiến bảo đảm an toàn và an ninh đối với các sản phẩm thủy sản và chăn nuôi, cũng như trong các lĩnh vực khác.

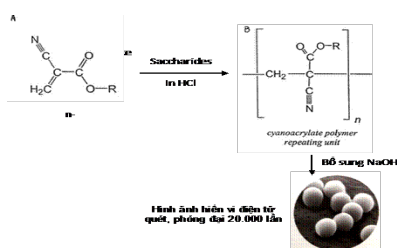
Cách tiếp cận giải quyết tình trạng vi khuẩn kháng thuốc

Trong khi có những tiến triển trong việc tạo ra các loại vacin không dùng chất kháng sinh như biện pháp chống lại sự nhiễm khuẩn, việc phát triển các vacin ngăn chặn vô số chủng vi khuẩn gây nhiễm là một nhiệm vụ vô cùng khó khăn. Hiện nay, một số chiến lược vẫn đang trong giai đoạn phát triển để đối phó với vấn đề vi khuẩn kháng thuốc, trong đó có liên quan đến việc tìm kiếm các chất kháng sinh mới, hoặc sửa đổi cấu trúc của chất kháng sinh đang có, cải tiến các hệ dẫn thuốc (drug delivery system - DDS) và sử dụng tiếp cận proteome (toàn bộ các protein sinh tổng hợp được bởi toàn bộ gen, tế bào, mô, hoặc cơ thể tại một thời điểm nhất định) để phân tích toàn bộ hệ gen của vi khuẩn kháng thuốc, kỹ thuật trình tự đa gen (Multilocus sequence typing - MLST), hay cơ chế tác động quần thể vi sinh vật thường trú.

Trong việc tìm kiếm chất kháng sinh mới, mọi sự chú ý tập trung vào các chất có nguồn gốc từ thực vật và động vật sống. Trong số đó, người ta thấy các chất như flavonoid, alcanoid, polyphenol chiết từ thực vật đã được sử dụng trong y học cổ truyền có hoạt tính kháng khuẩn. Ví dụ, themaglandin I có trong những cánh hoa hồng và corilagin có trong lá nho gấu, là các chất dễ nhận diện các khuẩn MRSA kháng thuốc kiểu β -lactam [1, 2]. Hơn nữa, chất nhạy sáng porphyrin cũng có hiệu quả chống MRSA, đang được phát triển như một cơ chế kháng sinh mới [3]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng đã cho thấy, một số hợp chất tìm thấy trong loài cỏ trúc sasa veitchii (một chi thuộc họ tre) có hoạt tính chống lại vi khuẩn kháng thuốc. Khám phá đáng chú

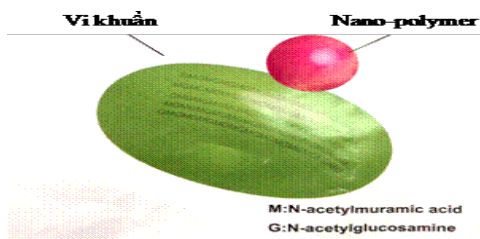
ý này sẽ tăng cường hoạt tính kháng khuẩn của các chất kháng sinh [4]. Thêm vào đó, nghiên cứu đang thực hiện về CPZEN-45, một dẫn xuất caplazamycin từ dung dịch nuôi cấy xạ khuẩn streptomycete với cơ chế tác động mới. Khi thử nghiệm trên động vật với khuẩn lao kháng thuốc diện rộng (extensively drug-resistant XRD tuberculosis), siêu vi khuẩn có thể kháng hàng chục loại thuốc chống lao, CPZEN-45 làm giảm 99% số lượng vi khuẩn. Gần đây, Đại học Tổng hợp Nottingham (Anh) cũng đã công bố, các proteins có trong mô não của gián và châu chấu có hoạt tính kháng khuẩn đối với MRSA và E.coli. Mặc dù nghiên cứu tiến triển chậm, song tương lai của những hướng tiếp cận mới như vậy sẽ rất hấp dẫn.

