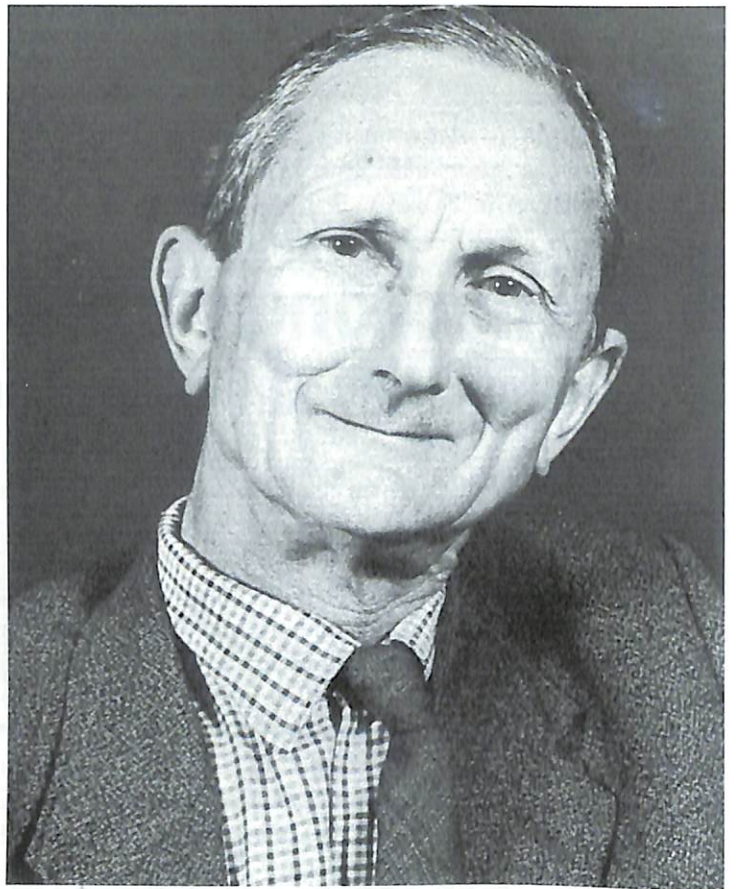


■ **Malcom Murfett***

Ngày nay nhiều người đã biết câu chuyện về sự ra đời của penicillin, cũng như tên tuổi của những người giành giải Nobel nhờ góp công phát hiện ra loại thuốc kháng sinh này. Tuy nhiên, có một người đã có những đóng góp mang tính mở đường cho sự ra đời của loại thuốc kháng sinh này nhưng không mấy ai biết đến, đó là Norman Heatley (1911-2004).



Norman Heatley (1911 – 2004)

Những người biết phương pháp phi chính thống và đầy sáng tạo của Heatley – được dùng để chiết xuất penicillin thành những lượng đủ lớn cho thí nghiệm trên chuột và người vào năm 1940 – tin rằng nếu không có Heatley thì Ngài Alexander Fleming, giáo sư Howard Florey và tiến sĩ Ernst Chain sẽ không thể đoạt giải Nobel vào năm 1945. Nếu thiếu công trình độc đáo và đầy sáng tạo của ông tại Trường Y Sir William Dunn (ở Oxford) cũng như sự cộng tác nhiệt tình của ông với các nhà khoa học của Bộ Nông nghiệp Hoa Kỳ ở Peoria, bang Illinois và công ty Merck ở Rahway, New Jersey, thì việc tách lọc, tinh chế và sản xuất penicillin – thuốc kháng sinh đầu tiên mà loài người chế ra – đơn giản là bất khả thi trong thời kỳ Đệ nhị Thế chiến và hậu quả sẽ là vô số người chết vì nhiễm trùng.

Nhưng vì sao cộng đồng khoa học lại xem nhẹ một nhà khoa học đã có những đóng góp mang tính mở đường cho các đột phá về công nghệ trong phát triển thuốc kháng sinh?

