

DI TRUYỀN HỌC
NHỮNG VẤN ĐỀ NGUYÊN LÝ VÀ THỰC TIỄN

GS.TS. LÊ ĐÌNH LƯƠNG

DI TRUYỀN HỌC

NHỮNG VẤN ĐỀ NGUYÊN LÝ VÀ THỰC TIỄN

NHÀ XUẤT BẢN ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI

MỤC LỤC

LỜI NÓI ĐẦU.....	13
Chương 1. LỊCH SỬ DI TRUYỀN HỌC.....	17
I. SỰ HÌNH THÀNH KHOA HỌC DI TRUYỀN	17
1. Di truyền và biến dị	18
2. Di truyền học thuở xa xưa	19
3. Gregor Mendel - người sáng lập di truyền học	20
4. Khoảng trống 1865 - 1900.....	21
5. Thuyết tế bào - cơ sở vật chất của các quy luật Mendel	22
6. Học thuyết Morgan về các chiếc xe chở gen	25
7. Di truyền học thời kỳ 1915 - 1950.....	27
8. Hệ thống tổ chức di truyền học	29
9. Phương pháp nghiên cứu - chìa khóa thành công	30
II. SỰ HÌNH THÀNH DI TRUYỀN HỌC PHÂN TỬ	33
1. Thời kỳ phôi thai di truyền học phân tử	33
2. Sự ra đời của di truyền học mới	34
3. ADN và sự hình thành các khoa học thời thượng	37
4. Di truyền học tiến đến mức phân tử.....	40
5. Sự hình thành kỹ thuật di truyền.....	41
6. Các bước phát triển tiến tới thao tác gen	42
7. Sôi sục với hai công nghệ mới	43
Chương 2. TOÀN CẢNH DI TRUYỀN HỌC NGÀY NAY	49
I. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU DI TRUYỀN HỌC	49
1. Từ con virus đến con voi.....	49
2. Các sinh vật khác nhau có nhiều gen chung.....	51
3. Sinh vật mô hình.....	53
II. TỪ PHƯƠNG PHÁP LAI ĐẾN CÔNG NGHỆ CHỈNH SỬA GEN CRISPR.....	55
1. Lai - phương pháp đặc thù của di truyền học	55
a. Lai phân tử.....	55

b. Lai tế bào xôma	56
c. Lai cá thể - phép lai Mendel	57
d. Lai quần thể.....	57
2. Kỹ thuật di truyền.....	58
a. Kỹ thuật di truyền kinh điển.....	58
b. Kỹ thuật nhân ADN đặc hiệu PCR.....	60
c. Giải trình tự ADN (Sequencing).....	61
d. Kỹ thuật chỉnh sửa gen CRISPR	61
3. Các phương pháp can thiệp vào biểu hiện gen.....	63
III. GEN VÀ HOẠT ĐỘNG CHỨC NĂNG.....	63
1. Cấu trúc hóa học của gen	64
2. Sao chép ADN	67
3. Ngôn ngữ lưu trữ thông tin.....	69
4. Gen bị biến đổi trở thành đột biến.....	71
IV. DI TRUYỀN NHIỄM SẮC THỂ.....	72
1. Cấu trúc nhiễm sắc thể	73
2. Cơ chế vận động của nhiễm sắc thể	75
a. Nguyên phân	75
b. Giảm phân	78
3. Nguyên phân và giảm phân với vai trò khái niệm nguyên nhân	82
a. Các định luật Mendel	83
b. Liên kết gen.....	85
c. Đa bội thể.....	86
d. Cân bằng di truyền trong quần thể	88
e. Di truyền tế bào chất.....	89
V. ĐIỀU KHIỂN SỰ BIỂU HIỆN CỦA GEN	89
1. Bật - tắt gen theo mô hình Monod - Jacob.....	90
2. Can thiệp con đường từ gen đến tính trạng	92
a. Phiên mã	92
b. Sinh tổng hợp protein (dịch mã).....	93
c. Biện pháp can thiệp	96
3. Bật - tắt gen bằng cơ chế ngoại di truyền	97
VI. ĐÀO TẠO NGUYÊN LÝ CƠ BẢN	99

Chương 3. VAI TRÒ DI TRUYỀN HỌC TRONG SINH HỌC.....	101
I. DI TRUYỀN HỌC VÀ CHỌN GIỐNG HỌC	102
II. DI TRUYỀN HỌC VÀ NÔNG NGHIỆP	103
III. DI TRUYỀN HỌC VÀ Y HỌC	107
IV. DI TRUYỀN HỌC VÀ SINH THÁI HỌC.....	109
V. DI TRUYỀN HỌC VÀ CÁC BỘ MÔN SINH HỌC KHÁC.....	110
Chương 4. VẤN ĐỀ NGÔN NGỮ THỂ HIỆN DI TRUYỀN HỌC	113
I. BỐI CẢNH NHỮNG NĂM 1960	113
II. SỰ CẦN THIẾT CÁC THUẬT NGỮ CHUYÊN MÔN	114
III. NHỮNG QUY TẮC CẦN TUÂN THỦ	115
1. Mỗi thuật ngữ nước ngoài chỉ nên có một thuật ngữ tiếng Việt tương ứng	117
2. Phân biệt danh từ và tính từ.....	118
3. Bám sát nghĩa của thuật ngữ gốc	118
4. Vấn đề địa danh, tên riêng và thuật ngữ chuyên môn nước ngoài.....	120
5. Vấn đề từ Hán - Việt.....	120
6. Bỏ những ký tự không hợp phát âm tiếng Việt.....	121
7. Lưu ý các từ ghép nước ngoài	121
8. Vấn đề phiên âm.....	122
9. Tránh tự nghĩ ra không dựa trên cơ sở nào	122
10. Thuật ngữ đã quen dùng.....	124
IV. TRẢI NGHIỆM, HIỆN TRẠNG VÀ NHẬN XÉT.....	124
V. VẤN ĐỀ THUẬT NGỮ CHUYÊN MÔN Ở NƯỚC NGOÀI.....	124
Chương 5. VẤN ĐỀ ĐÀO TẠO DI TRUYỀN HỌC	127
I. HIỆN TRẠNG.....	127
II. CẢI CÁCH GIÁO DỤC	128
III. CÁCH TIẾP CẬN MỚI - LÔGIC VÀ HỆ THỐNG	130
1. Trình tự lịch sử và trình tự lôgic	130
2. Khái niệm nguyên nhân và khái niệm hệ quả	131
IV. MÔ HÌNH MẪU VỀ MÔN DI TRUYỀN HỌC	132
1. Gen là gì?	132
a. Tính hỗ trợ	133
b. Ngôn ngữ di truyền	133
c. Đột biến.....	134

d. Sửa đổi trình tự ADN	134
e. Ngoại di truyền - Bazo nitơ thứ năm	135
2. Đào tạo di truyền nhiễm sắc thể.....	137
a. Đặc điểm nguyên phân	138
b. Đặc điểm giảm phân.....	138
3. Đào tạo di truyền học ở Cộng hoà liên bang Nga.....	151
a. Giáo dục đại học và đào tạo chuyên gia.....	151
b. Ý nghĩa của di truyền học	153
c. Sự thống nhất giữa khoa học và giáo dục	154
d. Thập kỷ đào tạo di truyền học.....	156

Chương 6. DI TRUYỀN HỌC - CÔNG CỤ SẢN XUẤT TRỰC TIẾP 159

A. GEN - NGUỒN TÀI NGUYÊN VÔ TẬN	160
I. Xoay quanh nucleotid - đơn vị của gen.....	160
II. Công nghệ sửa đổi gen	162
1. Sửa đổi thông tin di truyền.....	162
2. Truyền thông tin di truyền	163
3. Hai công nghệ thông dụng	164
a. Phản ứng chuỗi trùng hợp (PCR).....	164
b. Giải trình tự ADN (DNA sequencing)	165
III. Đột biến và hồi biến	167
1. Đột biến	168
2. Hồi biến.....	168
IV. Công cụ can thiệp biểu hiện gen	169
1. Thuyết trung tâm của di truyền học	170
2. Nguyên lý can thiệp	170
V. Bazo nitơ thứ năm và ứng dụng.....	172
B. NHỮNG CHIẾC XE CHỖ GEN.....	172
I. Hiệu quả của nguyên phân.....	173
II. Hiệu quả của giảm phân	173
III. Ứng dụng liên kết gen	177
1. Cách phát hiện liên kết gen.....	178
2. Ứng dụng của liên kết gen.....	179
IV. Đa bội thể và giống cây trồng	180
V. Cân bằng quần thể và ứng dụng.....	180

VI. Ứng dụng của di truyền ngoài nhân	181
1. Phép lai thuận - nghịch phát hiện di truyền ngoài nhân	181
2. Ứng dụng thực tiễn của di truyền ngoài nhân	182
C. BẬT VÀ TẮT BIỂU HIỆN CỦA GEN.....	182
I. Điều hòa phiên mã - mô hình operon	183
II. Ứng dụng ngoại di truyền	186
Chương 7. BIẾN ĐỔI GEN - TẠI SAO KHÔNG?.....	189
I. CÔNG NGHỆ BIẾN ĐỔI GEN	189
1. Công nghệ và sinh vật biến đổi gen là gì?.....	189
2. Những ưu việt của công nghệ biến đổi gen.....	191
3. Thực phẩm biến đổi gen được tạo ra như thế nào?	192
4. Thực phẩm thông thường và thực phẩm biến đổi gen.....	193
5. Các rủi ro “tiềm ẩn có thể có” của sinh vật biến đổi gen	194
6. Hệ thống kiểm tra an toàn sinh học cho sản phẩm biến đổi gen	196
7. Quy trình kiểm tra độ an toàn của biến đổi gen	197
II. SẢN PHẨM BIẾN ĐỔI GEN	198
1. Các loại cây biến đổi gen đang trồng.....	198
2. Cây trồng biến đổi gen ở các nước công nghiệp và các nước đang phát triển.....	199
3. Sự phân bố cây biến đổi gen theo các nước.....	199
4. Vấn đề phê duyệt giống biến đổi gen (Nguồn: ISAA).....	201
a. Các nước đã phê duyệt giống cây trồng biến đổi gen.....	201
b. Các tính trạng biến đổi gen đã được phê duyệt.....	201
c. Các giống cây trồng biến đổi gen đã được phê duyệt	203
d. Giống biến đổi gen mới phê duyệt gần đây.....	204
e. Không cần phê duyệt	205
5. Triển vọng tương lai	206
III. CUỘC TRANH LUẬN VỀ SẢN PHẨM BIẾN ĐỔI GEN	206
1. Nỗi sợ hãi bao trùm châu Âu và Việt Nam.....	206
a. Phản ứng của châu Âu về biến đổi gen.....	207
b. Hiện trạng xã hội Việt Nam về biến đổi gen	207
2. Vì sao người ta chống biến đổi gen?	208
3. Vai trò của báo chí và truyền thông.....	213
4. Vai trò của giáo dục, đào tạo	216

Chương 8. CON NGƯỜI - ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT	219
I. ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT CỦA SỰ SỐNG	219
1. Con người là chính chúng ta	219
2. Đối tượng cao cấp nhất	220
II. PHÉP LAI Ở NGƯỜI	221
1. Phân tích phả hệ - phép lai thụ động	221
2. Lai phân tử: Tính hỗ trợ và các công nghệ	222
III. NGHIÊN CỨU TRÊN NGƯỜI HIỆN NAY	223
1. Bệnh di truyền	223
a. Di truyền đơn gen	223
b. Di truyền đa gen	224
c. Sai hình nhiễm sắc thể	224
d. Di truyền ty thể	225
e. Hệ gen người	225
2. Liệu pháp gen trên đối tượng con người	226
3. CRISPR - công nghệ chữa trị bệnh của hiện tại và tương lai	234
a. Bật đèn xanh cho dùng CRISPR ở người	234
b. Làn sóng CRISPR	236
4. Tư vấn di truyền y học	239
5. Ý nghĩa của việc chẩn đoán các bệnh di truyền và cách ngăn chặn	243
IV. VẤN ĐỀ CHUYỂN ĐỔI GIỚI TÍNH	245
1. Giới tính sinh học	245
a. Giới tính ở người và động vật	245
b. Giới tính ở thực vật	247
2. Vấn đề chuyển giới ở Việt Nam	247
3. Chuyển đổi giới tính trên thế giới	248
a. Tại Mỹ và Liên hợp quốc	248
b. Chuyển đổi giới tính ở các nước châu Á	249
c. Chuyển giới ở Cộng hòa liên bang Nga	251
4. Nên hiểu và thực hiện chuyển đổi giới tính như thế nào?	252
Chương 9. VẤN ĐỀ NGHIÊN CỨU KHOA HỌC TRONG DI TRUYỀN HỌC	255
I. LỰA CHỌN ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU DI TRUYỀN HỌC Ở VIỆT NAM	256
1. Nghiên cứu cơ bản hay nghiên cứu ứng dụng?	256
2. Nghiên cứu lý thuyết hay nghiên cứu thực tiễn?	257

3. Nghiên cứu ở các trường, viện.....	257
4. Lựa chọn đối tượng, phương pháp nghiên cứu	258
5. Lên kế hoạch nghiên cứu	258
II. LỰA CHỌN ĐỀ TÀI DI TRUYỀN HỌC Ở NƯỚC NGOÀI	259
1. Đặc thù trong lựa chọn đề tài di truyền học	260
2. Các đề tài di truyền học phổ biến.....	260
a. Các đề tài thú vị.....	261
b. Các đề tài để viết báo khoa học	261
c. Đề tài để báo cáo khoa học.....	262
d. Đề tài để gây tranh cãi	262
e. Các đề tài đang “nóng”	263
f. Các đề tài dễ gây thách thức.....	263
THUẬT NGỮ CHUYÊN DỤNG.....	265
TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH	297
Phụ lục 1. DANH MỤC TỪ ĐIỂN (xuất bản 1970 - 2001)	299
Phụ lục 2. CẢI CÁCH GIÁO DỤC Ở MỨC ĐỘ MÔN HỌC	301
Phụ lục 3. SINH VẬT BIẾN ĐỔI GEN VÀ VAI TRÒ CỦA TRUYỀN THÔNG.....	309

“Tất cả mọi thứ đều hữu hạn. Chỉ có hai thứ vô hạn. Đó là vũ trụ và sự ngu dốt của con người”.

Albert Einstein

“Các bạn hãy học, học nữa, học mãi”.

V.I. Lenin

LỜI NÓI ĐẦU

Di truyền học từ góc nhìn ngôn ngữ học

Một sự trùng hợp hết sức thú vị là câu nói của V.I. Lenin dịch sang tiếng Việt lại rất giống với **ngôn ngữ di truyền**. Mỗi từ đều gồm ba ký tự. Từ nào cũng vậy, không dài hơn và không ngắn hơn.

Toàn bộ khoa học di truyền, nhìn từ thời điểm hôm nay đều xoay quanh các vấn đề lớn nhỏ của ngôn ngữ di truyền. Từ cơ sở vật chất lưu trữ thông tin di truyền đến các hệ thống tự vận hành để sao chép thông tin chính xác đến tuyệt đối, mặc dù lượng thông tin cần lưu trữ, sao chép là rất lớn. Đồng thời đảm bảo truyền thông tin đầy đủ cho rất nhiều thế hệ kế tiếp. Các hệ thống vận hành đó, mặc dù tuân thủ nghiêm ngặt các quy luật “thiên định”, hình thành trong quá trình phát triển hàng triệu năm của các loài, vẫn đảm bảo đủ linh hoạt để có thể thích ứng với điều kiện môi trường luôn biến động và có thể tiến hóa từ các sinh vật bậc thấp đến sinh vật bậc cao và con người.

Đơn vị của thông tin di truyền là **gen**. Xét về ngữ pháp thì gen là một **câu** trong ngôn ngữ di truyền. Nó mang đủ thông tin để có một nghĩa trọn vẹn của một câu, nghĩa đó là thông tin quy định một protein. Giống như một câu, gen cũng kết thúc bằng một “dấu chấm” trong tổng số ba dấu chấm câu của ngôn ngữ di truyền. Chỉ có một khác biệt nhỏ là mỗi câu di truyền (mỗi gen) mở đầu bằng một ký hiệu của ngôn ngữ này.

Nếu tiếng Việt có 24 chữ cái thì ngôn ngữ di truyền có **4 ký tự** là **A, T, G** và **C**. Sự sắp xếp các ký tự trong số 24 chữ cái của tiếng Việt theo một trình tự xác định nào đó tạo nên các **từ** thì sự sắp xếp của 3 trong số 4 chữ cái của ngôn ngữ di truyền cho một **bộ ba**, tức một từ. Sự sắp xếp các bộ ba theo trình tự nhất định tạo nên gen, tức câu trong ngôn ngữ di truyền, như đã nói ở trên. Các câu nối với nhau theo trình tự xác định tạo thành cuốn sách. Trong ngôn ngữ di truyền đó là **hệ gen**, đặc

thù cho mỗi loài. Như vậy, ngôn ngữ di truyền có đầy đủ đặc điểm và tính năng để “sánh vai” cùng các ngôn ngữ khác của loài người. Từ đây cũng cần thấy rằng, giống như các ngôn ngữ khác, *trình tự sắp xếp* các phân cấu thành ngôn ngữ di truyền là hết sức quan trọng. Trình tự này quyết định ngôn ngữ có nghĩa hay vô nghĩa.

Ngôn ngữ di truyền cũng được “đọc” theo một chiều. Vì vậy, khi thêm, bớt hoặc thay thế các ký tự thì nghĩa của các câu hay các gen bị thay đổi (**đột biến**). Tùy thuộc vào độ lớn, vị trí và cách thức bị thay đổi mà đột biến có thể nhẹ, nặng hoặc trầm trọng. Đó là cơ chế phát sinh bệnh. Nhưng chính cơ chế phát sinh đột biến lại gợi mở cách khắc phục, chữa trị, phục hồi chức năng bình thường của gen (**hồi biến**). Đó là nguyên lý xuất hiện của y học cá nhân đang phát triển rất nhanh, thậm chí đã xâm nhập và đang hoạt động ở nước ta.

Ngôn ngữ di truyền được hiểu rõ như ngày nay, được khai thác ngày càng hiệu quả và rộng khắp là nhờ sự song hành của hai quá trình phát triển. Mỗi bước lý thuyết tiến lên để ra một công nghệ mới hoặc hoàn thiện phương pháp đang sử dụng, dẫn đến bước phát triển tiếp theo của lý thuyết. Bước phát triển hiện nay mà chúng ta đang chứng kiến là kỹ thuật *Ngoại di truyền* (epigenetics) và công nghệ *chỉnh sửa gen CRISPR*. Hai công nghệ được quan tâm đặc biệt và đang sôi sục ngày đêm với hàng trăm phòng thí nghiệm và hàng vạn nhà nghiên cứu. Đặc biệt là CRISPR nổi tiếng trên các phương tiện thông tin vì dễ làm, rẻ tiền, chính xác lại an toàn và rất thực tiễn. Các bộ kit CRISPR của hãng Origene đang được giao bán trên mạng. Bản thân công nghệ ngày càng được thừa nhận rộng rãi. Ngày 19/3/2019, Bộ Y tế, Lao động và Phúc lợi xã hội Nhật Bản xác nhận, sẽ cho phép lưu thông ra thị trường thực phẩm biến đổi gen bằng kỹ thuật chỉnh sửa gen CRISPR, mà không cần trải qua khâu xác nhận an toàn của Bộ này!

Những vấn đề nguyên lý và thực tiễn

Các vấn đề nêu trên, cả lý thuyết và thực tiễn, đang rất “nóng” trên quy mô toàn cầu vì nó góp phần quan trọng và rất hiệu quả để giải quyết các dự án quy mô lớn như biến đổi khí hậu, bảo vệ môi trường, lương thực thế giới và chữa trị bệnh nói chung, đặc biệt các bệnh nan y.

Ở nước ta, ngoài những vấn đề chung với thế giới, ta là nước đi sau về khoa học công nghệ, lại rất đang cần phát triển kinh tế với tốc độ cao và bền vững, vấn đề lại càng cấp bách hơn.

Kinh nghiệm nhiều năm rút ra từ học tập, giảng dạy, nghiên cứu và ứng dụng chỉ một môn di truyền học, đặc biệt kinh nghiệm từ nghiên cứu các phương pháp giảng dạy môn học đã giúp chúng tôi hệ thống hóa, quy luật hóa một khối lượng kiến thức to lớn và phức tạp được tích lũy bởi môn khoa học đang phát triển bùng nổ trong suốt hơn 60 năm qua.

Tác giả xin chân thành cảm ơn Nhà xuất bản Đại học Quốc gia Hà Nội, đã thấu hiểu, chủ động đề xuất và khuyến khích chúng tôi soạn thảo cuốn sách này nhằm phân tích và trình bày các **vấn đề nguyên lý và thực tiễn** đang rất sôi nổi và thời sự, không chỉ ở nước ta mà cả ở nước ngoài.

Phương châm viết cuốn sách là tránh tình trạng “thầy bói xem voi”. Coi di truyền học như một chú voi cần mô tả toàn diện, không편 diện. Giới thiệu đầy đủ tất cả các bộ phận của con voi, tức các nội dung, cụm khái niệm của di truyền học với góc nhìn 360° - quan sát đầy đủ một vòng tròn xung quanh mỗi bộ phận của voi, tức mỗi chương sách. Như vậy, có bao nhiêu bộ phận cần quay bấy nhiêu vòng hoặc nhiều hơn, nhằm cung cấp cho độc giả bức tranh 3D về mỗi cụm khái niệm. Hy vọng khi đọc xong cuốn sách bạn đọc sẽ thấy một “chú voi” 3D (ảnh nổi) với đầy đủ mọi chi tiết cũng 3D.

Kiến thức là vô bờ, ngày càng mở rộng và phong phú. Chắc chắn còn những khái niệm chưa chính xác hoặc chưa cập nhật, rất mong bạn đọc vui lòng góp ý để có thể bổ sung cho những lần tái bản sau.

Cuốn sách gồm 13 hạng mục: 10 chương nội dung chính (bao gồm cả phần thuật ngữ chuyên dụng) và 3 phần phụ trợ. Xem chi tiết tại *Mục lục*.

Sách dễ dàng sử dụng với các độc giả đã qua lớp 9 trường phổ thông cơ sở.

Chương 1

LỊCH SỬ DI TRUYỀN HỌC

Di truyền học đã được con người quan tâm từ xa xưa. Thời cổ Hy Lạp, thế kỷ thứ V trước Công nguyên, người ta đã quan tâm đến các hiện tượng di truyền và biến dị, tức sự giống nhau và khác nhau giữa các cá thể thế hệ sau so với các cá thể thế hệ trước. Tuy nhiên, trong khuôn khổ cuốn sách này, chúng tôi tập trung chủ yếu giới thiệu thời kỳ lịch sử bắt đầu từ công trình của G. Mendel giữa thế kỷ XIX đến nay, khi di truyền học, đúng với nghĩa của nó đã hình thành, phát triển nhanh và ngày càng nhanh hơn. Có thể tạm chia thời kỳ này thành hai giai đoạn: 1) *Quá trình hình thành di truyền học kinh điển* từ 1865 đến 1910, đánh dấu sự ra đời của di truyền học Mendel, học thuyết Morgan và sự hòa nhập thành tựu của hai học thuyết này; 2) *Quá trình phát triển di truyền phân tử*, bắt đầu sau đó, đặc biệt từ những năm 1940 với những công trình kết hợp di truyền học với hóa sinh học, và cho tới ngày nay với những thành tựu và công nghệ thúc đẩy sự phát triển bùng nổ của môn khoa học này.

I. SỰ HÌNH THÀNH KHOA HỌC DI TRUYỀN

Di truyền trở thành môn khoa học độc lập từ những năm đầu của thế kỷ XX. Như các khoa học khác của sinh học, lúc đầu cũng nặng về mô tả và cần học thuộc. Khoảng những năm 1970 - 1980 di truyền học được xếp vào hàng các khoa học chính xác như toán, vật lý, hóa học. Bắt đầu thể hiện rõ tính logic và tính hệ thống như các khoa học chính xác khác. Vì vậy để nắm được môn học này không cần học thuộc lòng, chỉ cần nắm bắt các nguyên lý cơ bản. Để hiểu lịch sử phát triển của nó cần hiểu biết rõ hai khái niệm gốc mang tính khởi điểm là *di truyền*, *biến dị* và ý nghĩa lịch sử của những công trình làm sáng tỏ hai khái niệm đó.

1. DI TRUYỀN VÀ BIẾN DỊ

Di truyền học nghiên cứu hai tính chất không tách rời nhau của các sinh vật sống là *di truyền* và *biến dị*. Thuật ngữ “Di truyền học” được U. Beteson đề xuất vào năm 1906, và ông đã xác định nội hàm của môn khoa học mới là sinh lý học di truyền và biến dị.

Sự thống nhất hai đặc tính này tồn tại ở tất cả các mức độ tổ chức của các hệ thống sống. Biến dị là sự đa dạng thể hiện rõ trong môn *hệ thống học*: có khoảng 300.000 loài cây có hoa, 100.000 loài nấm, 1.500.000 loài côn trùng v.v... Mỗi loài có những nét đặc trưng được lặp lại từ thế hệ nọ sang thế hệ kia, minh chứng cho tính di truyền.

Tính di truyền và tính biến dị cũng quan sát thấy trong phạm vi mỗi loài riêng biệt. Nhưng dễ quan sát nhất có thể thấy trên thí dụ con người. Sự đa dạng của con người thể hiện với từng tính trạng mà không cần chứng minh. Thay đổi về hình thái: màu mắt, màu tóc, hình dạng tai, chân tay. Khác biệt về tính khí, khả năng hoạt động. Không giống nhau về trao đổi chất, độ nhạy cảm với bệnh tật v.v... Trong khi đó con người có những nét giống anh chị, bố mẹ, ông bà và cả những người thân xa hơn của mình. Đó là tính di truyền.

Vì sao người ta khác nhau? Vì sao người ta giống nhau? Trả lời cho hai câu hỏi này là di truyền học, và câu trả lời cho cả hai câu hỏi là



Gregor Mendel
(1822 - 1884)

giống nhau: vì mỗi con người nhận được các mầm mống di truyền - tức các gen từ các bố mẹ của mình. Chính do cơ chế di truyền mà mỗi cá thể có những nét đặc trưng giống với tổ tiên. Cũng chính vì mỗi con người là kết quả kết hợp các giao tử và tái tổ hợp các gen qua hàng loạt thế hệ nên các con không bao giờ lặp lại y nguyên bố mẹ của mình. Nói chung, không thể tìm được hai người giống hệt nhau. Rất rất giống nhau chỉ có thể là các trẻ sinh đôi cùng trứng, và đó là vì chúng sinh ra bằng sinh sản

sinh dưỡng (vô tính) - do sự phân chia (nguyên phân) của cùng một trứng đã thụ tinh. Ở đây, cần lưu ý rằng các trẻ sinh đôi cùng trứng chỉ giống nhau khi chúng sinh sống trong những điều kiện như nhau. Còn nếu chúng lớn lên trong những hoàn cảnh khác nhau thì cũng dễ dàng khác nhau, mặc dù chúng có các bộ gen giống hệt nhau. Như vậy, các tính trạng của cơ thể hình thành trên cơ sở các mầm mống di truyền và dưới ảnh hưởng của môi trường.

Cơ chế chuyển giao di truyền các tính trạng, hay chính xác hơn, chuyển giao các gen của chúng, ngày nay đã được nghiên cứu rất kỹ. Công lao đầu tiên cần nhắc đến là nhà khoa học người Áo Gregor Mendel (1822 - 1884), người đã phát minh ra các mầm mống di truyền mà ngày nay chúng ta gọi là **gen**.

2. DI TRUYỀN HỌC THUỞ XA XƯA

Những khái niệm đầu tiên về tính di truyền được nêu trong công trình các nhà khoa học thời cổ Hy Lạp. Cho đến thế kỷ thứ V trước Công nguyên, hai thuyết chính hoàn toàn dựa trên suy diễn là *di truyền trực tiếp* và *di truyền gián tiếp* của các tính trạng. Người ủng hộ thuyết di truyền trực tiếp là Hippocrates, ông cho rằng vật liệu sinh sản được thu thập từ tất cả các phần của cơ thể và vì vậy, tất cả các cơ quan của cơ thể đều trực tiếp ảnh hưởng đến các tính trạng của con cái. Theo Hippocrates, các phần khỏe của cơ thể cung cấp vật liệu sinh sản khỏe, còn các phần yếu cung cấp vật liệu yếu. Kết quả là các đặc tính nhận được trong cuộc sống sẽ di truyền được.

Quan điểm của Hippocrates bị Aristoteles (thế kỷ thứ IV trước Công nguyên) phản bác. Aristoteles ủng hộ thuyết di truyền gián tiếp, ông cho rằng vật liệu sinh sản nói chung không lấy từ các phần của cơ thể mà được sinh ra từ các chất dinh dưỡng vốn được dành để xây dựng các phần khác nhau của cơ thể.

Thuyết di truyền trực tiếp tồn tại 23 thế kỷ. Phiên bản nghiêm túc cuối cùng về đề tài này là thuyết Pangenesis của Ch. Darwin năm 1886 được trình bày trong cuốn sách *Sự thay đổi của động vật và thực vật*

trong điều kiện nuôi trồng. Theo thuyết này, ở thực vật hay động vật tất cả các tế bào “đều tiết ra các hạt mầm nhỏ bé phân bố khắp cơ thể”. Các hạt mầm rơi vào các cơ quan sinh sản, và vì vậy, các tính trạng được truyền cho thế hệ sau. Chính Darwin cho rằng thuyết này rất giống với quan điểm của Hippocrates. Năm 1871, thuyết Pangenesis được kiểm tra bằng thực nghiệm bởi F. Galton, nhà tự nhiên học nổi tiếng và là em họ của Ch. Darwin. F. Galton đã truyền máu của những con thỏ đen sang cho thỏ trắng, sau đó đã lai các thỏ trắng nhận máu với nhau. Ông viết “Tôi lặp lại việc đó trong ba thế hệ và không tìm thấy một dấu vết nhỏ nào của sự thay đổi tỷ lệ đen-trắng. Như vậy, ít nhất là trong máu thỏ không chứa các hạt mầm.

Tình huống trở nên kịch tính nếu nhớ rằng từ năm 1865, trước khi Darwin công bố thuyết Pangenesis thì Mendel đã báo cáo kết quả công trình “Các thí nghiệm lai thực vật”, ở đó ông trình bày các định luật di truyền mà sau này trở thành nền móng của di truyền học. Các thí nghiệm của Mendel không được Darwin biết tới. Trong công trình của mình năm 1876 về “Tác động của tự thụ phấn và thụ phấn chéo” Ch. Darwin đã trích dẫn thông báo của Hofman “Vấn đề loài và sự đa dạng” năm 1869 mà ở đó bài báo của Mendel được nhắc tới năm lần. Các trích dẫn này không gây chú ý đối với Darwin.

Thật sai lầm nếu nghĩ rằng người đương thời không quan tâm đến công trình của Mendel. Từ 1865 đến 1900, công trình của ông được trích dẫn ít nhất 6 lần, trong đó có Bách khoa thư Britannica 1881 - 1885.

3. GREGOR MENDEL - NGƯỜI SÁNG LẬP DI TRUYỀN HỌC

Di truyền học bắt nguồn từ công trình của Mendel năm 1865 về lai thực vật. Tuy nhiên, từ “di truyền học” (genetics) chỉ được sử dụng từ năm 1906 để chỉ một khoa học mới nghiên cứu tính di truyền (heredity). Khoa học quan trọng này rõ ràng trở thành môn học tổng quát nghiên cứu tính di truyền và khác biệt về những khái niệm sinh học hoàn toàn mới như *gen*, *kiểu gen* và *kiểu hình*. Vào những năm 1910, di truyền học Mendel đã hòa nhập với thuyết di truyền nhiễm sắc thể, cho ra đời “*di truyền học kinh điển*”.

Năm 1905, trong thư gửi cho đồng nghiệp của mình là Adam Sedgwick, nhà sinh học người Anh, William Bateson (1861 - 1926) đã dùng từ “di truyền học” để chỉ môn khoa học về di truyền và biến dị. Bateson (khi đó là một trong những nhà khoa học lớn của thế giới) nhiệt tình ủng hộ học thuyết Mendel. Trong Hội nghị Quốc tế lần thứ ba về lai thực vật (năm 1906), Bateson đề nghị gọi tên môn khoa học mới về tính di truyền dựa trên các định luật Mendel là “di truyền học” và được Hội nghị nhanh chóng thông qua. Các cuộc họp định kỳ này hiện nay vẫn đang tiếp tục. Mặc dù có những thay đổi sâu sắc về lý thuyết, môn khoa học di truyền học vẫn duy trì và phát triển.

4. KHOẢNG TRỐNG 1865 - 1900

Đây là khoảng thời gian giữa hai phát minh quan trọng: Phát minh tìm ra gen của G. Mendel năm 1865 và phát minh của ba nhà khoa học H. De Vries, C. Correns, E. Tschermak thường gọi là *phát minh lại các định luật Mendel* năm 1900. Gọi là “khoảng trống” vì theo một số nhà khoa học thì 35 năm này được coi là thời gian mà các định luật Mendel bị lãng quên. Thật ra, như đã nói ở trên, từ 1865 đến 1900 công trình của Mendel được trích dẫn ít nhất 6 lần, trong đó có *Từ điển bách khoa Britannica* (1881 - 1885), trong mục từ “thuyết lai”. Người đương thời không hiểu Mendel. Sinh học thời đó chưa sẵn sàng tiếp nhận ý tưởng của ông, mặc dù ông tuyệt nhiên không đơn độc và cũng không phải là nhà bác học đầu tiên đặt các thí nghiệm về lai thực vật. Chẳng hạn, I.G. Kelreiter (1733 - 1806), nhà thực vật học người Đức, làm việc ở nhiều thành phố châu Âu, trong đó có Petersburg, đã tìm ra ưu thế lai và thu được kết quả giống nhau trong các phép lai thuận nghịch ở cây thuốc lá. Nhà khoa học người Anh T.E. Night (1759 - 1838) làm thí nghiệm với cây họ đậu, như Mendel thực hiện sau đó, đã lưu ý đến kết quả giống nhau của các phép lai thuận và lai nghịch, lưu ý đến sự đồng dạng của các cây lai thế hệ đầu và sự phân ly khi tự thụ phấn các cây lai đó. Người đồng hương và đồng thời với ông, J. Goss (1822) đã phát hiện thấy rằng, các cây lai thế hệ hai cho tự thụ phấn tiếp, đã cho kết quả phân thành nhóm phân ly và nhóm không phân ly.

Nhà nghiên cứu người Pháp O. Sagra (1763 - 1851) chú ý đến sự phân bố lại các tính trạng tương phản khi lai. Ông đề xuất khái niệm biến dị tổ hợp: “Không thể không khôi phục sự đơn giản của các phương thức mà nhờ chúng tự nhiên duy trì khả năng biến dị vô hạn các sản phẩm của nó và lẫn tránh sự đồng dạng. Hai phương thức này - kết hợp và phân bố lại các tính trạng được tổ hợp lại bằng cách khác nhau lại có thể khiến cho sự đa dạng tiến đến vô hạn” (1825).

Không có ai trước Mendel có ý định thử phân tích các kết quả của mình theo số lượng: đếm tỷ lệ các nhóm con lai ở các thế hệ khác nhau. Chỉ có Mendel biết đưa ra giả thuyết làm việc thể hiện bằng toán học chặt chẽ. Chính việc đó đòi hỏi sự tính toán số lượng các kết quả thí nghiệm. G. Mendel đã định ra công thức và áp dụng các nguyên lý phân tích lai để kiểm tra giả thuyết của mình về sự chuyển giao di truyền các nhân tố tách biệt. Ưu việt của các quy luật di truyền do Mendel tìm ra chỉ được đánh giá đầy đủ vào năm 1900, khi các quy luật này được phát minh lại một cách độc lập bởi ba nhà nghiên cứu: Hugo De Vries ở Hà Lan, Carl Correns ở Đức và Erich Tschermak ở Áo. C. Correns và E. Tschermak một lần nữa chứng minh tính đúng đắn của các quy luật Mendel ở cây đậu, còn H. De Vries thì khẳng định điều này đối với 16 loài thực vật.

Không bao lâu sau các định luật di truyền này được chứng minh là đúng cả đối với động vật. U. Beteson (năm 1902) đã chứng minh điều này trên thí dụ di truyền hình thái mỏ ở gà, còn L. Kueno (cũng năm 1902) trên thí dụ về sự di truyền màu lông xám và trắng ở chuột nhà. Năm 1909 U. Beteson đã công bố một danh sách gần 100 tính trạng thực vật và cũng khoảng bấy nhiêu tính trạng ở động vật được chứng minh là di truyền theo kiểu Mendel. Học thuyết Mendel đã hòa nhập vào thế giới khoa học một cách vững chắc.

5. THUYẾT TẾ BÀO - CƠ SỞ VẬT CHẤT CỦA CÁC ĐỊNH LUẬT MENDEL

Khoảng trống 35 năm như đã nhắc tới ở trên là do sinh học thời đó chưa chuẩn bị đủ cơ sở tế bào học để đón nhận các định luật Mendel. Bảng dưới đây liệt kê các sự kiện chính dẫn tới sự hình thành thuyết tế

bào. Hai khâu then chốt là *nguyên phân* và *giảm phân*. Nét đặc trưng nhất là hành vi của nhiễm sắc thể trong hai cơ chế phân bào này và trong quá trình thụ tinh ở động vật và thực vật đảm bảo cho các bộ nhiễm sắc thể ổn định về số lượng.

Từ trước khi phát hiện lại các định luật Mendel đã xuất hiện giả thuyết di truyền nhân tế bào mà ngay sau đó được khẳng định bởi các thí nghiệm rất đẹp của nhà nghiên cứu người Đức T. Boveri (1862 - 1915) chứng minh sự đóng góp bằng nhau của các nhân đực và nhân cái trong quá trình thụ tinh ở nhím biển (1889). Nếu như thụ tinh các trứng mà nhân của chúng đã bị phá hủy thì ấu trùng chỉ phát triển bình thường nhờ nhân của con đực, nhưng bé hơn 4 lần so với những con bình thường.

Bảng 1. Các bước phát triển tế bào học chuẩn bị cho phát minh Mendel

Năm	Sự kiện	Tác giả
1838 - 1839	Xuất hiện thuyết tế bào	T. Shvann, M. Shleiden
1865	"Thí nghiệm lai thực vật"	G. Mendel
	Mô tả nguyên phân :	
1870	ở thực vật	E. Strasburger
1879 - 1882	ở động vật	B. Flemming
	Phát minh sự kết hợp các tiền nhân trong thụ tinh:	
1875	ở động vật	E. Van Beneden, O. Gergvig
1883 - 1884	ở thực vật	N.N. Gorojankin, E. Strasburger
1883 - 1884	Giải thuyết di truyền nhân tế bào	B.Py. E. Strasburger, O. Gergvig
1884 - 1887	Phát minh sự phân ly nhiễm sắc thể	L. Gayzer, L. Giniar, E. Van Beneden,
1885	Xác lập sự ổn định của các bộ nhiễm sắc thể	K. Rabl
1887	Mô tả giảm phân	B. Flemming, E. Van Beneden
1900	Phát minh lại các định luật Mendel	H. De Vries, C. Correns, E. Tschermak

Trong các thí nghiệm của mình, T. Bovery sử dụng hai loài nhím biển: *Echinus microtuberculatus* và *Sphaerechinus gramularis* mà ấu trùng của chúng khác nhau về cấu tạo bộ xương. Khi thụ tinh bình thường ấu trùng có cấu tạo bộ xương trung gian, nhưng nếu thụ tinh các tế bào trứng không nhân của *Echinus microtuberculatus* bằng tinh trùng của *Sphaerechinus gramularis* thì ấu trùng hoàn toàn có cấu tạo bộ xương của *S. gramularis*, mặc dù có kích thước nhỏ hơn so với thụ tinh bình thường. Điều đó chứng minh vai trò của nhân trong di truyền.

Như vậy, tiến tới giả thuyết nhiễm sắc thể chỉ còn một bước. Bước này được thực hiện bởi U. Setton, người làm việc trong phòng thí nghiệm của E. Winson. Sau phát minh lại định luật Mendel, vào 1903 Setton đã “đặt” các nhân tố Mendel lên nhiễm sắc thể sau khi nhận ra sự song song kỳ lạ trong hành vi của chúng - giữa nhiễm sắc thể và các nhân tố Mendel. Gây sự chú ý lớn đến sự phát triển học thuyết về di truyền là quan điểm của nhà sinh học xuất sắc người Đức A. Weisman (1834 - 1914). Ông đã đề cập đến thuyết di truyền nhiễm sắc thể mà sau này được bổ sung những số liệu của tế bào học và thông tin về vai trò di truyền của nhân tế bào. A. Weisman đã chứng minh rằng các tính trạng tập nhiễm trong quá trình phát triển cá thể là không di truyền được. Ông cũng từng giải thích ý nghĩa sinh học của việc giảm số lượng nhiễm sắc thể trong giảm phân là cơ chế duy trì sự ổn định của bộ nhiễm sắc thể của loài và là cơ sở cho biến dị tổ hợp.

Ngay đầu thế kỷ XX (1901), H. De Vries (1848 - 1935) đã hình thành thuyết đột biến cho rằng các tính trạng di truyền không ổn định tuyệt đối mà có thể biến đổi nhảy vọt do những thay đổi - đột biến xảy ra trong các mầm mống (tức các gen).

Như vậy, phương pháp luận di truyền học đã hình thành trên cơ sở *phân tích lai, phương pháp tế bào học* như một phương thức nghiên cứu vật chất mang thông tin di truyền và các *nguyên cứu quá trình đột biến*. Ba cách tiếp cận này trong nghiên cứu di truyền và biến dị đã trở thành nền tảng của di truyền học kinh điển, đang phát triển và phong phú thêm nhờ các phương pháp mới trong suốt lịch sử di truyền học và trở thành nền móng của di truyền học cho đến ngày nay.

6. HỌC THUYẾT MORGAN VỀ CÁC CHIẾC XE CHỞ GEN

Cái mốc cực kỳ quan trọng trong lịch sử phát triển di truyền học là sự hình thành thuyết di truyền nhiễm sắc thể từ các công trình của nhà mô phôi học người Mỹ Thomas Hunt Morgan (1866 - 1945, giải Nobel 1933) và trường phái của ông. Trên cơ sở các thí nghiệm trên ruồi giấm *Drosophila melanogaster*, T.H. Morgan cùng với các học trò của mình là A. Sturtevant (1891), C. Bridges (1889 - 1938) và H. Muller (1890 - 1967) vào thập kỷ thứ hai thế kỷ XX đã đưa ra khái niệm về sự sắp xếp tuyến tính các gen trên nhiễm sắc thể, tức các gen bố trí thành hàng dọc trên các nhiễm sắc thể. Như vậy, họ đã phát hiện ra hiện tượng *di truyền liên kết* - khi các gen nghiên cứu cùng nằm trên một nhiễm sắc thể, hiện tượng *di truyền liên kết giới tính* - khi các gen nghiên cứu cùng nằm trên nhiễm sắc thể giới tính. Đó là những phương thức di truyền bổ sung thêm cho phương thức di truyền theo quy luật Mendel. Nói cách khác, Morgan và trường phái của ông đã tìm ra các chiếc xe chở gen (các nhiễm sắc thể). Xe chạy đi đâu, chạy đến thế hệ nào thì các gen nằm trên chúng cũng chuyển đến đó. Trên đối tượng ruồi giấm các tác giả trên đã chứng minh rằng cách hoạt động của các nhiễm sắc thể trong giảm phân phản ánh đúng sự thể hiện của các nhân tố Mendel quy định tính trạng mà năm 1909 W. Johannsen đề nghị gọi là gen. Vị trí của chúng trên nhiễm sắc thể gọi là locut. Vì nhiễm sắc thể tồn tại thành cặp tương đồng nên mỗi locut gồm hai gen định vị trên hai nhiễm sắc thể gọi là **cặp alen**. Nếu các cặp alen, ví dụ cặp Aa và cặp Bb nằm trên hai nhiễm sắc thể khác nhau thì chúng sẽ phân ly độc lập theo quy luật Mendel, còn khi Aa và Bb cùng nằm trên một nhiễm sắc thể thì chúng sẽ phân ly cùng nhau (liên kết với nhau) nghĩa là theo luật di truyền liên kết của Morgan. Trường hợp liên kết không hoàn toàn là do có trao đổi chéo đã xảy ra giữa các gen Aa và Bb.



Thomas Morgan
(1866 - 1945)

Căn cứ trên hiện tượng liên kết và trao đổi chéo, Sturtevant đã tính toán được tần số trao đổi chéo và xác định được vị trí và khoảng

cách giữa các gen trên nhiễm sắc thể bằng đơn vị *Morgan*. Dựa vào đó, Sturtevant đã lập ra bản đồ gen, tức sơ đồ sắp xếp các gen trên nhiễm sắc thể.

Trong những năm 1960 - 1970, bằng phương pháp lai tế bào soma *in vitro* do G. Barski và B. Ephrussi phát minh vào đầu năm 1960 và được O. Miller ứng dụng vào năm 1971 để định vị các gen trên nhiễm sắc thể và từ những năm 1980 - 1990 với kỹ thuật giải trình tự nucleotid hệ gen, các nhà di truyền học và kỹ thuật di truyền đã giải được trình tự hệ gen của nhiều sinh vật, trong đó có ruồi giấm, đã chứng minh phương pháp lập bản đồ gen của Sturtevant là đúng.