Như một cách tiếp cận kháng khuẩn hoàn toàn mới, chúng tôi đã tạo ra loại vật liệu nano polymer chứa acrylic. Các polymer acrylic này có nhóm chức nitril, hoạt động như nhóm cho điện tử mạnh với các điện tử π^* , và nhóm cacboxyl bậc α (hình 1).



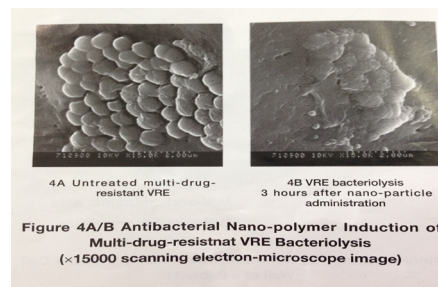
Hình 1: tổng hợp vật liệu nano-polymer (PCT/JP2010/53426)

vách tế bào vi khuẩn. Mối quan hệ này là cơ sở phát hiện của chúng tôi. Để sinh tồn, vi khuẩn phải liên tục tạo vách bảo vệ tế bào khỏi môi trường ngoại bào và duy trì hình dạng. Quá trình tổng hợp vách tế bào cơ bản diễn ra như sau: đầu tiên, UDP-MurNac-pentapeptide liên kết với các acid béo trên màng tế bào; tiếp theo, liên kết với GluNac để hình thành lớp lipid-MurNac-pentapeptide; sau đó, MurNac liên kết với GluNAC peptidoglycan sinh ra trong quá trình tổng hợp để tạo thành vách tế bào đa cấu trúc. Cấu trúc nhân tạo (nano-polymer) có ái lực với vách đa cấu trúc tạo bởi glycopeptide, cản trở quá trình tổng hợp vách tế bào bằng cách tạo liên kết đặc hiệu với vi khuẩn. Khi quá trình liên kết này diễn ra, vi khuẩn sẽ trải qua sự diệt khuẩn bởi chính sự hợp nhất của nó - quá trình tự diệt khuẩn (hình 2).

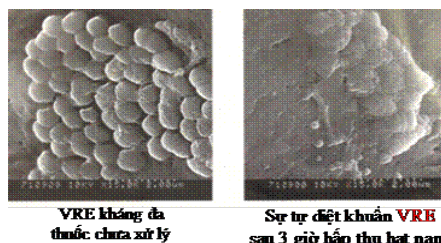


Hình 2: hình ảnh về sự liên kết của cấu trúc nano-polymer lên vách tế bào vi khuẩn

Các hạt nano trong nghiên cứu của chúng tôi không chứa các tác nhân diệt khuẩn hay chất kháng sinh, sẽ liên kết với vách tế bào của vi khuẩn kháng thuốc và theo thời gian sẽ hợp vào vi khuẩn. Ngoài ra, hiện tượng tự diệt khuẩn lây lan khắp quần thể vi khuẩn (khuẩn lạc). Điểm cần được thừa nhận ở đây là những thay đổi hình thái vi khuẩn gây ra bởi hạt nano mà chúng tôi tạo được hoàn toàn khác biệt với những thay đổi gây ra bởi chất kháng sinh trong các viên thuốc chứa hạt nano. Tóm lại, việc tổng hợp vách tế bào của vi khuẩn bị cản trở do liên kết với polymer. Kết quả là, vùng vách tế bào liên kết với polymer bị suy yếu, và vật chất bên trong tế bào bị chảy ra. Quá trình diệt khuẩn của hạt nano-polymer không trực tiếp và mạnh bằng độc tính của chất kháng sinh, cũng như các viên thuốc bọc hạt nano chứa tác nhân kháng khuẩn. Thay vào đó, nó dẫn tới hành vi tự phá hủy, làm vi khuẩn tự hủy diệt (hình 3 và hình 4).