PENICILLIN VÀ NGƯỜI TRỒNG NẤM THÂM LẶNG

CƠ DUYÊN

Norman Heatley sinh ra tại Woodbridge, Suffolk (Anh) vào ngày 10 tháng Giêng năm 1911, là người con duy nhất sống sót của một bác sĩ thú y địa phương và vợ. Sau khi tốt nghiệp trung học ở Tonbridge, ông vào học trường cao đẳng St John tại Cambridge và lấy bằng Khoa học Tự nhiên năm 1933, rồi trở thành tiến sĩ 3 năm sau dưới sự dẫn dắt của Joseph Needham, một nhà khoa học nổi tiếng trong lĩnh vực sinh hóa.

Trong thời gian học với Needham, tài năng của Heatley, đặc biệt là trong lĩnh vực hóa học vi lượng, đã giành được sự chú ý từ tiến sĩ Ernst Chain, một nhà khoa học Đức trẻ tuổi, sống lưu vong và làm việc tại phòng thí nghiệm Cambridge cùng giáo sư từng đoạt giải Nobel,



Nếu không có Heatley thì Ngài Alexander Fleming, giáo sư Howard Florey và tiến sĩ Ernst Chain sẽ không thể đoạt giải Nobel vào năm 1945

ngài Franklin Gowland Hopkins.

Chain, vốn giàu tham vọng chuyển tới Oxford làm giảng viên về bệnh dịch học năm 1935, tham gia vào một nhóm nhà nghiên cứu mà đứng đầu là nhà khoa học xuất chúng người Úc Howard Florey, giáo sư bệnh dịch học trẻ tuổi nhất trong lịch sử Oxford.

Chàng trai Heatley cũng được Florey mời tới trường Oxford vào ngày 3/9/1936. Được làm việc dưới quyền những khoa học gia giỏi, nhưng Heatley không bao giờ xem mình như một ngôi sao mới đang hình thành. Trái lại, ông nhận thấy mình là một người làm ứng dụng thực tiễn chứ không phải lý thuyết gia, một người có thể xử lý đa dạng các vấn đề theo những cách thức không hề có trong sách giáo khoa.

Tuy chính thức được Florey mời về Oxford nhưng Heatley ban đầu được tuyển dụng làm chuyên gia về vi cơ khí phục vụ cho dự án của Chain về enzyme liên quan tới ung thư. Song làm việc với Chain không phải dễ; một con người trí tuệ và đầy khả năng sáng tạo nhưng cũng vô cùng đồng bóng và cực đoan. Việc cộng tác giữa hai cá tính quá khác biệt như vậy luôn có xu hướng căng thẳng. Chain bốc đồng và kiêu ngạo, bộc phát và hung hăng; Heatley thì duyên dáng, kín đáo, chu đáo và khiêm tốn. Chain rất hiếm khi, nếu không muốn nói là không hề, khen ai ngoài chính mình, còn Heatley thường xuyên xin ý kiến của các nhà khoa học khác và là một học giả lịch thiệp. Ngạn ngữ xứ Wykeham “thái độ làm nên con người”¹ áp dụng rất phù hợp vào mẫu người cổ điển của Heatley.

Trong công việc hai cá tính khác biệt nhau này cũng đối lập một trời một vực. Chain làm việc theo từng cơn bộc phát. Ông năng nổ một cách bất tận, vừa đi quanh phòng thí nghiệm vừa nói oang oang nhằm tìm kiếm nguồn cảm hứng, hoặc hô hào các đồng nghiệp. Trong khi đó, Heatley hiệu quả một cách thâm lặng, chỉ muốn sự trật tự và bình yên để tập trung vào quan sát và làm thí nghiệm. Vì vậy, tranh cãi giữa hai nhà khoa học này trở nên thường xuyên, gây tâm lý căng thẳng mệt mỏi trong phòng thí nghiệm. Nếu như Florey không can thiệp và giải tán đội hình bất ổn này vào tháng Chín năm 1939 thì hẳn là anh chàng Heatley trẻ tuổi

hơn đã rời bỏ trường Dunn để tới Copenhagen theo chương trình hợp tác Rockefeller.