Trong những năm 1920 - 1940 trên các đối tượng chuột, nấm men và con người, các nhà di truyền học và di truyền tế bào học khi nghiên cứu các hiện tượng di truyền liên kết đều thấy chúng liên quan đến nhiễm sắc thể và kiểu nhân (karyotype), tức biểu đồ thể hiện cấu trúc, số lượng nhiễm sắc thể của một loài nào đó, được dùng không chỉ trong nghiên cứu di truyền tế bào mà còn được sử dụng làm tiêu chí trong phân loại học và phân tích mức độ tiến hóa của loài.

Sự phát triển các khái niệm về các quy luật chất lượng của biến dị di truyền đã tiếp tục trong các công trình của nhà bác học Nga H.I. Vavilov (1887 - 1943), người đã phát minh định luật các dãy biến dị di truyền tương đồng. Định luật này đã tổng kết một khối lượng vật liệu thực tế khổng lồ về tính biến dị song song của các chi, các loài gần nhau, do vậy đã gắn kết thành một khối di truyền học và phân loại học. Đó là bước tiến dài trên con đường tổng hợp di truyền và học thuyết tiến hóa.

Lý thuyết đột biến đã phong phú thêm khi phát hiện quá trình phát sinh đột biến gây tạo năm 1925. Các nhà vi sinh vật học Nga G.A. Hadson và G.S. Filippov đã phát hiện ảnh hưởng của phóng xạ lên quá trình đột biến ở nấm bậc thấp. Năm 1927 nhà khoa học Mỹ H. Muller chứng minh hiệu quả gây đột biến của tia rơngơn trong các thí nghiệm với ruồi giấm (giải Nobel 1946), một nhà sinh học Mỹ khác J. Stadler (1927) đã tìm thấy hiệu quả tương tự ở thực vật.

7. DI TRUYỀN HỌC THỜI KỲ 1915 - 1950

Tạm gọi thời kỳ này là sau kinh điển khi “di truyền học kinh điển” vừa hình thành do học thuyết Mendel hòa nhập với thuyết di truyền nhiễm sắc thể của Morgan. Không nên nhầm “kinh điển” với “cũ” hoặc “lạc hậu” vì thành tựu của di truyền học kinh điển đã và đang được sử dụng hiệu quả trong nghiên cứu lý thuyết và trong ứng dụng thực tiễn của di truyền học hiện đại. Thí dụ, trong các phòng thí nghiệm phân tích ADN như của Trung tâm Phân tích ADN và Công nghệ di truyền (CGAT) ở Hà Nội. Trong thực tiễn hoạt động hằng ngày phải áp dụng các quy luật Mendel để lựa chọn mẫu xét nghiệm trong số các mẫu có thể có và để kết luận cho mỗi trường hợp xét nghiệm.

Trong hai thập niên cuối của thế kỷ XIX, hình thái của nhiễm sắc thể và các quá trình nguyên phân và giảm phân bắt đầu được biết đến tương đối nhiều. Theo August Weisman, một số các nhà tế bào học đầu ngành cho rằng hoạt động đặc thù rõ rệt của các nhiễm sắc thể trong quá trình phân bào là rất quan trọng để hiểu biết về biến dị và di truyền. Năm 1902, Walter Sutton và Theodor Boveri đề nghị coi các nhiễm sắc thể là vật mang các nhân tố Mendel, tức các gen. Họ đã nghĩ rất đúng rằng quá trình giảm phân gồm hai lần phân bào liên tiếp để từ một tế bào lưỡng bội cho bốn tế bào đơn bội mà từ đó tạo ra các giao tử, chính là cơ sở cho các định luật phân ly và tái tổ hợp của Mendel. Một số nhà di truyền học Mendel đã nhanh chóng ủng hộ quan điểm này, nhưng với nhiều người “thuyết di truyền nhiễm sắc thể” vẫn là học thuyết sai lầm. Chẳng hạn, William Bateson, cha đẻ của từ *di truyền học*, không chấp nhận thuyết này. Trong khi đó, Thomas Hunt Morgan (1866 - 1945), kiến trúc sư trưởng của sự hòa nhập di truyền Mendel và thuyết nhiễm sắc thể, lại không chấp nhận di truyền Mendel vào đầu những năm 1900. Tuy nhiên, vào năm 1908 ông bắt đầu nghiên cứu di truyền ở ruồi giấm *Drosophila melanogaster*, áp dụng cả thuyết nhiễm sắc thể và di truyền học Mendel. Năm 1915 nghiên cứu này đã đưa ông cùng ba đồng nghiệp nữa mà sau này tất cả trở thành các nhà di truyền học bậc thầy, xuất bản cuốn sách có lẽ là quan trọng nhất trong toàn bộ lịch sử di truyền học *Cơ chế di truyền Mendel*. Cuốn sách được dịch sang tiếng Pháp ở Brussels năm 1923.

Sự hòa nhập giữa thuyết nhiễm sắc thể và thuyết Mendel đã đưa lại những hiệu quả nổi bật. Nếu các nhân tố Mendel hay các gen là một phần của nhiễm sắc thể thì hoàn toàn dễ hiểu khi có hai bản sao của mỗi gen tồn tại trong tất cả các tế bào của một cơ thể lưỡng bội. Điều này đã cung cấp cơ sở cơ học cho định luật một của Mendel, do vậy, một hợp tử chỉ nhận một bản sao của một gen từ mỗi dạng bố mẹ (định luật phân ly), cũng gọi là định luật giao tử thuần khiết. Nhưng thuyết nhiễm sắc thể cũng giải thích vì sao định luật Mendel hai (định luật phân ly) có nhiều ngoại lệ, vì định luật này không ứng nghiệm khi hai gen cùng nằm trên một nhiễm sắc thể và phân ly cùng nhau. Hơn nữa, một thực tế là các nhiễm sắc thể tương đồng có thể tạo ra thể vắt chéo và trao đổi các đoạn với nhau cũng giải thích vì sao các gen có thể tái tổ hợp mặc dù cùng nằm trên một nhiễm sắc thể. Morgan gọi hiện tượng này là “trao đổi chéo”.

Trong những năm 1920 thuyết nhiễm sắc thể đã trở thành một phần quan trọng của di truyền học và nó đã tạo ra nhiều vật liệu thuận tiện hơn cho di truyền học. Trên nền lý luận mới các gen có ý nghĩa không gian: chúng nằm trên nhiễm sắc thể, và chúng chiếm vị trí chính xác so với nhau; “khoảng cách di truyền” giữa chúng có thể tính toán được trên cơ sở tần số trao đổi chéo. Ngoài ra, trong những trường hợp cụ thể (thí dụ, nhiễm sắc thể không lồ ở tuyến nước bọt của *Drosophila*), thì khoảng cách di truyền có thể so với khoảng cách vật lý, quan sát trực tiếp được trên nhiễm sắc thể bằng kính hiển vi quang học bình thường. Thuyết nhiễm sắc thể cũng cho phép định nghĩa tương đối chính xác về khái niệm đột biến gen. Sau công trình đầu tiên của Herman Muller những năm 1920, nghiên cứu hiệu quả của tia X trên *Drosophila*, một đột biến di truyền được xác định là một biến đổi tại vị trí của nhiễm sắc thể: một alen cụ thể biến nạp thành một alen khác, “gen đột biến”. Mặc dù vậy, trước khi xuất hiện sinh học phân tử, các nhà di truyền học rất khó nhận biết được bản chất cụ thể của gen.

Theo quan điểm di truyền học Mendel ban đầu thì gen chỉ là đơn vị chức năng: một cái gì đó được truyền đi theo từng cục (gián đoạn). Nếu nó bị biến đổi sẽ quan sát thấy hiệu quả chức năng ở kiểu hình. Trong khi theo di truyền nhiễm sắc thể thì gen còn là đơn vị tái tổ hợp do trao

đổi chéo. Và cuối cùng, các thí nghiệm gây đột biến của Muller bằng tia X cũng đưa ra khái niệm về gen như một đơn vị đột biến. Đáng chú ý là ba khái niệm này cùng tồn tại hài hoà cho đến khi phát minh ra rằng các gen được cấu thành từ ADN.

8. HỆ THỐNG TỔ CHỨC DI TRUYỀN HỌC

Vai trò các hội nghị quốc tế về lai tạo mà sau này trở thành “Các hội nghị quốc tế về di truyền học” đã được nhắc đến ở trên. Các mặt khác của *hệ thống tổ chức di truyền học* trong những năm đầu thế kỷ XX bao gồm: đề cử chức chủ tọa cho những người đã có công hiến nổi bật cho di truyền học (thí dụ, Punnett, Anh, 1912; Baur, Đức, 1913; Serebrovsky, Liên Xô, 1930), và các khóa học di truyền trên toàn thế giới; xuất bản các tạp chí chuyên ngành (như Tạp chí Di truyền học, 1910; *Hereditas*, 1920); - xuất bản sách giáo khoa và sách chuyên khảo về di truyền học (18 ấn phẩm tiếng Anh và 7 tiếng Đức giữa các năm 1902 và 1918, không có tiếng Pháp). Ngoài những vụ việc trên về tổ chức, những khía cạnh kinh tế cũng hết sức quan trọng trong việc phát triển các khoa học mới: chọn giống động vật, chọn giống thực vật và trồng trọt là những lĩnh vực rất triển vọng và cung cấp tài nguyên cho nghiên cứu di truyền học ở tất cả các nước tiên tiến, bao gồm cả nước Pháp, nơi công ty Vilmorin tài trợ và chủ trì Hội nghị quốc tế lần thứ 4 về di truyền học năm 1911.

Thời kỳ này bổ sung vào hệ thống tổ chức di truyền học thế giới, ở Liên Xô cũ đã thành lập nhiều cơ quan đào tạo và nghiên cứu di truyền học. Năm 1919 IU.A. Filipchenko (1882 - 1930) đã thành lập Bộ môn Di truyền học đầu tiên của Liên Xô tại Trường Đại học Tổng hợp Leningrad và năm 1920 trực thuộc bộ môn là Phòng thí nghiệm Nghiên cứu Di truyền tại Petergof, nơi tác giả cuốn sách này đã theo học nhiều năm đại học và sau đại học. Và năm nay, 2019, Bộ môn long trọng tổ chức kỷ niệm 100 năm thành lập. Năm 1929, IU.A. Filipchenko công bố cuốn sách giáo khoa đầu tiên *Di truyền học*. Năm 1932, tại Đại học Tổng hợp Leningrad thành lập thêm Bộ môn Di truyền thực vật, người đứng đầu là G.D. Karpechenko - tác giả của công trình lai khác loài hữu

thụ nổi tiếng củ cải - bắp cải và vì vậy, đã chứng minh một phương thức hình thành loài ở thực vật.

Vào những năm 1916 - 1917, Viện sinh học thực nghiệm Moskva do N.K. Konecsov (1872 - 1940) tổ chức đã trở thành trung tâm nghiên cứu lớn nhất về di truyền học. Tại viện này S.S. Chetverikov (1880 - 1959) đã tiến hành các thí nghiệm (1926) khẳng định ý nghĩa của quá trình đột biến trong các quần thể tự nhiên.

Năm 1930, A.S. Serebrovsky và người cộng tác N.K. Konecsov đã thành lập bộ môn di truyền học, Trường Đại học Tổng hợp Moskva. Tại đây, năm 1948 ông đã hoàn thành công trình thực nghiệm kinh điển “Phân tích di truyền” và chỉ công bố vào năm 1970.

Hệ thống tổ chức di truyền học có khuynh hướng chuyên hóa. Vào giữa những năm 1930 di truyền học được phân thành ba phân môn lớn: di truyền hình thức; di truyền quần thể cung cấp cơ sở lý thuyết chủ yếu cho lĩnh vực Tổng hợp hiện đại (Modern Synthesis); và di truyền sinh lý mà mục tiêu là nghiên cứu xem các gen thể hiện hiệu quả của chúng như thế nào, hoặc bằng ngôn ngữ hiện đại, nghiên cứu cơ chế điều khiển sự biểu hiện của các gen.

9. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU - CHÌA KHÓA THÀNH CÔNG

Lịch sử di truyền học và có lẽ với các khoa học khác cũng vậy, phương pháp nghiên cứu đúng luôn đóng vai trò quyết định cho sự thành công. Phương pháp lai và xử lý kết quả lai độc đáo của Mendel là một thí dụ. Trước ông chưa có ai dùng phương pháp này. Do vậy ông đã trở thành “cha đẻ” của di truyền học. Như vậy, phương pháp tạo ra thành tựu khoa học. Đến lượt mình, thành tựu khoa học lại đẻ ra phương pháp mới, hoặc chỉ ít hoàn thiện phương pháp cũ. Phát minh của Kary Mullis giữa những năm 1980 (giải Nobel 1993) - phương pháp nhân ADN đặc hiệu (**PCR - Polymerase Chain Reaction**), là một thí dụ nữa. Phương pháp này đã mở ra kỷ nguyên mới cho phát triển sinh học nói chung và di truyền học nói riêng. Đặc biệt có ý nghĩa đối với các nước nghèo, các nhà khoa học nghèo như nước ta vì phương pháp Kary Mullis đã giảm giá thành nghiên cứu ADN đi hàng ngàn

lần. Cũng nhờ vậy mà tác giả cuốn sách này đã “cả gan” đưa công nghệ PCR vào áp dụng tại thực tiễn nước ta từ những năm 1990 thế kỷ trước.

Như vậy, sự phát triển của khoa học, như con người đi lên cầu thang xoắn bằng hai chân. Một chân là phương pháp và chân kia là thành tựu khoa học. Phương pháp tạo ra thành tựu, thành tựu đẻ ra phương pháp, cứ thế đi lên. Sự phát triển của di truyền học đã chứng kiến sự ra đời hàng loạt các phương pháp như vậy mà hiện nay vẫn đang được sử dụng hiệu quả.

Lai là phương pháp đặc thù của di truyền học. Ở mức độ nhất định nó trùng với phương pháp phân tích di truyền, nhưng không thay thế nó bởi vì trong phân tích di truyền phương pháp lai thường kết hợp với các phương pháp thu nhận đột biến. Phương pháp phân tích lai, bao gồm lai và tính toán sự phân ly tiếp đó do G. Mendel đề xuất. Ông cũng đề ra những quy tắc bất biến mà tất cả các nhà di truyền học cần tuân thủ:

1. Các cá thể lai phải thuộc cùng một loài;
2. Các cá thể lai phải khác nhau rõ ràng về các tính trạng;
3. Các tính trạng nghiên cứu phải ổn định qua các thế hệ;
4. Cần xác định đặc điểm và tính toán số lượng với tất cả các loại con lai.

Mendel áp dụng các tiêu chí trên và tiến hành *nội phối* chặt chẽ nhiều thế hệ cây đậu Hà Lan để tạo ra các *dòng thuần* làm nguyên liệu lai. Do vậy ông đã thành công và trở thành người sáng lập di truyền học.

Từ thời Mendel, phân tích di truyền đã trở nên phong phú hơn nhờ sự ra đời của hàng loạt phương pháp. Cụ thể là các phương pháp thu nhận đột biến đã cho phép tạo ra độ đa dạng ban đầu của vật liệu để ứng dụng tiếp cho phân tích lai. Phương pháp lai xa cho phép xác định mức độ gần gũi tiến hóa giữa các loài các chi. Ở đây rất có ý nghĩa là phương pháp tế bào. Trong những năm gần đây rất phổ biến là các phương pháp lai tế bào soma, cả ở thực vật và động vật.

Phương pháp toán học. Chính sự ra đời của di truyền học như một khoa học chính xác đã cho thấy là do đã sử dụng phương pháp toán học trong phân tích các hiện tượng sinh học. G. Mendel đã áp dụng

cách tiếp cận số lượng để nghiên cứu các kết quả lai, và điều quan trọng nữa là để xây dựng các giả thuyết nhằm giải thích các kết quả thu được. Từ ngày ấy việc so sánh các dữ liệu thí nghiệm thu được với thông số lý thuyết mong đợi đã trở thành phần không thể tách rời của phân tích di truyền. Để làm việc này người ta sử dụng các phương pháp thống kê xác suất. Phương pháp toán học không thể thay thế khi nghiên cứu sự di truyền các tính trạng số lượng, và cả khi nghiên cứu biến dị, đặc biệt là biến dị không di truyền hay biến dị thường biến. Tuy nhiên, không nên lạm dụng phương pháp này vì không phải số liệu di truyền nào trong bất cứ trường hợp nào cũng dùng xác suất thống kê, vì di truyền học đã trở thành khoa học chính xác.

Việc mô hình hóa bằng máy tính các cấu trúc và quá trình diễn ra trong tế bào, trong cơ thể và trong quần thể, những nghiên cứu quy mô lớn về cấu trúc sơ cấp của ADN hệ gen bằng các chương trình tin học là sự phát triển tiếp theo của phương pháp toán học để giải quyết các vấn đề của di truyền học, đặc biệt di truyền học quần thể.

Phương pháp tế bào học được sử dụng để nghiên cứu tế bào như một đơn vị cơ bản của vật chất sống. Nghiên cứu cấu trúc nhiễm sắc thể cùng với phân tích lai là cơ sở của di truyền tế bào học (cytogenetics). Việc nghiên cứu sự song song trong hoạt động của nhiễm sắc thể và sự di truyền các tính trạng đã đặt nền móng cho sự hình thành thuyết di truyền nhiễm sắc thể. Ngày nay, việc phân tích sự tiếp hợp các nhiễm sắc thể trong giảm phân, việc quan sát các trao đổi giữa các nhiễm sắc thể tương đồng và không tương đồng đang mở rộng các khái niệm của chúng ta về vật chất di truyền. Di truyền học đang tích cực sử dụng cả các phương pháp của các khoa học sinh học hỗn hợp khác. Các nhà di truyền học làm việc với các đối tượng khác nhau, không thể bỏ qua các phương pháp y học, động vật học, thực vật học, vi sinh vật học và các bộ môn khác. Trong khi đó, mối liên hệ ngày càng lớn với thuyết tiến hóa càng nâng cao ý nghĩa của phương pháp so sánh sinh học đối với di truyền học.

Các phương pháp hóa học và hóa sinh học được áp dụng để xác định đặc trưng cụ thể hơn cho các tính trạng di truyền của trao đổi chất,

để nghiên cứu đặc điểm của các phân tử protein và axit nucleic. Để đạt các mục đích này có các phương pháp miễn dịch và hóa miễn dịch cho phép xác định đặc trưng rất đặc thù, thậm chí với số lượng cực nhỏ các sản phẩm của gen, trước hết là protein.

Di truyền học sử dụng rộng rãi các **phương pháp vật lý**: quang học, ly tâm, các phương pháp đánh dấu nguyên tử để đánh dấu và nhận dạng các nhóm đại phân tử khác nhau. Phổ biến nhất là các phương pháp vật lý, hóa học và hóa - lý dùng trong di truyền phân tử, kỹ thuật di truyền và hệ gen học.

II. SỰ HÌNH THÀNH DI TRUYỀN HỌC PHÂN TỬ

Trên thực tế Di truyền học phân tử đã hình thành trong một quá trình kéo dài, từ khi xuất hiện di truyền học mới, sau khi di truyền Mendel hòa nhập với học thuyết di truyền nhiễm sắc thể của Morgan vào những năm 1910. Sau đó, sự kết hợp chặt chẽ và tự nhiên giữa di truyền học và hóa sinh học đã lần lượt cho ra những công trình đặt nền móng cho di truyền học ở mức độ phân tử.

1. THỜI KỲ PHÔI THAI DI TRUYỀN HỌC PHÂN TỬ

Bước quyết định kết nối di truyền học với hóa sinh học là bài báo của Beadle và Tatum năm 1941 “Sự kiểm soát di truyền các phản ứng hóa sinh ở *Neurospora*”. Bài báo đã cung cấp bằng chứng đầu tiên rằng một gen cụ thể kiểm soát một phản ứng hóa sinh cụ thể (lúc đó là phản ứng tổng hợp vitamin B6). Trong bài báo tiên phong này các tác giả đề xuất rằng “các gen kiểm soát hoặc điều khiển các phản ứng đặc trưng trong hệ thống, chứ không tác động trực tiếp như enzym hoặc xác định tính đặc thù của các enzym”. Trong những năm sau đó, vẫn nghiên cứu trên nấm mốc *Neurospora crassa*, họ đã chứng minh rằng mỗi gen riêng lẻ kiểm soát một bước trong con đường chuyển hóa của tế bào. Điều này đã dẫn đến giả thuyết nổi tiếng “một gen - một enzym”. Thế nhưng, trong những năm cuối 1940, bản chất phân tử của gen vẫn chưa được biết đến. Phần lớn các nhà sinh học, kể cả Beadle và Tatum, vẫn nghĩ rằng gen là protein vì protein là phức hợp đại phân tử gắn với

các đặc tính xúc tác nổi tiếng. Dựa trên niềm tin chung này, nhà vật lý Erwin Schrödinger đã đề xuất cách xác định đặc thù của gen mang tính đột phá trong cuốn sách của ông xuất bản năm 1944 “Sự sống là gì”. Theo Schrödinger, một gen là một tinh thể với những tính chất đặc biệt, vì phân tử này là chất vừa dị xúc tác (hetero-catalytic), tức giống enzym bình thường - xúc tác một phản ứng chuyển hóa, vừa tự xúc tác (auto-catalytic) - xúc tác phản ứng giúp chính nó sao chép, tức tự tổng hợp.

Trong bối cảnh đó, thí nghiệm nổi bật của Avery, MacLeod, và McCarty năm 1944 đã gây chấn động. Thí nghiệm này đã chứng minh rằng ADN tinh khiết tách chiết từ vi khuẩn *pneumococcus* độc đã chết có thể biến nạp sang nòi *pneumococcus* không độc, biến nó thành nòi độc gây bệnh viêm phổi. Phát minh này đánh dấu sự xuất hiện một giai đoạn mới trong di truyền học - sự ra đời của di truyền học phân tử - làm cơ sở cho hàng loạt những phát minh mang tính cách mạng trong sinh học thế kỷ XX. Chìa khóa để mở toang những bí hiểm về tính di truyền hóa ra lại ẩn náu trong cấu trúc hóa học khá đơn giản của một chất polymer sinh học ADN.

Do vậy, mốc son đánh dấu thời đại phân tử của di truyền học có lẽ là công trình của J. Watson và F. Crick năm 1953 về phát minh cấu trúc không gian của ADN. Sự kết hợp giữa di truyền học và hóa sinh học tiếp tục thúc đẩy tốc độ phát triển nhanh chóng của lĩnh vực này.

2. SỰ RA ĐỜI CỦA DI TRUYỀN HỌC MỚI

Những năm cuối của thập kỉ 60 đã lan truyền một cảm giác bồn khoăn trong các nhà khoa học làm việc trong lĩnh vực sinh học phân tử. Nghiên cứu đạt tới điểm mà sự tiến bộ bị chững lại do những mâu thuẫn kỹ thuật vì những thí nghiệm tuyệt đẹp dẫn đến việc giải mã di truyền đã không thể bước tiếp trong các nghiên cứu gen một cách chi tiết hơn. Tuy nhiên, nhiều thành tựu sau đó đã tạo ra được một bước thúc đẩy cần thiết để biến thao tác gen trở thành hiện thực.

Năm 1967, enzym ADN ligase đã được chiết suất. Nó có thể nối hai sợi ADN với nhau, một tiền đề cho việc tạo nên các phân tử ADN tái tổ hợp sau này. Có thể coi ligase là một loại keo dán phân tử. Tiếp

theo đó là việc tách chiết được enzym giới hạn (restriction enzyme) đầu tiên vào năm 1970. Đó chính là cái mốc lịch sử lớn trong quá trình phát triển của kỹ thuật di truyền. Enzym giới hạn thực sự là những chiếc kéo phân tử có thể cắt ADN chính xác tại những điểm đặc hiệu. Hai enzym này được sử dụng để tạo ra các đoạn ADN thích hợp để nối với các đoạn khác. Như vậy, vào năm 1970, các công cụ cơ bản cần thiết cho việc thiết kế ADN tái tổ hợp (ADN lai) đã có trong tay các nhà khoa học. Nghĩa là các dụng cụ cụ thể để có thể biến đổi và tạo ra ngôn ngữ di truyền theo ý muốn - tức các gen định trước, đã có trong tay các nhà khoa học.

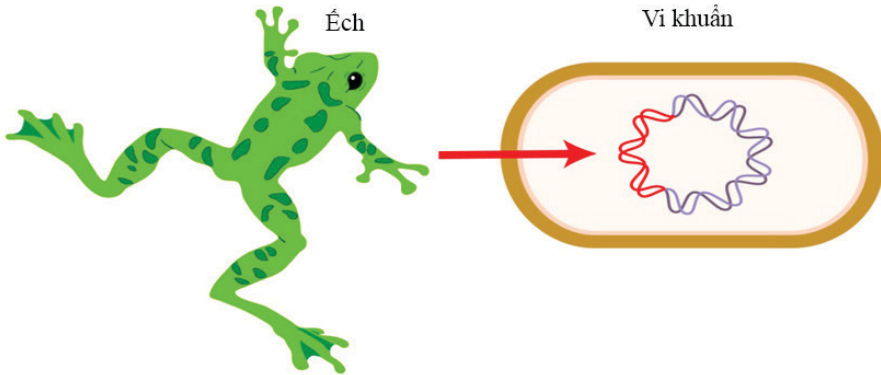
Các phân tử ADN tái tổ hợp đầu tiên đã được tạo ra tại Trường Đại học Tổng hợp Stanford vào năm 1972 với việc sử dụng đặc tính cắt của enzym giới hạn (chiếc kéo) và khả năng của ADN ligase nối các sợi ADN với nhau (keo dán). Tầm quan trọng của các thí nghiệm đầu tiên này không thể đánh giá hết được. Ngày nay, các nhà khoa học có thể nối các phân tử ADN khác nhau với nhau, và cũng có thể nối ADN của một sinh vật với ADN của một sinh vật hoàn toàn khác. Phương pháp này đã được mở rộng vào năm 1973 khi người ta nối nhiều đoạn ADN vào plasmid, một cấu trúc ngoài nhiễm sắc thể được tách ra từ vi khuẩn *Escherichia coli*. Các phân tử tái tổ hợp này hoạt động như những đơn vị sao chép (replicon). Chúng có thể tự nhân lên khi đưa vào trong các tế bào *E. coli*. Như vậy, bằng cách tạo ra các phân tử tái tổ hợp trong ống nghiệm, rồi đưa chúng vào tế bào vi khuẩn để nhân lên, người ta đã chiết suất được các đoạn ADN đặc thù từ các khuẩn lạc vi khuẩn mọc trên đĩa thạch agar. Thành tựu này đã đánh dấu sự nảy sinh của một công nghệ mới mà bây giờ gọi là *tách dòng gen (hình 1)*.

Những phát minh của các năm 1970, 1972 và 1973 đã làm nên một cuộc cách mạng khoa học lớn trong di truyền học hiện đại.

Công nghệ mới này được áp dụng rất nhanh chóng vào các phòng thí nghiệm trên toàn thế giới.

Năm 1973, việc chuyển gen khác loài được thực hiện bởi Stanley Cohen và Herbert Boyer (*hình 1*). Thí nghiệm đã chứng minh rằng

gen của một loài có thể biểu hiện khi tồn tại trong cơ thể của một loài khác.



Hình 1. Stanley Cohen và Herbert Boyer đã thực hiện thí nghiệm đầu tiên về kỹ thuật di truyền vào năm 1973. Họ đã chứng minh rằng gen của ếch có thể chuyển sang các tế bào vi khuẩn *E. coli* và biểu hiện ở chúng

Những năm 1970, các nhà nghiên cứu California ở Mỹ đã dùng cách này để chuyển một phân tử ADN tái tổ hợp giữa hai loài khác nhau. Mười năm sau, các tác giả khác đã cải tiến kỹ thuật và đưa một gen của người vào vi khuẩn *E. coli* tạo ra nòi vi khuẩn sản xuất *insulin* và *hormon sinh trưởng* công nghiệp dùng cho con người.

Công nghệ ADN tái tổ hợp - hạt nhân của công nghệ sinh học hiện đại, đã giúp con người thấy được cách thức hoạt động các chi tiết của gen.

Ngày nay, trong các phòng thí nghiệm di truyền học hiện đại không thể thiếu hai kỹ thuật cực kỳ hiệu quả và thay thế được hầu hết các kỹ thuật sinh học phân tử công kênh phức tạp đã nêu ở trên. Đó là kỹ thuật *PCR nhân ADN đặc thù* và *Giải trình tự ADN*, được mô tả dưới đây.

- Phản ứng chuỗi trùng hợp (PCR)

Bản chất của phương pháp là cho phép nhân lên hàng triệu lần đoạn ADN mình cần chỉ trong vòng hơn một giờ đồng hồ. TS.J. Watson, người cùng F. Crick tìm ra cấu trúc không gian chuỗi xoắn kép của ADN đã nhận xét: Kỹ thuật PCR đã cách mạng hóa toàn bộ công nghệ

sinh học. Đặc biệt đối với các nước nghèo như nước ta, kỹ thuật này đã tạo ra cơ hội ngàn năm có một để vượt đuổi các nước tiên tiến, do không cần đầu tư lớn mà vẫn làm được khoa học và công nghệ ở mức độ cao.

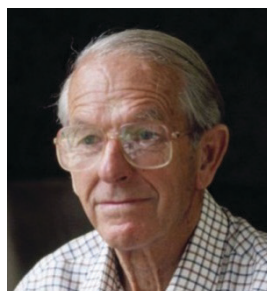
Kỹ thuật PCR do Kary Mullis phát minh vào khoảng giữa thập kỷ 80 của thế kỷ XX. Xem chi tiết tại chương 2, mục II.2.b.



Kary Mullis
(1944 - 2019)

- Giải trình tự ADN (sequencing)

Kỹ thuật xác định trực tiếp trình tự các nucleotid trên ADN thay cho các phương pháp truyền thống gián tiếp, kém hiệu quả đã dùng trước đây. Kỹ thuật được phát triển bởi Frederick Sanger năm 1977, người hai lần được giải thưởng Nobel về hai kỹ thuật giải trình tự - trình tự axit amin trong protein và trình tự nucleotid trong ADN. Vì vậy, gọi là giải trình tự Sanger. Phương pháp này được sử dụng hết sức phổ biến suốt hơn 40 năm qua. Gần đây, một phương pháp có khả năng vượt trội hơn là các phương pháp giải trình tự thế hệ mới (Next-Gen), đặc biệt với quy mô lớn, phân tích hệ gen tự động. Tuy nhiên, phương pháp Sanger vẫn được dùng thường xuyên và phổ biến cho các dự án quy mô nhỏ hơn, đồng thời để kiểm chứng các kết quả Next-Gen và để thu nhận các đoạn trình tự ADN liên kế dài khoảng 500 nucleotid.



Frederick Sanger
(1918 - 2013)

3. ADN VÀ SỰ HÌNH THÀNH CÁC KHOA HỌC THỜI THƯỢNG

Năm 1953, James Watson và Francis Crick (giải Nobel 1962) đã công bố công trình nổi tiếng về mô hình cấu trúc của ADN. Đó là phân tử polymer mà trong thành phần có bốn bazơ: adenin (A), guanin (G), thymin (T) và cytosin (C). Mỗi bazơ đó gắn với một phân tử đường - desoxyribose và với gốc của axit phosphoric (nhóm phosphat). Trong



**James Watson
(1928)**

các năm 1949 - 1951 E. Chargaff đã chứng minh rằng số lượng A trong bất kỳ phân tử ADN nào luôn bằng T, và số lượng G luôn bằng C (*quy tắc Chargaff*).

James Watson và Francis Crick dựa trên quy tắc này và khái quát các dữ liệu phân tích rơngơn của M. Wilkins và R. Franklin đã xây dựng nên mô hình phân tử của ADN. Hai ông đã mô tả những nét cơ bản của mô hình này:

1. Số chuỗi polynucleotid bằng hai.
2. Các chuỗi tạo thành các hình xoắn quay phải với 10 bazơ trên mỗi vòng.
3. Các chuỗi quay vòng quanh trục chung và vòng quanh trục chung.
4. Trình tự các nguyên tử (so với vòng desoxyribose) của một chuỗi đối diện với trình tự đó ở chuỗi bên kia, tức là các chuỗi song song ngược chiều nhau.
5. Các nhóm phosphat nằm bên ngoài chuỗi xoắn, còn các bazơ nằm phía trong cách nhau 0,34 mcm vuông góc với trục phân tử.
6. Các chuỗi được giữ/đỡ cùng nhau bằng các mối liên kết hydro giữa các bazơ.
7. Các cặp A - T và G - C mang tính đặc hiệu cao. Do vậy, các chuỗi polynucleotid bổ trợ cho nhau.

Trên cơ sở mô hình này, J. Watson và F. Crick cho rằng các gen khác biệt nhau về sự sắp xếp các cặp nucleotid, và thông tin di truyền được mã hóa ở dạng trình tự nucleotid.

Khả năng tái sinh sản (tự tổng hợp) của các gen nằm trong cấu trúc hóa học của ADN, cụ thể là trong *tính bổ trợ* của các bazơ, trong việc tách các chuỗi polynucleotid bổ trợ và trong sự tổng hợp tiếp theo các chuỗi bổ trợ mới từ các nucleotid tự do của tế bào.

Như vậy, trong cấu trúc của ADN đã tiềm ẩn sẵn khả năng giúp các cơ thể sống có thể sinh ra những vật giống mình, có thể đột biến và lại

sinh ra các dạng đột biến. Nói một cách khác, di truyền và biến dị gắn với các tính chất của một hợp chất cụ thể là ADN - vật mang thông tin di truyền vạn năng.

Phát minh trên chính là điểm khởi đầu một lộ trình khác thường cho hàng loạt phát minh trong *di truyền phân tử* những năm 1950 - 1960, tạo điều kiện hình thành các lĩnh vực khoa học mới - *kỹ thuật di truyền* và *hệ gen học*.

Kỹ thuật di truyền cho phép can thiệp từng gen riêng biệt (các phân tử ADN), thu nhận được trong ống nghiệm các tổ hợp mới của chúng, nhận được các đột biến theo mong muốn của người làm thí nghiệm, cho phép chuyển các gen từ một sinh vật vào tế bào của sinh vật khác, và do vậy, thiết kế nên những hệ thống sinh học chưa bao giờ tồn tại trong tự nhiên từ các cơ chế tự nhiên riêng lẻ.

Hệ gen học nghiên cứu trình tự các nucleotid của ADN các sinh vật khác nhau, phát hiện các đoạn có ý nghĩa chức năng (*hệ gen học chức năng*), xác định các đặc điểm chung và khác nhau của các hệ gen khác nhau (*hệ gen học so sánh*).

Việc chứng minh vai trò di truyền của ADN, giải mã cấu trúc và cơ chế sao chép của nó cho thấy vai trò của *nguyên lý theo khuôn* trong việc sản sinh vật liệu di truyền do K. Kolsov đề xuất từ 1928. Sự phát triển tiếp theo của nguyên lý theo khuôn gắn với phát minh ra ARN thông tin, cơ chế tổng hợp protein và việc giải mã di truyền trong giai đoạn 1961 - 1965 bởi F. Crick và các cộng sự M. Nirenberg, H. Korana (giải Nobel 1968), Ochoa và những người khác. Hiện nay, ý nghĩa của nguyên lý theo khuôn trong các hệ thống sống bao gồm cả thuyết trung tâm của sinh học phân tử do F. Crick đề xuất năm 1958. Nguyên lý theo khuôn thể hiện ở chỗ: trình tự tuyến tính các nucleotid trên ADN xác định trình tự tuyến tính các monomer trong các quá trình *sao chép* và *phiên mã*, tức tổng hợp ARN trên khuôn ADN. Trình tự các ribonucleotid của ARN xác định trình tự các axit amin trên protein trong quá trình theo khuôn của *dịch mã*. Khi đó sự mã hóa ngược trở lại là không thực hiện được, tức quá trình chỉ diễn ra theo một chiều.

4. DI TRUYỀN HỌC TIẾN ĐẾN MỨC PHÂN TỬ

Phát minh của Francis Crick và James Watson năm 1953 về cấu trúc của phân tử ADN được thực hiện sau khi ADN đã được chứng minh là vật chất mang các đặc tính di truyền. Đó chính là thời điểm bắt đầu một lộ trình khác thường cho hàng loạt phát minh trong sinh học phân tử những năm 1950 - 1960. Trong số này phát minh ra mã di truyền và mô hình đầu tiên về điều hòa biểu hiện gen của François Jacob và Jacques Monod là hết sức quan trọng. Những phát minh này cùng với các công trình tiếp nối sau đó đã tạo nên bức tranh toàn cảnh di truyền học ngày nay, đầy đủ và hài hòa.

Các công trình của Seymour Benzer (1921 - 2007) trên thực khuẩn thể T4, loại virus xâm thực vi khuẩn, là các sự kiện lý thuyết nổi trội trong lịch sử di truyền học. Được thực hiện vào giữa những năm 1950 và đầu những năm 1960, chúng có lẽ là công trình tiên tiến nhất để xây dựng quan điểm di truyền học chính xác về gen, mặc dù chúng được thực hiện trong bối cảnh thực nghiệm đã coi gen như một trình tự các nucleotid. Benzer đã chứng minh rằng tái tổ hợp (trao đổi chéo) có thể xảy ra tại nhiều vị trí trong một gen, và điều này cho phép tác giả phát minh ra *cấu trúc tinh vi của gen*. Đồng thời, Benzer cũng chứng minh rằng các sự kiện đột biến có thể tác động đến nhiều điểm trên một gen. Đây là nguồn gốc của “đột biến chính xác”, đột biến xảy ra khi thay thế một nucleotid bằng một nucleotid khác. Trong quá trình lập bản đồ trình tự đột biến trên nhiễm sắc thể của virus T4, Benzer sử dụng rất nhiều phép thử “*cis-trans*”, mà trong tiếng Việt chúng tôi gọi là “đều-lệch”, một phép thử cho phép phân biệt các đột biến tác động đến các gen khác nhau với các đột biến khác nhau chỉ tác động lên một gen. Phép thử này hoàn toàn chỉ dựa trên các phương pháp di truyền, nghĩa là chỉ xem xét kết quả của các phép lai. Benzer đề xuất thông qua cơ sở định nghĩa mới về gen. Ông đề nghị thay thế quan niệm kinh điển về gen bằng khái niệm “cistron”. Cistron là đơn vị chức năng của di truyền được xác định bởi phép thử *cis-trans*. Quan niệm di truyền này về gen ngay lập tức chứng tỏ là hữu ích đối với nhiều nhà sinh học phân tử, cụ thể là François Jacob và Jacques Monod, hai người đã sử dụng ồ ạt

trong những nghiên cứu dẫn đến phát minh ra operon lactose, mô hình hiệu quả đầu tiên kiểm soát biểu hiện của gen. Tuy nhiên, với hiểu biết ngày nay về gen, thuật ngữ “cistron” không được nhắc tới nữa, vì gen chính là đơn vị chức năng - nó quy định một chức năng như cistron.

5. SỰ HÌNH THÀNH KỸ THUẬT DI TRUYỀN

Trong hơn 30 năm qua, kỹ thuật di truyền đã phát triển với tốc độ thần kỳ và đạt tới điểm mà hiện nay trong nhiều phòng thí nghiệm trên toàn thế giới kỹ thuật này đã trở thành công việc thường ngày: từ tách chiết đoạn ADN mong muốn của một hệ gen trong một sinh vật đến việc xác định trình tự bazơ và đánh giá chức năng của nó. Điều đặc biệt hấp dẫn là các nhà khoa học riêng biệt có thể áp dụng kỹ thuật mà không cần những thiết bị đắt tiền hoặc những nguồn tài chính lớn, nằm ngoài tầm với của các phòng thí nghiệm được trang bị vừa phải.

Kỹ thuật di truyền (*genetic engineering*) là thuật ngữ được sử dụng rất phổ biến. Tuy nhiên, tùy thuộc vào quốc gia hay tổ chức quốc tế, nhiều thuật ngữ khác cũng được dùng để chỉ khái niệm này, như di truyền học mới, công nghệ ADN tái tổ hợp, thao tác gen, sửa đổi di truyền, tách dòng gen, công nghệ sinh học hiện đại, kỹ thuật gen, công nghệ di truyền, công nghệ gen, thao tác ADN v.v...

Mặc dù có nhiều kỹ thuật đa dạng và phức tạp được sử dụng nhưng các nguyên lý cơ bản của kỹ thuật di truyền khá đơn giản. Nguyên lý của công nghệ là thông tin di truyền mã hóa trong ADN, tồn tại ở dạng các gen. Có thể sửa đổi thông tin di truyền theo nhiều cách khác nhau để đạt tới những mục tiêu nhất định trong nghiên cứu khoa học cơ bản, khoa học ứng dụng và trong y học. Có 4 lĩnh vực chủ yếu sử dụng việc sửa đổi di truyền là:

- Nghiên cứu cơ bản về cấu trúc và chức năng của gen;
- Sửa đổi các gen khiếm khuyết bằng công nghệ CRISPR;
- Sản xuất các protein hữu ích bằng các phương pháp mới;
- Tạo ra các thực vật, động vật và vi sinh vật chuyển gen.

Điểm quan trọng của thao tác di truyền là việc tách chiết một đoạn ADN riêng biệt từ hệ gen. Đó là bản chất của tách dòng gen, một quá trình bao gồm 4 bước: 1) Tạo ra các đoạn ADN; 2) Gắn chúng vào vector; 3) Đưa cấu trúc tái tổ hợp vào tế bào chủ để nhân lên; và 4) Chọn lọc trình tự quan tâm. Nếu thực hiện có kết quả các bước này chúng ta sẽ có một đoạn ADN đặc thù mà sau đó, có thể sử dụng cho những mục đích khác nhau.

Một vấn đề của di truyền học mới làm mọi người quan tâm là cuộc tranh luận xung quanh khả năng ứng dụng của công nghệ này. Thuật ngữ đạo đức di truyền (*genethics*) gần đây đã được nói đến nhiều, đó là những khía cạnh đạo đức trong di truyền học hiện đại. Việc sử dụng các thực vật và động vật chuyển gen, việc nghiên cứu hệ gen người, liệu pháp gen, và nhiều đề tài khác đang là mối quan tâm không phải chỉ đối với các nhà khoa học mà cả đối với công chúng nói chung. Điều đó sẽ được loại bỏ nếu chúng ta sử dụng kỹ thuật di truyền chỉ phục vụ lợi ích của loài người và tránh được việc lạm dụng công nghệ vào mục đích xấu thường kèm theo các thành tựu khoa học.

6. CÁC BƯỚC PHÁT TRIỂN TIẾN TỚI THAO TÁC GEN

Mặc dù các kỹ thuật dùng trong thao tác gen tương đối mới, nhưng sự phát triển của các kỹ thuật này phụ thuộc vào những tri thức và kinh nghiệm của di truyền học vi sinh vật. Có thể phân sự phát triển của di truyền học thành 3 giai đoạn chính (bảng 2).

Khoa học di truyền mới chỉ thực sự bắt đầu với việc phát minh lại công trình của Gregor Mendel vào đầu thế kỉ XX và 40 năm sau đó, đã chứng kiến những phát minh làm sáng tỏ các nguyên lý di truyền và lập bản đồ di truyền. Di truyền học vi sinh vật đã nảy sinh vào giữa những năm 1940, và vai trò của ADN như vật chất di truyền đã được khẳng định chắc chắn. Trong giai đoạn này, những thành tựu lớn đã đạt được trong việc tìm hiểu các cơ chế truyền gen giữa các vi khuẩn, và những tri thức rộng lớn này đã đặt nền móng cho những thành tựu mới.

Việc phát minh ra cấu trúc ADN của J. Watson và F. Crick năm 1953 đã thúc đẩy nhanh chóng sự phát triển của di truyền học ở mức độ phân tử. Những năm tiếp sau đó, là giai đoạn nghiên cứu cấp tập theo chiều sâu những đặc tính cơ bản của gen và sự biểu hiện của chúng. Các thành tựu này kết hợp với việc giải được toàn bộ mã di truyền vào năm 1966, làm nảy sinh lĩnh vực mà ngày nay gọi là *di truyền học mới*.

Bảng 2. Các mốc lịch sử chủ yếu của di truyền học từ năm 1900

Năm	Giai đoạn	Sự kiện lịch sử quan trọng
1900	Di truyền học kinh điển	Phát minh lại các định luật Mendel 1866
1913		Gen được chứng minh nằm trên nhiễm sắc thể
1927		Gen được chứng minh có thể bị đột biến bằng tia X
1932		Tiến hóa luận được hoàn thiện trên cơ sở nguyên lý di truyền học
1944	Di truyền vi sinh vật	ADN được chứng minh là vật chất mang thông tin di truyền
1953		Phát minh cấu trúc chuỗi xoắn kép của ADN
1956		Chứng minh thông tin di truyền nằm trong trình tự các bazơ của ADN
1966		Giải xong toàn bộ mã di truyền
1967	Di truyền phân tử và thao tác gen	Lần đầu tiên tách chiết được enzym ADN ligase
1970		Tách chiết được enzym giới hạn đầu tiên
1972		Phân tử ADN tái tổ hợp đầu tiên được tạo ra
1977		Hoàn thiện các phương pháp xác định nhanh trình tự ADN
1980		Nhà máy đầu tiên sản xuất insulin tái tổ hợp
1985		Phát minh kỹ thuật nhân ADN đặc hiệu - PCR
1996		Xác định xong trình tự ADN đầy đủ của <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
2001		Giải xong trình tự đầy đủ của hệ gen người

7. SÔI SỤC VỚI HAI CÔNG NGHỆ MỚI

Nếu sau này, các nhà sử học viết về lịch sử phát triển di truyền học của thời kỳ này thì đặc trưng của nó là sự hoàn thiện các phương pháp không đắt tiền nhưng hết sức hiệu quả, hiệu quả hơn tất cả các kỹ thuật đã từng sử dụng trước đây. Đó là công nghệ chỉnh sửa gen CRISPR và công nghệ ngoại di truyền (epigenetics).