Hình 3: quá trình tự diệt khuẩn VRE kháng đa thuốc bởi hạt nano-polymer kháng khuẩn



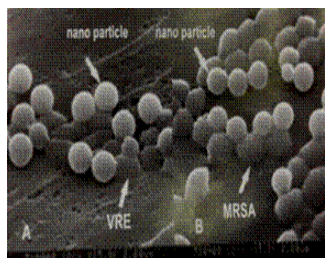
Hình 4: những thay đổi hình thái MRSA sau khi hấp thụ viên nano chứa penicillin (ảnh SEM phóng đại 10.000 lần)

Do đó, bằng công nghệ kháng khuẩn mới dựa trên hạt nano-polymer, vi khuẩn sẽ tự diệt, như vậy các vi khuẩn kháng thuốc không thể tồn tại. Dạng nghiên cứu ứng dụng công nghệ nano kháng khuẩn này chưa từng được công bố ở đâu, và vào năm 2010, phương pháp diệt khuẩn của chúng tôi đã được công bố trên toàn thế giới. Nói cách khác, liên kết của hạt nano-polymer với vách tế bào vi khuẩn là nguyên nhân quan trọng nhất gây hiện tượng diệt khuẩn quan sát được ở đây, và đối với vi khuẩn gram âm, không liên kết với hạt nano-polymer thì không thấy có khả năng kháng khuẩn.

Chúng tôi đã sử dụng các tác nhân diệt khuẩn n-butylcyanoacrylate phân hủy sinh học trong thực nghiệm lâm sàng khi điều trị giãn tĩnh mạch, và dính vết thương sau phẫu thuật để tổng hợp 236 loại cấu trúc nano. Qua thử nghiệm hoạt tính kháng khuẩn, chúng tôi thấy rằng, loại hoạt tính kháng khuẩn này liên quan đến các đặc điểm cấu

trúc của các hạt nano-polymer, nghĩa là chúng phụ thuộc liều lượng. Không quan sát thấy tính độc không đặc hiệu nào.

Các đặc trưng công nghệ mới



Hình 5: hình ảnh SEM phóng đại 15.000 lần, 30 phút sau khi hấp thụ hạt nano-polymer
A: liên kết với VRE đa kháng thuốc
B: liên kết với MRSA đa kháng thuốc

Hạt nano-polymer trong nghiên cứu của chúng tôi có thể được trùng hợp tại nhiệt độ môi trường trong dung dịch acid yếu gồm chất kết dính acrylic và saccharide (từ monosaccharide đến các loại polysaccharide), không đòi hỏi các trang thiết bị đặc biệt. Tiếp cận này dẫn tới sự tự phá hủy ở vi khuẩn do liên kết đặc hiệu của polymer với vách tế bào vi khuẩn (hình 5), kỹ thuật này lần đầu tiên

được đưa ra trên thế giới (bản quyền quốc tế số: PCT/JP2008/073272).

Các hạt nano-polymer gây ra sự tự diệt khuẩn ở chủng MRSA và các vi khuẩn kháng đa thuốc khác như VRE, cũng như ở vi khuẩn hấp thụ kháng sinh. Hơn nữa, cơ chế tác động này không sinh ra vi khuẩn kháng thuốc. Để kiểm tra tính kháng khuẩn trong thực tế của các hạt nano, chúng tôi đã dùng chuột thí nghiệm nhiễm khuẩn qua đường tiêu hóa. Hiệu quả ngăn chặn và điều trị nhiễm khuẩn của thuốc uống đang được xác minh qua các thử nghiệm được thiết lập tại Viện Kiểm soát bệnh truyền nhiễm Nhật Bản.

Đặc điểm đáng chú ý trong hạt nano-polymer là tính an toàn do gây ra cơ chế tự diệt của vi khuẩn. Các thành phần thô tạo nên hạt nano-polymer chỉ bao gồm các chất kết dính acrylic phân hủy sinh học được phép sử dụng trong thực tiễn lâm sàng và saccharide, do vậy không quan sát thấy tác dụng phụ ở chuột thí nghiệm khi cho uống thuốc, tiêm vào tĩnh mạch, phúc mạc bụng hay đưa tiêm bắp.