Nhưng may thay, đúng vào giai đoạn đó Florey đi tới kết luận rằng trường Dunn cần phải điều phối lại các nguồn lực để tiến hành các đề tài nghiên cứu có tính thực dụng và hấp dẫn hơn với các nhà tài trợ tiềm năng. Do vậy, cuối những năm 1930 khi chiến tranh đang đến gần, ông quyết định thành lập một nhóm gồm những cộng sự nghiên cứu các chất kháng khuẩn.

Lúc đó, người ta đã biết rằng trong Đệ nhất Thế chiến, có nhiều người chết vì nhiễm trùng hơn là vì bom đạn trên chiến trường. Vì thế, Florey cũng như nhiều người khác, đã bị cuốn hút bởi bài báo khoa học gây chấn

Đóng góp quan trọng đầu tiên của Heatley là việc thiết kế ra “penicillinder”, một thiết bị vô cùng hữu dụng, đáng tin cậy và chính xác, cho phép ông thử nghiệm hiệu lực của penicillin bằng cách kiểm tra từng phút một khả năng ngăn chặn vi khuẩn staphylococci phát triển trong mẫu nuôi cấy nhiễm khuẩn. Công việc thử nghiệm của ông đã giúp cho Nhóm [nghiên cứu] Penicillin của Oxford gia tăng uy tín quốc tế. Những thí nghiệm của ông đã làm sáng tỏ thời điểm hoạt động kháng khuẩn đạt đỉnh điểm và thời điểm thu hoạch hiệu quả nhất.

Trong lúc Chain cố gắng phân tích cấu trúc hóa học của *Penicillium notatum* thì Florey đảm nhiệm việc đánh giá tác động sinh học của nó. Tuy nhiên, cả hai người đều không làm được gì nhiều nếu không có một lượng hoạt chất penicillin tinh chế đủ lớn tách từ nấm mốc. Vậy nên Heatley đã được giao trách nhiệm trồng thêm thật nhiều nấm mốc, với số lượng quy mô lớn chưa từng có.

động của Alexander Fleming đăng trên tạp chí *British Journal of Experimental Pathology* vào năm 1929 về tác dụng kháng khuẩn của *Penicillium notatum*. Kể từ khi bài báo ra đời, Fleming đã tìm cách cô lập, chiết xuất và tinh lọc loại hợp chất rất bất ổn định này trong suốt hai hay ba năm nhưng không hề đạt được một tiến triển đáng kể nào sau khám phá ban đầu. Đến giữa những năm 1930, Fleming chán nản với hợp chất thách đố đó đến mức ông bắt đầu tin rằng bí mật của nấm mốc có lẽ không mấy quan trọng về mặt y học đối với nhân loại.

Năm 1938, không nao núng vì tất cả các nhà khoa học Anh khác đều đã từ bỏ lĩnh vực này, Florey yêu cầu Chain xem lại bài nghiên cứu và đề xuất một hướng tiếp cận mà trường Dunn có thể theo đuổi được. Chain không cần đợi mời đến lần thứ hai. Ông đọc ngẫu nhiên, như cách ông vẫn đọc, và qua đó cập nhật tất cả những thông tin có thể thu thập được về những chất được hi vọng là có tính năng kháng khuẩn. Cho dù có những tính chất khó kiểm soát, *Penicillium notatum* dường như mang lại cơ hội tốt nhất cho một bước đột phá, chưa kể đến một lợi thế là một vài mẫu nấm mốc từ phòng thí nghiệm của Fleming ở Bệnh viện St Mary tại Paddington vốn đã được lưu giữ tại trường Dunn và họ có thể bắt tay ngay vào công việc, nhằm tìm cách trồng, chiết xuất, và tinh lọc thứ mà sau này thế giới biết đến rộng rãi với tên gọi penicillin.