Trước hết nói về **CRISPR**. Công nghệ này đang phát triển nhanh hơn so với các cơ chế kiểm soát nó. Có lẽ công nghệ ngày càng tỏ ra an toàn (xem mục II.4.e, chương 7) nên người ta ít nghĩ đến các quy chế kiểm soát nó. Hiện nay CRISPR đang trở thành một chủ đề thường xuyên được bàn thảo trên các phương tiện truyền thông và các từ ngữ thường được sử dụng để miêu tả nó là “dễ làm” và “rẻ tiền”.

CRISPR là một mô đun gồm hai phần. *ARN mồi* và *enzym Cas9*. ARN mồi dùng để tìm đến đoạn ADN đích trên ADN hệ gen, nơi có trình tự nucleotid tương đồng (bổ trợ) với đoạn khoảng 20 nucleotid trên ARN mồi. Enzym Cas9 hoạt động như một chiếc kéo cắt ADN khi được kích hoạt. CRISPR là công cụ tự vệ của một loài vi khuẩn dùng để cắt ADN ngoại lai. ARN mồi chỉ có khoảng 20 chữ cái, được thiết kế rất dễ dàng, và mua với giá khá rẻ. Đó là hệ thống sử dụng dễ dàng và rất mạnh mẽ.

Mô đun CRISPR chạy dọc theo chiều dài của gen. Khi chúng tìm được vị trí mà ARN mồi kết hợp được, nó sẽ chèn vào giữa hai mạch đơn của chuỗi xoắn kép, chia đôi nó ra, kích hoạt protein Cas9 cắt, và ngay lập tức tế bào bị tổn thương vì ADN của nó bị bẻ gãy. Tế bào sẽ nhanh chóng phản ứng để sửa chữa phục hồi.

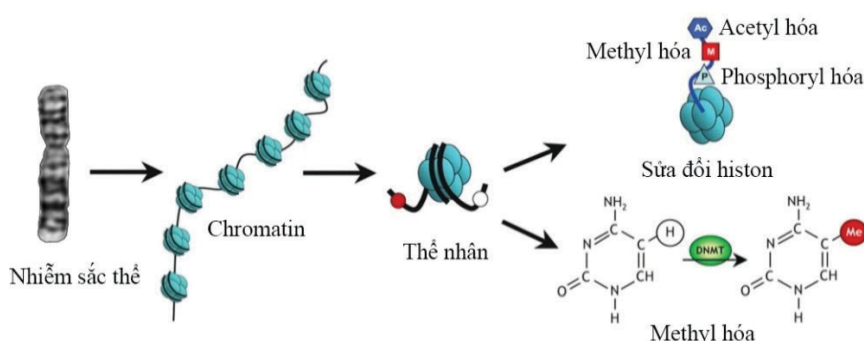
Quá trình sửa chữa bắt đầu. Vấn đề quan trọng ở đây là người làm nghiên cứu chủ động điều khiển quá trình sửa chữa, lái nó đến mục tiêu của mình, không sửa chữa tự nhiên theo cách của tế bào. CRISPR trở nên tuyệt vời trong rất nhiều cải tiến thí nghiệm. Thứ làm cho nó trở nên đặc biệt là hệ thống nhắm mục tiêu theo mô đun. Mặc dù ngày nay khoa học đã đưa được ADN lạ hoặc mới thiết kế vào tế bào hàng chục năm rồi, nhưng nhờ CRISPR mới có thể nhắm mục tiêu, đặt mô đun chính xác 100% vào đúng vị trí dự định trước.

CRISPR đang lôi cuốn hàng chục ngàn nhà khoa học thực hiện các đề tài quan trọng, như tạo ra các mô hình bệnh học trên động vật, tìm ra quy trình tổng hợp các chất có hoạt tính sinh học để đưa vào sản xuất công nghiệp trong các nồi lên men, hay thực hiện các nghiên cứu cơ bản về gen.

Công nghệ thứ hai đang sôi sục là ngoại di truyền

Sự sôi sục với ngoại di truyền mới diễn ra gần đây với nội hàm hoàn toàn mới của công nghệ này. Mặc dù, thuật ngữ *Ngoại di truyền* (Epigenetics) đã được C.H. Waddington sử dụng như môn khoa học kết hợp *di truyền học* với *sinh học phát triển* từ năm 1942, bắt nguồn từ tiếng Hy Lạp “epigenesis” dùng để mô tả ảnh hưởng của các quá trình di truyền đến quá trình phát triển. Xem nội dung tại chương 2, mục V.3. Ở đây chỉ xin tóm tắt như sau:

a) Cấu trúc histon - protein có trong thành phần của nhiễm sắc thể, bị sửa đổi thông qua acetyl hóa, methyl hóa và phosphoryl hóa. Chẳng hạn, methyl hóa ADN xảy ra tại vị trí 5 của các gốc cytosin. Sửa đổi này cung cấp một tín hiệu ngoại di truyền riêng biệt có tác dụng điều khiển cấu trúc chromatin và biểu hiện gen. Như hình 2 cho thấy chromatin là đơn vị vật liệu cấu thành nhiễm sắc thể.



Hình 2. Methyl hóa ADN

b) Cấu trúc chromatin ảnh hưởng đến biểu hiện gen: Các gen biểu hiện (bật) khi chromatin mở (hoạt động), và chúng bị bất hoạt (tắt) khi chromatin bị đậm đặc (câm lặng). Trên hình 3, các chấm trắng là các cytosin không methyl hóa; các chấm đỏ là các cytosin methyl hóa. Sự thay đổi này ảnh hưởng đến cấu trúc ADN-histon. Do vậy, tạo nên chromatin hoạt động (mở) và chromatin bất hoạt (tắt) do đậm đặc.

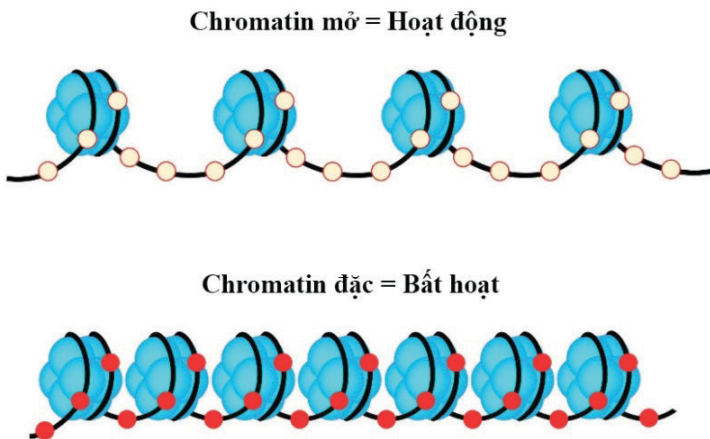
c) Đặc điểm phát sinh và hoạt động của ngoại di truyền

- *Ngoại di truyền kiểm soát biểu hiện gen.* Trong quá trình biệt hóa bình thường của mỗi cá thể, chẳng hạn ở người, từ phôi phân chia thành các loại tế bào khác nhau như da, máu, tóc, gan v.v... các yếu tố môi trường bao gồm nội môi (bên trong cơ thể) và ngoại môi (bên ngoài cơ thể) có thể sinh ra các biến đổi ngoại di truyền làm tắt hoặc bật gen.

- *Ngoại di truyền sinh ra theo hoàn cảnh sống cụ thể.* Ăn uống gì, sinh sống ở đâu, giao tiếp với ai, khi nào đi ngủ, tập luyện như thế nào, lão hóa v.v... tất cả đều có thể gây ra các thay đổi hóa học xung quanh các gen làm cho chúng bị tắt hoặc mở theo thời gian. Với một số bệnh như ung thư, Alzheimer, nhiều gen bệnh có thể chuyển sang trạng thái đối lập bình thường và khỏe mạnh do các tác động này.

○ = Cytosin không methyl hóa

● = Cytosin methyl hóa



Hình 3. Sửa đổi histon

- *Ngoại di truyền tạo ra đặc điểm cá nhân.* Mặc dù tất cả chúng ta có cùng một bộ gen, nhưng người tóc đen, người tóc vàng, người hay chuyện, người kín tiếng... Những tổ hợp khác nhau của gen được bật hoặc tắt tạo cho mỗi người một đặc điểm riêng, cá tính riêng.

- *Biến đổi ngoại di truyền có thể đảo ngược.* Ngoại di truyền ngày nay đã bắt đầu tạo ra những cách tiếp cận mới trong chẩn đoán phân tử và điều trị nhằm đích. Dự án ngoại hệ gen người khi hoàn thành, về lý thuyết có thể đảo ngược các gen bệnh sang trạng thái tốt và hạn chế trạng thái xấu để chữa trị bệnh tật, làm chậm tuổi già, chấm dứt béo phì...

Chương 2

TOÀN CẢNH DI TRUYỀN HỌC NGÀY NAY

Ngày nay, sự hiểu biết của con người về các cơ chế di truyền đã đủ sâu và đủ rộng để hình thành một “Bức tranh toàn cảnh” hết sức hài hòa và thống nhất về di truyền học. “Bức tranh” đó bao gồm cấu trúc, chức năng và các quy luật vận động của vật chất di truyền (axit nucleic) từ cấp độ phân tử đến cấp độ tế bào, cơ thể và quần thể. Chương sách này sẽ trình bày ở dạng khái quát nhất các vấn đề nguyên lý cốt lõi của di truyền học ngày nay.

I. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU CỦA DI TRUYỀN HỌC

Đối tượng nghiên cứu của di truyền học bao gồm toàn bộ sinh giới, tất cả các loài, từ con người đến con virus, hàng triệu loài. Mặc dù rất đa dạng, nhưng vật liệu và ngôn ngữ di truyền được sử dụng chung cho tất cả các loài. Hệ thống các phương pháp nghiên cứu gần như cũng dùng chung cho cả sinh giới. Điều này thúc đẩy phát triển nhanh và giúp “giảm tải” đáng kể cho môn khoa học di truyền, biến nó trở nên rất đẹp và hài hòa.

1. TỪ CON VIRUS ĐẾN CON VỌI

Francis Crick, người chung giải thưởng Nobel với James Watson về phát minh ra cấu trúc không gian của ADN, đã nói:

- Quy luật di truyền đúng từ con virus đến con voi.

Sự sống đa dạng, có tới 300.000 loài thực vật ra hoa, 100.000 loài nấm, 1.500.000 loài côn trùng v.v... bao gồm các sinh vật từ có nhân tế

bào điển hình đến không có nhân tế bào, thậm chí có sinh vật không có cấu trúc tế bào như các virut.

Có thể phân các sinh vật thành ba nhóm: 1) Sinh vật không có nhân tế bào như virut chỉ có ADN hoặc ARN trần được bao bọc bởi vỏ protein gọi là capsit; 2) Sinh vật có ADN tập trung ở một vùng trong tế bào chất gọi là *vùng nhân* (nucleoid), không có màng nhân bao bọc, thí dụ điển hình là vi khuẩn; và 3) Sinh vật có nhân điển hình, có màng nhân bao bọc và có tế bào điển hình. Hai loại sau gọi lần lượt là sinh vật *nhân sơ* (prokaryote) và sinh vật *nhân chuẩn* (eukaryote). Sinh vật nhân sơ và nhân chuẩn khác nhau về nhiều đặc điểm:

Ở mức phân tử, có những đoạn trong ADN nhân chuẩn không mang chức năng mã hóa protein gọi là *intron* phân biệt với các đoạn mã hóa gọi là *exon*. Trong khi đại diện điển hình của sinh vật nhân sơ là vi khuẩn không có intron.

Cả các đoạn intron và exon đều được phiên mã để tổng hợp ra phân tử tiền chất của mARN (pre-mARN) và từ phân tử này, thông qua quá trình gọi là *tách ghép* (splicing) có tác dụng cắt bỏ các intron, sau đó nối các exon lại để tổng hợp các phân tử mARN dùng cho quá trình dịch mã diễn ra trên ribosom trong tế bào chất.

Intron đầu tiên phát hiện thấy ở thực vật tại gen fasiolin ở cây họ đậu có ba intron. Nói chung các gen thực vật bậc cao đều mang nhiều intron và exon. Nhưng người ta cũng thấy không phải tất cả các gen nhân chuẩn đều có intron. Ví dụ, gen histon nhím biển và bốn gen sốc nhiệt ở *Drosophila* không có intron. Nhiều gen khác ở động vật, thực vật bậc cao cũng không có intron. Nói chung, các intron đã phát hiện có kích thước rất khác nhau, từ vài cặp bazơ đến hàng ngàn cặp.

Ở mức tế bào, các sinh vật nhân chuẩn, kể cả đa bào như con người, động vật, thực vật, hay đơn bào như nấm men, đều có nhân tế bào và các nhiễm sắc thể điển hình. Do vậy, hai cơ chế phân bào nòng cốt của di truyền học nhân chuẩn là nguyên phân và giảm phân diễn ra bình thường. Điều này là hết sức quan trọng vì chỉ cần “nắm chắc” cơ chế

hoạt động của nguyên phân và giảm phân là có thể dễ dàng hiểu biết hơn một nửa nội hàm của môn di truyền học hiện đại và các ứng dụng thực tiễn của nó!

Ở *mức cơ thể*, các sinh vật nhân chuẩn có kích thước to lớn, như con người, con voi... dễ quan sát, cân, đo, đong, đo đếm. Các sinh vật nhân sơ, đa số là đơn bào như vi khuẩn phải dùng kính hiển vi mới quan sát được. Thường phải nhân lên hàng triệu lần để quan sát ở dạng *khuẩn lạc*.

Ở *mức quần thể*, các sinh vật nhân chuẩn tạo nên các quần thể ngẫu phối điển hình, thường là quần thể mô hình chuẩn để nghiên cứu các quy luật đặc thù của di truyền học quần thể và tiến hóa luận. Trong khi sinh vật nhân sơ lại tạo ra các quần thể loại khác với các quy luật sinh tồn khác.

2. CÁC SINH VẬT KHÁC NHAU CÓ NHIỀU GEN CHUNG

Thế giới sinh vật hết sức đa dạng. Đa dạng đến mức, trước đây môn Sinh học gọi là *Vạn vật học*. Tuy vậy, các nghiên cứu đã cho thấy những sinh vật khác nhau có rất nhiều gen chung (*bảng 3*).

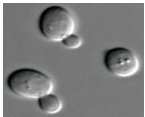
Gen chung chủ yếu là những gen có chức năng chuyển hóa nòng cốt thừa hưởng từ quá khứ. Chúng có nhiều đặc điểm chung: a) Thông tin di truyền đều nằm trong ADN hoặc ARN; b) Mã di truyền chung; c) Có tổ tiên chung. Trong quá trình tiến hóa, ở mỗi loài có phát sinh thêm những gen riêng, nhưng số lượng không đáng kể.

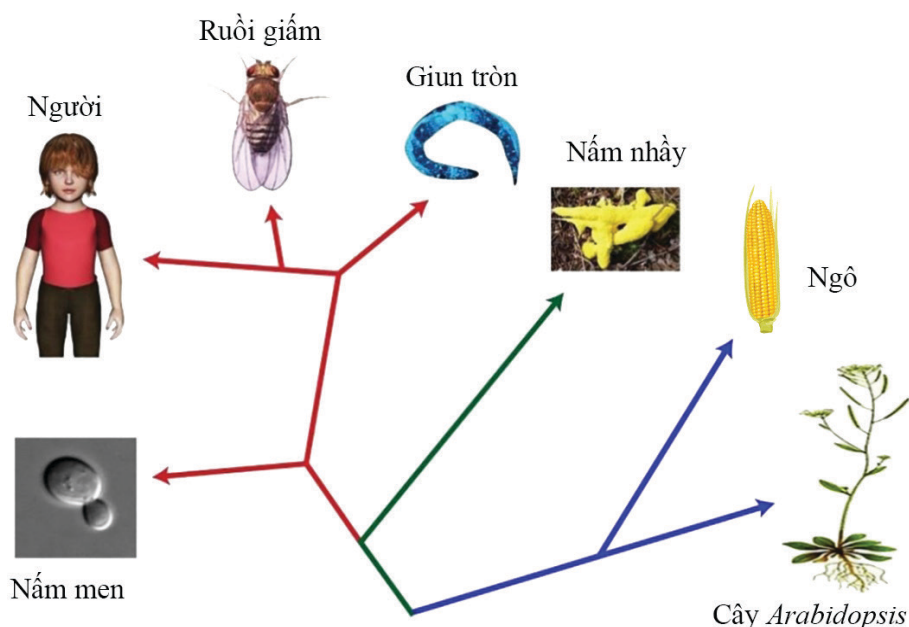
Các dữ liệu trên *bảng 3* cho thấy nhiều sinh vật bậc thấp có bộ gen rất lớn, gấp nhiều lần con người, nhưng các chức năng sinh học không nhiều hơn.

Có nhiều gen chung ở những sinh vật rất khác nhau, chứng tỏ các sinh vật, bất kể nhân sơ hay nhân chuẩn đều bắt nguồn từ một tổ tiên chung. Điều hết sức có ý nghĩa về mặt tiến hóa và về lý luận di truyền học. Ngoài ra, trong thực tiễn chọn tạo giống mới, nó cho phép chuyển một gen từ một sinh vật sang sinh vật khác. Thí dụ nổi bật và thuyết phục là việc chuyển gen insulin từ người sang vi khuẩn *E. coli*, đã tạo ra nòi vi sinh vật sản xuất insulin công nghiệp. Khiến giá thành insulin

tụt thấp đến mức gần như cả nhân loại được hưởng, trong đó có các bệnh nhân tiểu đường ở nước ta. Họ có thể dễ dàng mua insulin ở hiệu thuốc ngoài phố. Điều mà trước đó bất khả kháng vì phải chiết xuất insulin từ lợn cho giá thành chỉ chấp nhận được với các đại gia triệu phú đô la. Có nhiều gen chung còn thuận lợi cho nghiên cứu khoa học. Kết quả nghiên cứu trên một đối tượng có thể áp dụng cho đối tượng khác. Chẳng hạn, ở nhiều trại chăn nuôi gà người ta có những phòng thí nghiệm nghiên cứu ruồi giấm. Như thế đầu tư cho nghiên cứu rẻ hơn rất nhiều. Ruồi giấm ở đây là một đối tượng sinh vật mô hình.

Bảng 3. Các sinh vật khác nhau có nhiều gen chung

Gen chung của các sinh vật với con người		% gen chung
	Khỉ <i>Chimpanzee</i> , 30.000 gen. Hầu hết các gen như ở người, nhưng không biết nói, có thể do gen <i>FOXP2</i> bị mất vài đoạn.	98%
	Chuột <i>Mus musculus</i> , 30.000 gen. Nhờ chuột người ta xác định được các gen hệ xương, gen béo phì và gen Parkinson.	90%
	Cá vằn <i>Daniorerio</i> , 30.000 gen. Cá vằn được dùng để nghiên cứu các gen bệnh về máu và tim.	85%
	Ruồi giấm <i>Drosophila melanogaster</i> , 13.600 gen.	36%
	Cây <i>Arabidopsis thaliana</i> , 25.000 gen. Được dùng để nghiên cứu các cây có hoa và bệnh copper ở gan người.	26%
	Nấm men <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , 6.275 gen. Dùng làm nở bột mì, làm bia, rượu và nghiên cứu sự chuyển hóa đường, phân bào và ung thư.	23%
	Giun đũa <i>Caenorhabditis elegans</i> , 19.000 gen. Được dùng để nghiên cứu tuổi thọ, các bệnh Alzheimer, ung thư và bệnh thận.	21%
	Vi khuẩn <i>Escherichia coli</i> , 4.800 gen, sống trong hệ tiêu hóa của người. Được nghiên cứu để tìm hiểu về phiên mã và dịch mã.	7%



Hình 4. Các sinh vật khác nhau bắt nguồn từ một tổ tiên chung

3. SINH VẬT MÔ HÌNH

Vì di truyền học nghiên cứu tính di truyền và tính biến dị là hai đặc trưng chung của tất cả các sinh vật, ADN lại là vật vận năng mang thông tin di truyền, nên các quy luật di truyền phát hiện thấy ở một số đối tượng cũng quan sát thấy có ở các đối tượng khác. Nhờ vậy, trong di truyền học người ta sử dụng rộng rãi các sinh vật mô hình, tức là các dòng và các bộ sưu tập của các loài đã được nghiên cứu kỹ về mặt di truyền, thuận tiện cho việc giải quyết các nhiệm vụ cụ thể, như nghiên cứu quá trình đột biến, cơ chế tái tổ hợp, điều khiển hoạt động của gen v.v... Chẳng hạn như thuyết nhiễm sắc thể hiện dùng chung cho sinh giới, đã được T.H. Morgan đề xuất trên cơ sở các thí nghiệm trên ruồi giấm. Còn hiện tượng biến nạp (truyền tính trạng bằng ADN) và tải nạp (chuyển gen qua virus) được F. Griffith và J. Lederberg phát minh khi nghiên cứu vi khuẩn và virus lại là hiện tượng chung của nhiều đối tượng sinh vật.

Việc lựa chọn các đối tượng mô hình để nghiên cứu di truyền ở các động vật có vú là rất quan trọng. Đối tượng đáng quan tâm nhất đối với chúng ta là con người nhưng khó dùng để nghiên cứu di truyền vì những yếu tố xã hội. Như vậy, việc sử dụng đối tượng mô hình ở đây xuất phát từ *nguyên tắc vạn năng sinh học*. Nhờ vậy, các hiện tượng và quy luật tìm thấy ở đối tượng mô hình có thể áp dụng cho tuyệt đại đa số các loài, chẳng hạn như đã xảy ra với thuyết nhiễm sắc thể. Tương tự, biến nạp và chuyển gen theo vector phát hiện thấy ở vi khuẩn ngày nay được áp dụng rộng rãi ở động vật và thực vật bậc cao và là cơ sở của kỹ thuật thao tác ADN.

Bảng 4. Đặc điểm hệ gen của một số đối tượng mô hình và con người

Đối tượng	Kích thước hệ gen (cặp nucleotid)	Số nhiễm sắc thể	Số gen
<i>Escherichia coli</i> (vi khuẩn)	$4,64 \times 10^6$	1	4 288
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (nấm men)	$1,21 \times 10^7$	$2n = 16$	6 339
<i>Drosophila melanogaster</i> (ruồi giấm)	$1,8 \times 10^8$	$2n = 8$	18 000
<i>Arabidopsis thaliana</i> (thực vật)	$1,45 \times 10^8$	$2n = 10$	~25 000
<i>Homo sapiens</i> (con người)	$3,2 \times 10^9$	$2n = 46$	~20 000

Tuy nhiên, việc lựa chọn và sử dụng đối tượng mô hình nên tiến hành một cách thận trọng, vì cùng một quy luật có thể thể hiện khác nhau ở những loài khác nhau. Do những khác biệt về chu trình sống, giải phẫu học, cấu tạo của vật chất di truyền. Vì vậy, cần tính đến nguyên tắc đặc thù sinh học, hiểu biết sinh học và di truyền học của đối tượng nghiên cứu.

Một nhân tố có ý nghĩa quan trọng đối với các đối tượng mô hình là hệ gen của chúng đã được giải trình tự chưa. Bảng 4 nêu đặc điểm các hệ gen của vi khuẩn *Escherichia coli*, nấm men *Saccharomyces cerevisiae*, ruồi giấm *Drosophila melanogaster*, thực vật bậc cao *Arabidopsis thaliana* và so sánh với hệ gen của người *Homo sapiens*.

II. TỪ PHƯƠNG PHÁP LAI ĐẾN CÔNG NGHỆ CHỈNH SỬA GEN CRISPR

Trong lịch sử phát triển di truyền học cận đại, tính từ thời Mendel đến nay, lai là phương pháp đầu tiên và mang tính quyết định cho sự ra đời của di truyền học hiện đại và cho sự tiến bộ của môn khoa học này. Công nghệ CRISPR, tại thời điểm này, tháng 7 năm 2019, là kỹ thuật mới nổi lên, bắt nguồn từ công nghệ gốc - kỹ thuật di truyền, đang được sử dụng tích cực để nghiên cứu khoa học và cho ứng dụng thực tiễn.

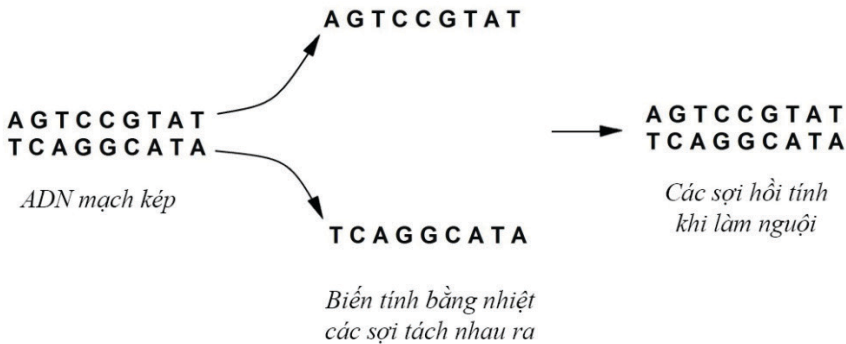
1. LAI - PHƯƠNG PHÁP ĐẶC THÙ CỦA DI TRUYỀN HỌC

Có thể nói, lai là phương pháp đặc thù của di truyền học. Phương pháp có hiệu quả di truyền đặc biệt. Nó kết hợp những bộ gen khác nhau với nhau. Phép phân tích sau đó cho ta các kết quả thí nghiệm hữu ích. Phép lai được hoạch định trước trên cơ sở khoa học sẽ đạt những mục tiêu đặt ra nhanh chóng và hiệu quả. Ngày nay trong di truyền học, phép lai được thực hiện ở các mức độ tổ chức khác nhau từ phân tử, tế bào đến cá thể và quần thể.

a. LAI PHÂN TỬ

Bản chất hỗ trợ của hai sợi axit nucleic trong sợi đôi ADN là đặc tính rất hữu dụng, nó được sử dụng để hoàn thiện và cải tiến nhiều phương pháp. Nếu một đoạn ADN kép được biến tính bằng cách đun nóng dung dịch chứa nó (khoảng 95°C) cho đến khi các sợi đơn tách nhau ra. Tiếp đó hạ nhiệt xuống (khoảng 70°C) thì các sợi đơn hỗ trợ sẽ hồi tính (ghép lại với nhau) (*hình 5*). Đặc tính này được sử dụng để cung cấp thông tin về tính phức tạp trong trình tự của ADN nghiên cứu, bởi vì những đoạn trình tự có nhiều bản sao trong hệ gen sẽ hồi tính nhanh hơn những đoạn trình tự chỉ có một vài bản sao riêng lẻ. Bằng cách tiến hành kiểu phân tích như thế, người ta đã phát hiện thấy, ADN nhân chuẩn phân thành bốn nhóm khác nhau. *Nhóm thứ nhất*, một số ADN gần như ngay lập tức tạo thành các cấu trúc mạch kép, bởi vì các sợi biến tính có những vùng là các đoạn lặp đảo ngược (inverted repeats) và các đoạn xuôi ngược như nhau (palindromes), chúng cuộn ngược lại với nhau (do có các đoạn hỗ trợ), tạo thành các cấu trúc vòng

nút hình cặp tóc. Nhóm này gọi là ADN cuộn ngược (foldback DNA). *Nhóm thứ hai* ghép đoạn nhanh là các đoạn trình tự lặp lại với tần số cao. Tiếp theo là *nhóm thứ ba* gồm các đoạn trình tự lặp lại với tần số vừa phải. Cuối cùng là *nhóm thứ tư* bao gồm các đoạn chỉ có một bản sao riêng lẻ, rất hiếm thấy chúng ghép lại với nhau trong những điều kiện của phép phân tích này.



Hình 5. Tính bổ trợ

Ngoài việc cung cấp thông tin về độ phức tạp của trình tự, lai axit nucleic còn được sử dụng như một phương pháp phát hiện cực nhạy để tách những đoạn trình tự đặc thù từ một hỗn hợp phức tạp. Thường là một đoạn trình tự đặc thù riêng lẻ, được dùng làm mẫu dò (probe). Đây là nguyên lý chủ chốt của nhiều phương pháp chẩn đoán y học và nông lâm, ngư nghiệp hiện nay. Đặc biệt, đó cũng là nguyên lý của phương pháp được sử dụng hằng ngày ở tất cả các phòng thí nghiệm ADN. Đó là công nghệ nhân ADN đặc thù PCR (Polymerase Chain Reaction).

b. LAI TẾ BÀO SÔMA

Không phải lai các tế bào sinh dục vì như thế lại trở thành lai cá thể. Đó là sự kết hợp hai tế bào soma (tế bào thân) khác nhau về mặt di truyền thuộc cùng một loài hoặc khác loài để tạo ra thể lai soma dùng trong phân tích di truyền học hoặc trong tạo giống. Để tăng tỷ lệ kết hợp giữa hai tế bào tạo thành tế bào lai người ta dùng một số tác nhân sinh học và vật lý bổ sung như virut, xung điện cao áp...

c. LAI CÁ THỂ - PHÉP LAI MENDEL

Nói về phương pháp lai ở mức độ cá thể thì thí nghiệm lai của Mendel là điển hình. Nó được chuẩn bị và tiến hành cẩn trọng bởi Mendel năm 1865, không chỉ giúp ông thành công trong việc phát hiện ra gen mà làm cho ông trở thành người sáng lập di truyền học và bản thân phương pháp đã trở thành hình mẫu cho các phương pháp lai đa dạng, phong phú của di truyền học nhưng nhất quán, khoa học và mạch lạc.

Đặc điểm nổi bật của thí nghiệm Mendel là khâu chuẩn bị vật liệu lai ban đầu trên cây đậu Hà Lan. Bằng phép **nội phối** (lai các hoa đực và hoa cái trên cùng một cây) với hàng nghìn phép lai ông đã tạo ra các **đồng thuần** (*cây đồng hợp tử về nhiều gen*) có các kiểu gen rất khác nhau, xếp thành từng cặp: cây cao - cây thấp, hạt vàng - hạt xanh, hạt trơn - hạt nhăn, hoa tím - hoa trắng v.v... Điều này rất quan trọng, bởi vì khi thực hiện phép lai theo từng cặp tính trạng tương phản ông dễ dàng theo dõi sự di truyền cặp tính trạng đó qua các thế hệ. Trước ông các nhà di truyền học thường nghiên cứu đồng thời nhiều tính trạng nên kết quả thu được rất phức tạp, không cho phép họ rút ra được quy luật nào.

Điểm quan trọng thứ hai trong thí nghiệm của Mendel là xử lý kết quả sau lai bằng một *thuật toán* (thông qua bảng Punnett). Thuật toán này khớp hoàn toàn với các quy luật vận động của nhiễm sắc thể trong giảm phân và trong giao phối tự do (ngẫu phối). Nói cách khác, *Mendel đã tìm ra quy luật giảm phân bằng một thuật toán phù hợp*.

Do vậy, Mendel đã đề xuất ba định luật di truyền. Nhưng về bản chất chỉ có một: *Gen quy định tính trạng và di truyền theo các quy luật của giảm phân và sự ngẫu phối của các giao tử*.

d. LAI QUẦN THỂ

Lai quần thể, theo nghĩa đen, là kết hợp hai quần thể cùng loài có cấu trúc di truyền khác nhau với nhau, cho ngẫu phối để sinh ra thế hệ sau. Hệ quả trực tiếp là thay đổi tần số alen của một số gen. Trạng thái đã thay đổi này ngay lập tức (sau một thế hệ) sẽ được giữ nguyên và

duy trì qua nhiều thế hệ nếu các điều kiện ngoại cảnh không biến đổi. Nói cách khác, trạng thái cân bằng di truyền mới được thiết lập. Xem chi tiết tại mục IV.3.d.

2. KỸ THUẬT DI TRUYỀN

Ngày nay, lĩnh vực kỹ thuật di truyền - nòng cốt của công nghệ sinh học hiện đại được sử dụng thường xuyên hằng ngày trong hầu hết các phòng thí nghiệm sinh học trên toàn thế giới. Điều đặc biệt ấn tượng là công nghệ này rất dễ dàng sử dụng đối với từng cá nhân nhà khoa học mà không cần đến những thiết bị quy mô, nguồn tài chính lớn. Các kỹ thuật thường phức tạp và đa dạng, nhưng nguyên lý cơ bản của thao tác di truyền lại khá đơn giản. Cơ sở lý thuyết chung mà các công nghệ dựa vào là thông tin di truyền nằm trong ADN và được bố trí ở dạng các gen. Đó là nguyên liệu nguồn có thể được thao tác theo nhiều cách khác nhau nhằm đạt tới những mục tiêu cụ thể.

Kỹ thuật di truyền có thể tạm phân thành 4 nhóm: *Kỹ thuật di truyền kinh điển, kỹ thuật nhân ADN đặc hiệu PCR, công nghệ giải trình tự và công nghệ chỉnh sửa gen CRISPR.*

a. KỸ THUẬT DI TRUYỀN KINH ĐIỂN

Gọi là *kinh điển* vì nó bắt đầu từ những năm 1970 và đã phát triển “chạm đỉnh” nhưng vẫn hết sức hữu dụng và phổ biến, đưa đến những ứng dụng sâu sắc về lý thuyết và hiệu quả cao về thực tiễn.

Kỹ thuật đầu tiên cần sử dụng trong nghiên cứu gen là *tách chiết ADN* để có được ADN mong muốn phù hợp với mục tiêu thí nghiệm. Kỹ thuật này có thể khác nhau ở những đối tượng sinh học khác nhau và do loại mẫu khác nhau của cùng một đối tượng. Nhưng nguyên lý chung rất giống nhau.

Sau khi có được ADN đã tách chiết, việc tiếp theo là *chỉnh sửa ADN* theo những mục đích khác nhau tùy thuộc mỗi thí nghiệm. Có thể *cắt, ghép và sửa đổi ADN* bằng enzym, dựa vào đặc tính hoạt động đặc

hiệu của các enzym lên ADN. Người ta có thể cắt ADN tại những điểm mong muốn (enzym giới hạn), sau đó có thể nối các đoạn ADN lại với nhau bằng enzym ADN ligase, tạo nên đoạn ADN có thành phần và nguồn gốc khác nhau, gọi là *ADN tái tổ hợp*. Ngoài ra, còn nhiều loại enzym có đặc thù hoạt động khác trên ADN như phân hủy ADN từ một đầu, hay từ giữa sợi ADN ra ngoài.

Ngày nay, với sự tiến bộ của khoa học và công nghệ, xuất hiện hàng loạt phương pháp hiệu quả hơn, nhanh hơn và rẻ tiền hơn. Phần lớn các phương pháp đó dựa trên một đặc tính trong cấu trúc hóa học của axit nucleic là *tính bổ trợ*. Tính bổ trợ thể hiện ở sự kết cặp giữa hai nucleotid nằm trên hai sợi đơn trong mạch kép ADN, theo nguyên tắc chặt chẽ A - T và C - G (*hình 5*). Các phương pháp này bao gồm *lai phân tử* như Southern blotting, Northern blotting và lai huỳnh quang tại chỗ - FISH (Fluorescence in situ hybridization), nhằm tách ra các gen quan tâm từ một hỗn hợp gồm nhiều phân tử ADN, ARN hoặc cả hai loại. Để đạt mục đích này, hiện nay, còn có kỹ thuật PCR chính xác, nhanh hơn và rẻ hơn nữa, xem mô tả chi tiết tại mục (b) ở bên dưới.

Nói chung, ngày nay trong tay các nhà khoa học có nhiều công cụ phong phú để tạo ra các đoạn ADN mang những chức năng cần thiết đáp ứng các nhu cầu đa dạng của con người.

Việc tiếp theo là cần chuyển ADN được tạo ra bằng các phương pháp trên vào tế bào sống, khi đó cần gắn chúng vào các cấu trúc ADN mạch vòng nhỏ như plasmid hay một loại virut, gọi là vector, tựa như đưa hàng lên xe để chuyển đi. Đồng thời cần nhân số lượng các vector lên để sẵn sàng cho các thí nghiệm chuyển gen đến vật chủ thích hợp tạo ra các dòng gen và vì vậy kỹ thuật này gọi là tách dòng gen.

Tách dòng gen được sử dụng trong nhận dạng gen đặc hiệu, lập bản đồ hệ gen, sản xuất các protein tái tổ hợp và tạo ra các sinh vật chuyển gen.

Stanley Cohen và Herbert Boyer là những người đầu tiên thực hiện việc chuyển gen khác loài vào năm 1973. Vì gen của một loài có thể thực hiện chức năng của nó khi tồn tại trong cơ thể của một loài khác.

Những năm 1970 và 1980 đã chứng kiến các công trình của các nhà khoa học Mỹ chuyển một phân tử ADN tái tổ hợp từ một loài sang một loài khác. Đặc biệt nổi bật là các công trình đưa một gen của người vào vi khuẩn *E. coli* để sản xuất insulin và hormon sinh trưởng ở quy mô công nghiệp.

b. KỸ THUẬT NHÂN ADN ĐẶC HIỆU PCR

Kỹ thuật nhân gen PCR không thể thiếu trong mỗi phòng thí nghiệm sinh học phân tử. Nó thay thế các kỹ thuật sinh học phân tử nhân gen công kênh phức tạp đã sử dụng từ lâu. Bản chất của phương pháp là cho phép nhân lên hàng triệu lần đoạn ADN mong muốn chỉ trong vòng hơn một giờ đồng hồ. Kỹ thuật PCR đã cách mạng hóa công nghệ sinh học. Đặc biệt đối với các nước nghèo như nước ta, kỹ thuật này đã tạo ra cơ hội ngàn năm có một để vượt đuổi các nước tiên tiến, do không cần đầu tư lớn mà vẫn làm được khoa học và công nghệ ở mức độ cao.

Kỹ thuật PCR do Kary Mullis phát minh vào khoảng giữa thập kỷ 80 của thế kỷ XX, dựa trên nguyên lý tổng hợp ADN tự nhiên trong tế bào, gồm các bước sau: a) Biến tính: Tách ADN mạch kép thành hai sợi đơn bằng nhiệt độ cao (95°C), sau đó mỗi sợi đơn được dùng làm khuôn để tổng hợp các sợi mới; b) Gắn nối: Ghép hai đoạn nối (các đoạn ADN ngắn có chiều dài 18 - 30 nucleotid) vào hai sợi ADN khuôn ở nhiệt độ 58 - 60°C; c) Nhân ADN đích: Tổng hợp hai sợi ADN mới, bắt đầu từ vị trí hai nối trên ở nhiệt độ khoảng 72°C. Chu kỳ được lặp lại 20 - 40 lần, tùy thuộc vào thí nghiệm, và một đoạn ADN mới nằm giữa hai nối được tổng hợp (nhân lên).

Kỹ thuật PCR được ứng dụng trong tất cả các trường hợp cần nhân những đoạn ADN mong muốn. Cụ thể là trong chẩn đoán bệnh, trong vi sinh vật y học, y học phân tử, định typ HLA trong ghép tạng, phân tích ADN trong vật liệu cổ sinh, xác định đặc trưng cá thể trong hình sự và trong xét nghiệm huyết thống, sản xuất mẫu dò axit nucleic, sàng lọc dòng và xây dựng bản đồ, nghiên cứu đa dạng di truyền của các loài...

c. GIẢI TRÌNH TỰ ADN (SEQUENCING)

Giải trình tự ADN là công nghệ hiện nay được sử dụng hằng ngày trong tất cả các phòng thí nghiệm ADN trên toàn thế giới, kể cả ở nước ta. Xem chi tiết tại chương 6, mục A.II.3.b.

d. KỸ THUẬT CHỈNH SỬA GEN CRISPR

Công nghệ này đang phát triển nhanh hơn so với các cơ chế kiểm soát nó. CRISPR hiện giờ trở thành chủ đề của các phương tiện truyền thông và các từ ngữ thường được sử dụng để miêu tả nó là “rẻ” và “dễ làm”.

Có thể tóm tắt nội dung của công nghệ CRISPR như sau. Nếu bạn đang cố gắng chỉnh sửa một đoạn gen, điều đầu tiên phải làm là tác động lên ADN, chẳng hạn cắt nó ra. Vết thương này ở dạng phá vỡ cấu trúc sợi đơn ADN từ chuỗi xoắn kép. Sau đó các quá trình sửa chữa của tế bào khởi động và nhà nghiên cứu điều khiển để các cơ chế sửa chữa chỉnh sửa diễn ra theo ý của mình, không phải sửa chữa tự nhiên.

Đó là cách CRISPR hoạt động. Nó là một hệ thống (mô đun) gồm hai phần. Enzym có tên là *Cas9* và *ARN mỗi*. Enzym hoạt động như một chiếc kéo cắt ADN khi được kích hoạt. ARN mỗi dùng để tìm đến đoạn ADN đích trên ADN hệ gen, nơi có trình tự nucleotid tương đồng (bổ trợ - complementary) với đoạn khoảng 20 nucleotid trên ARN mỗi. Sự kết hợp của *Cas9* và ARN mỗi gọi là CRISPR. Nó vốn tồn tại trong hệ thống miễn dịch của một loài vi khuẩn cổ. Điều thú vị chính là ARN mỗi, chiều dài chỉ có 20 chữ cái, đoạn dẫn đường của hệ thống. Nó được thiết kế rất dễ dàng, và mua với giá rất rẻ. Hệ thống (mô đun) này sử dụng dễ dàng và đầy sức mạnh.

ARN mỗi và protein *Cas9* kết hợp với nhau thành cụm di chuyển dọc theo chiều dài của gen, và khi chúng tìm được vị trí mà ARN mỗi kết hợp được (vị trí bổ trợ), nó sẽ chen vào giữa hai mạch đơn của chuỗi xoắn kép, tách đôi nó ra, kích hoạt protein *Cas9* cắt, và ngay lập tức tế bào hoàn toàn bị tê liệt bởi vì lúc này nó đang có một đoạn ADN bị bẻ gãy. Tế bào sẽ phản ứng để sửa chữa. Có hai cách sửa chữa chính:

+ Cách thứ nhất là giữ các ADN và nối hai đoạn bị cắt ra lại với nhau. Cách này kém hiệu quả, bởi vì một bazơ lẻ có thể rơi ra hay một bazơ mới có thể chèn vào. Điều này chấp nhận được, kiểu như phá hủy một gen nhưng đó không phải là cách thật sự mong muốn để chỉnh sửa gen.

+ Cách thứ hai hay hơn nhiều. Hãy lấy một đoạn ADN tương đồng. Cần nhớ là, trong một cơ thể lưỡng bội như con người, chúng ta có một bản sao của gen từ bố và một bản sao từ mẹ, vậy nên nếu một bản sao bị hư hại (bị Cas9 cắt), ta có thể sử dụng đoạn ADN trên nhiễm sắc thể còn lại để sửa chữa.

Đây là nơi mọi thứ bắt đầu. Sự sửa chữa được thực hiện. Cách để nhà nghiên cứu có thể chiếm quyền điều khiển là đưa vào một đoạn ADN sai, có các đoạn tương đồng ở hai đầu tận cùng nhưng sai khác ở giữa. Có thể cho bất cứ thứ gì ta muốn vào phần giữa này và tế bào sẽ bị “đánh lừa”. Do vậy, ta có thể thay thế một chữ cái, hoặc lấy bớt chữ ra, nhưng quan trọng nhất, có thể xen thêm vào một ADN mới do ta thiết kế.

CRISPR trở nên tuyệt vời trong rất nhiều cải tiến khoa học mà nó chuẩn bị xúc tác. Thứ làm cho nó trở nên đặc biệt là hệ thống nhắm mục tiêu theo mô đun. Vấn đề là ngày nay khoa học đã đưa được ADN vào tế bào hàng chục năm rồi, nhưng nhờ CRISPR mới có thể nhằm mục tiêu, đặt mô đun chính xác 100% vào đúng vị trí mong muốn.

Có thể nói, CRISPR rất giống với enzym giới hạn (restriction enzyme). Cả hai đều là chiếc “kéo cắt” ADN của vi khuẩn, dùng để tự vệ khi có ADN ngoại lai xâm nhập, chẳng hạn như ADN hay ARN của virut. Khác biệt là ở chỗ enzym giới hạn cắt ADN ngoại lai tại những điểm đặc thù mà nó quy định sẵn một cách tự nhiên. Người làm thí nghiệm không can thiệp được. Còn với CRISPR, trình tự nucleotid trên ARN mẫu - vật tìm kiếm điểm cắt - là do nhà khoa học xác định. Vì vậy, khi dùng CRISPR con người có thể cắt bất cứ điểm nào trên ADN đích theo ý mình, không phụ thuộc điểm cắt như với enzym giới hạn.