Hạt nano-polymer trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tạo thành dạng dung dịch keo ổn định trong nước. Các dung dịch keo này bền và không bị mốc khi bảo quản đến 3 năm trong phòng thí nghiệm có chiếu sáng ở nhiệt độ môi trường. Hơn nữa, polymer ở đây hoàn toàn không có các tạp kim loại hiếm, và có thể tổng hợp được (phương pháp này tính đến nguồn cung polymer rẻ và ổn định). Cấu trúc nano của polymer cũng tính đến việc dùng thuốc qua đường miệng đơn giản bằng cách trộn trực tiếp các hạt nano-polymer với thức ăn hoặc nước uống, các vi khuẩn gram dương sẽ tự phá hủy. Bằng cách này, nó cũng có lợi thế về cách sử dụng như tác nhân kháng khuẩn trong sản phẩm thủy hải sản, thức ăn chăn nuôi và các sản phẩm nông nghiệp.

Các ví dụ thử nghiệm và triển vọng ứng dụng

Chúng tôi dự đoán vật liệu nano-polymer sẽ được sử dụng kháng khuẩn bảo đảm các điều kiện vệ sinh. Một số ứng dụng trước mắt có thể kể ra là hàng hóa kháng khuẩn bền vững và trang thiết bị an toàn gồm bao bì thực phẩm, giấy, màng, giấy bọc, máy lọc kháng khuẩn, đồ nhựa, thuốc thú y, thức ăn động vật, các hóa chất nông nghiệp và trang thiết bị y tế. Về phương diện sức khỏe cộng đồng, nó cũng có thể dùng trong gác bông kháng khuẩn, hàng hóa vệ sinh, dụng cụ thể thao và chăm sóc sức khỏe, đồ nội thất, giấy dán tường, đồ điện, tay vịn, dây đeo, mỹ phẩm, chăn ga gối đệm và quần áo ngăn chặn sự lây nhiễm tiềm tàng do tiếp xúc. Cũng có thể thấy tiềm năng ứng dụng của nó trong việc sản xuất bao bì và thùng hàng kháng khuẩn, bảo đảm vận chuyển hợp vệ sinh.

Các ngành sẽ có thể được hưởng lợi từ công nghệ này là kinh doanh, bảo hiểm, sản xuất thủy sản, thức ăn chăn nuôi, nông nghiệp, thực phẩm, vật liệu kiến trúc, thiết bị điện, dụng cụ thể thao, đồ vệ sinh, sản xuất ô tô, quần áo, sản phẩm lên men, mỹ phẩm, y tế và công nghiệp dược. Phạm vi thị trường dành cho nó là khắp toàn cầu, và chúng tôi tin rằng nhu cầu này là rất lớn.

Hiện nay, nghiên cứu về công nghệ này đã hoàn thiện, và đã đến lúc có thể ứng dụng thực tiễn. Bước tiếp theo là thương mại hóa phương pháp cho các mục đích thiết thực. Thiết nghĩ phương pháp này sẽ phát triển xa hơn các ứng dụng trong lĩnh vực y tế, vươn đến các lĩnh vực sản xuất thủy sản, thức ăn chăn nuôi, nông nghiệp, thực phẩm, mỹ phẩm, vệ sinh cộng đồng...

Trần Minh Quỳnh - Trung tâm Chiếu xạ Hà Nội
(dịch từ *Converting Technical Institute*)

Tài liệu tham khảo

1. Otsuka N, Liu M.H, Shiota S, Ogawa W, Kuroda T, Hatano T, Tsuchiya T. Anti methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) compounds isolated from *Laurus Nobilis*. *Biol. Pharm. Bull.* 2008; 31; 1794-1797.
2. Horiuchi K, Shiota S, Hatano T, Yoshida T, Kuroda T, Tsuchiya T. Anti microbial activity of oleanolic acid from *Salvia officinalis* and related compounds on vancomycin resistant enterococci (VRE). *Biol. Pharm. Bull.* 2007; 30: 1147-1149.
3. Maisch T, Bosl C, Szeimies R.M, Lehn N, Abels C. Photodynamic Effects of novel XF porphyrin derivatives on prokaryotic and eukaryotic cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49; 1542-1552.
4. Shirotake S, Nakamura J, Kaneko A, Anabuki E, Shimizu N. Screening bactericidal action (*Sasa veitchii*) leaf against antibiotics resistant pathogens such as MRSA and VRE strains. *J. Bioequivalence and bioavailability* 2009; 1; 80-85.