Trong lúc Chain cố gắng phân tích cấu trúc hóa học của *Penicillium notatum* thì Florey đảm nhiệm việc đánh giá tác động sinh học của nó. Tuy nhiên, cả hai người đều không làm được gì nhiều nếu không có một lượng hoạt chất penicillin tinh chế đủ lớn tách từ nấm mốc. Vậy nên Heatley đã được giao trách nhiệm trồng thêm thật nhiều nấm mốc,



Howard Florey (1898 - 1968)

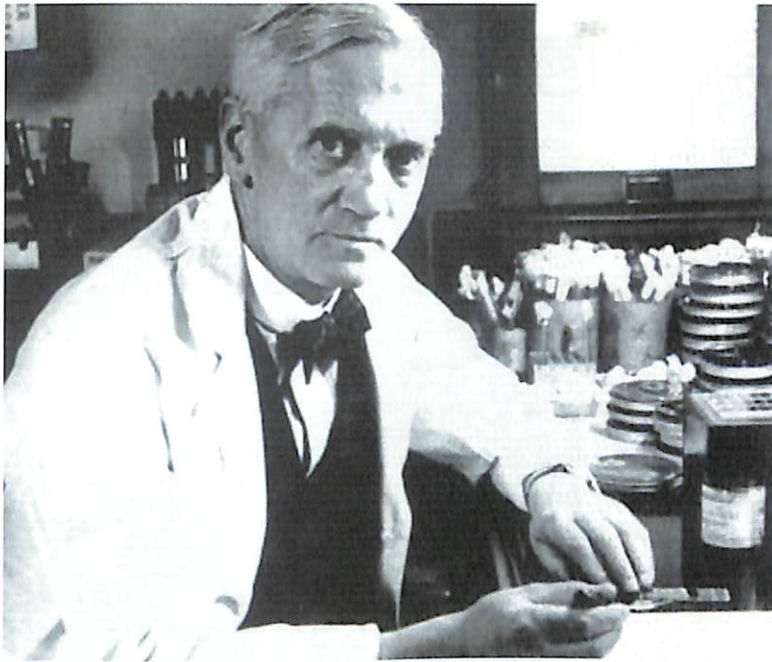
với số lượng quy mô lớn chưa từng có.

VƯỢT QUA THỬ THÁCH

Việc trồng nấm mốc, cấy lên đó một bào tử *Penicillium notatum* rồi nuôi ở nhiệt độ 24-26 độ C trong vòng 10 ngày, vốn là một quy trình đã được biết đến rộng rãi. Tuy nhiên, trồng nấm là việc dễ, còn tất cả các công đoạn còn lại đều phức tạp kinh khủng.

Vấn đề Heatley cần giải quyết là phải có những bình chứa phù hợp để trồng nấm. Ông nhanh chóng nhận ra rằng rất nhiều thứ có thể được sử dụng cho quá trình này, từ chai lọ tiết trùng cho đến những món đồ “độc đáo” khác như can đựng xăng, đĩa đựng bánh hay hộp bánh bích quy. Nhưng bòn trồng nấm tốt nhất và khó tin nhất của ông hóa ra lại là những chiếc xô tráng men mà ông mua từ bệnh xá Radcliffe đúng lúc họ đang có dư thừa.

Mặc dù Heatley tạo ra được nhiều nấm mốc chưa từng có nhưng hoạt chất penicillin tồn tại trong dung dịch màu vàng thu được sau quá trình ươm chỉ là một milligram trong một lít. Tách lượng hoạt chất nhỏ như thế là vô cùng khó, vì penicillin, như Fleming, Raistrick và những người khác đã nhận thấy từ thời kỳ 1928-34, là một hợp chất vô cùng kém ổn định, có thể bị phá hủy do tác động của acid và kiềm mạnh, một số hóa chất, kim loại hay một số môi trường nhiệt độ. Vì vậy, những phương pháp điều chế thông thường sẽ không khả



Alexander Fleming (1881 – 1955): Người khám phá ra *Penicillium notatum* nhưng thất bại trong việc chiết xuất và tinh lọc

thi.