CRISPR đang được sử dụng rất phổ biến tại hàng trăm phòng thí nghiệm trên thế giới để thay đổi thông tin di truyền nhằm đáp ứng

những mục tiêu kinh tế - xã hội từ nhỏ đến lớn. Trong đó có các dự án quan trọng, như xây dựng các mô hình bệnh học tốt hơn trên động vật, tìm ra chu trình tổng hợp các chất có giá trị để đưa vào sản xuất công nghiệp trong các nồi lên men, thực hiện những nghiên cứu cơ bản về di truyền học phân tử.

3. CÁC PHƯƠNG PHÁP CAN THIỆP VÀO BIỂU HIỆN GEN

Có thể phân các phương pháp này thành ba loại: 1) Bật - tắt gen theo sơ đồ Monod - Jacob; 2) Can thiệp con đường Gen - Tính trạng; và; 3) Ngoại di truyền.

Bật - tắt gen theo Monod - Jacob thực hiện trên sinh vật nhân sơ như vi khuẩn. Con đường gen - tính trạng gồm hai công đoạn chủ yếu: *Phiên mã* và *Dịch mã*. Can thiệp vào khâu nào cũng được. Ngoại di truyền là lĩnh vực nghiên cứu các cơ chế sinh học cũng bật và tắt gen, nghiên cứu những *thay đổi trong biểu hiện gen mà không thay đổi trình tự bazơ bình thường của ADN*. Xem chi tiết tại phần V.

III. GEN VÀ HOẠT ĐỘNG CHỨC NĂNG

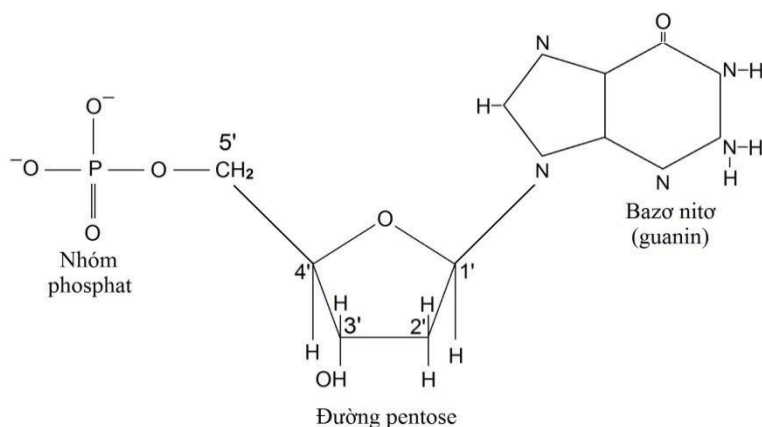
Khái niệm về “gen” như một đơn vị di truyền tách biệt được Mendel phát hiện bằng các phép lai phân tích năm 1865. Năm 1909 W. Johannsen gọi đó là gen. Từ đó đến nay bản chất của gen là vấn đề trung tâm của di truyền học. Nó luôn luôn phản ánh mức độ phát triển của môn khoa học này. Khoảng thời gian sau đó người ta đã tìm ra cơ sở vật chất của gen và chính gen - một đoạn của phân tử ADN - đã trở thành đối tượng và phương tiện của kỹ thuật di truyền và công nghệ sinh học. Người ta đã giải được cấu trúc sơ cấp của hàng ngàn gen ở nhiều đối tượng khác nhau. Tất cả những dữ liệu đó được lưu giữ trong các ngân hàng thông tin và hiện đang được toàn thể giới thường xuyên sử dụng và bổ sung.

Người đầu tiên thành công trong việc cụ thể hóa các khái niệm về gen là T.H. Morgan (1926). Theo ông, các gen nằm trên nhiễm sắc thể và là các đơn vị không thể chia nhỏ hơn được nữa.

Ngày nay, chúng ta đã biết, thành phần hóa học của gen là ADN hoặc ARN. Cấu trúc hóa học của gen giúp chúng có thể tự sinh ra (tổng hợp) chúng. Tính hợp lý trong cấu trúc cùng các cơ chế hóa sinh phù hợp giúp ADN có thể lưu giữ thông tin rất đơn giản nhưng hết sức hiệu quả ở dạng một ngôn ngữ gọi là *ngôn ngữ di truyền*. Việc giải mã và giải thích được cơ chế phát sinh đột biến là do gen bị biến đổi làm thay đổi ngôn ngữ di truyền đã soi sáng cơ chế phát sinh khuyết tật của sinh vật và gợi mở cách khắc phục phù hợp và chính xác. Người ta cũng đã làm sáng tỏ con đường từ gen đến tính trạng. Từ những dữ liệu khoa học nói trên hàng loạt công nghệ đã ra đời giúp sửa đổi và chuyển gen qua lại giữa các sinh vật thuộc các loài khác nhau.

Các bài trong phần này sẽ trình bày ngắn gọn các nội dung nói trên nhưng đủ để người học có thể dễ dàng hiểu được các vấn đề sâu hơn về sinh học phân tử khi nghiên cứu, tìm hiểu trên Internet hoặc ở các tài liệu khác.

1. CẤU TRÚC HÓA HỌC CỦA GEN



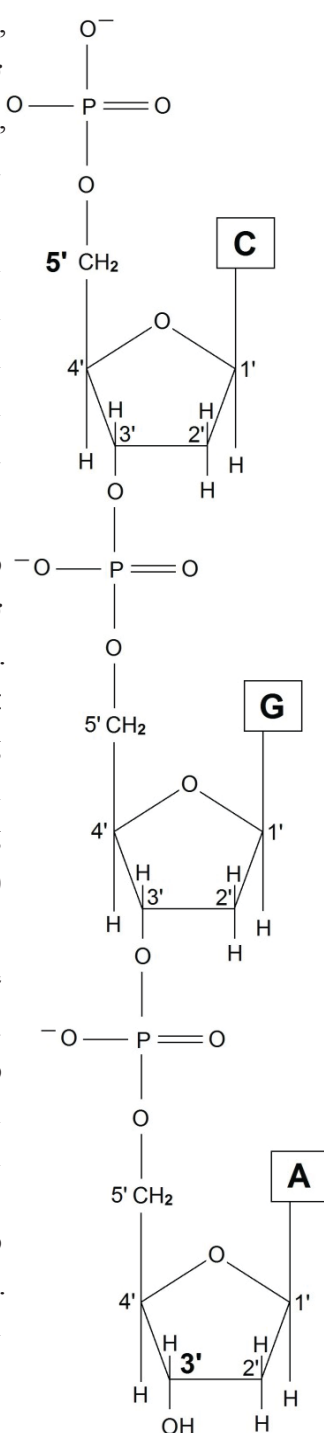
Hình 6. Cấu trúc nucleotid

Thành phần hóa học của hầu hết các gen là ADN. Thành phần của các gen còn lại là ARN ở một số virut. Cấu trúc của ADN (Axit DeoxyriboNucleic) gồm bốn đơn vị cơ sở gọi là các nucleotid (*hình 6*).

Mỗi nucleotid gồm đường deoxyribose, nhóm phosphat, và một trong bốn bazơ nitơ: adenin (A), thymin (T), guanin (G), và cytosin (C). Các nucleotid nối với nhau qua các nhóm phosphat và đường pentose tạo thành bộ khung ADN gồm hai nhóm này luân phiên nhau (*hình 7*). Trong khi đó các bazơ nitơ A liên kết với T và G liên kết với C tạo cho phân tử ADN hình ảnh một chuỗi xoắn kép giống như cái cầu thang xoắn trong nhà (*hình 8*).

Như vậy, các bazơ nằm ngoài bộ khung ADN và chúng gắn với các bazơ ở sợi đơn bên kia của chuỗi xoắn kép ADN. Phân tử ADN mang tính phân cực 5' - 3': đường pentose ở một đầu phân tử mang nhóm phosphat ở vị trí 5' (đầu 5') còn đường này ở đầu kia của phân tử mang nhóm hydroxyl (OH) ở vị trí 3' (đầu 3') (*hình 7 và hình 8*).

Mỗi nhiễm sắc thể chỉ bao gồm một phân tử ADN đơn lẻ. ADN của chúng ta chứa tới hơn 3 tỷ cặp bazơ - một con số khổng lồ. Tất cả lượng thông tin này phải được tổ chức theo cách để có thể bọc gói bên trong nhân tế bào bé nhỏ. Để thực hiện được việc đó, ADN phải nằm trong tổ hợp với histon để tạo thành sợi chromatin. Histon là những protein đặc biệt để phân tử ADN có thể cuộn quanh và trở nên cô đặc hơn. Sau đó chromatin tự cuộn và tạo thành nhiễm sắc thể.



Hình 7. Đầu 3'-5' của ADN

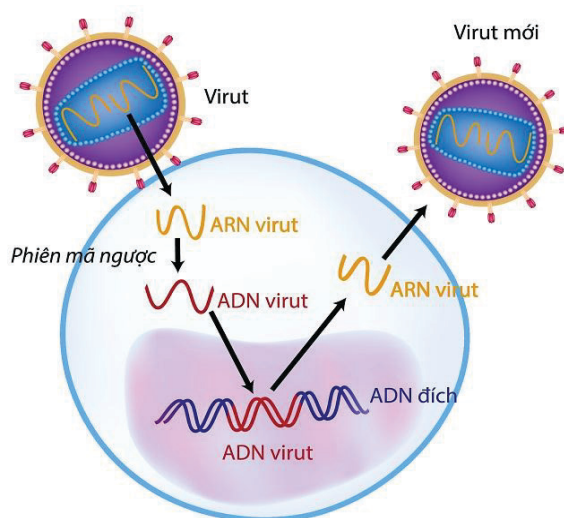
Chẳng hạn ở người, khi một tế bào phân chia thành hai tế bào con thì ADN của tất cả 46 nhiễm sắc thể phải được sao chép (tổng hợp). Tính đặc hiệu trong việc kết cặp giữa A - T và C - G là rất quan trọng để tổng hợp sợi ADN mới giống hệt sợi ADN ban đầu. Vì mỗi sợi này được dùng làm khuôn để tổng hợp ADN theo nguyên tắc bổ trợ giữa hai sợi: sợi cũ làm khuôn và sợi mới được tổng hợp trên sợi khuôn.



Hình 8. Kết cặp đặc hiệu A-T và G-C

Nếu có trục trặc xảy ra trong quá trình sao chép ADN thì nó sẽ làm hỏng chức năng của gen. Chẳng hạn, nếu một bazơ sai xen vào trong quá trình sao chép (một đột biến) và sai sót này xảy ra ở đoạn giữa của một gen quan trọng, thì nó có thể dẫn đến một protein bị bất hoạt. Rất may, chúng ta đã nhận được trong quá trình tiến hóa những cơ chế khác nhau để đảm bảo rằng những đột biến như thế được phát hiện, được sửa chữa và không bị nhân lên. Tuy nhiên, đôi khi những cơ chế này bị hỏng và đột biến không được sửa chữa vẫn cứ xảy ra. Trong trường hợp đó quá trình chuyển hóa hoặc một cấu trúc sẽ bị hủy hoại dẫn đến bệnh tật.

Một số virus lưu trữ thông tin di truyền trong ARN thay vì ADN. Mặc dù vậy, các virus này vẫn tạo ra protein đúng theo cách như ở các sinh vật bậc cao. Vì khi xâm nhập vật chủ, đầu tiên ARN phiên mã ngược trở lại ADN, sau đó chuyển sang ARN rồi sang protein phù hợp với sơ đồ đã được chứng minh. Quá trình chuyển đổi từ ARN sang ADN gọi là **phiên mã ngược**, và các virus sử dụng cơ chế này gọi là **retro-virus**. Một polymerase chuyên dụng, gọi là transcriptase ngược, sử dụng ARN như sợi khuôn để tổng hợp phân tử ADN mạch kép bổ sung như nêu ở hình 9.



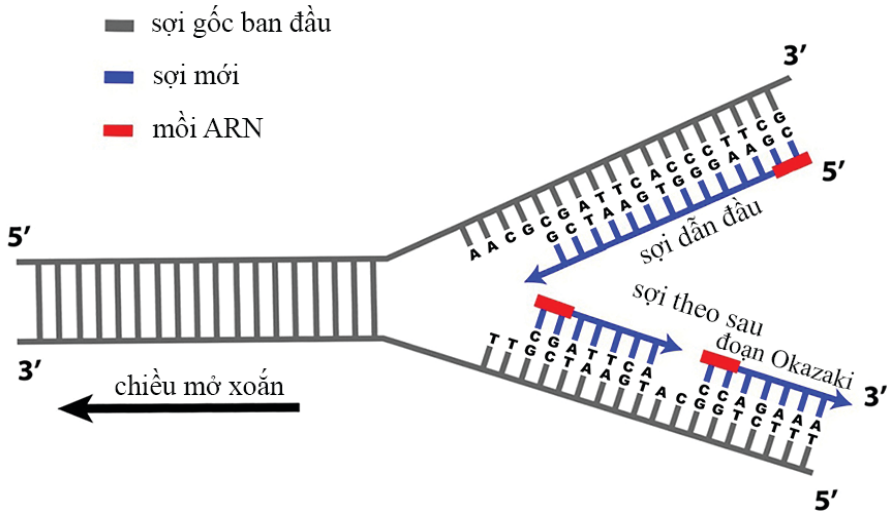
Hình 9. Phiên mã ngược tạo ra virus mới

2. SAO CHÉP ADN

Một đặc tính không thể thiếu của vật chất di truyền là khả năng tự nhân lên (tổng hợp) cùng với sự nhân lên của tế bào hoặc cơ thể chứa ADN. Sự thật là như vậy, ADN có thể tự sinh ra ADN có trình tự nucleotid giống hệt nó, tức thông tin di truyền giống hệt nhau. ADN thường tồn tại ở dạng hai sợi (sợi kép). Khi bắt đầu quá trình nhân đôi, hai sợi đơn trong sợi kép tách nhau ra. Trình tự các nucleotid trên mỗi sợi đóng vai trò là mạch khuôn để tổng hợp nên sợi mới (hình 10).

Các nucleotid tự do trong môi trường lắp vào sợi khuôn theo nguyên tắc: A (adenin) kết cặp với T (thymine) và C (cytosine) kết cặp với G (guanin) trong quá trình tổng hợp ADN. Nguyên tắc này giúp giải thích vì sao ADN được sao chép chính xác - tức trình tự các nucleotid trên sợi mới tổng hợp giống hệt trình tự đó trên sợi cũ (sợi làm khuôn). Các enzym mở xoắn kép ADN bằng cách cắt đứt các mối liên kết hydro giữa các cặp bazơ làm cho hai sợi đơn trên mạch kép tách nhau ra. Các nucleotid không kết cặp giờ đây có thể tự do kết cặp với nucleotid bổ trợ khác trên sợi khuôn. Enzym primase bắt đầu quá trình nhân ADN bằng cách tổng hợp các đoạn mồi ARN ngắn (khoảng 20 nucleotid) bổ trợ với ADN chưa kết cặp. Sau đó ADN polymerase đính các nucleotid

vào một đầu của đoạn mồi ARN và sợi bổ trợ được kéo dài ra do được tổng hợp (hình 10).



Hình 10. Sơ đồ sinh tổng hợp ADN (chạc Y)

Quá trình sao chép được thực hiện liên tục trên một sợi gọi là *sợi dẫn đầu*. Trên hình 10, sợi dẫn đầu ở phía trên. Còn ở phía dưới, quá trình tổng hợp diễn ra với những đoạn ngắn riêng biệt có tên Okazaki. Sau đó enzym có tên là ligase sẽ nối các *đoạn Okazaki* với nhau tạo nên sợi mới gọi là *sợi theo sau*. Sự khác biệt này trong quá trình tổng hợp ADN là do sợi ADN mới chỉ có thể tổng hợp theo một chiều từ đầu 5' sang đầu 3'. Trong khi hai sợi đơn trong mỗi mạch kép ADN được định hướng ngược chiều nhau. Một sợi đơn theo chiều 3' - 5', sợi đơn kia theo chiều 5' - 3'. Việc tổng hợp ADN lại diễn ra tại chạc Y (hình 10), nên chỉ có một trong hai sợi ADN mới, sợi tổng hợp theo chiều mở xoắn, có thể tổng hợp liên tục. Còn sợi mới kia, tổng hợp theo chiều ngược lại, phải tổng hợp gián đoạn, tạo nên các đoạn Okazaki.

Kết quả cuối cùng là tạo ra hai phân tử ADN kép, mỗi phân tử đều gồm một sợi gốc ban đầu và một sợi mới được tổng hợp có trình tự các nucleotid bổ trợ với nó. Hai sợi kép giống hệt nhau về trình tự sắp xếp các nucleotid, tức mang thông tin di truyền giống hệt nhau.

3. NGÔN NGỮ LƯU TRỮ THÔNG TIN

Thông tin di truyền giống như một ngôn ngữ. Chúng ta sử dụng các chữ cái trong bảng alphabet để tạo ra các từ. Nối các từ lại với nhau để tạo ra các câu, các đoạn văn và các cuốn sách. Trong ngôn ngữ ADN:

Bảng alphabet chỉ có bốn chữ cái: *C*, *G*, *A* và *T*, tức bốn loại nucleotid có trong phân tử ADN.

Mỗi chữ cái là một hợp chất hóa học gọi là bazơ hoặc nucleotid. Bazơ là một trong ba hợp phần của nucleotid. Hai hợp phần còn lại ở các nucleotid đều giống nhau. Chỉ có bazơ khác nhau. Bốn chữ cái này được dùng để tạo ra các từ di truyền gọi là *cụm mã*.

Khác với ngôn ngữ bình thường, nơi mà các từ có số chữ khác nhau, tất cả các từ di truyền đều chỉ có ba chữ cái. Các từ này kết hợp với nhau theo một trình tự nhất định tạo nên các câu gọi là *gen* có chức năng xác định trình tự các axit amin trong protein.

Tại đầu mỗi câu có một từ (bộ ba) đặc biệt là AUG mang hai chức năng: 1) Dấu mở đầu mỗi gen (câu); 2) Quy định axit amin methionin.

Tại cuối mỗi câu (mỗi gen) có một trong ba từ đặc biệt dùng làm dấu chấm câu gọi là cụm mã dừng (STOP), hay bộ *ba vô nghĩa* – không quy định axit amin nào. Đó là UAA, UGA và UAG. Tất cả các câu nối lại với nhau tạo thành cuốn sách chứa đựng toàn bộ thông tin di truyền về một sinh vật gọi là *hệ gen*.

Chúng ta hãy làm một phép so sánh tiếng Việt với ngôn ngữ di truyền:

Bảng 5. So sánh hai ngôn ngữ

Tiếng Việt	Ngôn ngữ di truyền
- Ta có 24 chữ cái để tạo nên các từ	- ADN có 4 phân tử để tạo nên các bộ ba
- Các từ có chiều dài khác nhau	- Các bộ ba có chiều dài bằng nhau
- Ta ghép các từ để tạo nên câu	- Các bộ ba ghép lại tạo nên các gen
- Mỗi câu kết thúc tại một dấu chấm	- Mỗi gen kết thúc tại một bộ ba vô nghĩa
- Các câu hợp lại tạo thành sách	- Tất cả các gen hợp lại thành hệ gen

Ngôn ngữ di truyền của ADN cung cấp thông tin cần thiết cho việc sản xuất các protein để thực hiện các quá trình trao đổi chất đảm bảo cho sự sống của sinh vật.

Các protein lại có ngôn ngữ riêng của chúng với bảng “alphabet” có 20 “chữ cái”. Các chữ cái này là các axit amin (*bảng 6*).

ARN được dùng để “dịch” ngôn ngữ di truyền từ ADN sang ngôn ngữ protein. Nó lấy thông tin từ gen trên sợi ADN để tạo ra các protein cần thiết cho sự sống.

Bảng 6. Mã di truyền: mỗi bộ ba nucleotid xác định một axit amin

Bazơ thứ hai trong bộ ba mã hóa						
	U	C	A	G		
Bazơ thứ nhất trong bộ ba mã hóa	U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP	Cys Cys STOP Trp	U C A G
	C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G
	A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G
	G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G

Bazơ thứ ba trong bộ ba mã hóa

CCG ACG TCC GAA GAG TGA CCG
GAA GAG TGA CCG ACG TCC GAA
CCG ACG TCC GAA GAG TGA CCG
GAA GAG TGA CCG ACG TCC GAA
CCG ACG TCC GAA GAG TGA CCG
GAA GAG TGA CCG ACG TCC GAA
CCG ACG TCC GAA GAG TGA CCG
GAA GAG TGA CCG ACG TCC GAA
CCG ACG TCC GAA GAG TGA CCG
GAA GAG TGA CCG ACG TCC GAA
CCG ACG TCC GAA GAG TGA CCG
GAA GAG TGA CCG ACG TCC GAA
CCG ACG TCC GAA GAG TGA CCG
GAA GAG TGA CCG ACG TCC GAA

Đọc theo gen, cũng là đọc theo ADN, các thông tin dùng cho các axit amin được lưu trữ trong các từ gồm ba chữ cái gọi là **cụm mã**. Mỗi cụm mã chỉ định một axit amin cụ thể. Bằng cách “đọc” các bộ cụm mã này các protein đặc thù được sinh ra từ mã di truyền. Mỗi cụm mã trên ADN mã hóa cho một axit amin đặc thù. Phần bên phải của bảng trên là một đoạn trong ngôn ngữ của gen.

Phần trình bày trên mới chỉ đề cập đến những sản phẩm đầu tiên của ngôn ngữ di truyền. Trên thực tế, toàn bộ đa dạng sinh học gồm hàng triệu loài, toàn bộ hoạt động sống trong mỗi cơ thể với quy mô to lớn và hết sức phức tạp chính là hiệu quả biểu hiện vô cùng phong phú của ngôn ngữ di truyền.

4. GEN BỊ BIẾN ĐỔI TRỞ THÀNH ĐỘT BIẾN

ADN của hai cá thể thuộc cùng một loài có độ giống nhau rất cao. Cứ khoảng 1.000 nucleotid mới có 1 nucleotid khác nhau. Một đột biến, trong trường hợp đơn giản nhất, là một thay đổi trên ADN. Thay đổi này có thể hoặc không thể dẫn đến sự thay đổi trong protein mà gen đó xác định. Thay đổi không ảnh hưởng đến trình tự axit amin trong protein được gọi là *hiện tượng đa hình* và là một phần của biến dị bình thường trong hệ gen người. Tuy nhiên, biến đổi trong ADN thường làm hỏng chức năng của gen mà chúng ta gọi là những biểu hiện lâm sàng. Protein bị biến đổi do đột biến có thể vì sự thay đổi đã phá vỡ hoạt động bình thường của gen và dẫn đến bệnh tật. Các đột biến này biểu hiện như thế nào phụ thuộc vào khả năng di truyền riêng biệt của từng cá thể và vào mối tương tác với môi trường.

Ngoài ra, biến đổi này có thể truyền hoặc không truyền lại cho các thế hệ kế tiếp. Nếu bệnh ung thư không mang tính gia đình, mà là đột biến xảy ra tại các tế bào soma riêng biệt thì nó sẽ không truyền lại cho các thế hệ tiếp theo. Chỉ những đột biến xảy ra trong ADN của giao tử (tinh trùng hoặc tế bào trứng) mới truyền lại cho thế hệ sau. Nếu đột biến truyền lại cho thế hệ con thì con sẽ mang đột biến đó trong tất cả các tế bào của cơ thể nó.

Cơ chế xuất hiện đột biến ở mức phân tử được giải thích ở bảng 7 trên ví dụ một câu tiếng Việt, rất giống với ngôn ngữ di truyền vì tất cả các từ đều gồm ba ký tự: CÁC ANH CHỊ HÃY HỌC NỮA HỌC MÃI.

Bảng 7. Cơ chế xuất hiện đột biến

Gen bị biến đổi là đột biến
Gen bình thường (<i>Normal</i>) CÁC ANH CHỊ HAY HỌC NỮA HỌC MÃI
Đột biến nhầm nghĩa (<i>Missense</i>) CÁC ANH CHA HAY HỌC NỮA HỌC MÃI
Đột biến vô nghĩa (<i>Nonsense</i>) CÁC ANH CHỊ •
Đột biến dịch khung (<i>Frameshift</i>) CÁC NHC HIH AYH OCN UAH OCM AI

Đột biến nhảm nghĩa xuất hiện khi một nucleotid bị thay thế (trong trường hợp này I bị thay thế bởi A). **Đột biến vô nghĩa** (tức dấu chấm câu) hình thành khi sự thay đổi dẫn đến các bộ ba STOP (*bảng 6*), làm cho quá trình tổng hợp protein tương ứng bị dừng lại đột ngột tại dấu chấm. Sẽ xảy ra **đột biến dịch khung** (rất trầm trọng) nếu bị mất 1 - 2 nucleotid ở ngay đầu gen (ở đây bị mất nucleotid A trong từ ANH và khung đọc bị dịch đi một chữ, nên mất hết nghĩa trên phần còn lại của gen).

Ngoài các đột biến xảy ra ở mức phân tử, còn có các loại đột biến phát hiện được ở mức nhiễm sắc thể như đảo đoạn, chuyển đoạn, mất đoạn, đột biến tăng giảm số lượng nhiễm sắc thể. Tất cả đều bắt nguồn từ những thay đổi trên phân tử ADN và ngày nay đều có thể phát hiện dễ dàng bằng các chỉ thị phân tử, cả trước sinh và sau sinh. Hậu quả của những đột biến này thường hết sức nghiêm trọng. Chẳng hạn, một số dạng ung thư máu là hậu quả của các đột biến chuyển đoạn nhiễm sắc thể.

Các đột biến hóa sinh, trong đó có đột biến khuyết dưỡng, được sử dụng phổ biến trong các nghiên cứu cơ bản và nghiên cứu ứng dụng trên đối tượng vi sinh vật. Các đột biến này làm mất đi khả năng tổng hợp một chất dinh dưỡng nào đó cần thiết cho hoạt động sống của tế bào.

Một loại đột biến khác có cơ chế tác dụng khá đặc biệt gọi là đột biến ức chế, khi chúng không ảnh hưởng trực tiếp đến gen nơi chúng xảy ra mà tác động lên sự biểu hiện của các gen khác, có thể nằm rất xa, ở các vị trí khác trong hệ gen.

IV. DI TRUYỀN NHIỄM SẮC THỂ

Hai chức năng quan trọng cần có của vật chất di truyền là **lưu trữ thông tin** và **truyền thông tin** qua các thế hệ. Khả năng lưu trữ thông tin của ADN đã được đề cập tại mục III.3. Khả năng truyền thông tin qua các thế hệ sẽ được trình bày ở phần này - Di truyền nhiễm sắc thể.

Nhiễm sắc thể là cấu trúc mang gen, tương tự như những chiếc xe chở các gen, tức thông tin di truyền, từ thế hệ nọ sang thế hệ kia. Nhiễm sắc thể chuyển đến đâu thì các gen nằm trên nó chuyển đến đó. Vì vậy, quy luật vận động của nhiễm sắc thể cũng là quy luật vận động của các gen.

Thời điểm chuyển giao thế hệ là lúc tế bào phân chia. Khi đó, số tế bào nhân lên tương ứng với số lượng nhiễm sắc thể và số lượng gen được nhân lên. Như vậy, phân bào chính là cách các gen vận động xuyên qua các thế hệ. Ở sinh vật **nhân chuẩn** hai cơ chế phân bào chính là **nguyên phân** và **giảm phân**.

Bài *nguyên phân* sẽ phân tích thời điểm và hoạt động khiến nguyên phân trở thành cơ chế *sao chép nguyên bản thông tin di truyền*. Kèm theo đó là nguyên lý ứng dụng có thể có của cơ chế này đối với lý thuyết di truyền học và thực tiễn sản xuất.

Bài *giảm phân* sẽ trình bày thời điểm xảy ra những hoạt động của nhiễm sắc thể khiến giảm phân trở thành cơ chế *tạo nên các tổ hợp gen mới*. Và kèm theo đó là những nguyên lý ứng dụng của cơ chế này.

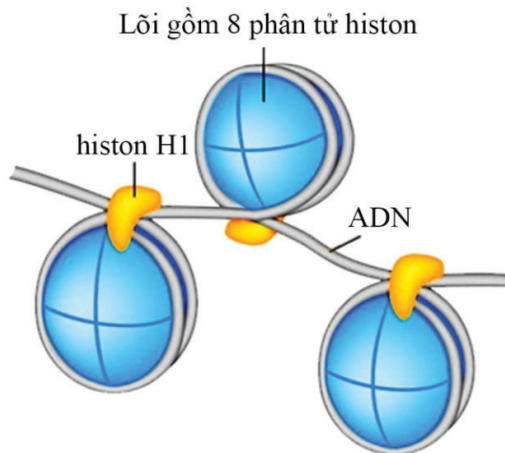
Các bài còn lại là *hệ quả* của nguyên phân và giảm phân. Chúng tôi chỉ gợi ý nội dung dạy và học. Chủ yếu là người đọc tự suy ra nội hàm của mỗi khái niệm, xuất phát từ đặc điểm hoạt động của các nhiễm sắc thể trong giảm phân đã được trình bày.

1. CẤU TRÚC NHIỄM SẮC THỂ

Trong tế bào ADN cuốn quanh một loại protein có tên histon, nằm trong nhiễm sắc thể (*hình 11*). Nó tạo nên cấu trúc gọi là thể nhân (nucleosome) gồm ADN và histon. Các thể nhân nối với nhau qua sợi ADN tạo thành sợi chromatin rất dài nằm trong nhiễm sắc thể.

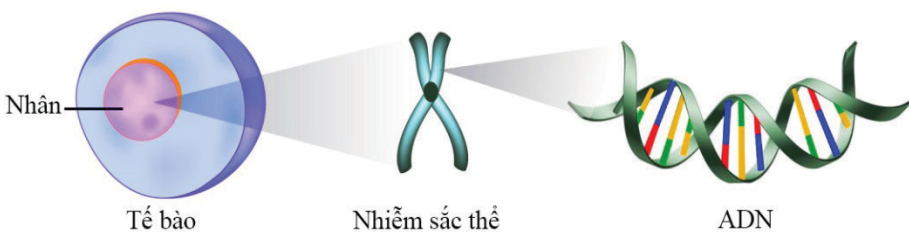
Các quá trình tổng hợp ADN (sao chép), tổng hợp ARN trên ADN (phiên mã) đều diễn ra trong nhân tế bào, nơi tập trung các nhiễm sắc thể. Như đã trình bày ở trên, dịch mã là quá trình tổng hợp protein trên sản phẩm phiên mã mRNA.

Có rất nhiều bằng chứng chứng tỏ axit nucleic là vật chất di truyền. Ở đây chỉ nêu hai thí dụ. Năm 1928, F. Griffith phát hiện thấy nòi S (khuẩn lạc nhẵn, có vỏ bọc tế bào) của vi khuẩn *Diplococcus pneumoniae* làm chết chuột do gây viêm phổi khi tiêm vào chuột. Trong khi nòi R (khuẩn lạc nhẵn, không có vỏ bọc) lại không gây hại gì cho chuột. Khi tiêm hỗn hợp các vi khuẩn R còn sống với các vi khuẩn S đã chết (do bị đun sôi) vào chuột thì chuột chết và từ máu của chúng đã phân lập ra được vi khuẩn S sống. Như vậy có tác nhân nào đó mà sau này gọi là tác nhân biến nạp từ vi khuẩn chết đã biến vi khuẩn R thành vi khuẩn S. Quá trình này gọi là biến nạp. Năm 1944 T. Avery, C.M. Macleod và M. McCarty đã chứng minh rằng tác nhân biến nạp trong thí nghiệm Griffith là ADN.



Hình 11. Cấu trúc ADN-histon

Các công trình những năm 1960 - 1970 đã cho thấy, mỗi nhiễm sắc thể là một cấu trúc chỉ gồm một sợi ADN liên tục và rất dài.



Hình 12. Vị trí của ADN trong tế bào

Toàn bộ gen có trong một tế bào nhân chuẩn đơn bội (giao tử) gọi là **hệ gen**.

Những loài khác nhau có kích thước hệ gen khác nhau. Sự khác biệt này không liên quan với tính đa dạng di truyền (bảng 8).

Bảng 8. Kích thước hệ gen đã biết của một số sinh vật

Sinh vật	Hệ gen (1.000 bazơ)	Chú thích
Virut <i>φX174</i>	5.386	Giải trình tự xong năm 1977
Vi khuẩn <i>C. ruddii</i>	160	Hệ gen vi khuẩn nhỏ nhất
Vi khuẩn <i>E. coli</i>	4.600	Mô hình nhân sơ ưa thích
Amip <i>A. dubia</i>	670.000.000	Hệ gen lớn nhất
Cây <i>A. thaliana</i>	157.000	Giải trình tự xong năm 2000
Nấm men <i>S. cerevisiae</i>	12.100	Mô hình nhân chuẩn đơn bào
Giun tròn <i>C. elegans</i>	98.000	Giải trình tự xong năm 1998
Ruồi giấm <i>D. melanogaster</i>	130.000	Mô hình động vật nhân chuẩn
Cá <i>T. nigroviridis</i>	385.000	Nhỏ nhất ở ngành có xương sống
Người <i>Homo sapiens</i>	3.200.000	Quan trọng nhất
Cá <i>P. ethiopicus</i>	130.000.000	Lớn nhất ở ngành có xương sống

2. CƠ CHẾ VẬN ĐỘNG CỦA NHIỄM SẮC THỂ

Nhiễm sắc thể hiện rõ và nhà nghiên cứu chỉ quan sát được sự vận động của chúng khi tế bào phân chia. Phân bào cũng là thời điểm vật chất di truyền có thể nhân lên và phân bào chính là thời điểm chuyển giao thế hệ tế bào. Với giảm phân đây còn là thời điểm chuyển giao thế hệ nói chung vì giảm phân tạo ra giao tử để sinh ra thế hệ sau.

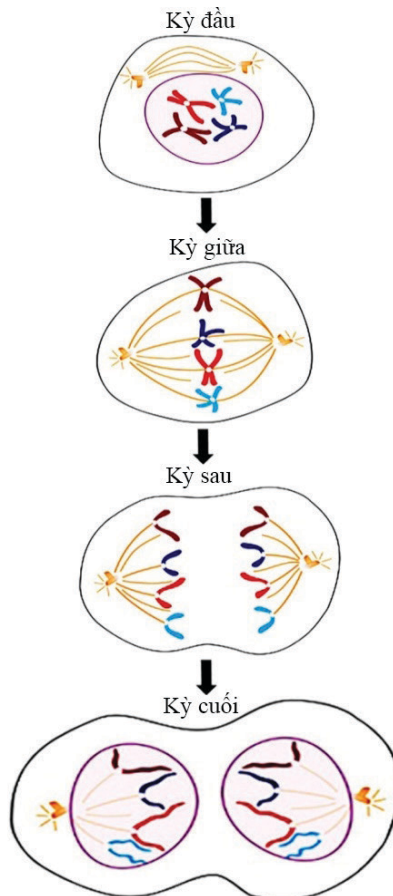
a. NGUYÊN PHÂN

Nguyên phân là quá trình mà ở đó các nhiễm sắc thể trong nhân của tế bào được chia thành hai phần giống hệt nhau về mặt di truyền. Cơ chế

cụ thể ở đây (hình 13) là trước khi nguyên phân, mỗi nhiễm sắc thể được nhân đôi (sao chép) bao gồm cả *tâm động* (các vòng tròn nhỏ thường nằm ở phần giữa mỗi nhiễm sắc thể), sau đó hai chiếc mới nhân đôi được tâm động kéo về hai tế bào con. Mỗi nhiễm sắc thể đều nhân đôi theo cách đúng như vậy. Do vậy có thể gọi nguyên phân là photocopy (sao chép nguyên bản) vì từ một tế bào ban đầu, sau nguyên phân hình thành hai tế bào có cấu trúc di truyền giống hệt nhau, nghĩa là mang thông tin giống hệt nhau.

Trên thực tế, mỗi cơ thể đa bào là kết quả của nhiều lần nguyên phân liên tiếp từ một tế bào ban đầu.

Khi quan sát phân bào dưới kính hiển vi quang học, để dễ mô tả người ta chia nguyên phân thành bốn giai đoạn (hình 13):



Hình 13. Bốn giai đoạn nguyên phân

- *Kỳ đầu*: Các nhiễm sắc thể hiện rõ dần, màng nhân chưa vỡ.
- *Kỳ giữa*: Màng nhân bị vỡ, các nhiễm sắc thể hiện rõ nhất, tập trung ở mặt phẳng giữa tế bào, còn gọi là mặt phẳng xích đạo.
- *Kỳ sau*: Các **tâm động** tách nhau ra, kéo các nhiễm sắc thể mới tách ra từ nhiễm sắc thể mẹ đi về hai cực của tế bào.
- *Kỳ cuối*: Các nhiễm sắc thể mờ dần đi, màng nhân bao bọc lại, hình thành hai tế bào con.

Điểm quan trọng cần chú ý ở đây là ở cuối kỳ giữa, đầu kỳ sau, mỗi tâm động tách làm đôi hoàn thành việc tách dọc mỗi nhiễm sắc thể mẹ thành hai nhiễm sắc thể con giống hệt nhau và chuyển về hai tế bào con. Do vậy, sau mỗi lần nguyên phân từ một tế bào mẹ (lưỡng bội hoặc đơn bội) cho hai tế bào con có cấu trúc di truyền giống nhau cả về số lượng nhiễm sắc thể và về loại gen ở trên chúng.

Lưu ý:

- *Tâm động là cấu trúc buộc phải có trên mỗi nhiễm sắc thể. Thiếu tâm động thì nhiễm sắc thể sẽ biến mất sau một lần phân bào.*
- *Trong kỳ giữa nguyên phân tâm động tách đôi cùng với nhiễm sắc thể mang nó.*

Trong thực tế sản xuất, người nông dân từ thuở xa xưa đã biết sử dụng nguyên phân. Sản được trồng từ hom - những đoạn thân ngắn dài khoảng một gang tay của cây sắn. Khoai lang được trồng từ những đoạn dây cũng dài khoảng 20cm. Đó là những bộ phận của cây được sinh ra bằng nguyên phân, có thông tin di truyền giống nhau. Tương tự, các cây ăn quả như cam, quýt, chanh, bưởi... được trồng bằng chiết cành. Các cành của một cây cũng là sản phẩm của nguyên phân. Ngày nay ở ta còn phổ biến kỹ thuật nuôi cấy mô, tế bào - trồng cây bằng tế bào nuôi cấy. Các tế bào và mô này cũng là sản phẩm của nguyên phân, chúng mang thông tin di truyền giống nhau. Do vậy, các cây mọc lên từ chúng là đúng chủng loài mong muốn và mang các đặc điểm nông sinh học như đã được lựa chọn.

b. GIẢM PHÂN

Giảm phân (hình 14) là cơ chế phân bào diễn ra trong chu trình sinh sản hữu tính của sinh vật nhân chuẩn, phân chia một tế bào lưỡng bội thành bốn giao tử đơn bội. Quá trình giảm phân có hai lần phân chia nhân tế bào, gọi là giảm phân I và giảm phân II. Cả giảm phân I và giảm phân II đều chia thành bốn giai đoạn với tên gọi và các đặc điểm hình thái tương tự như nguyên phân.

Kỳ đầu

Trong kỳ đầu I (giảm phân I), số lượng nhiễm sắc thể lưỡng bội hiện rõ dần theo quá trình cuộn xoắn. Các nhiễm sắc thể tương đồng kết với nhau thành từng cặp. Sau đó mỗi nhiễm sắc thể chia đôi tạo thành hai nhiễm sắc tử chị em.

Kỳ giữa

Ở thời điểm bắt đầu kỳ giữa I hạch nhân và màng nhân biến mất. Các tâm động không phân chia dính với các sợi thoi và các nhiễm sắc tử con kết với nhau nằm trong vùng của tấm kỳ giữa.

Trong kỳ giữa II (giảm phân II) các tâm động bắt đầu phân chia. Bộ máy thoi hình thành, các sợi thoi dính vào tâm động. Các nhiễm sắc thể nằm trên mặt phẳng cắt giữa tế bào.

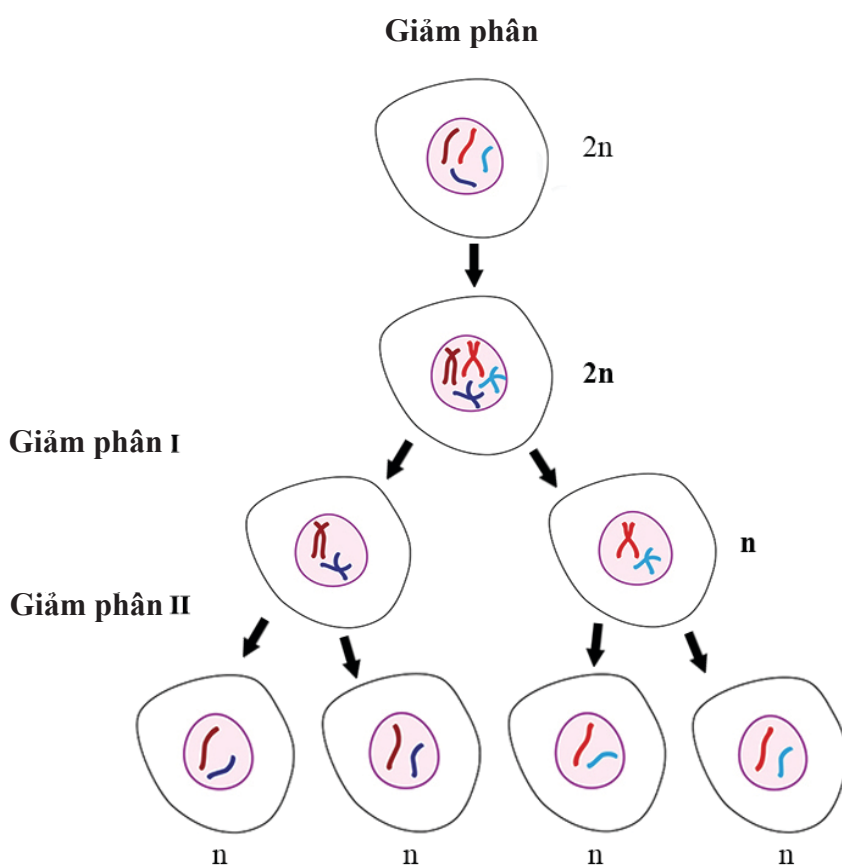
Kỳ sau

Ở giảm phân I các nhiễm sắc thể của mỗi thể lưỡng trị, tức các cặp nhiễm sắc thể tương đồng, tách nhau ra tiến về hai cực đối diện. Kết quả là hình thành các tổ hợp mới của các nhiễm sắc thể có nguồn gốc từ bố và từ mẹ. Tại kỳ sau II các tâm động chuyển dịch về hai cực đối diện của thoi, kéo theo các nhiễm sắc tử mà lúc này đã trở thành các nhiễm sắc thể con.

Kỳ cuối và kỳ trung gian

Trong giảm phân I sự phân chia tế bào chất thường diễn ra sau phân chia nhân để tạo thành hai tế bào con. Mỗi tế bào này chỉ có một bộ nhiễm sắc thể đơn bội hoàn chỉnh (mỗi nhiễm sắc thể có hai nhiễm sắc tử dính với nhau bởi tâm động) và mỗi nhiễm sắc thể cụ thể có thể bắt nguồn từ bố hoặc từ mẹ với xác suất bằng nhau. Trong kỳ trung gian

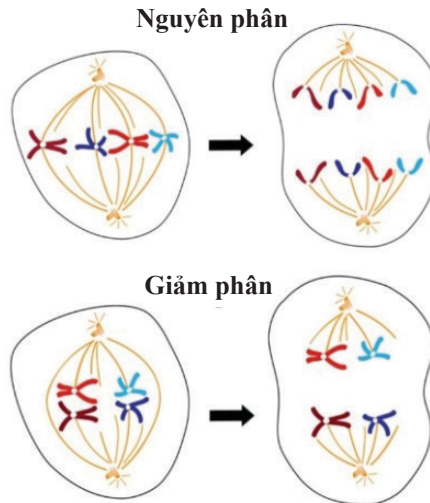
ngắn ngủi các nhiễm sắc thể kéo dài ra và màng nhân hình thành trở lại. Trong giảm phân II, ở kỳ cuối, mỗi tế bào sinh ra sau giảm phân I bây giờ phân chia. Do vậy, sinh ra bốn tế bào đơn bội bắt nguồn từ một tế bào lưỡng bội ban đầu trước giảm phân. Các nhiễm sắc thể nhạt màu dần và màng nhân hình thành.



Hình 14. Giảm phân

Như vậy, mỗi tế bào trong số bốn tế bào đơn bội mới sinh ra mang một nửa số nhiễm sắc thể của tế bào lưỡng bội bình thường, tức mang một chiếc nhiễm sắc thể của mỗi cặp tương đồng. Như đã nói ở trên, mỗi tế bào đơn bội hình thành sau giảm phân có chứa rất ngẫu nhiên các nhiễm sắc thể có nguồn gốc khác nhau (từ bố hoặc từ mẹ). Hoạt động của nhiễm sắc thể trong giảm phân liên quan trực tiếp đến sự phân ly

của các gen. Về mặt này có hai chi tiết cần chú ý dẫn đến sự hình thành các tổ hợp nhiễm sắc thể mới trong giảm phân I. Đó là hai nhiễm sắc thể tương đồng (cùng cặp nhưng khác nguồn gốc) phải tách nhau để đi về hai cực. Trong khi hai nhiễm sắc thể không tương đồng (khác cặp) thì lại có thể hoặc cùng đi về một cực hoặc đi về hai cực khác nhau; xác suất diễn ra hai sự kiện trên là bằng nhau.