Heatley một lần nữa vượt qua thách thức. Ông sáng chế ra một chiếc máy đối lưu để thực hiện quá trình tách ngược mà Chain ban đầu cho là không hợp lý và không đáng theo đuổi. Thực tế đã chứng minh rằng Chain đã sai khi chiếc máy hoạt động “tốt như mơ”. Điểm mấu chốt là môi trường nuôi bị nhiễm acid dưới

Phương pháp của Heatley là tuyệt hảo nhưng để được công nhận thì phải cho người ngoài được xem tận mắt các thiết bị và công cụ. Và người ta được thấy thiết bị của Heatley được chế tác từ nhiều loại vật liệu sẵn có, trong đó có cả một giá sách cũ đã bỏ đi của Thư viện Bodleian, bình đựng sữa, bình nước giải khát có ga, rất nhiều ống tuýp ăng thủy tinh và cao su, đèn báo hiệu và một chiếc chuông xe đạp cũ, tất thảy đều được tận dụng.

những tấm phủ đã được lọc qua vải dù cũ, được làm mát và được thổi ê-te trong những ống thủy tinh dài. Sau này, Heatley cải thiện nguồn tiếp xúc này bằng cách phun chất lọc thành những tia nhỏ theo hướng từ dưới lên trên để tạo thành các cột amyl-acetate di động. Khi quá trình này kết thúc thì dung môi chứa penicillin sẽ được thu lại ở đầu trên ống còn chất thừa thì được rút ra từ đầu dưới và đổ đi.

Heatley sau đó tìm cách dùng một quá trình đối lưu tương tự để tách amyl-acetate vào trong nước có pha kiềm loãng và trong quá trình này, penicillin sẽ được

thu ở đầu dưới ống. Sản phẩm thu được sau quá trình kép này sẽ được Chain cô đặc và làm khô thành một thứ bột bèn vừng màu nâu, có lẽ nhiều nhất khoảng 5 đơn vị penicillin mỗi milligram.

ĐI VÀO LỊCH SỬ

Mặc dù việc tách penicillin vẫn chưa thực sự hiệu quả và sản phẩm về cơ bản vẫn chưa được nguyên chất nhưng Florey đã thu được lượng hoạt chất đủ để làm thí nghiệm đầu tiên vào hai ngày cuối tuần 25 và 26 tháng Năm năm 1940. Florey tiêm một liều vi khuẩn streptococci mạnh đủ gây tử vong lên 8 con chuột thí nghiệm. Hai giờ sau, 2 trong số 8 con chuột được tiêm thêm một liều đơn 10mg penicillin. 2 con khác được tiêm 5mg penicillin ngay lúc đó và thêm 4 liều 5mg nữa lần lượt sau 3, 5, 7 và 11 giờ kể từ khi bị nhiễm

khuẩn. 4 con chuột còn lại (mẫu tiêu chuẩn) không hề được tiêm penicillin và suy nhược nhanh chóng. Trong khi mẫu tiêu chuẩn không thể trụ được và chết sau khoảng 13 đến 17 giờ kể từ lúc bị lây nhiễm, những con đã được tiêm penicillin lại tỏ ra rất khỏe và năng động.

Một mình trong phòng thí nghiệm lúc 3 giờ 45 phút sáng, Heatley ghi lại một trong những khoảnh khắc lịch sử của thập kỷ vào nhật ký: “Có vẻ như P có tầm quan trọng thực tiễn.” Ông cũng thú nhận là đã mặc ngược quần lót và coi đó là một điềm lành. Có thể đúng vậy thật. Sau này ông còn kể với người viết bài này rằng vào lúc đạp xe qua cầu Magdalen trong ánh bình minh của ngày mới hôm đó, ông đã huýt sáo một giai điệu vui tươi.

Tinh thần lạc quan của ông có cơ sở vững chắc. Đến trưa ngày Chủ nhật, lũ chuột được tiêm thuốc vẫn sống khỏe mạnh, Florey và nhóm của ông rất phấn khích. Tuy nhiên, penicillin có thực sự là một bước đột phá trong việc kháng khuẩn hay không thì còn lâu mới khẳng định được.

Suốt chín tháng sau đó, nhóm Oxford thực hiện thêm rất nhiều thí nghiệm bổ sung trên động vật để chứng minh sức mạnh của penicillin trong việc chữa trị. Nhưng liệu những tính chất kháng khuẩn đáng chú ý đó khi dùng trên cơ thể người, có nhiều nội tạng phức tạp hơn hẳn những

động vật trong phòng thí nghiệm đã được dùng thử, có đạt hiệu quả hay không? Nếu như penicillin gây hiệu ứng phụ đáng kể trên cơ thể người như trên chuột lang thì sao? Chỉ có một cách duy nhất để biết – cần phải làm một loạt thí nghiệm lâm sàng trên những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn. Và để có thể bắt đầu làm thí nghiệm thì cần phải có được một lượng penicillin nguyên chất lớn gấp 600 lần so với 600 đơn vị penicillin dùng trong thí nghiệm với chuột (để sản xuất ra 600 đơn vị penicillin phải cần tới 1 tuần).

Dù chiếc máy đổi lưu của Heatley hoạt động ổn định nhưng nó chỉ tạo ra được 12 lít dung dịch trung gian mỗi giờ. Ông hiểu rằng phương pháp “dùng tạm” kỳ quặc này sẽ không thể cung cấp đủ lượng penicillin cần thiết để làm thí nghiệm trên người, và vì thế mà ông bắt tay vào thiết kế một mẫu bồn nuôi hiệu quả hơn, rồi tìm được một công ty gốm sứ ở Burslem có thể sản xuất ra thứ mà ông cần. Bồn nuôi mới này có thể được tích hợp ngay vào trong dây chuyền sản xuất đã được lắp đặt tại trường Dunn.

Tuy nhiên, dù lượng penicillin thu được lớn hơn bao giờ hết nhưng vẫn còn rất xa mới đủ mức cần thiết. Sự thật đáng buồn này đến với nhóm Florey và các nhân viên ở bệnh xá Radcliffe khi họ để mất một bệnh nhân bị nhiễm trùng cấp tính vào tháng Ba năm 1941, chỉ đơn giản vì họ hết penicillin trước khi quá trình điều trị cho người này hoàn tất.

Bất chấp những bằng chứng về hiệu quả điều trị của penicillin xuất hiện ngày càng nhiều, các công ty dược lớn của Anh lúc đó, không hiểu vì lý do gì, vẫn án binh bất động trước những khám phá của nhóm Oxford suốt những năm 1940-41. Thất vọng nhưng không nản chí vì sự thờ ơ đó, Florey và Heatley bay tới Mỹ để giới thiệu công trình của mình và tìm kiếm đối tác cho dự án penicillin từ những công ty và viện nghiên cứu lớn của Mỹ.

NGÀY THƠ VÀ BỊ BỘI ƯỚC

Bỏ qua cơ hội đăng ký bản quyền công nghệ những phát hiện của mình, các nhà khoa học Anh đã giới thiệu với những người chủ nhà Mỹ tất cả những gì họ đã khám phá được, và người Mỹ đã nhanh chóng thu xếp để

Bỏ qua cơ hội đăng ký bản quyền công nghệ những phát hiện của mình, các nhà khoa học Anh đã giới thiệu với những người chủ nhà Mỹ tất cả những gì họ đã khám phá được.



Andrew Moyer (1899 – 1959)

Đồng ý ngầm với nhau rằng sẽ cộng tác mật thiết và cùng công bố các kết quả thu được từ sự hợp tác đó nhưng Moyer đã nhanh chóng bội ước và xuất bản một số bài báo đứng một mình tên ông ta trong thời kỳ chiến tranh rồi đăng ký 5 bằng sáng chế về bào chế penicillin.

Heatley đến làm việc tạm thời với Bộ Nông nghiệp Mỹ tại một trong những phòng thí nghiệm về men của họ ở Peoria, Illinois.