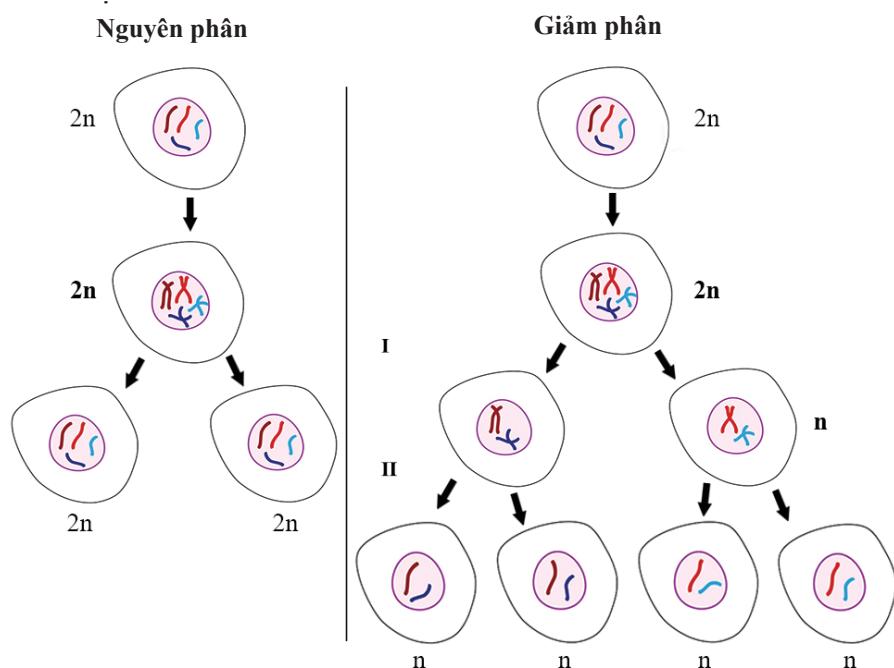
Hình 15. So sánh cuối kỳ giữa của nguyên phân và giảm phân I

Nguyên phân và giảm phân có những **khác biệt quan trọng** trong quy luật vận động của các nhiễm sắc thể. Ở cuối kỳ giữa, đầu kỳ sau của giảm phân I (hình 15), các tâm động không tách nhau ra mà chỉ các nhiễm sắc thể của mỗi cặp tương đồng tách ra để phân về các tế bào con, do vậy số lượng nhiễm sắc thể và số lượng tâm động của các tế bào con bị giảm đi một nửa. Số lượng tâm động cũng giảm. Tại thời điểm đó các nhiễm sắc thể tách ra và phân về các tế bào con theo hai nguyên tắc:

+ Hai nhiễm sắc thể tương đồng khác nguồn (một từ cha, chiếc kia từ mẹ), bắt buộc phải tách nhau ra và phân về hai tế bào con.

+ Trong khi hai nhiễm sắc thể không tương đồng, thuộc các cặp khác nhau, lại có thể cùng đi về một tế bào con hoặc tách hai tế bào khác nhau với xác suất như nhau. Điều đó xảy ra với tất cả các cặp nhiễm sắc thể đang tham gia giảm phân.

Như vậy, *giảm phân I hay giảm phân nói chung là cơ chế tạo ra các tổ hợp nhiễm sắc thể mới*, các giao tử hình thành sau giảm phân có cấu trúc di truyền khác nhau. Còn giảm phân II trên thực tế là một nguyên phân mà ở đó tế bào mẹ ban đầu là đơn bội. Khái quát lại, sự khác biệt về mặt di truyền học giữa nguyên phân và giảm phân được minh họa rõ trên *hình 16*.



Hình 16. So sánh nguyên phân và giảm phân

Như đã biết, mỗi tế bào lưỡng bội chứa hai bộ nhiễm sắc thể. Một bộ từ mẹ và một bộ từ bố. Một cặp nhiễm sắc thể tương đồng bao gồm một chiếc của mẹ và một chiếc của bố. Chúng chính là các đơn vị di truyền Mendel, cho thấy sự phân ly và tổ hợp độc lập. Các nhiễm sắc thể tương đồng mang những gen giống nhau nhưng có thể có những *alen* khác nhau.

Các gen nằm trên các nhiễm sắc thể khác nhau cũng chịu sự chi phối của quy luật tổ hợp độc lập của các nhiễm sắc thể bố và mẹ. Do vậy, các giao tử do giảm phân sinh ra sẽ có những tổ hợp alen khác nhau vì chúng là kết quả của cả hai hiện tượng tái tổ hợp và sắp xếp độc lập của các nhiễm sắc thể.

Lưu ý:

- Khác với nguyên phân, trong giảm phân các **tâm động không tách đôi**, mà các cặp nhiễm sắc thể tương đồng tách nhau ra để phân về hai tế bào con. Đó là nguyên nhân khiến giảm phân làm giảm số lượng nhiễm sắc thể đi một nửa.

- Sự hình thành các **cặp nhiễm sắc thể tương đồng** trong giảm phân là yếu tố quyết định để giảm phân diễn ra bình thường.

Có thể nói không có phần kiến thức nào của Di truyền học có những ứng dụng cơ bản, quan trọng và phong phú như giảm phân. Vừa ứng dụng vào phát triển lý thuyết di truyền học, vừa ứng dụng vào thực tiễn sản xuất.

Đỉnh cao của các ứng dụng phát triển lý thuyết di truyền học là các công trình của G. Mendel và T.H. Morgan mà sản phẩm điển hình là các *định luật Mendel* và *học thuyết Morgan* hay di truyền liên kết. Ngay trong thời đại sinh học phân tử ngày nay, thiếu kiến thức cơ bản về giảm phân rất khó thực hiện các công việc như tư vấn di truyền học trong y tế và trong nông nghiệp.

Về ứng dụng vào thực tiễn sản xuất của giảm phân sẽ đề cập ở mục B.II. chương 6. Ở đây chỉ xin nêu một vài khía cạnh của cuộc cách mạng xanh diễn ra vào những năm 60 của thế kỷ trước. Chẳng hạn, không dựa vào giảm phân, sao lên được những sơ đồ lai phù hợp và tối ưu cho chọn giống. Việc tạo ra những hoa quả không hạt rồi cây trồng đa bội thể, không có kiến thức về giảm phân sao có thể hoạch định công việc và thực hiện công trình trong thời gian ngắn nhất, hiệu quả nhất.

3. NGUYÊN PHÂN VÀ GIẢM PHÂN VỚI VAI TRÒ KHÁI NIỆM NGUYÊN NHÂN

Đặc điểm hoạt động của nhiễm sắc thể trong nguyên phân và giảm phân (*khái niệm nguyên nhân*) quyết định bản chất và cơ chế di truyền của các khái niệm khác (*khái niệm hệ quả*) bao gồm: *Định luật Mendel*; *Liên kết gen*; *Đa bội thể* và *Di truyền quần thể*. Hai cơ chế phân bào này, đặc biệt giảm phân, là nguyên lý lý thuyết cốt lõi của toàn bộ

Di truyền nhiễm sắc thể - phần kiến thức chiếm tới hơn một nửa khối lượng chương trình phổ thông và trong di truyền học hiện đại còn gọi là *Di truyền học kinh điển*. Quy luật hoạt động của nhiễm sắc thể trong giảm phân là cơ sở lý thuyết đặt nền móng và giải thích hầu hết các khái niệm còn lại của phần tri thức rất quan trọng này của di truyền học.

a. CÁC ĐỊNH LUẬT MENDEL

Các định luật Mendel là hệ quả trực tiếp của quy luật vận động nhiễm sắc thể trong giảm phân. Thuật toán Mendel sử dụng, thông qua bảng Punnett, để xử lý các kết quả lai, phản ánh chính xác quy luật của giảm phân. Các quy luật này chính là “sợi chỉ đỏ” xuyên suốt toàn bộ nội dung của *Di truyền nhiễm sắc thể*. Vì vậy, phần nội dung còn lại sau nội dung phân bào của di truyền nhiễm sắc thể, người đọc có thể tự học với sự gợi ý của thầy cô giáo hoặc thảo luận trong sự tương tác với thầy cô.

Đặc điểm thí nghiệm của Mendel

Mendel thành công và trở thành người đặt nền móng cho di truyền học hiện đại là do tính độc đáo trong việc tiến hành các thí nghiệm của ông. Tính độc đáo đó thể hiện ở hai đặc điểm đã nêu cụ thể tại mục II.1.c cùng chương. Ở đây chỉ xin nhấn mạnh thêm một thông tin là Mendel đã tìm ra quy luật giảm phân bằng thuật toán phù hợp. Hơn hai mươi năm sau (1887) B. Flemming và E. Van Beneden mới phát hiện giảm phân bằng phương pháp tế bào học trên giun tròn.

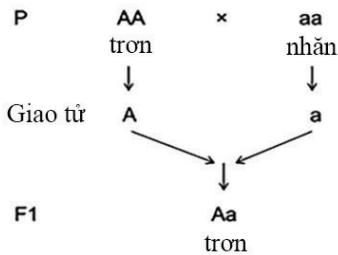
Vai trò của giảm phân trong các định luật Mendel

Việc xử lý số liệu các con lai sau khi lai bằng thuật toán dùng bảng Punnett đã giúp Mendel xử sự như đã biết cơ chế giảm phân mà trên thực tế ông chưa thể biết (vì giảm phân được phát hiện sau công trình Mendel 21 năm). Việc xử lý như thế đối với kết quả nghiên cứu đã dẫn đến các định luật Mendel.

- *Sơ đồ lai của Mendel dẫn đến định luật 1 - định luật tính trội*, được ký hiệu và có dạng trên hình 17a.

- Bảng Punnett minh họa phép lai của Mendel dẫn đến định luật 2 - định luật phân ly, xem hình 17b.

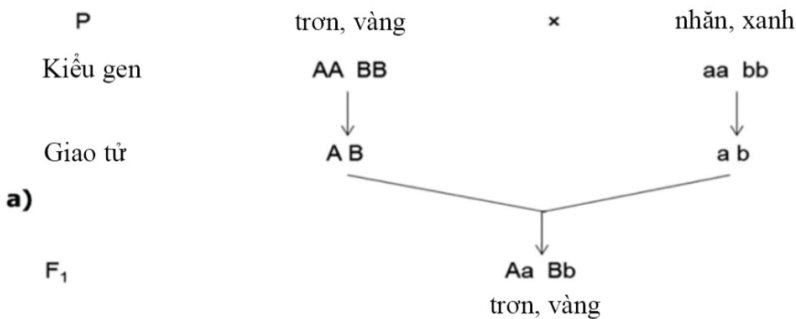
- Hình 18 là sơ đồ lai của Mendel dẫn đến định luật 3 - định luật di truyền độc lập.



Hình 17. a) Sơ đồ lai

♀ \ ♂	A	a
A	AA ●	Aa ●
a	Aa ●	aa ▲

b) Bảng Punnett



a)

F₁ × F₁

Aa Bb × Aa Bb

b)

♀ \ ♂	A B	A b	a B	a b
A B	AA BB ●	AA Bb ●	Aa BB ●	Aa Bb ●
A b	AA Bb ●	AA bb ▲	Aa Bb ●	Aa bb ▲
a B	Aa BB ●	Aa Bb ●	aa BB ■	aa Bb ■
a b	Aa Bb ●	Aa bb ▲	aa Bb ■	aa bb ◆

Các kiểu hình ở F₂:

c)

- 9 trơn, vàng
- ▲ 3 trơn, xanh
- 3 nhăn, vàng
- ◆ 1 nhăn, xanh

Hình 18. Định luật di truyền độc lập:
a) Sơ đồ lai; b) Bảng Punnett; c) Tỷ lệ phân ly

Vai trò của nguyên phân trong các thí nghiệm Mendel

Vai trò giảm phân đối với các định luật Mendel đã rõ, vai trò của nguyên phân không nổi bật và mang tính nguyên lý như vậy. Chính xác ra, nguyên phân mang tính chất kỹ thuật nhiều hơn. Nhưng không có nguyên phân thì việc phát hiện ra sự tồn tại của gen chắc cần thêm nhiều thời gian nữa. Cụ thể là:

- Cái Mendel quan sát được trong thí nghiệm là hình thái hạt đậu gồm hàng triệu tế bào;

- Nhân tố di truyền (gen) mà Mendel phát hiện ra nhỏ hơn tế bào hàng triệu lần (không nhìn thấy được bằng mắt thường);

- Thông tin di truyền nằm trong gen được nhân lên theo kiểu nguyên phân (sao chép nguyên bản) nên hạt đậu bao gồm hàng tỷ tế bào giống hệt nhau, vì chúng là sản phẩm của nguyên phân. Nhờ vậy, Mendel mới quan sát được kiểu hình hạt đậu và các tính trạng khác bằng mắt thường. Do đó sau khi xử lý số liệu lai ông mới đưa ra được các định luật của mình một cách chính xác.

b. LIÊN KẾT GEN

Một trong những nguyên lý cơ bản của di truyền học là sự tổ hợp độc lập của các gen trong quá trình giảm phân. Tuy nhiên, có nhiều gen thường di truyền cùng với nhau bởi vì chúng cùng nằm trên một nhiễm sắc thể; các gen như thế gọi là *các gen liên kết* và người ta nói rằng chúng thuộc về một *nhóm liên kết*. Có thể xác định được sự liên kết của các gen bằng các phép lai phân tích.

1) Lai phân tích

Phép lai dị hợp tử với đồng hợp tử lặn gọi là lai phân tích. Trong phép lai $AaBb \times aabb$ thì tỷ lệ kiểu hình của thế hệ sau sẽ là $1AA : 1Ab : 1aB : 1ab$. Lai phân tích cho phép xác định sự liên kết hay không liên kết của hai gen. Nếu có sự sai lệch đáng kể so với tỷ lệ $1 : 1 : 1 : 1$ nói trên, khi có quá nhiều các kiểu gen của bố mẹ và có quá ít các kiểu gen tái tổ hợp thì hai gen nghiên cứu liên kết với nhau.

Trong trường hợp quan sát thấy hai nhóm AB và ab (hai nhóm bố mẹ) chiếm số lượng lớn, trong khi hai nhóm Ab và aB (hai nhóm tái tổ hợp) có số lượng ít hơn nhiều thì đó là kết quả của trao đổi chéo đã diễn ra giữa hai gen A và B. Trao đổi chéo càng nhiều chứng tỏ hai gen càng nằm xa nhau. Tần số trao đổi chéo phản ánh khoảng cách giữa hai gen nghiên cứu. Đó là nguyên lý xây dựng *bản đồ di truyền*.

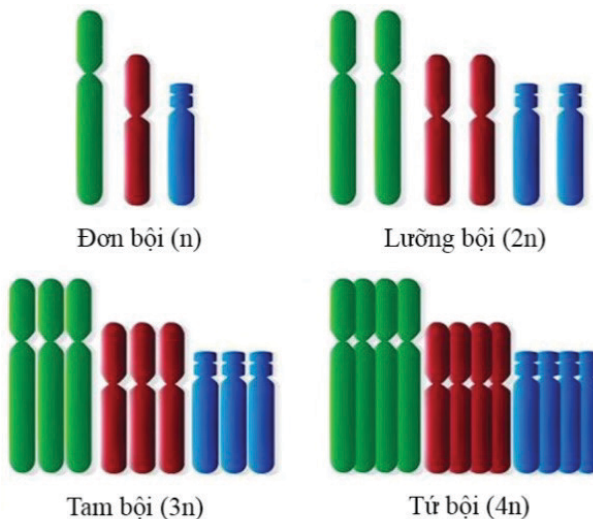
2) Liên kết giới tính

Khi các gen cùng nằm trên nhiễm sắc thể giới tính thì gọi là **liên kết giới tính**. Ở người, các gen đó nằm trên ba phần khác nhau của nhiễm sắc thể giới tính nam (hình 25, chương 5).

Các gen này di truyền theo ba kiểu khác nhau, tùy thuộc vào định vị của chúng trên các phần khác nhau của các nhiễm sắc thể giới tính X và Y: a) Di truyền liên kết giới tính hoàn toàn; b) Di truyền liên kết giới tính từng phần và c) Di truyền theo dòng cha. Xem chi tiết tại chương 5, mục IV.2.b “Học thuyết Morgan”.

Sự khác biệt trong các kiểu di truyền nói trên của các gen liên kết và liên kết giới tính là do quy luật hoạt động của các nhiễm sắc thể trong giảm phân và mối tương tác trội - lặn giữa các gen.

c. ĐA BỘI THỂ



Hình 19. Mức bội thể

Đa bội thể là trường hợp tế bào có nhiều hơn hai bộ nhiễm sắc thể đơn bội ($> 2n$). Hình 19 là sơ đồ minh họa các *mức bội thể* khác nhau, từ đơn bội (n) đến tứ bội ($4n$). Dạng đơn bội, ký hiệu n , có nhiễm sắc thể tồn tại đơn lẻ, chỉ có một bản sao, thường chỉ tồn tại ở giao tử. Dạng lưỡng bội $2n$ tồn tại phổ biến ở cả thực vật, động vật, thậm chí cả ở vi sinh vật như nấm men. Các dạng tam bội, tứ bội, có số nhiễm sắc thể lần lượt là 3 và 4 bản sao trong mỗi tế bào, thường chỉ tồn tại ở thực vật bậc cao. Chủ yếu ở các dạng cây trồng được thuần hóa từ tự nhiên hoặc do chọn tạo giống. Đó là nguồn đa bội quý giá đối với chọn giống thực vật.

Người ta phân chia đa bội thể thành ba dạng đa bội chính. 1) *Tự đa bội (autopolyploid)* mang nhiều bộ nhiễm sắc thể của cùng một loài; 2) *Dị đa bội (allopolyploid)* mang hai hoặc nhiều bộ nhiễm sắc thể của các loài khác nhau; 3) *Lệch bội (aneuploid hoặc heteroploid)* có mang thêm hoặc bớt đi một hoặc một vài nhiễm sắc thể riêng lẻ, không phải cả bộ nhiễm sắc thể nguyên vẹn.

Sự khác biệt đặc trưng với các sinh vật lưỡng bội bình thường là các dạng đa bội có sinh khối lớn hơn do tốc độ phân chia tế bào cao hơn, sức chống chịu bệnh tốt hơn. Thí dụ, khối lượng nghìn hạt của lúa mạch tứ bội là 55 - 56 g trong khi chỉ tiêu đó của giống lưỡng bội là 29 g. Củ cải tam bội cho năng suất cao hơn dạng lưỡng bội 20%. Các dạng tam bội được tạo ra bằng cách lai các dạng lưỡng bội với các dạng tứ bội.

Về mặt di truyền học các dạng đa bội có đặc điểm chung là **bất thụ**. Khả năng sinh sản hữu tính bị rối loạn và không sinh hạt. Nguyên nhân bất thụ là do các nhiễm sắc thể không tạo thành được các cặp tương đồng trong giảm phân. Do vậy giảm phân diễn ra không bình thường. Bất thụ có thể khắc phục được bằng cách tạo ra dạng dị tứ bội.

Dị tứ bội là dạng hữu thụ vì chúng tạo thành được các cặp nhiễm sắc thể tương đồng trong giảm phân - điều kiện tiên quyết để giảm phân diễn ra bình thường trong mọi trường hợp. Công trình kinh điển về dị tứ bội, tạo ra dạng song nhị bội từ củ cải $2n = 18R$ (*R. Sativus*) và bắp cải $2n = 18B$ (*B. Oleracea*) của G. Karpechenko năm 1823 là một thí dụ. Con lai ông nhận được là dạng dị tứ bội hữu thụ $18R+18B$. Chúng

hữu thụ vì nhiễm sắc thể của chúng có thể tạo ra các cặp tương đồng, cả loại B và loại R, trong giảm phân. Đó là nguyên lý tạo ra dạng đa bội hữu thụ.

d. CÂN BẰNG DI TRUYỀN TRONG QUẦN THỂ

Từ góc độ sinh học nói chung định nghĩa về quần thể còn rất chung chung, chưa cụ thể, thường coi quần thể là tập hợp các cá thể trong một loài, có cơ chế thích ứng chung, tạo thành hệ thống di truyền thống nhất, được duy trì ổn định, có khả năng tham gia vào quá trình tiến hóa... Từ góc độ di truyền học, định nghĩa có cụ thể hơn: Quần thể là nhóm cá thể có số lượng đủ lớn để các quy luật di truyền và sinh học có thể vận hành. Từ góc độ thực tiễn quần thể là các giống vật nuôi, giống cây trồng và giống vi sinh vật. Tính ổn định của giống chính là trạng thái cân bằng di truyền của quần thể. Trạng thái ổn định trong vận động, luôn luôn vận động. Quy luật cơ bản ở đây là trạng thái cân bằng di truyền trong quần thể, thể hiện các quy luật phân bào và phương thức sinh sản.

Tùy vào cách sinh sản, có ba loại quần thể chính: quần thể sinh sản vô tính, quần thể tự phối và quần thể ngẫu phối (giao phối ngẫu nhiên). Sự di truyền trong *quần thể ngẫu phối là điển hình nhất*. Vì vậy, trong khuôn khổ cuốn sách, chúng tôi sẽ chỉ xem xét các vấn đề trong quần thể ngẫu phối mà trong đó trạng thái cân bằng của quần thể là quan trọng nhất (xem chương 5, mục IV.2.b). Tuy nhiên, ở đây cần khẳng định ngay rằng trạng thái cân bằng di truyền trong quần thể ngẫu phối là *hệ quả của giảm phân* và là yếu tố quyết định tính ổn định của quần thể qua các thế hệ. Đây cũng là tính ổn định của các giống cây trồng và vật nuôi ngẫu phối. Vì *giống chính là dạng tồn tại cụ thể của quần thể*.

Trạng thái cân bằng di truyền của quần thể đã được công thức hóa năm 1908 bởi G. Hardy và W. Weinberg. Hai ông đã khái quát các tần số alen bằng ký hiệu q và $1 - q$ trên bảng Punnett.

Từ đó hai ông đưa ra công thức mà sau này gọi là định luật Hardy-Weinberg: $q^2AA : 2q(1 - q)Aa : (1 - q)^2aa$. Đó chính là nhị thức Newton: $[qA + (1 - q)a]^2$.

e. DI TRUYỀN TẾ BÀO CHẤT

Di truyền tế bào chất là những trường hợp gen không ở trên nhiễm sắc thể mà nằm trong tế bào chất, khi đó phương pháp nghiên cứu di truyền sẽ khác hẳn vì các gen vận động theo các quy luật khác.

Khi các gen nằm trong các cấu trúc như episom, plasmid ở vi khuẩn hay ty thể, Lạp thể ở các sinh vật nhân chuẩn như con người, động vật, thực vật bậc cao, tức nằm ngoài nhiễm sắc thể, nằm trong tế bào chất, thì sự di truyền của chúng không còn chịu sự chi phối của quy luật nguyên phân và giảm phân nữa. Đó là sự di truyền *theo dòng mẹ*, có thể phát hiện bằng phép *lai thuận-ngịch*.

Gọi là di truyền theo dòng mẹ vì tính trạng do gen xác định chỉ truyền từ mẹ sang con, không phải từ bố, vì gen nằm trong tế bào chất của giao tử cái, giao tử đực gần như không có tế bào chất, tức không có chỗ cho gen trú ngụ.

Tính trạng bất thụ đực ở ngô là một thí dụ về di truyền qua tế bào chất. Về tính trạng này và ứng dụng thực tiễn mang lại hiệu quả rất cao của nó xin xem tại chương 6, mục B.VI.2.

V. ĐIỀU KHIỂN SỰ BIỂU HIỆN CỦA GEN

Như chúng ta đã biết, ở sinh vật nhân chuẩn, gần như tất cả các tế bào của một cơ thể đều là sản phẩm của nguyên phân, tức chúng là những bản sao giống hệt nhau và vì vậy cùng mang một bộ gen giống nhau. Nếu như tất cả các gen đó cùng hoạt động với mức độ như nhau trong suốt thời gian tồn tại của cơ thể, thì hình dạng, mới chỉ nói về hình dạng, của tất cả chúng ta đều giống nhau và giống như một quả bóng hình cầu. Nhưng thực tế đã không diễn ra như vậy. Những gen khác nhau ở những mô và tế bào khác nhau có thể hoạt động chức năng với cường độ khác nhau trong những thời gian khác nhau. Nói cách khác, các gen không sản xuất ra tất cả protein của chúng vào mọi lúc, việc sản xuất protein chịu một sự điều khiển nào đó.

Chúng ta đều thấy trong mỗi cơ thể, dù đó là con người, động vật hay thực vật, có hàng chục cơ quan (các mô) khác nhau cả về hình thái

và chức năng. Đó là do khác biệt trong biểu hiện gen. Trong các bài trên chúng tôi đã trình bày con đường từ gen đến tính trạng và ảnh hưởng của các yếu tố môi trường và con người đến tính trạng.

Điều khiển sự biểu hiện của các tính trạng còn có các cơ chế bật - tắt gen: 1) Bật - tắt gen theo mô hình operon ở các sinh vật nhân sơ; và 2) Cơ chế ngoại di truyền ở sinh vật nhân chuẩn.

Trên thực tế tại mỗi thời điểm có tới 80% gen ở trạng thái bị tắt (không hoạt động). Mô hình operon để bật - tắt gen giới thiệu chi tiết tại mục (1) dưới đây.

Còn cơ chế ngoại di truyền thì khá đặc biệt. Nó không chịu ảnh hưởng của thông tin di truyền cơ bản nằm trong trình tự bốn bazơ nitơ bình thường của ADN mà do những biến đổi như methyl hóa, acetyl hóa hay phosphoryl hóa làm xuất hiện bazơ thứ 5, chẳng hạn khi cytosin bị methyl hóa, xem chi tiết tại mục (3) ở dưới.

1. BẬT - TẮT GEN THEO MÔ HÌNH MONOD - JACOB

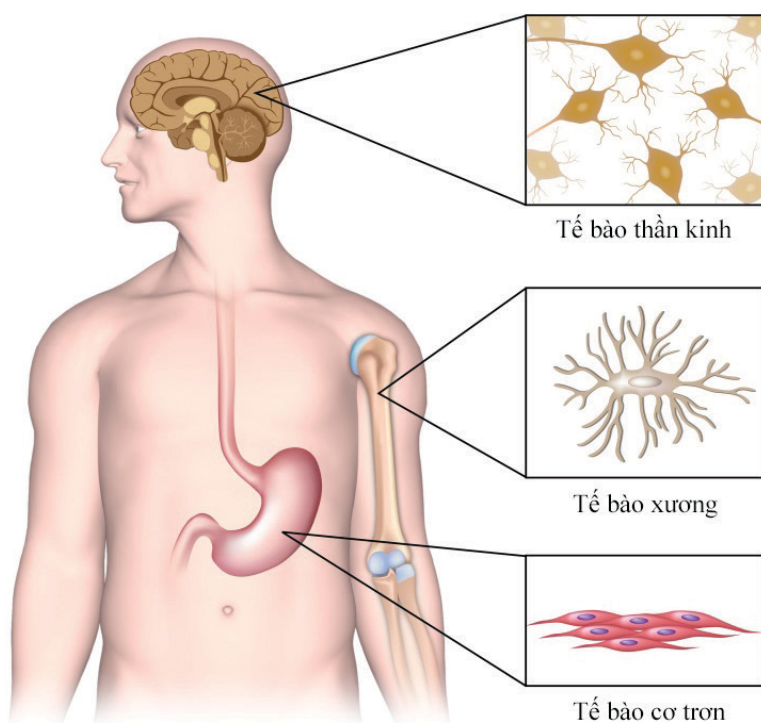
Các nhà nghiên cứu Pháp (Jacob và Monod, giải Nobel 1965) lần đầu tiên đã làm sáng tỏ cơ chế điều hòa hoạt động gen trên đối tượng vi khuẩn gọi là cơ chế biểu hiện gen biệt hóa (*differential gene expression*). Đây chính là cơ chế “bật” và “tắt” gen.

Phát minh này đã làm thay đổi quan niệm trước đó về sự phát triển của sinh vật bậc cao. Các tế bào không những có chương trình di truyền dùng cho các protein cấu trúc trong ADN của chúng mà còn có cả chương trình kiểm soát (điều hòa) biểu hiện các chương trình nói trên. Nội dung của chương trình điều hòa được nghiên cứu trên đoạn operon *lac* - đơn vị điều hòa của gen bằng lactose. Sơ đồ nguyên lý hoạt động của operon trình bày trên hình 30 và mô tả chi tiết tại chương 6, mục C.I.

Nhờ các cơ chế tắt - bật gen mà tất cả các tế bào trong cơ thể tuy cùng mang một bộ gen giống nhau, chứa thông tin di truyền đầy đủ như nhau, nhưng chỉ khoảng 20% gen biểu hiện ở mỗi thời điểm cụ thể. Các protein khác nhau được tạo ra ở các tế bào khác nhau phù hợp với

chức năng của tế bào. Sự biểu hiện của gen được kiểm soát và điều hòa chặt chẽ. Phần lớn các sinh vật có cơ thể gồm nhiều loại tế bào khác nhau được chuyên hóa để thực hiện những chức năng khác nhau. Chúng được gọi là các tế bào biệt hóa, khác với các **tế bào gốc**. Tế bào gan chẳng hạn, không có các nhiệm vụ hóa sinh như các tế bào thần kinh. Vì chức năng hóa sinh được xác định bởi các enzym (protein) đặc hiệu, nên những bộ gen khác nhau phải được bật và tắt ở các loại tế bào khác nhau. Đó là cách các tế bào biệt hóa.

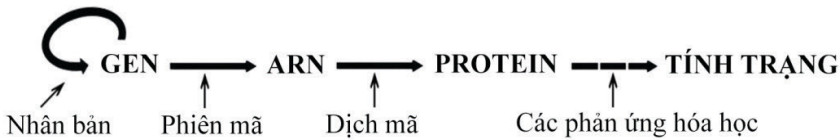
Quan niệm này về sự biểu hiện đặc thù tế bào của gen đã được chứng minh bằng các thí nghiệm lai - những thí nghiệm có thể xác định các mRNA duy nhất có trong mỗi loại tế bào. Ngày nay, các phép thử ADN và các chip gen đã giúp sàng lọc nhanh chóng tất cả hoạt động gen của một sinh vật.



Hình 20. Biệt hóa tế bào

2. CAN THIỆP CON ĐƯỜNG TỪ GEN ĐẾN TÍNH TRẠNG

Gen trong nhân tế bào biểu hiện chức năng ra tính trạng ở cơ thể. Có thể tóm tắt quá trình từ gen đến tính trạng như trên *hình 21*.

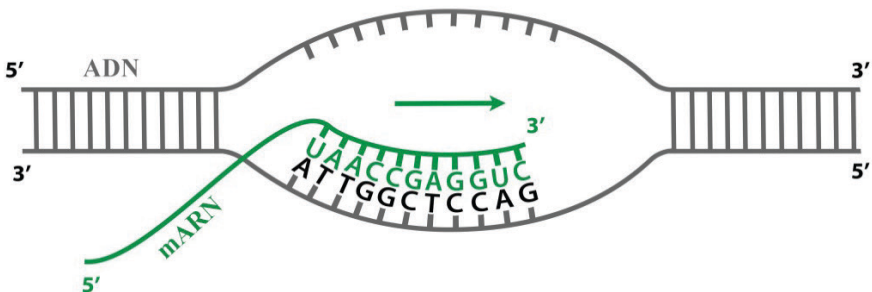


Hình 21. Con đường từ gen đến tính trạng

Khâu đầu tiên là **Gen** (cũng gọi là ADN) có quá trình **Sao chép** (*tức Nhân bản*) là khâu ADN tự tổng hợp chính mình theo cách sao chép nguyên bản thông tin và có đủ số lượng để chuyển sang các tế bào con khi tế bào mẹ phân chia. Cơ chế này giúp các tế bào con có thông tin di truyền giống nhau và giống hệt tế bào mẹ (xem mục III.2).

a. PHIÊN MÃ

Khâu thứ hai là **Phiên mã** (transcription) - quá trình thông tin di truyền có trong trình tự các nucleotid (cũng là trình tự các bazơ) trên ADN được sử dụng để tạo ra sợi **ARN thông tin (mARN)** có trình tự các ribonucleotid giống nó (*hình 22*).



Hình 22. Phiên mã

Quá trình phiên mã nói chung có một số đặc điểm:

- Sản phẩm phiên mã là một sợi đơn ARN.
- Để phiên mã diễn ra thì ADN phải dẫn xoắn cục bộ. Với mỗi gen chỉ có một trong hai sợi ADN được dùng làm khuôn để tổng hợp ARN, gọi là *sợi có nghĩa* (sense strand).

- Tiền chất của ARN (các phân tử được trùng hợp để tạo nên ARN) là các *ribonucleotid* tự do. Enzym xúc tác cho phản ứng trùng hợp này là *ARN polymerase*.

- Phản ứng trùng hợp ARN tương tự như phản ứng trùng hợp ADN: ribonucleotid tiếp theo đính vào chuỗi được lựa chọn bởi ARN polymerase vì enzym này có khả năng tạo nên cặp bazơ bổ trợ với bazơ trên sợi khuôn ADN.

- Cũng như ADN, ARN được tổng hợp theo chiều $5' \rightarrow 3'$. Thí dụ, nếu sợi khuôn là $3'-TCGGAT-5'$, thì chuỗi ARN sẽ là $5'-AGCCUA-3'$.

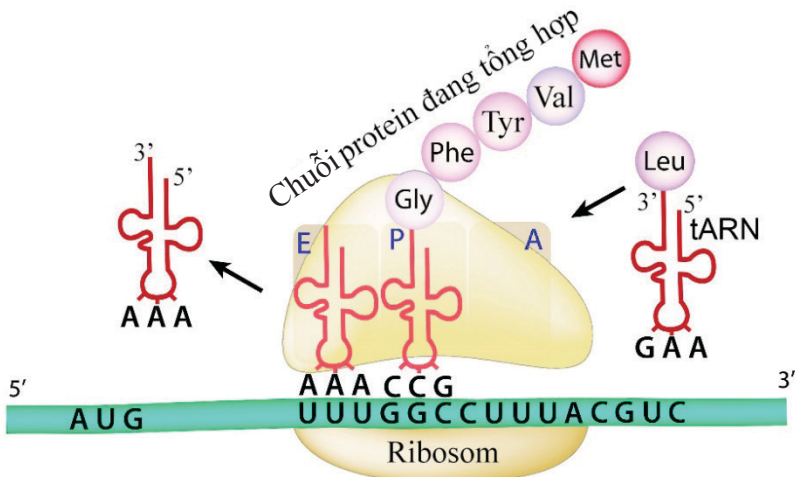
Kết quả của phiên mã là sinh ra phân tử ARN thông tin mRNA có trình tự ribonucleotid bổ trợ với trình tự nucleotid trên sợi có nghĩa của ADN trong gen. Như vậy, thông tin di truyền đã được truyền từ ADN trong gen sang ARN thông tin mRNA.

b. SINH TỔNG HỢP PROTEIN (DỊCH MÃ)

Như đã nói ở trên, trong số 64 cụm mã có thể có thì AUG là một bộ ba đặc biệt, nó vừa xác định axit amin methionin lại vừa là tín hiệu khởi đầu việc tổng hợp polypeptid. Ba cụm mã khác UAA, UAG và UGA không mã hóa một axit amin nào (các bộ ba vô nghĩa) mà là các tín hiệu kết thúc quá trình tổng hợp chuỗi polypeptid. Còn lại 60 cụm mã đều mã hóa các axit amin trong số 19 axit amin còn lại thường thấy trong các protein. Mỗi axit amin có thể được mã hóa bởi 1, 2, 3, 4 hoặc 6 cụm mã khác nhau (tính thoái hóa của mã).

Việc đọc và dịch mã từ ARN thông tin *mARN* phụ thuộc vào các phân tử ARN vận chuyển *tARN* và các *ribosom*. Các phân tử tARN mà ở phần lớn các sinh vật có khoảng 40 loại khác nhau, đóng vai trò chủ chốt. Mỗi phân tử là một đoạn trình tự gồm khoảng 80 nucleotid cuộn xoắn với nhau thành cấu trúc thứ cấp do sự kết cặp của các bazơ bổ trợ ngay trên một sợi (hình 23). Tại vị trí lộ ra một vòng thắt ở một đầu của phân tử có đoạn gồm ba bazơ (*cụm đối mã*), nó có trình tự bổ trợ, và vì vậy có thể kết cặp đặc hiệu với một hoặc một vài cụm mã mã hóa một axit amin cụ thể. Như đã nhận xét ở trên, một cụm đối mã có thể kết cặp

với một vài cụm mã vì tính “linh hoạt” trong kết cặp của bazơ ở vị trí thứ ba của cụm đối mã nếu tính theo chiều 3' - 5'. Ở đầu kia của phân tử tARN thông qua nhóm 3'- hydroxyl tự do của nucleotid cuối cùng, mỗi liên kết ester có thể được hình thành với một axit amin đặc hiệu. Phản ứng này được xúc tác bởi một enzym đặc thù gọi là *aminoacyl-tARNsynthetase*. Mỗi axit amin được đưa đến vị trí để gắn vào đầu cacboxyl của chuỗi polypeptid đang mọc dài ra (đang được tổng hợp) khi gốc aminoacyl dính vào đầu 3' của phân tử tARN thích hợp, tức dính vào cụm đối mã của tARN kết cặp với cụm mã mRNA tiếp theo trên mạch dịch mã.



Hình 23. Dịch mã

Vai trò của ribosom là ổn định sự kết hợp giữa mRNA với tARN và xúc tác sự hình thành mỗi liên kết peptid. Tiểu đơn vị lớn của ribosom (phía trên vạch màu xanh - phân tử mRNA) mang hai điểm bám dành cho tARN và mỗi điểm đó nằm cùng hàng với điểm bám trên tiểu đơn vị nhỏ (phía dưới vạch màu xanh) dành cho cụm mã trên ARN thông tin. Methionyl-tARN khởi đầu bám vào điểm P (peptid) đối diện với cụm mã AUG, còn aminoacyl-tARN thứ hai, được xác định bởi cụm mã tiếp theo cụm AUG, thì bám vào một điểm khác gọi là A (axit amin). Hãy giả thử rằng axit amin thứ hai là valin tương ứng với cụm mã GUC. Sau đó, một phản ứng dịch chuyển (translocation) diễn ra, nhờ vậy methionyl

được chuyển từ môi liên kết với tARN sang nhóm amin của valin, tạo thành methionyl-valyl-tARN. Cùng lúc đó tARN khởi đầu, sau khi bị mất methionin, thì bị loại khỏi điểm P và methionyl-valyl-tARN tiến tới chiếm chỗ của nó và để trống điểm A; phân tử ARN thông tin cũng chuyển dịch đi ba bazơ để cho lúc này cụm mã thứ ba nằm trên điểm A của ribosom. Giả sử cụm mã thứ ba là UAC mã hóa tyrosin thì phân tử tyrosyl- tARN giờ đây sẽ bám vào điểm A và sẽ tiếp nhận methionyl-valyl để tạo thành methionyl-valyl-tyrosyl-tARN và chuỗi này dịch chuyển đến điểm P. Quá trình cứ thế tiếp diễn, một cụm mã mới lại được đưa đến điểm A của ribosom mỗi khi một môi liên kết peptid mới được hình thành. Sự tăng trưởng (tổng hợp) của chuỗi polypeptid sẽ kết thúc khi một cụm mã “vô nghĩa” (UAA, UAG hoặc UGA) được đưa tới điểm A. Tại thời điểm này thường không có aminoacyl-tARN nào mang gốc axit amin đến nữa, còn chuỗi polypeptid đã hoàn chỉnh thì rời khỏi ribosom. Nhóm methionyl ở đầu N, đặc biệt là ở sinh vật nhân chuẩn, thường tách khỏi chuỗi polypeptid trước khi quá trình tổng hợp protein kết thúc.

Các chi tiết của quá trình dịch mã được minh họa trên hình 23.

Để tạo nên các protein có thể hoạt động chức năng, các chuỗi polypeptid phải cuộn xoắn và thường bọc gói lại với nhau theo những cách thức rất đặc thù. Có một số kiểu cuộn xoắn và bọc gói như thế. Các môi liên kết hydro bên trong một chuỗi polypeptid có thể tạo thành cấu trúc xoắn ổn định như chuỗi xoắn α đã đề cập ở trên hoặc ngược lại, hình thành những phần song song hoặc đối song song của chuỗi (cấu trúc β). Các cấu trúc thứ cấp này lại thường cuộn xoắn ở các cấp cao hơn để tạo thành cấu trúc tam cấp và tứ cấp. Tất cả những bước cuộn xoắn và bọc gói phức tạp này thường tự diễn ra trong những điều kiện nội bào bình thường như nhiệt độ, pH và lực ion, không cần có một thông tin bổ sung nào ngoài trình tự của các axit amin (cấu trúc sơ cấp của protein) trong các chuỗi polypeptid, trình tự này đã được mã hóa trong trình tự các bazơ nitơ của ADN. Vì các protein với những vai trò rất khác nhau của chúng trên thực tế quyết định tất cả mọi hiện tượng và cơ chế diễn ra trong tế bào, cho nên có thể dễ dàng nhận thấy rằng về

nguyên tắc ADN kiểm soát toàn bộ các quá trình của tế bào. Đó chính là nguyên lý truyền thông tin di truyền từ gen đến protein và cuối cùng đến tính trạng.

20 axit amin thường gặp trong protein tự nhiên có tên gọi và tên viết tắt được trình bày ở *bảng 9*.

Các protein có vai trò thiết yếu và đa dạng trong cơ thể. Chúng có trách nhiệm vận chuyển, lưu giữ và xây dựng khung cấu trúc của các tế bào. Chúng tạo ra kháng thể, bộ máy enzym để xúc tác các phản ứng hóa học cần thiết cho các hoạt động trao đổi chất. Cuối cùng, các protein là thành phần quan trọng trong nhiều hormon, và các protein co bóp có nhiệm vụ co duỗi các cơ và sự vận động của tế bào. Protein cũng là thành phần chính của nhiều enzym xúc tác các phản ứng hóa học cần thiết cho cơ thể tồn tại và phát triển.

Một số protein quen thuộc là hemoglobin, collagen, hormon, thyroid, insulin và myosin. Bệnh tật thường là sự biểu hiện một chức năng không phù hợp của protein do ảnh hưởng của di truyền, của môi trường, hoặc cả hai.

Bảng 9. 20 loại axit amin

Glycin (gly)	Alanin (ala)	Valin (val)	Leucin (leu)	Isoleucin (ile)
Serin (ser)	Threonin (thr)	Tyrosin (tyr)	Phenylalanin (phe)	Tryptophan (trp)
Axit Aspartic (asp)	Axit Glutamic (glu)	Lysin (lys)	Arginin (arg)	Histidin (his)
Asparagin (asn)	Glutamin (gln)	Cystein (cys)	Methionin (met)	Prolin (pro)

c. BIỆN PHÁP CAN THIỆP

Có thể can thiệp vào con đường từ gen đến tính trạng bất cứ ở vị trí nào để biến đổi kiểu hình cuối cùng. Thí dụ, có thể thay đổi khâu phiên mã theo cách: Dùng sợi đơn ADN đối nghĩa làm khuôn để tổng hợp sợi ARN đối nghĩa. Sợi này sẽ kết cặp với sản phẩm ARN phiên mã bình thường vì hai sợi ARN này có trình tự các ribonucleotid bổ trợ cho nhau,

và do vậy sợi ARN là sản phẩm phiên mã bình thường bị bất hoạt không làm khuôn để tổng hợp protein tương ứng được. Đây chính là nguyên lý khoa học của việc tạo ra giống cà chua đổi nghĩa có tác dụng chống chín nẫu sau thu hoạch năm 1972.

Khâu dịch mã có thể can thiệp theo cách sử dụng các đoạn ARN nhỏ có độ dài khoảng 20 - 25 nucleotid (microARN, ARNi...) trong những nghiên cứu y học chữa bệnh bằng liệu pháp gen, trong các ứng dụng trên cây trồng, vật nuôi trong nông nghiệp nhằm tạo ra các sản phẩm với chất lượng tốt hơn.

3. BẬT - TẮT GEN BẰNG CƠ CHẾ NGOẠI DI TRUYỀN

Cũng **bật và tắt gen** như operon lac, nhưng theo một cách khác, và trên sinh vật nhân chuẩn. Đó là cơ chế ngoại di truyền - lĩnh vực nghiên cứu những *biến đổi trong biểu hiện gen mà không thay đổi trình tự bốn bazơ ADN* bình thường.

Cơ chế này điều khiển biểu hiện của gen bằng cách thay đổi phiên mã. Ngoại di truyền là hoạt động bình thường trong phát triển của tế bào. Các bất thường ngoại di truyền có thể dẫn tới bệnh tật và lão hóa.

Tuy nhiên, chính cơ chế sinh bệnh lại “mách bảo” cách chữa bệnh. Ngoại di truyền đang giúp chẩn đoán và điều trị có định hướng các bệnh trong phổ lâm sàng. Vì vậy, có ảnh hưởng sâu rộng trong y học, và đang tạo ra những cơ hội mới hết sức hấp dẫn cho điều trị bệnh.