Heatley được yêu cầu làm việc với tiến sĩ Andrew Moyer, một nhà nghiên cứu cao cấp tài năng nhưng búng bình, và than ôi, là một người chống Anh quyết liệt. Mặc dù ông này và Heatley đã đồng ý ngầm với nhau rằng sẽ cộng tác mật thiết và cùng công bố các kết quả thu được từ sự hợp tác đó nhưng Moyer nhanh chóng bội ước và xuất bản một số bài báo đứng một mình tên ông ta trong thời kỳ chiến tranh rồi đăng ký 5 bằng sáng chế về bào chế penicillin.

Sau 4 tháng làm việc với Moyer và đạt được mức sản lượng nấm mốc gấp 10 lần nhờ việc chuyển từ dung môi muối và gluco (Czapek-Dox) sang loại lactose và nước bột ngô xay, Heatley rời đến Rahway, New Jersey, để thực hiện một nghiên cứu kéo dài sáu tháng tại phòng thí nghiệm của công ty Merck. Nhưng trước khi ông kịp đến nơi vào giữa tháng Mười Hai thì nước Mỹ bị cuốn vào cuộc chiến. Đến thời điểm Heatley hoàn thành nghiên cứu vào mùa hè năm

Thanks to PENICILLIN ...He Will Come Home!



Tranh quảng cáo về penicillin ở Mỹ năm 1944 - Sự ra đời kịp thời của penicillin có lẽ đã cứu sống hàng triệu người trong Thế chiến thứ II

1942 và trở về Oxford thì bí mật về penicillin đã được chính thức chuyển tới tất cả các lãnh đạo quan trọng tại các cấp liên quan ở Bắc Mỹ. Thế rồi các công ty dược lớn của Mỹ bắt đầu hốt bạc từ những phát hiện của trường Dunn, và chỉ đền đáp cho trường rất ít, hoặc thậm chí không gì cả. Đây hoàn toàn không phải là những gì mà Florey và Heatley trước đây từng hình dung khi họ bay tới New York vào tháng Sáu năm 1941.

Đóng góp đặc biệt to lớn của Heatley vào lịch sử phát triển penicillin là không thể chối cãi, vậy mà khi cộng đồng khoa học chính thức thừa nhận thành quả của những người liên quan chính tới việc khám phá ra loại thuốc này thì tên ông lại bị bỏ qua một cách khó hiểu. Dù thật sự Heatley chưa từng làm gì để tự quảng bá nhưng đáng lẽ Hiệp hội Hoàng gia phải biết sửa sai bằng cách bầu ông làm Ủy viên. Đáng tiếc là Hội đồng lại từ chối đơn ứng cử của ông với lý do ông chỉ đơn thuần là “đôi tay của Florey”. Đây là một bất công quá lớn khi mà vai trò của ông rõ ràng không chỉ là một kỹ thuật viên phòng thí nghiệm.

Tuy nhiên, Heatley không theo đuổi vinh quang và cũng không cáu giận khi vinh quang bỏ qua ông. Có lẽ, đây mới là điều thực sự cho thấy giá trị thực

sự của một con người đáng ngưỡng mộ. Năm 1998, Ngài Henry Harris, Giáo sư Hoàng gia về Y học tại Đại học Oxford, tóm tắt những đóng góp khoa học trong lịch sử phát triển penicillin như sau: “Không có Fleming thì không có Chain hay Florey; không có Chain thì không có Florey; không có Florey thì không có Heatley; không có Heatley thì không có penicillin.”

Lời truy tặng thật hay, và Heatley xứng đáng với nó. □

* **Malcom Murfett** dạy Lịch sử Anh và châu Âu Hiện đại tại Đại học Quốc gia Singapore, và là Phó Tổng biên tập kỹ yếu *Oxford Dictionary of National Biography*

HOÀNG MINH dịch theo *History Today*
<http://www.historytoday.com/malcolm-murfett/penicillin-quiet-cultivator>

¹ Tạm dịch từ nguyên văn “Manners maketh man”, một danh ngôn của William xứ Wykeham (1320-1404), giám mục Winchester, người sáng lập Đại học Winchester