(a) **Cách xuất hiện các sửa đổi ngoại di truyền.** Trên *hình 11* các sợi ADN cuốn xung quanh các khối bát phân histon, tạo ra các thể nhân (nucleosome), cấu trúc này được tổ chức thành chromatin - đơn vị vật liệu cấu thành nhiễm sắc thể. Quá trình sửa đổi histon đặc hiệu điểm và thuận nghịch diễn ra tại nhiều điểm thông qua acetyl hóa, methyl hóa và phosphoryl hóa. Methyl hóa ADN xảy ra tại vị trí 5 của các gốc cytosin trong một phản ứng được xúc tác bởi các enzym ADN methyltransferase (DNMTs). Đồng thời, những sửa đổi này cung cấp

một tín hiệu (signature) ngoại di truyền riêng biệt có tác dụng điều khiển cấu trúc chromatin và biểu hiện gen.

(b) **Những thay đổi thuận nghịch** trong cấu trúc chromatin ảnh hưởng đến biểu hiện gen: các gen được biểu hiện (bật) khi chromatin mở (hoạt động), và chúng bị bất hoạt (tắt) khi chromatin bị cô đặc (câm lặng). Trên hình, các chấm trắng là các cytosin không methyl hóa; các chấm đỏ là các cytosin methyl hóa. Sự thay đổi này ảnh hưởng đến cấu trúc ADN-histon. Do vậy, tạo nên chromatin hoạt động (mở) và chromatin bất hoạt (cô đặc).

(c) **Hậu quả do sai lệch ngoại di truyền.** Quá trình biệt hóa trong cuộc đời của một sinh vật nhân chuẩn, chẳng hạn, một con người, có một chương trình chi tiết, bao gồm khử methyl và sửa đổi histon để tạo nên các mô xác định. Kết quả là các tế bào của mỗi mô có một mẫu hình ngoại di truyền của riêng nó được duy trì nghiêm ngặt để điều khiển sự biểu hiện gen cần thiết. Những sai lệch trong các mẫu hình được bố trí chặt chẽ này của quá trình methyl hóa ADN và sửa đổi histon có thể dẫn đến những rối loạn bẩm sinh và tiềm ẩn bệnh tật khi trưởng thành.

(d) **Lão hóa** là hậu quả của những biến đổi ngoại di truyền. Các thay đổi methyl hóa phụ thuộc tuổi là nguyên nhân phát triển các rối loạn thần kinh và các bệnh khác. Những biến đổi methyl hóa diễn ra theo tuổi có thể bất hoạt các alen bình thường của gen gây bệnh. Ngoại di truyền cũng có thể kích thích sự bất ổn định của nhiễm sắc thể sinh ra những sai hình làm tăng nguy cơ sinh bệnh.

(e) **Liệu pháp ngoại di truyền.** Các biến đổi ngoại di truyền theo chiều xuôi (từ bình thường sang bất thường) cũng như theo chiều ngược (từ bất thường trở lại bình thường) đều là hệ quả tác động của các nhân tố môi trường, nội môi (bên trong cơ thể) và ngoại môi (bên ngoài cơ thể). Những tác động làm cho biểu hiện gen từ bất thường trở về bình thường được sử dụng làm liệu pháp y học. Hiện nay, các liệu pháp ngoại di truyền còn ít về số lượng nhưng một số trong đó đã và đang được thử nghiệm lâm sàng hoặc được chấp nhận cho áp dụng điều trị một số kiểu ung thư đặc thù.

VI. ĐÀO TẠO NGUYÊN LÝ CƠ BẢN

Di truyền học ngày nay là nền tảng kiến thức, là nguyên lý khoa học để giải quyết những vấn đề lớn quốc tế và quốc gia, như biến đổi khí hậu, dân số, lương thực, y tế. Đồng thời là tri thức tối thiểu mà cộng đồng cần có để hiểu biết và cư xử đúng trong đời sống hằng ngày như biến đổi gen, hôn nhân đồng tính, thay đổi giới tính và trong tất cả những hoạt động liên quan sự sống. Mà sự sống thì tồn tại xung quanh ta, khắp nơi và ngay trong mỗi chúng ta. Trang bị những nguyên lý cơ bản của di truyền học cho quảng đại quần chúng là điều cần thiết. Và trên thực tế xã hội đã cảm nhận và thấu hiểu điều đó. Đã đưa kiến thức di truyền vào hai lớp học phổ thông. Có ai tốt nghiệp trường phổ thông, thậm chí phổ thông cơ sở mà không qua môn học này. Có mấy kỳ thi quốc gia vào đại học các ngành nông, lâm, y sinh học mà trước đây ta gọi là khối B, lại không có đề thi di truyền. Vấn đề là phương pháp giảng dạy, tài liệu giảng dạy, cách học và truyền bá kiến thức tiến bộ rất chậm. Lùi xa khỏi vị trí hiện tại của di truyền học.

Việc đào tạo di truyền học hiện nay có mấy vấn đề như sau:

- Không đáp ứng nhu cầu ngày càng cao của cộng đồng. Nhất là hiện nay chúng ta lại bước vào cuộc cách mạng 4.0, nhu cầu đó càng trở nên cấp bách.

- Bản thân môn học đang trong trào lưu phát triển cực nhanh. Khối lượng kiến thức đã tích lũy và tiếp tục tích lũy hằng ngày rất lớn.

- Cách chúng ta đào tạo vẫn như nhiều thập kỷ trước.

- Môn học hiện nay bị chia cắt thành hai phần: giảng dạy một môn di truyền cho hai lớp cách xa nhau, lớp 9 trung học cơ sở và lớp 12 trung học phổ thông. Nội dung của hai lớp trùng nhau đến 70% - 80%. Như vậy, vừa dạy không kịp vừa lãng phí thời gian!

- Nội dung môn học hiện nay sắp xếp theo trình tự kinh điển như nửa thế kỷ trước, thiếu tính hệ thống. Điều đó làm cho môn học trở nên rất khó học.

- Tính ứng dụng vốn là ưu việt của môn học không được đề cập đầy đủ và rõ ràng. Do vậy, thiếu tính hấp dẫn, trở nên rất khô khan.

Vì vậy, cải cách môn học một cách toàn diện và triệt để trở nên cấp bách hơn bao giờ hết. Chương trình mới hiện nay gần như chưa có sự

đổi mới toàn diện, còn nặng tính hình thức, chưa đáp ứng nhu cầu thực tiễn đòi hỏi.

Chúng tôi nêu lên và đã trình bày ở nhiều cấp khác nhau một phương án có thể giải quyết tất cả các vấn đề nêu trên. Thể hiện trong báo cáo Hội thảo do Quốc hội tổ chức [*phụ lục 2*] và trong cuốn giáo trình xuất bản 2019 [*số 18, tài liệu tham khảo chính*]. Điểm cốt yếu ở đây là khôi kiến thức di truyền học không lò đang đề nặng lên vai thầy cô giáo và học sinh, được sắp xếp lại theo **trình tự khoa học** và trong một **hệ thống** chặt chẽ. Xem chi tiết tại chương 5 “*Vấn đề đào tạo di truyền học*”.

Chương 3

VAI TRÒ DI TRUYỀN HỌC TRONG SINH HỌC

Một điều hiển nhiên rõ ràng chúng ta quan sát thấy hằng năm là gần như không có cuộc thi khối B nào (gồm sinh học, y học, nông nghiệp, lâm nghiệp, ngư nghiệp) ở nước ta thiếu vắng đề thi di truyền học. Việc đó nói lên nhiều điều về vai trò của di truyền học đối với các khoa học sự sống. Ngoài ra, cũng dễ thấy, không phải chỉ ở nước ta mà trên toàn thế giới, các viện nghiên cứu sinh học hiện nay đều có phòng thí nghiệm phân tích gen hoặc ADN. Vì không thể nghiên cứu sự sống, dù thuộc bộ môn sinh học nào, chỉ ở một thể hệ, mà nghiên cứu qua nhiều thế hệ lại là đặc trưng vốn có của di truyền học.

Một đặc trưng nữa của di truyền học là nghiên cứu các đơn vị tách biệt, riêng lẻ của thông tin di truyền, tức là các gen. Chính cách tiếp cận này quyết định vị trí của di truyền học không phải chỉ trong số các môn học sinh học khác, mà ở phạm vi lớn hơn, trong hệ thống chung của các khoa học tự nhiên. Nhờ các phát minh của G. Mendel mà sinh học, bên cạnh vật lý và hóa học, từ đầu thế kỷ XX đã tham gia vào sự hình thành thế giới quan nguyên tử hiện đại mà các nhà sáng lập của nó là Democrit (460 - 370 năm trước Công nguyên) và Epikur (341 - 270 năm trước Công nguyên).

Di truyền học hiện đại cùng với các lĩnh vực ứng dụng của nó là một phần của khoa học nhân loại bắt nguồn từ những thực thể cơ bản của thế giới xung quanh. Vật lý và hóa học nghiên cứu các phân tử, nguyên tử và các hạt cơ bản, sinh học nghiên cứu các cá thể, các tế bào và các gen. Vị trí di truyền học giữa các môn sinh học khác được quy định bởi đối tượng nghiên cứu của di truyền học là di truyền và biến dị - những đặc tính chung của tất cả các sinh vật.

I. DI TRUYỀN HỌC VÀ CHỌN GIỐNG HỌC

Di truyền học là cơ sở lý luận của chọn giống cây trồng, động vật và vi sinh vật. Dựa vào dữ liệu di truyền học những đối tượng khác nhau, các nhà chọn giống lựa chọn vật liệu khởi đầu để tạo nên các giống động vật, thực vật và vi sinh vật mới. Trong quá trình đó họ áp dụng các hệ thống lai khác nhau, phương pháp phân tích lai, phân tích các đột biến gây tạo v.v... Thí dụ, “cách mạng xanh” ở nửa cuối thế kỷ XX phần nhiều đã dựa vào các đột biến lùn ở ngũ cốc. Các dạng mọc thấp, thân thấp của lúa, lúa mì, lúa mạch và các ngũ cốc khác bền vững với gió mưa và thuận tiện cho thu hoạch bằng máy đã giảm thiểu rất nhiều tổn thất của mùa màng. Được áp dụng rộng rãi là các phương pháp đa bội hóa thực vật - nhân số lượng bộ nhiễm sắc thể của chúng lên vài lần. Các dạng đa bội thường khỏe hơn dạng lưỡng bội cùng loại và cho năng suất cao hơn. Con người từ lâu đã sử dụng các dạng lúa mì đa bội tự nhiên. Con người cũng đã tạo nên các dạng đa bội nhân tạo ở lúa mạch, củ cải đường, dâu tây, dưa hấu và các cây trồng khác. Ưu thế lai được I.G. Kelreiter tìm thấy ở thực vật, được ứng dụng trong chọn giống các cây trồng và vật nuôi. Chẳng hạn, trong trồng trọt rất phổ biến các dạng ngô lai liên dòng và liên thứ. Dựa trên các quy luật Mendel các nhà chọn giống đã chủ động tạo ra các giống thú mới có màu lông mong muốn đa dạng ở chồn, cáo, thỏ v.v... Các phương pháp di truyền học được sử dụng tích cực trong ngư nghiệp, trong nghề nuôi chim. Chọn giống trên cơ sở di truyền học các tính trạng số lượng được ứng dụng để nâng cao sản lượng thịt, sữa ở gia súc và tăng sản lượng cây trồng.

Chọn giống đột biến đã đóng vai trò to lớn trong sự phát triển của công nghiệp vi sinh vật: khi tạo ra các nòi sản xuất protein - vitamin từ nấm men, các nòi sản xuất kháng sinh, vitamin, axit amin và các chất có hoạt tính sinh học khác trên cơ sở nuôi trồng đại trà các loài nấm bậc thấp và vi khuẩn.

Các phương pháp kỹ thuật gen mới nhất đang được sử dụng để tạo ra các nòi vi khuẩn và nấm men tổng hợp hormon sinh trưởng ở động vật, interferon ở người, kháng nguyên ở virus viêm gan và các virus khác cần cho cuộc chiến chống các bệnh nhiễm trùng. Kỹ thuật gen và

tế bào dùng cho thực vật bậc cao đang được phát triển cho phép chuyển gen từ một loài một họ sang các loài, họ khác. Thí dụ, khi sử dụng dòng tế bào nuôi cấy sôma gen faseolin (protein dự trữ chủ yếu) đã được chuyển từ bobo sang các tế bào hướng dương.

Việc lai các tế bào sôma thực vật cho phép kết hợp các hệ gen của các loài mà trong tự nhiên chúng không bao giờ lai với nhau. Bằng cách này đã thu nhận được các dạng lai sôma giữa khoai tây - cà chua và các cây khác. Chuyển gen bền vững với bệnh tật của động vật vào thực vật bậc cao cho phép tạo ra các vaccin sống (ăn được) dùng trong thú y, và triển vọng có thể cho y học.



Hình 24. Phòng Phân tích ADN, Trung tâm CGAT, Hà Nội

II. DI TRUYỀN HỌC VÀ NÔNG NGHIỆP

Chọn tạo giống động vật và thực vật là một lĩnh vực của nông nghiệp. Chọn giống vi sinh vật chủ yếu thuộc các ngành công nghiệp. Ngoài ra, nông nghiệp còn có các vấn đề khác cũng rất cần sự trợ giúp của di truyền học. Đó là đấu tranh với thiên nhiên luôn thay đổi mà

phần lớn thời gian là khắc nghiệt. Phòng chống biến đổi khí hậu đang diễn ra ngày một khắc nghiệt hơn.

Điều kiện khí hậu hiện nay và dự báo trong tương lai như hạn hán kéo dài, các tình huống dao động nhiệt độ đối mặt những thử thách nghiêm trọng cho sản xuất nông nghiệp toàn cầu, ảnh hưởng đến sinh trưởng và năng suất của thực vật, gây ra tổn thất hàng năm lên đến hàng tỷ đô la. Các giống cây trồng chuyển gen vạch ra con đường hứa hẹn giảm thiểu tổn thất năng suất, cải thiện sinh trưởng và cung cấp an ninh lương thực cho dân số thế giới ngày càng tăng cao. Việc thích ứng thực vật với những điều kiện áp lực thời tiết phi sinh học thường phức tạp và cần sự tham gia của hàng trăm gen. Phản ứng của các gen còn chịu ảnh hưởng đan xen của các nhân tố môi trường khác nhau và trạng thái phát triển của thực vật, có thể làm rút ngắn chu trình sống, giảm bớt hoặc dừng hẳn sản sinh ra hạt, tăng tốc độ già hóa.

Kiểm soát ngoại di truyền. Một lĩnh vực rất hấp dẫn trong nghiên cứu áp lực thời tiết phi sinh học những năm gần đây là nhằm vào các nhân tố ngoại di truyền làm trung gian phản ứng đối với những áp lực thời tiết phi sinh học khác nhau. Phương pháp kết tủa miễn dịch (immunoprecipitation) chất nhiễm sắc ADN liên kết chéo với các histon đã sửa đổi cùng với công nghệ giải trình tự thế hệ mới và giải trình tự dùng súng bắn bisulfit, đã mở ra hướng phân tích hệ gen lớn đối với các thay đổi ngoại di truyền. Vì vậy, việc methyl hóa ADN và sửa đổi histon bền vững có thể kết nối với các áp lực thời tiết phi sinh học và thấy được thực vật sử dụng các cơ chế này như thế nào cho bộ nhớ dài hạn. Điều đặc biệt thú vị đối với việc xác định đặc trưng của các áp lực thời tiết phi sinh học trong điều kiện đồng ruộng là kiểm soát thời gian ra hoa trong quá trình bị áp lực thời tiết phi sinh học. Các đột biến trong một số gen liên quan với các quá trình ngoại di truyền trong thời gian bị áp lực thời tiết đã được chứng minh làm thay đổi thời gian ra hoa.

Ngoài ra, các tác giả cũng đề xuất các áp lực thời tiết phi sinh học khác có thể ảnh hưởng thời gian ra hoa thông qua các sửa đổi con đường chuyển hóa này. Vì sự chuyển dịch từ trạng thái sinh dưỡng sang trạng thái hữu tính ở thực vật chịu sự kiểm soát chặt chẽ của các cơ chế

ngoại di truyền nên cần có thêm các nghiên cứu để xem xét cách thức các cơ chế này bị thay đổi như thế nào bởi các áp lực thời tiết phi sinh học khác nhau. Sự hiểu biết đó có thể dẫn đến việc kiểm soát tốt hơn đối với việc ra hoa sớm do áp lực thời tiết gây nên trong những điều kiện sinh trưởng trên đồng ruộng.

ARN phân tử nhỏ, ngoài việc sắp lại mô hình chất nhiễm sắc, là một chất gây ức chế phiên mã, sự tham gia của các ARN phân tử nhỏ vào việc đáp trả áp lực thời tiết phi sinh học đã lôi cuốn sự chú ý trong thời gian gần đây. Các ARN nhỏ ít nhất phân thành hai nhóm: microARN (miARN) và ARN nhỏ can thiệp nội sinh (siARN). Các ARN phân tử nhỏ cho thấy chúng kiểm soát biểu hiện gen khi chịu các áp lực thời tiết phi sinh học như bị lạnh, thiếu dinh dưỡng, thiếu nước, ngập mặn. Các ARN nhỏ cũng liên quan đến việc kiểm soát thời gian ra hoa. Chẳng hạn, siêu biểu hiện của miR159 làm chậm nở hoa, và siêu biểu hiện của miR172 dẫn đến nở hoa sớm.

Sự tham gia của các ARN nhỏ vào việc ức chế dịch mã protein khi bị áp lực thời tiết cũng được đề xuất. Một số ARN nhỏ được chứng minh là kiểm soát biểu hiện gen khi bị áp lực lạnh, thiếu dinh dưỡng, thiếu nước, chịu mặn. Các gen chịu mặn được xác định ở lúa mì, lúa nước; các gen quy định độc tố của boron và nhôm được xác định ở lúa mì, lúa mạch và cao lương; và các gen chịu áp lực hiếm khi tìm thấy ở lúa nước.

Nguồn gen chuyển mới. Đây là chiến lược có thể giúp thực vật bền vững với áp lực phi sinh học gây chết bằng cách truyền các gen từ loài đã thích ứng áp lực thời tiết như các cây ở sa mạc và cây chịu muối, hoặc các sinh vật như cá chịu băng giá. Việc sử dụng các protein, enzym có thể cho giống cây ưu việt bổ sung cần thiết giúp nó bền vững với những điều kiện áp lực thời tiết lớn hơn nhiều so với sức chịu đựng của các giống bố mẹ. Nhiều dự án giải trình tự hệ gen thực vật đang được xúc tiến, cũng như dự án giải trình tự các sinh vật khác từ môi trường cực đoan và thậm chí các dự án hệ gen lớn, có thể cung cấp nguồn gen phong phú cho việc thao tác các giống thực vật chống chịu với các áp lực thời tiết phi sinh học. Một nguồn các gen thú vị tiềm năng

đề tăng cường tính chống chịu áp lực thời tiết ở thực vật đến từ các gen chưa rõ chức năng, chiếm khoảng 20% - 40% mỗi hệ gen mới được giải trình tự. Phần lớn các gen chưa rõ chức năng là các gen đặc thù loài, và người ta đề xuất rằng chúng có thể mã hóa các cơ chế thích ứng áp lực thời tiết, chúng là duy nhất ở mỗi thực vật và các sinh vật khác. Một thí nghiệm với các gen chưa rõ chức năng ở thực vật chuyển gen, đã xác định rằng phần lớn các gen này có thể tăng cường tính chống chịu của cây đối với cân bằng oxy hóa và cho thấy các cây *Arabidopsis* có thể có con đường chuyển hóa đặc thù cho *Arabidopsis* và *Brassica* chống chịu với mất cân bằng oxy hóa.

Khắc phục chương trình di truyền. Nghiên cứu cốt lõi về tính chống chịu của cây trồng một vụ đối với áp lực thời tiết phi sinh học là chương trình di truyền dưới điều kiện ra hoa sớm và già hóa nhanh khi phản ứng với áp lực thời tiết. Mặc dù xu hướng này là lý tưởng cho sự tồn tại của tự nhiên, nhưng nó có thể có hệ quả âm tính đối với năng suất cây trồng. Khắc phục chương trình di truyền bằng biểu hiện của gen trung gian trong sinh tổng hợp cytokinin dưới sự kiểm soát của promoter gây tạo áp lực hạn hán, gần đây đã cho thấy năng suất cây trồng tăng lên gấp bội trong điều kiện bị áp lực khô hạn.

Làm sáng tỏ và kiểm soát cơ chế ngoại di truyền điều hòa quá trình chuyển từ pha vô tính sang pha hữu tính và việc ra hoa sớm khi bị áp lực thời tiết có thể có hiệu quả dương tính tương tự đối với năng suất cây trồng khi bị thời tiết xấu. Người ta nghĩ rằng sự chết của tế bào theo chương trình (programmed cell death - PCD) được kích hoạt bởi những điều kiện phi sinh học khác nhau. Như một phần chương trình di truyền của cây một vụ, việc ức chế PCD gây tạo áp lực thời tiết phi sinh học cũng có thể dẫn đến sự tăng cường tương tự của năng suất khi bị thời tiết xấu. Mặc dù việc ức chế già hóa (senescence) và PCD khi bị áp lực thời tiết có vẻ ngược chiều năng suất, các cây một vụ dường như có cơ chế chống lại áp lực thời tiết mạnh hơn nhiều người ta tưởng, chúng không kích hoạt các cơ chế này hoặc chỉ dùng trong một thời gian ngắn cần thiết cho sinh hạt trong quá trình nở hoa sớm và già hóa.

TÓM TẮT

1. Nên tạo ra các điều kiện đồng ruộng bên trong phòng thí nghiệm và các cây biến đổi di truyền nên được thử nghiệm trong những điều kiện đại diện cho những tổ hợp khác nhau của các điều kiện hạn chế (thí nghiệm, bán thí nghiệm...) và điều kiện môi trường đồng ruộng.

2. Tổ hợp áp lực thời tiết (stress combination) nên được sử dụng như một trạng thái mới của các áp lực thời tiết phi sinh học đối với các cây đòi hỏi một kiểu phản ứng khí hậu mới.

3. Tương tác giữa các sự kiện thời tiết và với năng suất cây trồng có lẽ là khắc nghiệt nhất đối với sản xuất nông nghiệp và nên được xem xét khi phát triển các giống cây trồng chuyển gen có biểu hiện đồng ruộng nổi trội.

4. Tổn thất năng suất nghiêm trọng có thể xảy ra nếu biến đổi khí hậu dẫn đến thay đổi nhiệt độ trong vài ngày vượt ngưỡng hình thành các cơ quan sinh sản và phát triển hạt và quả.

III. DI TRUYỀN HỌC VÀ Y HỌC

Sự phát triển của di truyền học người đã giúp hiểu biết một thực tế là bên cạnh những bệnh tật do vi khuẩn, virus và các nhân tố nhiễm trùng khác gây nên, một số lượng lớn các bệnh (hàng nghìn) là do di truyền. Sự đa dạng di truyền của quần thể người bao gồm hàng loạt bệnh sai hỏng về trao đổi chất, rối loạn cấu trúc và tâm thần mà nguyên nhân là những đột biến gen, sai hình nhiễm sắc thể.

Chẩn đoán sớm một số bệnh di truyền cho phép can thiệp kịp thời trong quá trình phát bệnh và bằng cách chẩn đoán và tác động y học có thể ngăn chặn sự phát triển các dị thường và cái chết cho bệnh nhân. Chẳng hạn, có thể tránh những hậu quả thảm khốc và có thể làm cho cuộc sống trở lại bình thường đối với những trẻ sơ sinh mắc bệnh galactosemia - bệnh không tiêu hóa được đường galactose hay các bệnh nhân phenylketonuria nhạy cảm với các axit amin thơm, nếu loại bỏ galactose (với bệnh galactosemia) và axit amin thơm (với bệnh phenylketonuria) ra khỏi khẩu phần ăn uống.

Chẩn đoán sớm các bệnh di truyền trước sinh hoặc xác định các cá thể bố mẹ dị hợp tử mang các sai lệch về gen và nhiễm sắc thể cho phép tránh những hậu quả không mong muốn bằng cách kế hoạch hóa gia đình. *Tư vấn di truyền y học* đóng vai trò lớn trong lĩnh vực này.

Đến thời gian gần đây việc điều trị các bệnh di truyền vẫn chưa thực hiện được đối với hầu hết bệnh di truyền. Tất cả các biện pháp đã triển khai chỉ giúp loại bỏ các triệu chứng bệnh. Kỹ thuật thao tác gen đang phát triển đưa chúng ta vào một lĩnh vực y học hoàn toàn mới - *liệu pháp gen*. Bằng công nghệ này có thể chỉnh sửa hay thay thế các phần sai hỏng của vật liệu di truyền, chỉ ít là trong các tế bào soma của bệnh nhân.

Sự phát triển các phương pháp giải trình tự ADN cho phép phát hiện các gen liên quan các bệnh nhiễm trùng và bệnh đa gen. Bằng cách này có thể chẩn đoán xác suất phát triển bệnh. Do đó có thể lên kế hoạch và biện pháp phòng chống bệnh tật.

Về vai trò của di truyền học đối với nha khoa, xin trích đoạn bài “*Những khái niệm rút ra từ tính di truyền và di truyền học trong nha khoa*” của giáo sư David S. Carlson, khoa y - sinh, Trung tâm khoa học sức khỏe, Texas A&M:

- Lĩnh vực di truyền nổi lên từ nghiên cứu tính di truyền những năm đầu của thế kỷ XX. Từ đó di truyền học tiến bộ thông qua nhiều giai đoạn nhất định dựa trên những thành tựu kỹ thuật và lý thuyết chủ chốt. Nha khoa cũng phát triển qua hàng loạt giai đoạn trong hơn 100 năm qua mà một phần trong đó cuộc tranh cãi vẫn đang tiếp diễn về tầm quan trọng của di truyền học và của môi trường tại chỗ về nguyên nhân và cách xử lý răng so le và các biến dạng ngà răng. Trong 20 năm qua, những hiểu biết quan trọng về cơ sở hệ gen của phát triển sọ não và về các gen liên quan với dị dạng ngà răng đã dẫn đến sự tụ hợp các nguyên lý và khái niệm di truyền học và nha khoa, điều sẽ dẫn đến thành tựu quan trọng cho xử lý nha khoa. Những khái niệm cơ bản của di truyền học và nghiên cứu ứng dụng nha khoa sẽ cung cấp nền tảng cho nha khoa học chính xác. Nó sẽ thiết lập cơ sở hệ gen học hiện đại cho những cải tiến lớn trong xử lý hô răng và biến dạng xương sọ cũng

nhiều tật liên quan khác của nha khoa qua đánh giá các gen tương ứng ở từng bệnh nhân.

IV. DI TRUYỀN HỌC VÀ SINH THÁI HỌC

Hoạt động kinh tế của con người thường đi kèm với sự can thiệp vào các quá trình tự nhiên. Hậu quả là thu hẹp diện tích rừng, thay đổi sự cân bằng nguồn nước, xuất hiện ô nhiễm ao hồ, không khí và đất đai. Chẩn đoán và ngăn chặn những hậu quả không mong muốn đó không thể thực hiện được nếu thiếu hiểu biết về sinh thái các loài cụ thể, về trạng thái môi trường chúng sinh sống, cũng như về di truyền học mà trước tiên là di truyền quần thể, khoa học dựa trên số lượng lớn các cá thể trao đổi gen trong những điều kiện tự nhiên. Ở đây cần xét đến việc duy trì kích thước tối ưu và những điều kiện tồn tại của quần thể thực vật, động vật và vi sinh vật. Duy trì vốn gen của chúng, tức duy trì sự giàu có tự nhiên vô giá của các gen mà sau này con người có thể sử dụng trong quá trình chọn giống.

Không phải ngẫu nhiên mà nhà di truyền học lỗi lạc N.I. Vavilov từ năm 1926 đã lưu ý về các vùng mà theo học thuyết của ông là tâm điểm nguồn gốc phát sinh nhiều giống cây trồng. Các vùng này đặc biệt phong phú các quỹ gen đa dạng và cần sự quan tâm đặc biệt của các nhà sinh thái học và di truyền học.

Khía cạnh rất quan trọng của di truyền sinh thái là nghiên cứu hoạt tính gây đột biến của các tác nhân vật lý và hóa học đa dạng mà con người sử dụng. Sự lan truyền các tác nhân đột biến trong sinh hoạt hằng ngày của chúng ta có thể tăng cao nồng độ các gen sai hỏng, tăng xác suất các bệnh di truyền. Cho nên, mỗi tác động mới, mỗi chất mới định dùng cho y học, nông nghiệp hay công nghiệp thực phẩm cần phải trải qua thử nghiệm về hoạt tính di truyền. Việc này được thực hiện bởi công nghệ độc tố học di truyền. Để tiến hành việc này người ta tạo ra những hệ thống thử nghiệm đặc biệt: các nòi vi sinh vật, các dòng ruồi giấm, các dòng chuột, dòng tế bào nuôi cấy động vật và người. Chỉ khi nào khẳng định được rằng chất nghiên cứu không gây đột biến mới có

thể sử dụng nó vào thực tiễn. Tầm quan trọng đặc biệt của dịch vụ an toàn di truyền học trở nên hết sức rõ ràng nếu biết rằng khoảng 90% tác nhân đột biến là những tác nhân gây ung thư.

V. DI TRUYỀN HỌC VÀ CÁC BỘ MÔN SINH HỌC KHÁC

Các phương pháp và các nguyên lý di truyền học được sử dụng trong toàn bộ hệ thống các khoa học sinh học. Ngày nay, ngay ở nước ta, nhiều viện nghiên cứu, trường đại học trong lĩnh vực y, sinh, nông, lâm, ngư nghiệp đều có phòng thí nghiệm ADN. Dưới đây, trong cuốn sách này, chúng ta sẽ thấy tính gián đoạn của các gen phản ánh tính gián đoạn của các đại phân tử mà chúng mã hóa - các protein và axit ribonucleic. Chính vì vậy, cùng với hóa sinh, di truyền học đã trở thành nền tảng của sinh học phân tử.

Cái gọi là *thuyết tiến hóa tổng hợp* hiện đại bao gồm phần lớn phương pháp luận di truyền trên cơ sở phát triển thuyết Ch. Darwin về nguồn gốc phát sinh các loài bằng chọn lọc tự nhiên. Cũng bằng cách đó hình thành khái niệm về sự kiện tiến hóa cơ bản, tức sự biến đổi tần số các alen trong quần thể.

Di truyền học động vật, thực vật, vi sinh vật được ứng dụng trong động vật học, thực vật học, vi sinh vật học. Khả năng tiếp nhận những khác biệt di truyền về hành vi động vật được sử dụng rộng rãi trong sinh lý học động vật, sinh lý hoạt động thần kinh bậc cao. Nhiều vấn đề hóa sinh học được giải quyết nhờ các đột biến thay đổi quá trình chuyển hóa (bằng cách ngăn chặn các chuỗi sinh tổng hợp hoặc thay đổi việc điều hòa các con đường chuyển hóa v.v...).

Có thể nói mà không sợ quá đáng rằng di truyền học như một khoa học về tính di truyền và tính biến dị có ứng dụng trong tất cả các lĩnh vực hoạt động của con người gắn với các thực thể sống: động vật, thực vật và vi sinh vật.

Hội nghị di truyền học quốc tế lần thứ XVI tại Toronto, Canada, 1988 đã diễn ra với phương châm: *Di truyền học và sự thống nhất của sinh học*. Ngày nay khi các bộ môn sinh học ngày càng phát triển cao

hơn, di truyền học đã trở thành cơ sở của sinh học hiện đại. Các định luật về di truyền biến dị là thống nhất đối với tất cả mọi sinh vật. Các phương pháp di truyền học có thể áp dụng cho tất cả các nghiên cứu sinh học.

Đây cũng là Hội nghị di truyền học quốc tế đầu tiên vang dội các thành tựu của phát minh giải Nobel mang tính thời đại, mở đầu giai đoạn phát triển cực kỳ nhanh chóng của sinh học nói chung và di truyền học nói riêng. Đó là phát minh của Kary Mullis vào giữa những năm 1980 và như J. Watson đã nhận xét “phát minh đã cách mạng hóa di truyền học phân tử”.

Chương 4

VẤN ĐỀ NGÔN NGỮ THỂ HIỆN DI TRUYỀN HỌC

Ngày nay di truyền học đã trở thành khoa học chính xác, cần được thể hiện bằng một ngôn ngữ chính xác. Ngôn ngữ chính xác phải chuẩn về ngữ pháp và ngôn từ. Ngữ pháp tiếng Việt đã đi vào ổn định từ nhiều năm. Vấn đề đối với các nhà di truyền học, tức những người ngoài ngành ngôn ngữ học, là tuân thủ ngữ pháp tiếng Việt như nó hiện có. Còn lại là ngôn từ, thuật ngữ chuyên môn. Tóm lại, vấn đề ngôn ngữ thể hiện di truyền học hiện nay là ***tuân thủ ngữ pháp tiếng Việt*** và tiếp thu, áp dụng các ***thuật ngữ chuyên môn*** trên cơ sở khoa học.

I. BỐI CẢNH NHỮNG NĂM 1960

Thời kỳ này ở nước ta chương trình di truyền học tại các trường đại học đang hình thành. Tại các trường phổ thông vẫn học môn di truyền theo nội dung và chương trình của các nước xã hội chủ nghĩa khi đó là di truyền học Luxenco - một trường phái di truyền học có nội hàm khác hẳn hiện nay. Hoàn toàn phủ nhận sự tồn tại và hoạt động chức năng của gen.

Năm 1965 - 1966 có một đợt bổ sung tương đối lớn các cán bộ sinh học tốt nghiệp đại học từ Liên Xô và các nước khác trở về. Trong đó có các nhà di truyền học. Họ tham gia vào việc soạn thảo các giáo trình di truyền học mới, cả cho đại học và cho các trường phổ thông trung học. Di truyền học mới, hồi đó gọi là di truyền học Mendel - Morgan, dần xâm nhập vào môn sinh học, sau đó tách thành môn di truyền học độc lập.

Mặc dù trong hoàn cảnh “chiến tranh leo thang”, phải đi sơ tán, mọi hoạt động khoa học, trong đó có giảng dạy, phải tiến hành trong

rừng sâu, hẻo lánh, đất nước vẫn có nhu cầu cấp bách phải du nhập môn học quan trọng này từ nước ngoài. Hà Nội - tâm điểm của chiến tranh - vẫn mở một hiệu sách ngoại văn quen thuộc với các nhà khoa học, các thầy cô giáo, ở phố Tràng Tiền. Nơi đây gần như chỉ bán sách tiếng Nga, nhưng đủ các ngành khoa học, nhất là khoa học tự nhiên, trong đó có di truyền học. Dù còi báo động vang lên nhiều lần trong ngày và tiếng nhắc nhở xuống hầm của cô phát thanh viên rất đanh và rõ “máy bay địch cách Hà Nội... cây số, đồng bào nhanh chóng xuống hầm ẩn nấp...” khách đến hiệu sách vẫn khá đông, không bao giờ vắng.

II. SỰ CẦN THIẾT CÁC THUẬT NGỮ CHUYÊN MÔN

Trong khoa học và giáo dục, như bất kỳ nước “đi sau” nào khác, việc nhập một môn học, tất nhiên là cả thuật ngữ chuyên môn, là chuyện tất yếu và bình thường. Liên Xô cũ, nước tiên tiến nhất về khoa học công nghệ của phe XHCN, vẫn thường xuyên nhập các thuật ngữ nước ngoài. Cuốn từ điển thuật ngữ nước ngoài của họ thường xuyên được tái bản, ngày một dày thêm.

Như vậy, trong quá trình phát triển khoa học, du nhập thuật ngữ mới là cần thiết và tất yếu. Nhưng cần tuân thủ một số nguyên tắc. Một nguyên tắc quan trọng, nhưng thường bị bỏ qua là không phân biệt thuật ngữ riêng lẻ với tập hợp từ. Với thuật ngữ riêng lẻ có thể lấy nguyên gốc như glucose, amilase, pentose... Ở đây cần lưu ý là nhiều từ riêng lẻ khi sang tiếng Việt cần bỏ chữ “e” ở cuối, thí dụ, gen, enzym, adenin... Với tập hợp từ như axit deoxyribonucleic (ADN), chromosomal genetics... cần tuân thủ ngữ pháp và luật chính tả. Như vậy, với ba tiếng nước ngoài thông dụng trong di truyền học là Anh, Pháp và Hán thì về ngữ pháp chỉ có tiếng Pháp có chi tiết giống tiếng Việt (tính ngữ xếp trước, danh từ/tân ngữ đi sau) còn tiếng Anh và Hán ngữ ngược lại. Vì vậy, chúng ta không thể lấy tập hợp từ từ tiếng Anh hay gốc Hán.

Như vậy, tuân thủ các quy tắc nhất định trong việc thiết lập hệ thống thuật ngữ chuyên dụng cho di truyền học là cần thiết. Mà cũng chỉ có cách đó chúng ta mới có một ngôn ngữ khoa học tiếng Việt chuẩn xác dùng cho giảng dạy, dịch thuật, thảo luận khoa học trong cộng đồng

và ở trường học, các cơ quan nghiên cứu. Tránh được những sai sót, tùy tiện như đã và đang xảy ra ở một số nơi.

Tóm lại, trong hệ thống các thuật ngữ di truyền học chuyên dụng, mỗi từ, mỗi tập hợp từ đều có một vị trí xác định trong không gian ba chiều (3D). Nếu người đặt thuật ngữ mới vào hệ thống không đúng vị trí, sẽ làm xê dịch, gây xô lệch cả hệ thống, làm mất tính hệ thống và tính logic của cả không gian hệ thống. Những tác giả đã tham gia vào việc đặt thuật ngữ cho nhóm đa bội thể, chắc chắn cảm nhận rất rõ điều này, mặc dù đa bội thể mới chỉ là một nhóm thuật ngữ rất nhỏ.

Ở Việt Nam, với một môn học mới lại là khoa học nông cốt đang phát triển nhanh, thì việc nhập thuật ngữ chuyên môn lại càng cấp bách. Vào giữa những năm 1960 với cộng đồng người Việt Nam nói chung và các nhà khoa học nói riêng ít biết đến di truyền học, môn học này là rất mới. Để “nhập” môn học vào nước ta cũng như với bất cứ nước nào vấn đề đầu tiên là thuật ngữ chuyên môn. Các thầy cô giáo các trường ngành sinh học như nông, lâm, ngư nghiệp, y học đau đầu nỗi lo về thuật ngữ chuyên môn, vì không có thuật ngữ, không thể dạy học, không thể trao đổi học thuật, không thể phổ biến khoa học. Những cuộc tranh luận khi đó về thuật ngữ rất giằng co và kéo dài. Trong nhiều trường hợp không đi đến kết luận được ai đúng, ai sai; cái gì đúng, cái gì sai. Do vậy một số người trong chúng tôi đã quyết định chọn cách vắn vỏi và lâu dài: Viết từ điển! Chúng tôi đã tự tập hợp thành nhóm để soạn thảo các từ điển di truyền học và sinh học với hai ngoại ngữ chính là tiếng Nga và tiếng Anh. Đến nay, danh sách từ điển chứa các thuật ngữ chuyên môn di truyền học đã lên đến hàng chục. Riêng tác giả của cuốn sách này đã chủ biên và tham gia biên soạn 10 cuốn [*phụ lục 1*]. Những cuộc tranh luận về thuật ngữ chuyên môn giờ đây đã bớt nhiều. Tuy nhiên, vẫn còn những vấn đề cần bàn rút ra từ những kinh nghiệm trong quá khứ, sẽ được trình bày dưới đây.

III. NHỮNG QUY TẮC CẦN TUÂN THỦ

Hiện nay, việc nhập thuật ngữ chuyên môn từ tiếng nước ngoài thường lấy từ tiếng Anh. Điều đó là đúng và cần thiết vì phần lớn công

trình di truyền học được công bố bằng tiếng Anh. Với những thuật ngữ chuyên môn riêng lẻ có thể và nên nhập từ tiếng Anh. Tuy nhiên, lấy từ ngôn ngữ nào và trong những trường hợp nào, cần tuân thủ một số quy tắc, nếu không có thể phạm sai lầm.

Thuật ngữ thông dụng đang được dùng rất sai hiện nay là “ADN”. Đây lại là thuật ngữ được sử dụng gần như thường xuyên nhất trong di truyền học và bây giờ cả trong cộng đồng. Một thuật ngữ thông dụng như vậy không nên dùng sai vì, ngoài những lẽ khác, sẽ để lại tiền lệ không tốt cho việc lựa chọn và sử dụng thuật ngữ chuyên môn di truyền học nói chung. Nhiều người cho rằng ADN là tiếng Pháp, DNA là tiếng Anh. Vấn đề chỉ là lựa chọn tiếng Anh hay tiếng Pháp. Vậy chọn tiếng Anh đúng hơn. Không đơn giản như vậy! Đây là vấn đề ngôn ngữ học cơ bản.

Trước hết, ADN không phải là một thuật ngữ riêng lẻ, không thể mượn từ bất cứ tiếng nước nào. Đó là từ viết tắt của một cụm từ, gồm nhiều từ được sắp xếp theo một trình tự xác định, phù hợp chặt chẽ với ngữ pháp, mà các ngôn ngữ khác nhau có ngữ pháp khác nhau. Cụ thể ở đây chi tiết ngữ pháp cần xem xét là trình tự sắp xếp một cụm từ bao gồm danh từ và tính từ bổ nghĩa cho nó:

Tiếng Pháp: **Acide DésoxyriboNucléique**, viết tắt là ADN;

Tiếng Anh: **DesoxyriboNucleicAcid**, viết tắt là DNA;

Tiếng Việt: **Axit DesoxyriboNucleic**, viết tắt là ADN.

Các cụm từ đó khác nhau vì chúng thuộc những ngôn ngữ khác nhau, tuân thủ ngữ pháp và luật chính tả khác nhau của mỗi nước. Chỉ khi viết tắt thì tiếng Pháp và tiếng Việt mới vô tình trùng nhau, hoàn toàn vô tình. Chứ tuyệt nhiên không phải chúng ta lựa chọn tiếng Pháp trong trường hợp này. ADN là tiếng Việt. Chúng ta lựa chọn tiếng Việt, chứ không phải tiếng Pháp.

Như vậy, việc lựa chọn và sử dụng thuật ngữ chuyên dụng lấy gốc từ tiếng nước ngoài không thể tùy tiện mà cần tuân thủ các nguyên tắc. Xin tạm nêu một số nguyên tắc như sau:

1. MỖI THUẬT NGỮ NƯỚC NGOÀI CHỈ NÊN CÓ MỘT THUẬT NGỮ TIẾNG VIỆT TƯƠNG ỨNG

Một tình trạng tương đối phổ biến trong dịch thuật hiện nay là bản dịch tiếng Việt thường dài hơn bản gốc. Quyền sách dịch có số trang nhiều hơn hẳn quyền gốc. Một trong các nguyên nhân là do một từ gốc tiếng nước ngoài khi dịch sang tiếng Việt trở thành một cụm từ giải thích gồm nhiều từ. Chẳng hạn, từ tiếng Anh “ergotism” dịch sang tiếng Việt thành “sự trúng độc do ăn thức ăn bị nhiễm bệnh nấm lúa”.

Có thời trong di truyền học, thuật ngữ “inducible mutation” là đột biến sinh ra do tác động của con người, mới đầu được dịch là đột biến nhân tạo. Tuy nhiên, trong thực tiễn dịch thuật gặp câu “inducible mutation is an artificial mutation” thì không dịch được vì kết quả dịch khá khôi hài: “đột biến nhân tạo là một đột biến nhân tạo”. Vì vậy, sau này inducible được dịch sang tiếng Việt là gây tạo. Và câu trên trở thành “đột biến gây tạo là một đột biến nhân tạo”. Quy tắc một từ nước ngoài chỉ nên có một từ tiếng Việt tương ứng rất cần được tuân thủ. Việc đó không những giúp dịch thuật chính xác, không kéo dài bản dịch trên mức cần thiết mà còn giúp tuân thủ một quy tắc nữa là một câu tiếng nước ngoài chỉ nên dịch thành một câu tiếng Việt, không dịch thành hai, ba câu như ta thường thấy trong các sách dịch. Quy tắc này còn giúp đáp ứng một tiêu chí nữa là giữ được ngữ điệu (intonation) trong dịch thuật, cũng là điều rất nên làm.

Một thuật ngữ nữa cũng nên bàn ở đây là giải mã. Theo cách dùng hiện nay trên các phương tiện thông tin đại chúng và cả trong một số bài báo khoa học tiếng Việt thì thuật ngữ này có nhiều từ nước ngoài tương ứng. Hay nói cách khác, nhiều từ nước ngoài khác nhau cùng được dịch sang tiếng Việt là giải mã như sequencing, decoding, cracking... Đó là chưa kể có trường hợp từ discovering, unlocking cũng được dịch thành giải mã. Do vậy, thuật ngữ giải mã trở thành bí hiểm, rất khó hiểu. Làm cho phần lớn người đọc cảm nhận một cái gì đó cao siêu nhưng không hiểu được là chuyện bình thường! Đối với giao lưu học thuật, phổ biến khoa học, đào tạo giảng dạy... đây là một thất bại rõ ràng!

Cho nên, mỗi thuật ngữ nước ngoài, khi cho nhập vào tiếng Việt cần có một chữ không phải nhiều thuật ngữ tiếng Việt tương ứng và chỉ một mà thôi.

2. PHÂN BIỆT DANH TỪ VÀ TÍNH TỪ

Thí dụ điển hình về vấn đề này trong di truyền học là thuật ngữ *nhhiễm sắc thể*. Đây cũng là thuật ngữ khá phổ biến trong chuyên môn này. Tính phổ biến của nó có lẽ chỉ đứng sau thuật ngữ “gen” và “ADN”. Một thời, một số nhà xuất bản có xu hướng muốn đảo từ “thể” lên trên để Việt hóa thành *thể nhhiễm sắc*, nhưng lại muốn dùng nó cả với vai trò danh từ và vai trò tính từ. Nên khi nói đến “di truyền nhhiễm sắc thể” lại nói thành “di truyền thể nhhiễm sắc”, khá khó nghe trong tiếng Việt. Tương tự như ta nói “xã hội xã hội chủ nghĩa”, không nói “xã hội chủ nghĩa xã hội” được. Vì vậy, nếu định dùng một thuật ngữ, vừa với vai trò danh từ, vừa với chức năng tính từ thì cần dùng thuật ngữ vốn có vai trò tính từ. Chẳng hạn, dùng *nhhiễm sắc thể*, chứ không dùng *thể nhhiễm sắc*. Nếu không, cần tách biệt *thể nhhiễm sắc* là danh từ, *nhhiễm sắc thể* là tính từ. Mỗi khi vào văn cảnh cụ thể cần đặt đúng chỗ hai thuật ngữ này. Chẳng hạn, “Di truyền nhhiễm sắc thể” và “Cấu trúc của thể nhhiễm sắc”.

Một thí dụ khác là thuật ngữ *ty thể*. Không thể dùng là thể ty, như một số nhà xuất bản có xu hướng đảo ngược cũng để *Việt hóa*. Ty thể có thể dùng như danh từ, đồng thời như tính từ. Chẳng hạn, “ADN ty thể”, “gen ty thể”, “cấu trúc của ty thể”...

Một thí dụ nữa là từ đa bội thể. Với vai trò danh từ có thể dùng là thể đa bội như trong câu “cây lai củ cải $\times$ bắp cải 4n là một *thể đa bội*”. Với vai trò là tính từ và cả danh từ có thể dùng là đa bội thể, như “hiện tượng đa bội thể”, “cây trồng đa bội thể”, “chọn giống đa bội thể”, “đa bội thể là trạng thái...”

3. BÁM SÁT NGHĨA CỦA THUẬT NGỮ GỐC

Không bám sát dễ mắc sai lầm hoặc không tuân thủ được các quy tắc khác, dễ dịch qua loa, thiếu chính xác. Thí dụ, thuật ngữ cũng

rất phổ biến hiện nay là *sequencing* thường được dịch là *giải mã*, mà trong từ gốc hoàn toàn không có phần nào của từ mang nghĩa *giải mã* hay *mã*. Từ này cần dịch là *giải trình tự* rất hợp lý và chính xác. Vì sequence có nghĩa là trình tự. Chưa kể dịch là *giải mã* có thể nhầm với decoding là thuật ngữ cần dịch là giải mã vì phần gốc của thuật ngữ này là mật mã (code).

Một thí dụ khác là thuật ngữ *dị hợp* và *đồng hợp* đang dùng trong sách giáo khoa các trường phổ thông. Hai từ này bắt nguồn từ tiếng nước ngoài lần lượt là *heterozygote* và *homozygote*. Trong tiếng Việt các tiếp đầu ngữ *hetero-* và *homo-* tương ứng với *dị-* và *đồng-*. Phần còn lại, trong tiếng nước ngoài *-zygote* có nghĩa là *hợp tử*. Vậy, khi dịch cả thuật ngữ sang tiếng Việt nên dịch lần lượt là *dị hợp tử* và *đồng hợp tử* như trong các từ điển đã xuất bản [*phụ lục I*]. Thế nhưng, như đã nêu ở trên, trong các sách giáo khoa phổ thông và cả ở các trường phổ thông và các trường sư phạm (trung học và đại học) đang dùng là *thể dị hợp* và *thể đồng hợp*. Rất sai lầm và không theo quy tắc nào! Vì đã cắt đôi một thuật ngữ nước ngoài (zygote - hợp tử) và đảo ngược phần dưới đưa lên trên (tử), chưa nói là đã biến “tử” thành “thể” vô nguyên tắc! Ngoài ra, ở đây còn mắc một sai lầm nữa, như đã phân tích ở trên là quy tắc sử dụng danh từ và tính từ. Vô hình chung trong trường hợp này đã biến cả hai thuật ngữ thành danh từ, làm mất đi chức năng đóng vai trò tính từ của chúng. Thí dụ, cá thể dị hợp tử, dòng đồng hợp tử...

Ngoài ra, thuật ngữ *epigenetics*, có nơi dịch là di truyền học biểu sinh. Đúng, tiếp đầu ngữ *epi-* nói chung cũng có nghĩa là biểu sinh. Nhưng trường hợp này không có gì mang nghĩa là biểu sinh cả. Nên cần dịch là ngoại di truyền thì hợp lý hơn, vì *epi-* cũng có nghĩa là “ngoài”, đồng thời ngoại di truyền có nghĩa là những thay đổi trong biểu hiện gen, nhưng nguyên nhân nằm ngoài những biến đổi của trình tự ADN. Trong khi các đột biến như ta thường nói đến là do những biến đổi xảy ra trong trình tự ADN. Cho nên, cần bám sát nghĩa của thuật ngữ gốc, mỗi khi muốn nhập vào tiếng Việt.

4. VẤN ĐỀ ĐỊA DANH, TÊN RIÊNG VÀ THUẬT NGỮ CHUYÊN MÔN NƯỚC NGOÀI

Việc chuyển ngữ tên nước ngoài sang tiếng Việt ở nước ta trong nhiều thập kỷ qua và cho đến nay, trong nhiều trường hợp, vẫn chưa thống nhất và gây ra khá nhiều rắc rối. Một trong những hậu quả là nhiều người nước ngoài đọc sách báo Việt Nam, than phiền rằng không nhận ra nước họ và tổng thống của họ. Chẳng hạn như Bu-shơ, Cơ-lin-ton hay Niu-giơ-lan-đơ, Ô-sơ-tơ-rây-lia v.v... Nhiều độc giả người Việt cũng có chung cảm nhận như vậy.

Ít nhất trong khoa học tự nhiên, trong đó có di truyền học chúng tôi đề nghị tuân theo nguyên tắc giữ nguyên địa danh và tên nước ngoài viết bằng tiếng Anh hoặc tiếng La-tinh, do chính nước ban đầu đã dùng. Thí dụ, dùng Mendel, Morgan, không dùng Men-đen, Mooc-gan. Trừ khi tên nước nói đến đã dùng rất quen trong tiếng Việt mà khác với quy ước trên. Thí dụ, Mỹ, Trung Quốc, Anh, Pháp v.v...

Với thuật ngữ chuyên môn, một số vẫn phải giữ nguyên gốc. Thí dụ, các enzym như ADN polymerase, transcriptase, primase, ligase; một số đường như pentose, lactose, glucose.

Đã có thời, các thuật ngữ chuyên môn nói trên và tương tự đã được dịch sang tiếng Việt và một phần được công bố chính thức trong các từ điển. Chúng cũng đã được trải nghiệm thực tế dịch thuật và trao đổi khoa học, nhưng không thành công vì không đáp ứng một số yêu cầu cơ bản. Chẳng hạn, glucos, amilaz hay pentos. Vì thứ nhất, trong tiếng Việt không có chữ “z”; thứ hai, chữ “s” không bao giờ đứng sau cùng của từ, không phát âm được.

5. VẤN ĐỀ TỪ HÁN - VIỆT

Thuật ngữ nói chung và đặc biệt, thuật ngữ khoa học như di truyền học không thể tránh từ Hán - Việt. Khoa học chính xác lại càng cần từ Hán - Việt. Chẳng hạn, trong môn toán, chúng ta có tới 70% - 80% thuật ngữ gốc Hán như “chữ nhật”, “tam giác”, “bình phương”, “lập phương”, “tứ giác” v.v... Trong di truyền học cũng vậy, thí dụ, “nhiễm sắc thể”, “hợp tử”, “đa bội thể”, “tế bào chất” v.v... Việc nhập thêm các thuật ngữ

chuyên dụng nước ngoài nói chung, trong đó có từ Hán - Việt là rất cần thiết. Một kinh nghiệm nước ngoài nên tham khảo là ở nước Nga gần như hằng năm tái bản có bổ sung “Từ điển các mục từ nước ngoài”. Mỗi lần tái bản lại tăng thêm hàng nghìn thuật ngữ mới.

6. BỎ NHỮNG KÝ TỰ KHÔNG HỢP PHÁT ÂM TIẾNG VIỆT

Đôi khi tuân thủ các quy tắc nói trên, nhưng khi sử dụng trong văn cảnh tiếng Việt cụ thể vẫn có vấn đề. Thí dụ, với các thuật ngữ *adenine*, *enzyme*, *gene* cần bỏ chữ “e” ở cuối mới đọc được, nếu không rất khó nghe nếu phải phát âm chữ “e”. Có thể ẩn chữ e khi phát âm. Nhưng với cả một cộng đồng không dễ phổ biến thuật “ẩn” này một cách rộng rãi.

Điều cần lưu ý ở đây là chỉ bỏ được chữ “e” ở cuối từ khi trước nó không phải là phụ âm “s” hay “c”. Thí dụ, glucose, pentose, sequence, v.v... Vì khi đó các phụ âm “s” và “c” trở thành ký tự đứng ở vị trí cuối cùng của từ nên không phát âm được trong tiếng Việt. Trong các trường hợp như vậy bắt buộc phải giữ nguyên các từ glucose, pentose, sequence, không loại bỏ “e” được.

7. LƯU Ý CÁC TỪ GHÉP NƯỚC NGOÀI

Nói chung, chúng ta có xu hướng nhập các thuật ngữ khoa học từ tiếng Anh. Điều đó dễ hiểu vì các nước dùng tiếng Anh có nền khoa học nói chung và di truyền học nói riêng rất phát triển. Tuy nhiên, việc đó chỉ có thể thực hiện với các thuật ngữ riêng lẻ. Các thuật ngữ ghép, còn gọi là tập hợp từ, khi chuyển sang tiếng Việt, cần chú ý đến ngữ pháp tiếng Anh khác với ngữ pháp tiếng Việt. Chẳng hạn, trong tiếng Anh, như đã đề cập ở trên, tính từ đặt trước danh từ. Trong tiếng Việt thì ngược lại. Thí dụ, trong tiếng Anh có tập hợp từ *Biological chemistry*, viết tắt là *Biochemistry* sang tiếng Việt cần dịch là *Hóa sinh*, chứ không phải *Sinh hóa* như đã tồn tại một thời gian và giờ đây đôi khi vẫn nhầm. Tương tự, *Biophysics* là *Lý sinh*, chứ không phải *Sinh lý*, một khái niệm khác hẳn! Nếu dịch sai sẽ gây nhầm lẫn. Một thí dụ khác là thuật ngữ rất thông dụng ADN (Axit DeoxyriboNucleic). Rõ ràng đây là từ ghép nhưng nhiều người hiểu nhầm là thuật ngữ riêng lẻ nên quay sang lấy từ

tiếng Anh “DNA” thay vì tiếng Pháp. Có lẽ đây là trường hợp sai lầm phổ biến nhất.

8. VẤN ĐỀ PHIÊN ÂM

Đã có thời chúng ta áp dụng phiên âm rất tích cực và cả bây giờ đôi lúc, đôi nơi vẫn áp dụng cách phiên âm này. Thí dụ, *chromosome* phiên thành khờ-rô-mô-sôm, Australia phiên thành Ô-sờ-tờ-rây-lia v.v... Cách phiên âm này rõ ràng không ổn và thực tế cho thấy sự bất ổn này. Hiện nay còn rất ít trường hợp phiên âm như thế, cả trên báo chí chính thống. Nhưng có lẽ phải chờ để thay đổi từ từ và thực tế cũng đang diễn biến rất từ từ. Tuy nhiên, ở đây có lẽ phải chấp nhận cho “ân” phát âm tiếng Việt. Chẳng hạn, các từ pentose, glucose, nếu phát âm theo tiếng Việt thì không ổn, đành chấp nhận không đọc hai ký tự cuối “se”.

Trên thế giới, nước Nga áp dụng phiên âm rất triệt để. Phần lớn thuật ngữ chuyên môn di truyền phân tử, tức các thuật ngữ mới, và cả một số thuật ngữ di truyền học nói chung, được phiên âm như vậy, từ Anh sang Nga. Họ cần làm như vậy vì tiếng Anh dùng chữ La-tinh, tiếng Nga dùng kiểu chữ Slavơ. Hai kiểu chữ khác nhau. Còn tiếng Việt cũng dùng chữ La-tinh, nên ngôn ngữ viết không có vấn đề gì khi ta cần chuyển ngữ từ Anh sang Việt.

9. TRÁNH TỰ NGHĨ RA KHÔNG DỰA TRÊN CƠ SỞ NÀO

Thoạt nghe có vẻ kỳ lạ. Làm sao người đặt ra thuật ngữ chuyên môn mới cho cộng đồng sử dụng lâu dài lại có thể tự nghĩ ra không dựa trên cơ sở nào. Nhưng trên thực tế đúng là như vậy. Trong tập thể các tác giả viết Bách khoa thư rất ít người từng có kinh nghiệm làm việc này. Chuyên môn được đào tạo lại rất xa với việc viết từ điển, soạn bách khoa thư. Có người cho rằng chỉ cần nghĩ ra từ và cho nó một định nghĩa thuần Việt là được, không cần có thuật ngữ nước ngoài tương đương?!

Để phân tích vấn đề này, ta hãy trở lại với thí dụ về thuật ngữ ADN. Nên dùng ADN hay DNA? Như đã phân tích ở trên, thuật ngữ DNA là một sai lầm vì người ta tưởng rằng đó là sự lựa chọn tiếng Anh

thay vì tiếng Pháp và không tính đến đây là từ ghép cần tuân thủ quy tắc tập hợp từ, như đã phân tích ở trên. Một lần nữa cần khẳng định rằng “ADN” là tiếng Việt chính thống, không phải tiếng Pháp. Ngoài ra, đây cũng là một trường hợp *tự nghĩ ra không dựa trên cơ sở nào*.

Một thí dụ khác là các từ *thể đồng hợp*, *thể dị hợp*. Như đã phân tích, sai lầm ở đây là từ *zygote* (hợp tử) bị cắt đôi vô cớ (không dựa trên cơ sở nào, mà chỉ đơn giản cho là cần “Việt hóa”!), hai từ này phải là *đồng hợp tử* và *dị hợp tử*. Vì không thể chuyển thành “tử đồng hợp” và “tử dị hợp” nên chuyển rất sai thành “thể dị hợp”, “thể đồng hợp”. Khi đó tính từ sẽ là “dị hợp” và “đồng hợp”, nghĩa đã bị “lạc” đi rất xa!

Một thuật ngữ nữa chúng tôi cũng muốn bàn ở đây là từ *complementary*. Đây là thuật ngữ quan trọng vì đặc tính *complementary* giữa hai sợi ADN hoặc ARN dẫn đến hàng loạt nguyên lý lý thuyết và công nghệ hiện đại đang được sử dụng hằng ngày và hết sức hiệu quả. Hiện nay trong nhiều tài liệu, kể cả những tài liệu rất chính thức như sách giáo khoa phổ thông *complementary* được dịch thành *bổ sung*. Trong tiếng Việt “bổ sung” có nghĩa là thêm một lượng nhỏ vào một lượng lớn để có một lượng lớn hơn. *Complementary* hoàn toàn không có nghĩa như vậy, dùng *bổ sung* là sai, dễ gây hiểu nhầm. Vì vậy, nên dịch là *bổ trợ* hay *tương hợp*, nếu không chọn ra được thuật ngữ tiếng Việt nào thích hợp hơn.

Một thuật ngữ nữa chúng tôi cũng muốn đề cập ở đây là dùng *nhân chuẩn* hay *nhân thật* để chỉ các sinh vật và tế bào điển hình (*Eukaryote*). Thật ra, bản thân từ “chuẩn” đã có nghĩa là điển hình. Còn *nhân thật* thì đối nghĩa với nó phải là *nhân giả*, mà từ đối nghĩa ở đây chúng ta vẫn quen dùng là *sinh vật nhân sơ* (*Prokaryote*) chứ không phải *nhân giả*. Từ *nhân giả* hiện không có trong từ điển. Và lại, dùng “*nhân giả*” sẽ gây hiểu nhầm. Do vậy, dùng *nhân chuẩn* là chính xác hơn và “chuẩn” hơn.

Vấn đề ở đây là nhiều người đưa những khái niệm sai trái, tùy tiện, không dựa vào đâu thành *quan điểm*, mà *quan điểm* thì có thể khác nhau. Không thể như vậy, vì đã là *quan điểm* thì phải có cơ sở lý luận kèm theo. *Quan điểm* không thể là ý muốn tùy tiện, không dựa trên cơ sở lý luận nào.

Rất tiếc, hiện nay, xu hướng này vẫn đang tiếp tục, kể cả trong những công việc rất nghiêm túc, rất chính thức như biên soạn Bách khoa thư!

10. THUẬT NGỮ ĐÃ QUEN DÙNG

Nhiều thuật ngữ, mặc dù không đáp ứng các tiêu chí nêu trên nhưng đã dùng quen lâu ngày thì có thể không cần thay đổi, nên giữ nguyên. Chẳng hạn, các thuật ngữ như gen, alen, locut, axit, bazơ, hay các địa danh như Mỹ, Trung Quốc, Ấn Độ, Tây Ban Nha... và nhiều từ khác nữa.

IV. TRẢI NGHIỆM, HIỆN TRẠNG VÀ NHẬN XÉT

Do sự xuất hiện hàng loạt từ điển sinh học và di truyền học trong thời gian qua [*phụ lục I*], do di truyền học nước ta đã phát triển vượt bậc, các cuộc tranh luận về thuật ngữ chuyên môn di truyền học hiện nay không còn căng thẳng, rộng khắp như cách đây hơn nửa thế kỷ. Tuy nhiên, quá trình phát triển của môn học không dừng lại, đáng mừng là còn nhanh hơn. Việc nhập thuật ngữ vẫn tiếp diễn, nhưng nên được định hướng để tiến lên nhanh hơn.

Thuật ngữ chuyên dụng trong các từ điển đã biên soạn trải qua một thực tiễn phát triển sôi động hơn nửa thế kỷ qua, nên được thừa kế có định hướng rõ ràng. Những quy tắc nêu trên không phải là bất di bất dịch. Nên được áp dụng một cách linh hoạt, nhưng không làm xê dịch hệ thống.

Điều chúng tôi muốn nhấn mạnh ở đây là việc đặt thuật ngữ chuyên môn không thể tùy tiện, cần dựa trên ý nghĩa di truyền học và các nguyên lý ngôn ngữ học cơ bản.

V. VẤN ĐỀ THUẬT NGỮ CHUYÊN MÔN Ở NƯỚC NGOÀI

Do giao thông liên lạc ngày càng thuận tiện, sự giao lưu ngôn ngữ được tăng cường, khoa học công nghệ phát triển nhanh. Nhiều nước

làm giàu ngôn ngữ bản địa bằng cách thường xuyên nhập các từ mới từ nước ngoài, đặc biệt thuật ngữ khoa học chuyên môn. Nước Nga là một thí dụ, từ thời Xô Viết, định kỳ xuất bản từ điển thuật ngữ nước ngoài, mỗi lần một dày thêm. Lần xuất bản gần đây đã lên tới hàng vạn thuật ngữ. Các vấn đề về thuật ngữ chuyên môn cũng tương tự ở ta. Tất nhiên, cũng có những khác biệt.

Trước tiên phải nói rằng trong di truyền học, cũng như các khoa học khác, thuật ngữ chuyên môn mang tính *lịch sử* và *quy ước*. Sau đó chúng được sử dụng để công bố công trình, trong các hội nghị khoa học hay giao tiếp, trao đổi, dạy học. Trải qua thực tiễn đó, một số thuật ngữ được giữ lại dùng tiếp, một số khác được chỉnh sửa hoặc loại bỏ.

Ta hãy xem xét vấn đề trên hai thí dụ, cổ nhất và mới nhất.

Thuật ngữ cổ nhất trong di truyền học mà Mendel gọi là “nhân tố”, bây giờ chúng ta gọi là “gen”, sau khi trải qua nhiều năm sử dụng và sửa đổi, tranh luận và thỏa thuận. Riêng thuật ngữ “gen” đã choán nhiều thời điểm và giai đoạn khác nhau trong lịch sử phát triển di truyền học như đã trình bày ở chương 1. Có lúc, gen còn được gọi là cistron - đơn vị chức năng của di truyền. Sau đó do thực tiễn thí nghiệm và giao lưu khoa học “cistron” mờ nhạt dần và lui hẳn về quá khứ. Hiện nay cistron hầu như không được sử dụng nữa.

Ngày nay, khi di truyền học tiến tới mức phân tử, thuật ngữ rất tân tiến là “kỹ thuật di truyền” (*genetic engineering*) được sử dụng hết sức phổ biến. Tuy nhiên, có một số thuật ngữ khác cũng được sử dụng để chỉ khái niệm này. Đó là thao tác gen (*gene manipulation*), tách dòng gen (*gene cloning*), công nghệ ADN tái tổ hợp (*recombinant DNA technology*), sửa đổi di truyền (*genetic modification*), và di truyền học mới (*new genetics*). Ngoài ra, còn có những thuật ngữ chính thống được sử dụng trong các quy chế hành chính ở các nước có sử dụng kỹ thuật di truyền, hoặc tại các tổ chức quốc tế. Chẳng hạn như Liên hợp quốc dùng thuật ngữ công nghệ sinh học hiện đại trong Nghị định thư Cartagena về an toàn sinh học, CHLB Nga dùng kỹ thuật gen (*gene engineering*), Trung Quốc dùng công học di truyền, nhiều nước khác dùng công nghệ gen (*gene technology*), thao tác ADN (*DNA manipulation*) hay công

ngệ di truyền (*genetic technology*) v.v... Tuy nhiên, hiện nay được dùng phổ biến là *kỹ thuật di truyền* để chỉ một nhóm các kỹ thuật cùng nhằm đến một mục đích chung là chỉnh sửa thông tin di truyền theo mong muốn của người làm thí nghiệm.

Trải qua thực tế sử dụng và quá trình phát triển của khoa học sự khác biệt giữa các thuật ngữ dần dần thu hẹp và như thường lệ sẽ tiến đến thống nhất.

Việc nhập thuật ngữ chuyên môn từ nước khác cũng có những vấn đề tương tự nhau, nhưng cũng có những khác biệt. Thí dụ, ở CHLB Nga, một nguyên tắc nhất quán là *phiên âm* thuật ngữ La-tinh, chẳng hạn, từ tiếng Anh, sang tiếng Nga (Slavơ). Nguyên tắc này không phải là lý tưởng vì ngữ âm của hai thứ tiếng không giống nhau. Do vậy gặp khá nhiều khó khăn. Nhưng các nhà khoa học Nga vẫn tuân thủ khá triệt để nguyên tắc phiên âm này, vì thật ra không thể khác, hai kiểu chữ viết rất khác nhau. Tiếng Anh là chữ La-tinh, tiếng Nga là chữ Slavơ. Ở ta không làm như vậy và có điều kiện để không làm như vậy vì chữ viết của ta là chữ La-tinh, giống chữ viết tiếng Anh. Do vậy, chúng ta không có nhu cầu bắt buộc phải phiên âm, ít nhất trong di truyền học, khi nhập thuật ngữ chuyên môn từ tiếng Anh hay tiếng Pháp.

Chương 5

VẤN ĐỀ ĐÀO TẠO DI TRUYỀN HỌC

I. HIỆN TRẠNG

Từ hơn nửa thế kỷ nay, việc đào tạo di truyền học mang nặng tính lịch sử tự phát, hình thành trong quá khứ, phù hợp với những điều kiện cụ thể khi đó. Tri thức môn học chưa nhiều. Vì vậy, tính hệ thống và logic chưa rõ nét. Trong khoảng thời gian từ đó đến nay, như đã biết, môn học phát triển cực nhanh. Nội dung cần dạy và học tăng lên đáng kể. Làm cho việc đào tạo theo cách cũ trở nên lạc hậu và quá tải. Tuy nhiên, do quán tính trong cách đào tạo, đặc biệt trong soạn thảo chương trình và sách giáo khoa, các tác giả vẫn duy trì thói quen cũ. Chủ yếu vẫn tuân theo trình tự lịch sử, thay vì áp dụng trình tự logic. Vẫn không phân biệt khái niệm nguyên nhân và khái niệm hệ quả trong soạn thảo giáo trình cũng như khi lên lớp như đã trình bày ở trên. Do vậy, không thể giảm tải cho quá trình đào tạo, mà còn làm nó tăng lên. Khối kiến thức khổng lồ tích lũy lại trong quá trình phát triển cực nhanh không được sắp xếp hợp lý cản trở quá trình cải cách môn học. Dẫn đến “học môn di truyền như đập đầu vào đá” như có người đã phát biểu. Cản trở môn học tham gia dễ dàng vào cuộc cách mạng 4.0 như tiềm năng vốn có của nó.

Di truyền học là môn học đóng vai trò nền tảng cho công nghệ sinh học hiện đại. Với nhiều nước, trong công cuộc cách mạng khoa học công nghệ hiện nay công nghệ sinh học là một trong ba thành phần được ưu tiên, bên cạnh trí tuệ nhân tạo (AI) và người máy (robot). Công nghệ sinh học, riêng nó, đã có thể giải quyết rất nhiều vấn đề quan trọng liên quan đến cuộc sống như y - dược học, nông, lâm, ngư nghiệp và

sinh học nói chung. Khi kết hợp với AI và robot tâm tác động của nó càng rộng lớn và sâu sắc hơn nhiều.

Nâng cao hiểu biết của cộng đồng về môn di truyền học, đặc biệt đối với các nhà quản lý làm chính sách, những người hoạt động trong lĩnh vực truyền thông; giảm tải và gây hứng thú cho học sinh đối với môn học là yêu cầu cấp thiết của xã hội, của cộng đồng.

Tình hình nói trên đòi hỏi một cuộc cách mạng thật sự, một cách tiếp cận hoàn toàn mới trong đào tạo di truyền học. Xin hãy hình dung quá trình đào tạo này như một dây chuyền sản xuất hiện đại. Vật liệu sản xuất (tức thông tin khoa học) tăng vọt theo thời gian. Để đảm bảo thông suốt và luân chuyển nhanh tới đích, các khâu trên dây chuyền phải thông thoáng, được sắp xếp hợp lý, khâu nào trước, khâu nào sau, tuyệt đối không được nhầm lẫn, sai sót.

II. CẢI CÁCH GIÁO DỤC

Trong những năm qua, chúng ta đã tiến hành nhiều cuộc cải cách giáo dục. Tuy nhiên, từ bình diện một môn học như di truyền học thì gần như không thấy có thay đổi đáng kể nào. Nói một cách khác, những cải cách đã có chỉ mang tính hình thức, ít thực chất.

Chương trình nặng tải và ngày một nặng thêm đang tràn ngập mọi nơi. Trong khi, những tác giả viết chương trình, giáo trình lại luôn bị ám ảnh bởi cảm giác “sợ viết thiếu”, “sợ không đủ”. Với đào tạo di truyền học ở các trường phổ thông tình hình còn căng thẳng hơn. Ngoài tình trạng quá tải kéo dài nhiều năm mà hiện nay còn tiếp tục kéo dài và nặng nề thêm, số học sinh “phải” học di truyền rất đông, đông gấp nhiều lần những người thật sự cần nắm được môn học này. Vì phần lớn các em ra đời sẽ không làm việc liên quan đến môn học này. Vì vậy, cần thay đổi để thời lượng học môn này ở các trường phổ thông giảm đi.

Nội hàm giảng dạy, sách giáo khoa hiện nay được trình bày theo *trình tự lịch sử*. Khái niệm nào được phát minh trước thì trình bày trước. Không cần biết khái niệm đó người học cần biết trước hay sau các khái niệm khác.

Di truyền học là một môn học thống nhất thì nay bị tách làm đôi, dạy vào hai lớp cách xa nhau, lớp 9 và lớp 12 với nội dung gần giống nhau, lặp lại đến 70%. Lãng phí và mất thời gian, trong khi không có thời gian và điều kiện cho các bài thực hành, đi dã ngoại, thăm các cơ sở sản xuất công nghiệp, nông nghiệp và y dược học.

Bấy lâu nay, các nhà quản lý giáo dục, các chuyên gia, cũng như tất cả chúng ta (vì ai cũng có lý do để quan tâm đến giáo dục) đều hoạch định, thiết kế, xây dựng, xem xét, phản biện công cuộc cải cách giáo dục ở tầm vĩ mô. Điều đó là đúng và cần. Chương trình tổng thể hiện nay cũng vậy. Tuy nhiên, có lẽ đó là lý do khiến xuất hiện nhiều băn khoăn, thắc mắc về tính khả thi của chương trình. Bởi vì, đội quân đông đảo nhất (trên 90%) thực hiện công cuộc cải cách trên thực tế là các thầy cô giáo. Nếu quan sát chương trình ở tầm vĩ mô như hiện nay, các thầy cô rất khó hình dung được sẽ phải làm gì cụ thể và làm như thế nào để thực hiện cải cách.

Chương sách này nhằm góp phần làm rõ cải cách giáo dục nên được tiến hành như thế nào ở cơ sở, cụ thể là mức độ môn học.

Hơn 60 năm qua, di truyền học, cũng như nhiều môn khoa học khác, đã phát triển với tốc độ thần kỳ, tích lũy một khối lượng kiến thức lớn hơn rất nhiều lần khối lượng có được trước đó, đủ lớn để lượng biến thành chất. Bản thân môn học đòi hỏi một cách tiếp cận hoàn toàn khác. Trong khi chúng ta vẫn dạy, học, viết sách giáo khoa như cách đây nửa thế kỷ! Nói một cách khác, thực tế khách quan đòi hỏi một cuộc ***cải cách toàn diện và triệt để*** trong đào tạo di truyền học - môn học quan trọng của sinh học và công nghệ sinh học ngày nay.

Nếu như những năm 60 - 80 của thế kỷ trước khi dạy di truyền học trên đối tượng con người các thầy cô giáo chỉ có thể dẫn ra 8 - 9 gen để minh họa cho môn học, thì ngày nay số gen đó đã lên tới hàng nghìn. Hơn thế nữa, với hàng nghìn gen này, hiện nay không chỉ dùng để minh họa bài học (chứng minh sự tồn tại của chúng) mà còn có thể dễ dàng phát hiện (chẩn đoán) chỉ trong vài giờ thay vì nhiều tuần như trước đây. Thậm chí với nhiều gen người ta còn thiết kế và tạo ra được thuốc để chữa trị bệnh nếu các gen liên quan bị sai hỏng (đột biến gây bệnh).

Đó là một trong rất nhiều thí dụ về sự phát triển nhanh chóng của di truyền học.

Điều đó cho thấy khối lượng và đặc biệt là chất lượng kiến thức di truyền học ngày nay đòi hỏi và đồng thời cho phép chúng ta sắp xếp lại môn học theo một cách hoàn toàn khác, khoa học và hợp lý. Do vậy, khối lượng dạy và học giảm đi nhiều lần trong khi hiệu quả lại tăng lên đáng kể. Khả năng ứng dụng rõ hơn, hấp dẫn hơn, người học chủ động hơn.

III. CÁCH TIẾP CẬN MỚI - LÔGIC VÀ HỆ THỐNG

Hiện nay, cứ hai ngày trôi qua chúng ta lại thu được một số lượng thông tin khoa học bằng tổng lượng thông tin nhận được trước đó. Di truyền học cũng nằm trong số các khoa học này. Đó là những dữ liệu vô cùng lớn (big data). Vấn đề là cần xử lý thông tin bằng máy tính. Các hệ thống xử lý dữ liệu hiện nay mang *tính lôgic* và *tính hệ thống* rất cao. Như vậy, dữ liệu di truyền học cần được sắp xếp theo hai quy tắc lôgic và hệ thống. Đó chính là cách tiếp cận mới cần áp dụng bây giờ cho giảng dạy và học tập môn di truyền học.

Để thực hiện điều đó cần sắp xếp lại môn học dựa trên hai nguyên tắc: 1) Thay *trình tự lịch sử* mà chúng ta vẫn dùng lâu nay (dạy, học và viết sách giáo khoa theo trình tự thời gian xuất hiện của các phát minh) bằng *trình tự logic* (khái niệm nào cần biết trước mới hiểu được các khái niệm khác thì được trình bày trước); 2) Đặt các *khái niệm nguyên nhân* (các khái niệm đóng vai trò nguyên nhân dẫn đến các khái niệm khác) lên trên các *khái niệm hệ quả* (được sinh ra từ các khái niệm nguyên nhân).

1. TRÌNH TỰ LỊCH SỬ VÀ TRÌNH TỰ LÔGIC

Bảng 10 minh họa sự khác nhau giữa hai trình tự lịch sử và trình tự lôgic.

Trình tự lôgic dựa hẳn vào nội dung khoa học để sắp xếp các khái niệm nên chắc chắn sẽ ngắn gọn và dễ hiểu hơn rất nhiều so với trình tự

lịch sử. Nội dung kiến thức của giáo trình sẽ là một khối thống nhất các khái niệm mang tính hệ thống cao, tạo điều kiện tốt cho người học dễ dàng nắm bắt môn khoa học mà hiện nay tưởng như rất khó này.

Bảng 10. Trình tự sắp xếp các khái niệm

STT	Trình tự lịch sử	Trình tự lôgic
1	Các định luật Mendel (1865)	Biến nạp (1928)
2	Di truyền liên kết (1904)	Vai trò di truyền của ADN (1944)
3	Biến nạp (1928)	Cấu trúc xoắn kép của ADN (1953)
4	Vai trò di truyền của ADN (1944)	Các định luật Mendel (1865)
5	Cấu trúc xoắn kép của ADN (1953)	Di truyền liên kết (1904)

2. KHÁI NIỆM NGUYÊN NHÂN VÀ KHÁI NIỆM HỆ QUẢ

Theo cách tiếp cận mới, toàn bộ nội dung của chương trình cần phân thành hai nhóm: Nhóm các *khái niệm nguyên nhân* và nhóm các *khái niệm hệ quả*. Khái niệm nguyên nhân là các khái niệm đóng vai trò nguyên nhân tạo ra hoặc giải thích các khái niệm hệ quả. Thí dụ, *giảm phân* là khái niệm nguyên nhân, nguồn gốc của nhiều khái niệm hệ quả như các *định luật Mendel*, *biến dị tổ hợp*, *đa bội thể*...

Bảng 11. Quan hệ nguyên nhân - hệ quả

STT	Các khái niệm	Loại khái niệm
1	Nguyên phân	Nguyên nhân
2	Giảm phân	Nguyên nhân
3	Các định luật Mendel	Hệ quả
4	Quy luật vận động của gen	Hệ quả
5	Cơ sở tế bào của tính di truyền	Hệ quả
6	Liên kết gen và liên kết giới tính	Hệ quả
7	Đa bội thể	Hệ quả
8	Sai hình nhiễm sắc thể	Hệ quả
9	Xây dựng bản đồ di truyền	Hệ quả
10	Cân bằng di truyền trong quần thể	Hệ quả
11	Di truyền ngoài nhiễm sắc thể	Hệ quả

Việc phân các khái niệm di truyền học thành 2 nhóm như trên giúp giảm thiểu đáng kể khối lượng dạy và học môn di truyền học. Bởi vì khi đó các thầy cô và học sinh có thể tập trung dạy và học chỉ các khái niệm nguyên nhân có số lượng rất ít. Còn các khái niệm hệ quả, vốn chiếm đa số, thì học sinh lại có thể tự suy ra từ các khái niệm nguyên nhân. Chẳng hạn, phần quan trọng và chiếm khối lượng lớn nhất trong di truyền học (khoảng hơn một nửa) là *Di truyền học nhiễm sắc thể* thì chỉ có hai khái niệm nguyên nhân là *nguyên phân* và *giảm phân*. Nội dung còn lại lớn gấp nhiều lần là các khái niệm hệ quả (xem *bảng 11*).

Như vậy, từ *bảng trên*, 2/11 mục là *khái niệm nguyên nhân* cần dạy và học bài bản, 9/11 mục còn lại là *khái niệm hệ quả* học sinh có thể tự suy ra, không cần dạy. Như vậy, có thể rút ngắn khối lượng lên lớp khoảng 5 lần so với hiện nay! trong khi hoàn toàn không giảm bớt nội dung môn học. Thời lượng dôi ra cho phép tăng thêm phần thực hành và ứng dụng, vốn rất yếu từ trước đến nay của môn học này, làm cho môn học, nói chung, sinh động hơn, hấp dẫn hơn.

IV. MÔ HÌNH MẪU VỀ MÔN DI TRUYỀN HỌC

Xuất phát từ những lý do trình bày trên, chúng tôi đề xuất một mô hình mẫu cho soạn thảo sách giáo khoa môn di truyền học hiện nay. Tất cả môn học mà nội dung của nó đang nằm trong chương trình lớp 9 phổ thông cơ sở và lớp 12 phổ thông trung học, và cũng nằm trong chương trình mới cải cách giáo dục vừa công bố, được chia thành hai phần lớn: 1) Gen là gì? và 2) Di truyền nhiễm sắc thể.

1. GEN LÀ GÌ?

Phần này chủ yếu áp dụng nguyên tắc về trình tự logic để sắp xếp các khái niệm môn học. Cần đặt các *khái niệm nguyên nhân* (các khái niệm đóng vai trò nguyên nhân dẫn đến các khái niệm khác) lên trên các *khái niệm hệ quả* (được sinh ra từ các khái niệm nguyên nhân). Từ đó nêu bật mối quan hệ giữa cấu trúc hóa học của gen và chức năng của nó. Cụ thể xin trình bày ở dưới đây.

a. TÍNH BỔ TRỢ

Tính bổ trợ giữa hai sợi trong phân tử ADN mạch kép là đặc tính rất quan trọng và hết sức hữu dụng. Nó quyết định nhiều loại hình hoạt động chức năng của ADN và là nguyên lý nòng cốt của nhiều phương pháp hiện đại trong kỹ thuật di truyền. Tính bổ trợ thể hiện trong trình tự các bazơ sắp xếp trên sợi ADN mạch kép (xem *hình 5, chương 2*). Ở đây, các bazơ nitơ, thí dụ AGTCC trên một sợi ADN luôn có trình tự bazơ nitơ trên sợi đối diện là TCAGG do sự kết cặp chặt chẽ theo nguyên tắc A-T và C-G của các bazơ trong thành phần các nucleotid của ADN. Đó chính là **tính bổ trợ** của ADN mạch kép, còn gọi là **tính tương hợp** giữa hai sợi. Rất tiếc hiện nay vẫn còn tài liệu gọi sai là tính “bổ sung”, thí dụ, trong sách giáo khoa phổ thông. Với tiếng Việt, bổ sung là thêm một lượng nhỏ vào một lượng lớn để có một lượng lớn hơn. Ở đây rõ ràng không phải như vậy!

Trong quá trình **sao chép ADN** (xem chương 2, mục III.2), đặc tính bổ trợ của ADN mạch kép giúp ADN có thể tự sinh ra ADN thế hệ sau với trình tự nucleotid giống hệt ADN ban đầu, tức thông tin di truyền sinh ra sau giống hệt thông tin di truyền ban đầu. Bên cạnh đó, tính bổ trợ là nguyên lý cơ bản của hàng loạt phương pháp thao tác gen như: Northern Blotting, Southern Blotting, FISH, PCR, giải trình tự, CRISPR... và các kỹ thuật nhánh bắt nguồn từ chúng.

b. NGÔN NGỮ DI TRUYỀN

Cấu trúc của ADN bao gồm những sợi rất dài, do vô vàn các nucleotid thuộc bốn loại A, T, C và G nối lại với nhau, đủ dài để có thể mã hóa tất cả những đặc điểm, tính chất và hoạt động vô cùng phong phú của sự sống. Cấu trúc đó có đủ các chi tiết để hình thành một ngôn ngữ di truyền hoàn chỉnh có thể thực hiện chức năng lưu trữ thông tin di truyền. A, T, C và G là bốn **chữ cái** của ngôn ngữ; mỗi bộ ba hình thành từ ba trong bốn chữ cái trên tạo thành một **từ**, chẳng hạn CCG, ACG, TCC... Ba bộ ba đặc biệt trong số đó, cụ thể là TAA, TAG và TGA, đóng vai trò là các **dấu chấm câu**; nhiều từ ghép lại theo một trật tự nhất định tạo thành **câu** có nghĩa hoàn chỉnh, đó là **gen** với nghĩa di truyền hoàn

chính là đủ thông tin quy định một protein hoặc enzym; nhiều câu nối với nhau tạo thành **cuốn sách**, đó là **hệ gen** - cấu trúc di truyền đặc trưng cho mỗi loài (xem thêm *bảng 5, chương 2*).

c. ĐỘT BIẾN

Ngôn ngữ di truyền nằm trong ADN, như vừa trình bày ở mục trên, có cấu trúc rất chặt chẽ. Một thay đổi nhỏ trong cấu trúc đó có thể dẫn đến đột biến. Tùy thuộc vào vị trí thay đổi trên ADN mà ta có thể có những đột biến khác nhau về độ sai hỏng và cách sai lệch của đột biến. Tùy thuộc loại tế bào, cơ quan xảy ra biến đổi mà đột biến có thể di truyền hay không di truyền.

Đồng thời cách thức xảy ra đột biến cũng gợi ý biện pháp có thể phục hồi, sửa chữa đột biến. Tất cả các hoạt động đó đều phụ thuộc vào cấu trúc cụ thể của ADN, nơi xảy ra đột biến (xem *bảng 7, chương 2*).

d. SỬA ĐỔI TRÌNH TỰ ADN

Trình tự ADN, như ta đã biết, là sự sắp xếp của các nucleotid, tức các bazơ nitơ, mang thông tin di truyền. Muốn thay đổi thông tin theo các mục tiêu riêng của nhà nghiên cứu hoặc của nhà chọn giống, cần sửa đổi thông tin đó. Trong phần này của cuốn sách chúng tôi chỉ đề cập đến những công nghệ thay đổi trình tự nói trên của ADN, cụ thể là kỹ thuật di truyền và công nghệ CRISPR. Hai công nghệ đang được sử dụng tích cực và hiệu quả tại hàng trăm phòng thí nghiệm trên thế giới, trong đó có nước ta.

Kỹ thuật di truyền

Kỹ thuật di truyền là nhóm các kỹ thuật nhằm tới hai mục tiêu cơ bản: Thay đổi trình tự nucleotid trên ADN và chuyển gen từ một loài sang loài khác. Để thay đổi trình tự nucleotid trên ADN cần sử dụng các dụng cụ phân tử như chiếc kéo cắt ADN (enzym giới hạn hoặc môi ARN + Cas9 trong công nghệ CRISPR) tại những điểm hoạch định trước, rồi sau đó dùng keo phân tử gắn các đoạn đã cắt ra vào với nhau cũng theo kế hoạch định trước, để tạo thành sợi ADN tái tổ hợp. Tiếp theo là đưa ADN tái tổ hợp vào tế bào chủ để nhân lên thành nhiều bản (xem chi tiết tại chương 2, mục II.2).

Công nghệ chỉnh sửa gen CRISPR

CRISPR là công nghệ hiện nay đang được áp dụng rộng rãi, tích cực và rất hiệu quả trong việc chỉnh sửa gen, cả trong chọn tạo giống và trong y sinh học nhằm tìm cách chữa trị bệnh. Đây vốn là công cụ tự vệ của vi khuẩn, có tác dụng như enzym giới hạn, cắt ADN virus (ADN lạ) để tiêu diệt virus, nhưng tại những điểm (đoạn ngắn trình tự ADN) do nhà nghiên cứu thiết kế, không phụ thuộc vào điểm cắt như enzym giới hạn - chỉ cắt ADN tại những điểm đặc thù xác định.

CRISPR gồm hai hợp phần: *ARN mẫu* và *enzym Cas* mà hiện nay phổ biến là Cas9. ARN mẫu có nhiệm vụ đi tìm đoạn ADN bổ trợ để dính vào (vì vậy, còn gọi là ARN dẫn đường) và tại vị trí đó enzym Cas sẽ cắt ADN. Sau đó cơ chế sửa chữa của tế bào bắt đầu hoạt động để phục hồi ADN ban đầu “theo lệnh” của nhà nghiên cứu, chứ không theo lệnh của tế bào. Đó là phần việc mấu chốt của quá trình mà con người nắm chủ động. Trong quá trình sửa chữa phục hồi nhà nghiên cứu có thể chèn các đoạn ADN mong muốn vào “vết vá”. Và thế là gen được chỉnh sửa theo kế hoạch. Xem chi tiết tại chương 2, mục II.2.d.

e. NGOẠI DI TRUYỀN - BAZƠ NITƠ THỨ NĂM

Methyl hóa ADN là cơ chế ngoại di truyền diễn ra theo cách bổ sung nhóm methyl (**CH₃**) vào ADN, do vậy thường làm thay đổi chức năng gen và ảnh hưởng đến biểu hiện gen. Phổ biến nhất là quá trình methyl hóa ADN diễn ra bằng cách bổ sung nhóm methyl tại điểm 5-carbon ở vòng cytosin tạo ra 5-methylcytosin (**5-mC**), có tác giả gọi là “**bazơ thứ năm**” một cách không chính thức. Các nhóm methyl này ảnh hưởng đến mạch chính của ADN và ức chế quá trình phiên mã.

Ở người, 5-methylcytosin chiếm khoảng 1,5% ADN hệ gen. Trong các tế bào soma 5-mC có ở hầu hết những chỗ methyl hóa đối xứng theo cặp tại các điểm CpG (5'-C-phosphate-G-3'), nơi nucleotid cytosin nằm kế cận với nucleotid guanin. Một trường hợp ngoại lệ là trong các tế bào phôi gốc (ES) nơi một số lượng lớn các 5-mC cũng quan sát thấy ở vùng không có CpG. Trong một lượng lớn ADN hệ gen phần lớn các điểm CpG bị methyl hóa nặng trong khi các đảo CpG (các búi CpG)

trong các mô dòng mầm và nằm cạnh promoter của các tế bào soma bình thường lại không methyl hóa, vì vậy cho phép gen biểu hiện (*gen mở*). Khi một đảo CpG trong vùng promoter của gen methyl hóa thì biểu hiện của gen đó bị ức chế (*gen tắt*).

Việc bổ sung các nhóm methyl được kiểm soát ở một số mức độ khác nhau trong tế bào và được thực hiện bởi các enzym tên là **methyltransferase** (DNMT). Ba enzym DNMT (DNMT1, DNMT3a và DNMT3b) cần để thiết lập và duy trì các kiểu methyl hóa ADN. Hai enzym DNMT2 và DNMT3L có thể có những chức năng chuyên hóa hơn. Các tế bào bị bệnh như tế bào ung thư có thể khác biệt ở chỗ enzym DNMT1 hoạt động đơn lẻ không có khả năng duy trì quá trình methyl hóa cao của gen bình thường, cần sự phối hợp của cả hai enzym DNMTs 1 và 3b để thực hiện chức năng này.

Khử methyl ADN là loại bỏ nhóm methyl khỏi ADN. Cơ chế này quan trọng như methyl hóa ADN và đi đôi với nó. Quá trình khử methyl cần thiết để tái lập chương trình ngoại di truyền của các gen, nó trực tiếp liên quan đến nhiều cơ chế bệnh sinh quan trọng như ung thư. Khử methyl ADN có thể thụ động hoặc tích cực hoặc cả hai. Khử methyl thụ động thường xảy ra trên các sợi mới tổng hợp thông qua enzym DNMT1 trong chu kỳ sao chép. Khử methyl ADN tích cực chủ yếu diễn ra theo cách loại bỏ 5-methylcytosin thông qua sửa đổi trình tự các bazơ cytosin đã chuyển đổi bởi quá trình oxy hóa bằng enzym TET (ten-eleven translocation), gồm TET1, TET2 và TET3. Các protein này thúc đẩy quá trình khử methyl bằng cách gắn vào các vùng giàu CpG để ngăn ngừa hoạt tính của enzym ADN methyltransferase không mong muốn, và bằng cách chuyển đổi 5-mC thành 5-hmC, 5-hmC thành 5-fC (5-formylcytosine), và 5-fC thành 5-caC (5-carboxylcytosine) thông qua hoạt tính của hydroxylase. Các protein TET có chức năng kích hoạt và ức chế phiên mã (TET1), ức chế khối u (TET2), và methyl hóa ADN cài đặt lại chương trình cho các quá trình (TET3).

Tầm quan trọng sinh học của 5-mC như một sửa đổi ngoại di truyền chủ chốt đối với kiểu hình và biểu hiện gen đã được thừa nhận rộng rãi. Chẳng hạn, việc methyl hóa thấp ADN - giảm tổng lượng methyl hóa,

dường như được gây nên do thiếu hụt methyl vì hàng loạt ảnh hưởng môi trường và được đề nghị sử dụng như một dấu chuẩn phân tử trong các quá trình đa sinh học như ung thư. Việc định lượng 5-mC hoặc tổng methyl hóa trong các tế bào bị bệnh hoặc bị ảnh hưởng môi trường có thể cung cấp thông tin hữu ích để phát hiện và phân tích bệnh. Ngoài ra, việc phát hiện chất trung gian 5-fC trong khử methyl ADN ở các mô và tế bào cũng có thể được sử dụng như dấu chuẩn chỉ thị sự khử methyl ADN tích cực. 5-fC cũng có thể được trực tiếp cắt bỏ bằng TDG (thymine DNA glycosylase) cho phép tiến hành sửa chữa bằng cắt bỏ bazơ tiếp theo (subsequent base excision repair - BER) để chuyển ngược cytosin đã bị sửa đổi trở về trạng thái chưa bị sửa đổi của nó.

Các vùng methyl hóa biệt hóa là những vùng ADN có trạng thái methyl hóa rất khác nhau giữa nhiều mẫu. Các nhà nghiên cứu thường thực hiện methyl hóa hệ gen phổ rộng để xác định các vùng methyl hóa khác nhau (differentially methylated region - DMR) với các mẫu đã xử lý và chưa xử lý để tìm ra các vùng hoạt động chức năng liên quan đến việc điều hòa phiên mã gen. Có thể có những DMR đặc thù cho mô, tế bào, cá thể v.v... Các vùng methyl hóa biệt hóa cũng có thể được sử dụng như các dấu chuẩn sinh học hay các đích tiềm năng của liệu pháp ngoại di truyền.

2. ĐÀO TẠO DI TRUYỀN NHIỄM SẮC THỂ

Di truyền nhiễm sắc thể chiếm khoảng 50% nội dung của toàn bộ môn học. Chi tiết kỹ thuật liên quan chặt chẽ ở đây là các gen định vị trên nhiễm sắc thể và vì vậy, chúng vận động cùng với các nhiễm sắc thể. Nói cách khác, di truyền nhiễm sắc thể là phần môn học trình bày các phương thức vận động của gen cùng với nhiễm sắc thể xuyên qua các thế hệ.

Phần này cần tuân thủ nguyên tắc phân các khái niệm thành hai nhóm khái niệm nguyên nhân và khái niệm hệ quả. Chỉ có phân bào nguyên phân và phân bào giảm phân là hai khái niệm nguyên nhân. Tất cả các khái niệm còn lại là khái niệm hệ quả. *Khái niệm nguyên nhân* cần trình bày trước. Từ đó suy ra các *khái niệm hệ quả*. Chính

nhờ sắp xếp các khái niệm theo cách này mà dung lượng giảng dạy giảm đi khoảng 5 lần cho phần di truyền nhiễm sắc thể. Cách bố trí cụ thể nên theo dàn bài đề cập dưới đây. Điều quan trọng là nêu lên được tính quyết định của các cơ chế nguyên phân và giảm phân, đặc biệt là giảm phân đối với nội dung chủ chốt của các phần còn lại của di truyền nhiễm sắc thể. Cụ thể là:

a. ĐẶC ĐIỂM NGUYÊN PHÂN

Về mặt di truyền học, đặc điểm cần quan tâm và ghi nhớ của nguyên phân là cơ chế sao chép nguyên bản thông tin di truyền. Đặc điểm này cùng với giảm phân có tác dụng quyết định đối với nội hàm của tất cả các khái niệm di truyền học nhiễm sắc thể. Như vậy, nguyên phân cùng với giảm phân là hai **khái niệm nguyên nhân** duy nhất. Chi tiết tế bào học quyết định nguyên phân là cơ chế sao chép nguyên bản thông tin di truyền là ở việc tách đôi tâm động, cũng là tách đôi hai nhiễm sắc tử chị em trong kỳ giữa của nguyên phân (*hình 13, chương 2*). Vì hai nhiễm sắc tử chị em hình thành từ một nhiễm sắc thể ban đầu, do vậy, mang thông tin di truyền giống hệt nhau.

b. ĐẶC ĐIỂM GIẢM PHÂN

Giảm phân tạo ra các tổ hợp nhiễm sắc thể mới

Giảm phân (*hình 14, chương 2*) là cơ chế phân bào diễn ra trong chu trình sinh sản hữu tính của sinh vật nhân chuẩn, phân chia một tế bào lưỡng bội thành bốn giao tử đơn bội. Quá trình giảm phân có hai lần phân chia nhân tế bào, gọi là giảm phân I và giảm phân II. Cả giảm phân I và giảm phân II đều chia thành bốn giai đoạn với tên gọi và các đặc điểm hình thái tương tự như nguyên phân.

Hoạt động của nhiễm sắc thể trong giảm phân liên quan trực tiếp đến sự phân ly của các gen. Về mặt này có hai chi tiết cần chú ý dẫn đến sự hình thành các tổ hợp nhiễm sắc thể mới trong giảm phân I. Đó là hai nhiễm sắc thể tương đồng (cùng cặp nhưng khác nguồn gốc: một nhiễm sắc thể từ bố và một nhiễm sắc thể từ mẹ) phải tách nhau để đi

về hai cực. Trong khi hai nhiễm sắc thể không tương đồng (khác cặp) thì lại có thể hoặc cùng đi về một cực hoặc đi về hai cực khác nhau, xác suất diễn ra hai sự kiện nói trên là bằng nhau.

Tuy nhiên, nguyên phân và giảm phân có những *khác biệt quan trọng* trong quy luật vận động của các nhiễm sắc thể. Điểm quan trọng là ở cuối kỳ giữa, đầu kỳ sau của giảm phân I (*hình 15, chương 2*), các tâm động không tách nhau ra mà chỉ các nhiễm sắc thể của mỗi cặp tương đồng tách ra để phân về các tế bào con, dẫn đến số lượng nhiễm sắc thể của các tế bào con bị giảm đi một nửa. Số lượng tâm động cũng vậy. Sau đó các nhiễm sắc thể tách ra và phân về các cực con theo hai cách: Hai nhiễm sắc thể tương đồng tách nhau ra và phân về hai tế bào con. Trong khi hai nhiễm sắc thể không tương đồng (thuộc các cặp khác nhau) lại có thể cùng đi về một tế bào con hoặc tách về hai tế bào khác nhau với xác suất như nhau. Với tất cả các cặp nhiễm sắc thể đang giảm phân đều diễn ra như vậy.

Tóm lại, *giảm phân I hay giảm phân nói chung là cơ chế tạo ra các tổ hợp nhiễm sắc thể mới*, các giao tử hình thành sau giảm phân có cấu trúc di truyền khác nhau. Còn giảm phân II trên thực tế là một nguyên phân mà mức bội thể của tế bào mẹ ban đầu là đơn bội.

Tính độc đáo của thí nghiệm Mendel

Mendel thành công và trở thành cha đẻ của Di truyền học là do ông đã tiến hành các thí nghiệm lai sau khi đã tách được các *dòng thuần* (cây *đồng hợp tử*) ở cây đậu bằng phương pháp *nội phối*.

Mendel xử lý các kết quả thí nghiệm bằng một *thuật toán* (thông qua bảng Punnett). Thuật toán này khớp hoàn toàn với các quy luật vận động của nhiễm sắc thể trong giảm phân và trong giao phối tự do. Nói cách khác, Mendel đã tìm ra quy luật giảm phân bằng thuật toán phù hợp.

Mối liên hệ của giảm phân với bảng Punnett thể hiện lần đầu tiên thông qua việc xử lý của Mendel các kết quả lai của ông để tìm ra các quy luật di truyền và phát hiện sự tồn tại của gen.

Hình 17a, chương 2 minh họa phép lai của Mendel dẫn đến định luật 1 (định luật tính trội).

Bảng Punnett minh họa phép lai của Mendel dẫn đến định luật 2 (định luật phân ly) trên hình 17b, chương 2.

Sơ đồ lai của Mendel dẫn đến định luật 3 (định luật di truyền độc lập) được ký hiệu và có dạng trên hình 18, chương 2.

Vai trò của giảm phân đối với các quy luật di truyền của quần thể nói riêng và tiến hóa luận nói chung sẽ được đề cập ở dưới.

Học thuyết Morgan

Học thuyết Morgan còn gọi là thuyết di truyền nhiễm sắc thể mà bản chất là hiện tượng di truyền liên kết hay liên kết gen. Đây là bước phát triển quan trọng thứ hai, sau học thuyết Mendel. Ngày nay, học thuyết Morgan cùng với học thuyết Mendel hình thành di truyền học kinh điển, đóng vai trò quan trọng trong di truyền học hiện đại.

Di truyền học Mendel phát hiện sự tồn tại và hoạt động chức năng của các gen và *mỗi gen nằm trên một nhiễm sắc thể*. Morgan và trường phái của ông đã tìm ra hiện tượng *nhiều gen cùng nằm trên một nhiễm sắc thể, di truyền cùng nhau, và chúng được gọi là nhóm liên kết*. Có thể phát hiện các **gen liên kết bằng lai phân tích**. Để hiểu về lai phân tích ta hãy trở lại với phép lai hai tính bình thường khi hai tính trạng nghiên cứu không liên kết $AaBb \times AaBb$ thì tỷ lệ kiểu hình của thế hệ sau sẽ là $9AB : 3Ab : 3aB : 1ab$. Trong lai phân tích người ta lai dị hợp tử kép $AaBb$ với đồng hợp tử lặn về hai gen này $aabb$, tức $AaBb \times aabb$ thì tỷ lệ kiểu hình của thế hệ sau sẽ là $1AB : 1Ab : 1aB : 1ab$. Như vậy, nhìn vào tỷ lệ kiểu hình của thế hệ con lai sau lai phân tích có thể kết luận là hai gen nghiên cứu có liên kết hay không.

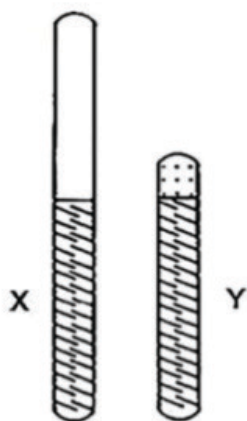
Cũng trong phép lai phân tích nêu trên, nếu quan sát thấy tỷ lệ phân ly khác với $1 : 1 : 1 : 1$ theo hướng hai nhóm AB và ab có số lượng xấp xỉ bằng nhau và hai nhóm Ab và aB cũng xấp xỉ nhau, nhưng ít hơn hai nhóm trên nhiều lần, thì hai nhóm sau là kết quả của trao đổi chéo đã diễn ra giữa hai gen A và B . Vì trao đổi chéo là sự kiện ngẫu nhiên xảy ra dọc theo nhiễm sắc thể nên tần số trao đổi chéo tương quan trực tiếp

với khoảng cách giữa hai gen nghiên cứu. Hai gen càng xa nhau thì tần số trao đổi chéo càng lớn. Do vậy, có thể dùng tần số này để xây dựng *bản đồ di truyền*.

Bản đồ di truyền là sơ đồ các nhiễm sắc thể đơn bội của một sinh vật và vị trí các gen trên mỗi nhiễm sắc thể. Để xây dựng bản đồ di truyền cần tiến hành phép lai hai tính (xem xét từng hai gen một) để xem chúng cùng nằm trên một nhiễm sắc thể hay trên hai nhiễm sắc thể khác nhau. Nghiên cứu nhiều cặp gen theo cách trên sẽ xác định được số nhóm liên kết, tức số nhiễm sắc thể của sinh vật.

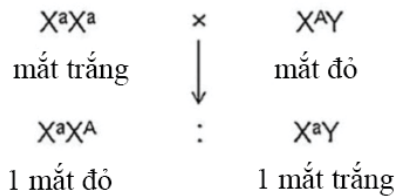
T.H. Morgan và cộng sự với thí nghiệm trên ruồi giấm đã tìm ra nhiều gen liên kết ở đối tượng này. Chúng phân thành bốn nhóm liên kết, tức bốn nhiễm sắc thể. Sau này, các nhà tế bào học làm tiêu bản nhiễm sắc thể trên ruồi giấm và cũng quan sát thấy bốn chiếc nhiễm sắc thể trong bộ đơn bội của mỗi tế bào.

Khi các gen cùng nằm trên nhiễm sắc thể giới tính thì gọi là *liên kết giới tính*. Nếu xét ở người các gen này nằm trên ba phần khác nhau của nhiễm sắc thể giới tính nam, và di truyền theo ba cách khác nhau:



Hình 25. Nhiễm sắc thể giới tính nam giới

a) *Di truyền liên kết giới tính hoàn toàn*, khi gen nằm bên nhiễm sắc thể X không có tương đồng bên nhiễm sắc thể Y; thí dụ màu mắt của ruồi giấm:



b) *Di truyền theo dòng đực*, khi các con đực là dị giao tử XY, nếu con cái là dị giao tử thì tính trạng di truyền theo dòng cái. Nghĩa là Y có mặt ở đâu thì tính trạng biểu hiện ở đó;

c) *Di truyền liên kết giới tính từng phần*, khi gen tồn tại cả bên Y và bên X, nghĩa là nằm trên các đoạn tương đồng của các nhiễm sắc thể X và Y. Thí dụ tính trạng tai có lông ở người do một gen lặn nằm ở đoạn nói trên xác định:



Sơ đồ lai cho thấy tính trạng của bà (đồng hợp tử X^aX^a ở thế hệ P) được truyền cho một nửa số cháu gái (X^aX^a ở thế hệ F_2). Còn ở F_1 tính trạng này hoàn toàn không biểu hiện. Vì chỉ có một nửa số cá thể cái ở thế hệ F_2 biểu hiện tính trạng nghiên cứu nên trường hợp này gọi là *di truyền liên kết giới tính từng phần*.

Như vậy, các gen liên kết nói chung và liên kết giới tính nói riêng di truyền theo các quy luật giảm phân và nguyên phân.

Đa bội thể

Đa bội thể là nguồn biến dị hết sức quý giá đối với chọn giống thực vật, nó đóng vai trò quan trọng trong chọn giống cây trồng. Có ba dạng đa bội thường được sử dụng trong chọn giống cây trồng: Tự đa bội, dị đa bội và lệch bội.

1. SỬ DỤNG TỰ ĐA BỘI. Những năm gần đây thành tựu của các công trình nghiên cứu lý thuyết đã tạo điều kiện cho việc tạo ra một số lượng lớn các dạng đa bội có triển vọng. Việc sử dụng colchicin đã làm cho việc tạo ra các dạng đa bội dễ dàng hơn.

Khi nhân đôi số lượng nhiễm sắc thể, nghĩa là chuyển từ dạng lưỡng bội sang tứ bội thì thường làm tăng kích thước và tốc độ phân chia tế bào, do vậy kích thước cây, các cơ quan của nó, khối lượng hạt cũng như thành phần hóa học của chúng cũng biến đổi theo. Thí dụ, khối lượng 1.000 hạt của giống lúa mạch tứ bội do V.S. Fedorov tạo ra ở Leningrad là 55 - 56 g, trong khi cùng chỉ tiêu đó của giống lưỡng bội là 29 g.

Trong nhiều trường hợp đa bội thể làm tăng hàm lượng các chất có giá trị như các hợp chất hữu cơ ở vùng, vitamin A ở ngô, và ngược lại làm giảm hàm lượng của các hợp chất có hại cho người như các hợp chất nitơ ở cây củ cải đa bội. Các dạng đa bội có thể có các tính trạng quý giá khác như tính chống chịu bệnh tăng lên v.v...

Bên cạnh những ưu điểm trên, các dạng tự đa bội nhân tạo có tính hữu thụ bị giảm. Mỗi hạt của cây đa bội thì to hơn so với dạng ban đầu nhưng số lượng hạt trên cây thì lại ít hơn. Nguyên nhân của hiện tượng này, như chúng ta đã biết, là do giảm phân bị rối loạn, nhưng có thể khắc phục được như ở cây dẻ tứ bội sẽ trình bày ở dưới.

Ngày nay nhiều dạng đa bội có giá trị kinh tế đã được tạo ra ở hàng loạt cây trồng: củ cải đường, vùng, đậu, các cây cảnh v.v... Việc sử dụng các dạng tam bội trong sản xuất nông nghiệp đưa lại những hiệu quả to lớn. Mặc dù các cây tam bội thường bất thụ, nhưng chúng mọc khỏe và vì vậy cho sinh khối với năng suất cao. Thí dụ, nhờ có củ to mà củ cải đường tam bội cho năng suất cao hơn dạng lưỡng bội từ 10 - 20%. Ở nhiều nước nó chiếm tới 60% - 100% diện tích trồng trồng. Người ta tạo ra củ cải tam bội bằng cách lai các dạng lưỡng bội với tứ bội. Các dạng dưa chuột tam bội không hạt năng suất cao cũng đã được sản xuất.

2. SỬ DỤNG DỊ ĐA BỘI. Việc sử dụng dị đa bội trong chọn giống cho phép kết hợp được biến dị tổ hợp với những ưu điểm của các dạng đa bội. Ngoài thí dụ về dạng song nhị bội củ cải - bắp cải đã trình bày

cụ thể ở chương 2, mục IV.3.c có thể kể đến công trình của V.E. Pisarev về lai lúa mì ($2n = 42$) với lúa mạch ($2n = 14$) và tạo ra dạng song nhị bội ($2n = 56$) đặt tên là *Triticale* (lúa mì là *Triticum*, lúa mạch là *Secale*). Giống lúa mạch phát triển tốt trên vùng đất nâu và cho hàm lượng protein cao, còn giống lúa mì thì chống chịu được bệnh. *Triticale* là giống lai hữu thụ vì nhiễm sắc thể của chúng có thể tạo ra các cặp tương đồng, cả loại T (*Triticum*) và loại S (*Secale*), trong giảm phân. Đó là nguyên lý tạo ra dạng đa bội hữu thụ.

3. SỬ DỤNG LỆCH BỘI. Các sinh vật lệch bội thường có sức sống yếu và độ hữu thụ thấp vì vậy không được sử dụng trong thực tế trồng trọt. Nhưng hiện nay chúng ngày càng được ưa chuộng rộng rãi trong chọn giống thực vật với *phương pháp thay thế nhiễm sắc thể* của một kiểu gen (một loài) bằng các nhiễm sắc thể của một kiểu gen khác (loài khác). Bằng phương pháp này, cùng với nhiễm sắc thể của thể cho, thể nhận nhận được bộ gen mong muốn. Có thể thực hiện được việc này bằng cách sử dụng các thể không hoặc thể một lệch bội. Thí dụ, ở giống lúa mì Chanes Spring người ra đã tạo ra các thể một đối với từng nhiễm sắc thể. Lai các thể một đó với các giống khác người ta đã thay thế được các nhiễm sắc thể riêng biệt của giống này bằng nhiễm sắc thể của giống cho. Ở F_1 của các phép lai như thế nhận được các dị hợp tử về các nhiễm sắc thể của thể cho và thể nhận, sau đó có thể tách được kiểu gen mang tất cả các nhiễm sắc thể của thể nhận Chanes Spring trừ một cặp nhiễm sắc thể của thể cho. Sự thay thế các nhiễm sắc thể riêng biệt làm biến đổi năng suất, chiều cao của cây, độ cứng của cành v.v... Cũng bằng cách này trong hệ gen của loài thuốc lá *Nicotiana tabacum* miễn cảm với virus đốm thuốc lá người ta đã thay thế được một nhiễm sắc thể bằng nhiễm sắc thể của *N. glutinosa* có mang gen bền vững với bệnh này.

Cân bằng di truyền trong quần thể

Di truyền quần thể là một nội dung lớn của di truyền học, nay đã tách thành khoa học riêng biệt, nghiên cứu các lĩnh vực liên quan quần thể như đa dạng sinh học, tiến hóa luận, chọn giống học. Mặc dù vậy, các quy luật di truyền chi phối chặt chẽ trạng thái của các quần thể

từ thế hệ này qua thế hệ khác. Hiểu được cơ chế hoạt động của quần thể điển hình ta sẽ hình dung được toàn cảnh sống động của sinh giới ở những thế hệ khác nhau. Trên thực tế di truyền học quần thể nói chung đã phát triển theo cách như vậy. Ngày nay, nhờ hiệu quả ngày càng tăng nhanh của tin học và tin sinh học môn khoa học này đã phát triển rất nhanh và đưa lại những hiệu quả to lớn trong xây dựng và quản lý sự sống ở quy mô lớn.

Quần thể là tập hợp các cá thể trong một loài, có cơ chế thích ứng chung, tạo thành hệ thống di truyền thống nhất, được duy trì ổn định, có khả năng tham gia vào quá trình tiến hóa. Tùy vào cách sinh sản, có ba loại quần thể chính: quần thể sinh sản vô tính, quần thể tự phối và quần thể ngẫu phối (giao phối ngẫu nhiên). Sự di truyền trong *quần thể ngẫu phối là điển hình nhất*. Vì vậy, phần này sẽ xem xét các vấn đề trong quần thể ngẫu phối.

Cân bằng di truyền trong quần thể ngẫu phối là hệ quả của giảm phân và là yếu tố quyết định tính ổn định của quần thể qua các thế hệ, cũng là sự ổn định của các giống cây trồng và vật nuôi ngẫu phối. Vì *giống chính là dạng tồn tại cụ thể của quần thể*. Hãy xem xét vấn đề này trên một quần thể ngẫu phối đang tồn tại và phát triển. Giả sử tần số alen của một quần thể tại một thời điểm là 0,8A và 0,2a. Để biết cấu trúc di truyền của thế hệ sau trong quần thể ta đưa tần số alen này lên bảng Punnett, tức xem xét quá trình giảm phân sinh ra giao tử để hình thành thế hệ tiếp theo (*bảng 12*).

Bảng 12. Cân bằng di truyền trong quần thể

♂ \ ♀	0,8A	0,2a
0,8A	0,64AA	0,16Aa
0,2a	0,16Aa	0,04aa

Bảng 12 cho biết tỷ lệ giữa các kiểu gen ở thế hệ sau sẽ là: 0,64AA : 0,32Aa : 0,04aa. Với tỷ lệ kiểu gen này, tần số alen trong quần thể lại sẽ là 0,8A và 0,2a. Vì số cá thể 0,64AA khi giảm phân sẽ cho tần số giao tử là 0,64A. Số cá thể 0,32Aa sẽ cho tần số giao tử 0,16A và 0,16a. Số

cá thể 0,04aa sẽ cho tần số 0,04a. Tổng cộng lại ta sẽ có tần số alen (tức tần số giao tử) của quần thể là 0,8A và 0,2a. Lại đưa tần số này lên bảng Punnett (tức cho chúng ngẫu phối), chúng ta lại có tỷ lệ các kiểu gen ở thế hệ sau nữa là 0,64AA : 0,32Aa : 0,04aa, kết quả giống hệt ở các thế hệ trước. Như vậy, tỷ lệ trên được duy trì từ thế hệ này qua thế hệ khác. Đó chính là *trạng thái cân bằng di truyền của quần thể*.

Trạng thái cân bằng di truyền của quần thể đã được công thức hóa năm 1908 bởi G. Hardy và W. Weinberg. Hai ông đã khái quát các tần số alen bằng ký hiệu q và $1 - q$ trên bảng Punnett (bảng 13).

Từ đó hai ông đưa ra công thức mà sau này gọi là công thức Hardy-Weinberg: $q^2AA : 2q(1 - q)Aa : (1 - q)^2aa$. Có thể nhận thấy đó chính là nhị thức Newton: $[qA + (1 - q)a]^2$.

Bảng 13. Định luật Hardy-Weinberg

$\begin{matrix} \nearrow & \text{♀} \\ \text{♂} & \searrow \end{matrix}$	qA	(1 - q)a
qA	q^2AA	$q(1 - q)Aa$
(1 - q)a	$q(1 - q)Aa$	$(1 - q)^2aa$

Như vậy, thông qua phân tích sự hình thành các định luật Mendel, nghiên cứu hiện tượng liên kết gen, liên kết giới tính, đa bội thể và các quy luật di truyền quần thể, chúng ta thấy bảng Punnett phản ánh chính xác các quy luật vận động của nhiễm sắc thể trong giảm phân và trong ngẫu phối sau đó. Nhiễm sắc thể mang gen, còn giảm phân tạo ra giao tử thực hiện sứ mệnh tiếp nối thế hệ. Giảm phân là nhân tố cơ bản quyết định các quy luật di truyền ở các mức độ khác nhau từ cơ thể đến quần thể.

Di truyền tế bào chất

Mục đích của phần này nhằm giới thiệu sự khác biệt giữa hai cơ chế di truyền: Di truyền trong nhân và di truyền ngoài nhân. Cho đến nay chúng ta mới chỉ xem xét sự di truyền của các tính trạng do các gen trong nhân kiểm soát, tức các gen nằm trên nhiễm sắc thể. Cách di truyền của các tính trạng đó có thể tiên đoán được dựa vào cơ chế phân ly và sự tổ hợp lại các nhiễm sắc thể trong phân bào giảm phân và giao phối ngẫu nhiên (ngẫu phối). Nhưng trong sinh giới còn có những tính

trạng khác không tuân theo các quy luật di truyền nói trên. Đó là các tính trạng chịu sự kiểm soát của các gen nằm ngoài nhân tế bào, ngoài nhiễm sắc thể. Ở các sinh vật nhân sơ như vi khuẩn các gen này nằm ở các cấu trúc như episom, plasmid. Ở sinh vật nhân chuẩn như con người, động vật, thực vật bậc cao, đó là các cơ quan tử của tế bào như ty thể, lục lạp thể.

Khi các gen nằm trong các cấu trúc trên, tức nằm ngoài nhiễm sắc thể, nằm trong tế bào chất, thì sự di truyền của chúng không còn chịu sự chi phối của quy luật nguyên phân và giảm phân nữa. Đó là sự di truyền **theo dòng mẹ**, có thể phát hiện bằng phép **lai thuận-nghịch**.

Gọi là di truyền theo dòng mẹ vì tính trạng do gen xác định chỉ truyền từ mẹ sang con, không phải từ bố, vì gen nằm trong tế bào chất của giao tử cái, giao tử đực gần như không có tế bào chất, tức không có chỗ cho gen trú ngụ.

Sự di truyền màu sắc hoa của cây hoa loa kèn là một ví dụ về di truyền qua tế bào chất. Phép lai thuận nghịch hai loại cây (hoa xanh và vàng) cho thấy kiểu di truyền này (*hình 26*).

Trong phép lai đầu cá thể cái có hoa xanh, cá thể đực hoa vàng; trong phép lai sau thì ngược lại, cá thể cái có hoa vàng, cá thể đực hoa xanh. Hai phép lai như thế gọi là **lai thuận - nghịch**. Nếu gen nằm trong nhân thì, như đã biết, các cây lai nhận được phải có kiểu hình giống nhau. Ở đây ngược lại, kết quả lai thu được khác nhau. Lai thuận cho hoa xanh, lai nghịch cho hoa vàng. Như vậy, gen xác định màu hoa ở đây nằm trong tế bào chất, ngoài nhân.



Hình 26. Lai thuận nghịch

Một trong những thí dụ điển hình về sự di truyền ngoài nhiễm sắc thể là tính bất thụ đực bào chất đã phát hiện thấy ở nhiều thực vật như

ngô, hành, củ cải, đậu v.v... Nhưng được nghiên cứu kĩ nhất là ở ngô. Ngô là cây cùng gốc, các hoa cái tập chung trong bắp, các hoa đực thì ở trên bông. Ở một số giống ngô người ta phát hiện thấy có những cây mang bao phấn hoàn toàn trống rỗng hoặc có những hạt phấn bất thụ kém phát triển. Tính trạng này được xác định bởi các nhân tố tế bào chất. Nếu thụ phấn cho các cây bị bất thụ đực bằng hạt phấn bình thường của các cây khác thì trong phần lớn trường hợp được các cây thế hệ sau có hạt phấn bất thụ. Khi lặp lại phép lai này trong hàng loạt thế hệ thì tính trạng bất thụ đực không bị mất đi mà di truyền theo dòng mẹ. Thậm chí cả khi tất cả 10 cặp nhiễm sắc thể của cây ngô có hạt phấn bất thụ, được thay thế bởi các nhiễm sắc thể bắt nguồn từ cây có hạt phấn bình thường (hữu thụ) thì tính bất thụ đực vẫn được duy trì. Đó là một bằng chứng rõ ràng chứng tỏ sự di truyền của tính trạng này được thực hiện thông qua tế bào chất. Tế bào chất gây nên tính bất thụ của hạt phấn được kí hiệu là cyt^S , còn tế bào chất của cây có hạt phấn hữu thụ bình thường thì kí hiệu là cyt^N .

Người ta cũng đã xác định được rằng các gen trong nhân cũng ảnh hưởng đến tác dụng của gen bất thụ tế bào chất. Tế bào chất cyt^S chỉ có thể tạo nên hạt phấn bất thụ khi trong kiểu gen của cây gen lặn $rfrf$ (không phục hồi) ở trạng thái đồng hợp tử $rfrf$. Còn nếu như gen này là alen trội Rf (phục hồi tính hữu thụ) thì các cây cyt^SRfRf và cyt^SRfrf có hạt phấn bình thường. Như vậy alen Rf là nhân tố phục hồi tính hữu thụ của hạt phấn. Từ đó có thể suy ra rằng các cây cyt^Nrfrf , cyt^NRf- và cyt^SRf có hạt phấn hữu thụ, chỉ những cây cyt^Srfrf mới có hạt phấn bất thụ hoàn toàn. Tất cả các phép lai lặp lại nhiều lần $\text{♀}cyt^Srfrf \times \text{♂}cyt^Nrfrf$ luôn cho thế hệ sau mang các hạt phấn bị bất thụ hoàn toàn. Chỉ có phép lai $cyt^Srfrf \times cyt^SRfRf$ (hoặc cyt^NRfRf) mới có thể cho thế hệ sau với tất cả các cây có hạt phấn bình thường mặc dù tế bào chất mang gen cyt^S (hình 29, chương 6). Cần lưu ý rằng gen Rf không làm biến đổi cấu trúc và tính đặc hiệu của gen tế bào chất cyt^S , nó chỉ ức chế sự biểu hiện tác dụng của gen bất thụ tế bào chất.

Với chương này, chúng tôi vừa trình bày xong những nguyên lý lý thuyết cơ bản của di truyền học. Mặc dù là cơ bản nhưng chương này có thể được sử dụng như giáo khoa tóm tắt về Di truyền học phổ thông.

Chương chứa đựng đầy đủ các khái niệm mà học sinh phổ thông cần học, cũng có thể gọi đó là môn *Di truyền học dành cho những người không phải chuyên môn di truyền*.

Theo chúng tôi một giáo trình di truyền học hiện đại nên gồm bốn phần: 1) Gen - cấu trúc, chức năng và quy luật vận động; 2) Di truyền nhiễm sắc thể; 3) Kiểm soát biểu hiện gen và 4) Thuật ngữ chuyên dụng. Dưới đây là dàn bài mẫu nên có cho một giáo trình di truyền học:

Phần một. GEN LÀ GÌ ?

Bài 1. Gen có thành phần là ADN hoặc ARN

Bài 2. Gen có thể tự sinh ra gen

Bài 3. Ngôn ngữ di truyền đơn giản nhưng chứa đầy thông tin

Bài 4. Gen bị biến đổi trở thành đột biến

Bài 5. Con đường từ gen đến tính trạng

Bài 6. Sửa đổi và chuyển gen

Phần hai. DI TRUYỀN NHIỄM SẮC THỂ

Bài 7. Nguyên phân sao chép nguyên bản thông tin di truyền

Bài 8. Giảm phân tạo ra các tổ hợp nhiễm sắc thể mới

Bài 9. Các định luật Mendel

Bài 10. Gen - tế bào - hệ gen

Bài 11. Liên kết gen - Khi các gen nằm trên cùng một nhiễm sắc thể

Bài 12. Đa bội thể - Khi số lượng nhiễm sắc thể bất thường

Bài 13. Cân bằng di truyền của quần thể - Khi tỷ lệ các nhóm cá thể khác nhau được duy trì ổn định qua các thế hệ

Bài 14. Di truyền ngoài nhiễm sắc thể - Khi các gen nằm ngoài nhân

Bài 15. Các sinh vật khác nhau có nhiều gen chung

Bài 16. Kiểu gen + môi trường = kiểu hình

Phần ba. KIỂM SOÁT BIỂU HIỆN CỦA GEN

Bài 17. Gen có thể bật và tắt

Bài 18. Ngoại di truyền (epigenetics) - Một cách kiểm soát biểu hiện gen

Phần bốn. THUẬT NGỮ CHUYÊN DỤNG

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

Phương pháp luận mới nêu trên về dạy và học môn Di truyền học đã được tác giả cuốn sách này áp dụng vào một giáo trình thu gọn, được soạn thảo và công bố trực tuyến theo yêu cầu một dự án của Liên minh châu Âu (EU), như một tài liệu chuyên dụng cho các luật gia và triết học gia chuyên soạn thảo các văn bản luật quốc tế liên quan đến công nghệ sinh học hiện đại như Nghị định thư về sinh vật biến đổi gen (GMO), những khía cạnh đạo đức của hỗ trợ sinh sản (IVF)... Có thể đọc giáo trình này theo đường dẫn:

<https://vi.scribd.com/document/109724971/Background-of-Genetics>

Hoặc xem bản dịch tiếng Việt tại:

http://phantichadn.vn/profiles/phantichadnvn/uploads/attach/1474425548_nguyenlyditruyenhochiendai.pdf

Như vậy, với việc sắp xếp lại nội dung môn học theo cách hoàn toàn mới, khối lượng dạy và học cũng như khối lượng tài liệu giảng dạy (sách giáo khoa) môn di truyền sẽ giảm đi 3 - 4 lần. Tính chủ động của học sinh sẽ thay đổi hẳn vì các em phải tự suy ra hoặc giải thích các khái niệm hệ quả từ các khái niệm nguyên nhân. Điều quan trọng hơn là các thầy cô không cần phải đào tạo lại vì chỉ thay đổi cách cấu trúc môn học, không sửa đổi nội dung môn học.

Chúng tôi cho rằng với sự phát triển rất nhanh của khoa học nói chung trong nửa thế kỷ qua, nhiều môn học khác cũng có chung đặc điểm như môn di truyền học, và chúng cũng đòi hỏi phải có phương pháp luận mới trong đào tạo, cách tiếp cận, tương tự như môn di truyền học. Nếu tất cả hoặc phần lớn các môn học đều có thể tiến hành cải cách về chất như vậy thì khi ghép các môn đó vào “cái khung” chương trình tổng thể, như hiện nay hoặc sửa đổi đôi chút, sẽ tạo nên công cuộc cải cách giáo dục toàn diện và triệt để với tính khả thi cao như mong muốn. Tránh được rất nhiều các băn khoăn lo lắng từ cộng đồng.

Khối lượng giảng dạy, sách giáo khoa của môn học sẽ giảm nhiều lần. Tính chủ động của học sinh thay đổi hẳn vì các em phải tự suy ra các khái niệm hệ quả (chiếm khoảng 80%) từ các khái niệm nguyên

nhân (khoảng 20%). Điều quan trọng hơn là các thầy cô không cần phải đào tạo lại vì chỉ thay đổi cách cấu trúc môn học, không sửa đổi nội dung môn học.

3. ĐÀO TẠO DI TRUYỀN HỌC Ở CỘNG HÒA LIÊN BANG NGA

Chúng tôi chọn Liên bang Nga làm nước để cùng tham khảo về đào tạo di truyền học vì hai lý do. Một là, Nga là nước tiên tiến về khoa học công nghệ nói chung và về di truyền học nói riêng. Chúng ta có thể học tập, tiếp thu được nhiều kinh nghiệm. Hai là, Nga có nhu cầu hiện đại hóa khoa học công nghệ như nước ta. Cần tiếp thu thành tựu thế giới trong đó có cả thuật ngữ chuyên môn. Vì vậy, có nhiều vấn đề di truyền học tương tự như nước ta.

Nền giáo dục nói chung của Liên bang Nga dựa trên triết lý: Sứ mệnh văn hóa của các trường đại học là kết nối khoa học với đào tạo trong sự nghiệp chuẩn bị cho các thế hệ trẻ. Sứ mệnh này cò xát với sự cần thiết phải cân bằng giữa khoa học tự nhiên và khoa học xã hội để đào tạo mỗi con người trở thành trí thức.

Hệ thống các môn học do bộ môn di truyền học và công nghệ sinh học St. Petersburg - đơn vị đầu ngành về di truyền học toàn Liên bang - đề xuất trên cơ sở trung tâm đào tạo khoa học “Di truyền học” liên kết lực lượng các nhà khoa học và các thầy cô giáo của đại học tổng hợp và ba viện nghiên cứu thuộc viện hàn lâm Liên bang Nga. Hệ thống đào tạo di truyền học hai bậc có tính đến hai xu hướng phân cực trong phát triển sinh học (di truyền học) hiện đại: 1) ngày càng sâu hơn vào các cơ chế phân tử của các quá trình sinh học và 2) ngày càng rộng hơn về các hiện tượng sinh học từ mức độ tế bào đến mức độ hệ sinh thái, gắn kết bởi thuyết tổng hợp di truyền - sinh thái mới trong tiến hóa luận.

a. GIÁO DỤC ĐẠI HỌC VÀ ĐÀO TẠO CHUYÊN GIA

Sứ mệnh văn hóa của các trường đại học như điểm kết nối khoa học và giáo dục để đào tạo các thế hệ mới là biểu tượng cho khái niệm được đề xuất liên quan đến địa điểm thành lập trường đại học châu Âu

đầu tiên năm 1088. Sứ mệnh này của các trường đại học vẫn không thay đổi bất chấp sự đa dạng của các mô hình tổ chức các trường trên toàn thế giới. Tuy nhiên, nguy cơ chuyên hóa hẹp của người học trong các trường đại học vẫn rất rõ ràng, nó tất yếu sẽ dẫn đến sức ép phân nhỏ các khoa, các bộ môn, các chuyên môn... cần thiết cho hoạt động nghề nghiệp của các giáo viên, nghiên cứu viên và đào tạo sinh viên. Cho nên cần thường xuyên tìm kiếm sự cân bằng giữa phân ngành và giảng dạy khi đào tạo mỗi thế hệ sinh viên mới.

Biểu tượng của sự tổng hợp mong muốn đó, nhưng không phải bao giờ cũng đạt được, là khẩu hiệu “*Biết làm, nắm bài và hiểu bài*” mà các thầy cô giáo luôn cố gắng theo đuổi trong việc tổ chức quá trình học tập khi đào tạo các chuyên gia di truyền học.

Khó khăn cơ bản là do khoảng cách giữa tri thức tự nhiên và tri thức xã hội ngày một gia tăng vì tri thức tự nhiên tăng quá nhanh, trong khi tri thức xã hội lại tăng rất chậm. Mà việc tiếp thu tri thức xã hội lại gắn các thầy cô giáo với nền văn hóa, vì vậy, văn hóa là phần không thể tách rời với đào tạo đại học.

Bởi vì có ý nghĩa to lớn là tỷ lệ (về thời gian và tư duy) giữa các khóa học thực hành (*biết làm*) và các khóa bài giảng (*nắm bài*) và cuối cùng, các seminar, các báo cáo chuyên đề giúp hiểu được tài liệu (*hiểu bài*).

Liên bang Nga cũng gặp những vấn đề tương tự như Việt Nam trong đào tạo các thầy cô giáo về di truyền học. Chẳng hạn, hệ thống thi cử gây thất vọng các nhà giáo dục học. Các đề thi, kiểm tra mang tính đánh đố với đáp án có sẵn, chỉ cần học thuộc lòng, không cần tư duy logic. Học sinh ngày càng ngại suy nghĩ. Rất cần đấu tranh chống lại khuynh hướng này. Học sinh cần chuẩn bị dàn bài trả lời cho mỗi câu hỏi thi.

Vấn đề tiếp theo là ngôn ngữ, bao gồm tiếng Anh và tiếng Nga trong di truyền học. Tất nhiên, tiếng Anh cần thiết để có thể đọc thạo các tài liệu khoa học và trao đổi với chuyên gia. Tuy nhiên, dịch thuật Anh - Nga có một số vấn đề. Các tác giả nêu ra nhiều sai sót, đặc biệt

việc sử dụng thuật ngữ chuyên ngành. Để khắc phục sinh viên được khuyến cáo cần giỏi tiếng Nga và nắm vững chuyên môn của mình! Các chuyên gia cũng cho rằng nhiệm vụ cực kỳ quan trọng của sự nghiệp đào tạo khoa học tự nhiên là dạy sinh viên cách nhận biết *tính logic* và mối *quan hệ giữa khái niệm nguyên nhân và khái niệm hệ quả*. Rất giống với chúng ta ở Việt Nam.

b. Ý NGHĨA CỦA DI TRUYỀN HỌC

Ý nghĩa cơ bản trong đào tạo di truyền học, cũng là trong đào tạo sinh học nói chung là vị trí của di truyền học trong hệ thống các khoa học sinh học. Trước hết, đó là phương pháp luận phân tích di truyền như cách tiếp cận số lượng đối với việc nghiên cứu các đặc tính phổ quát của các đối tượng sống - di truyền và biến dị. Học thuyết Mendel và học thuyết Morgan đã đưa di truyền học vào gia đình các khoa học chính xác.

Điều cần lưu ý là bằng các phương pháp thuần túy sinh học - phân tích các kết quả lai và phân ly sau đó Mendel đã phát hiện ra tính gián đoạn phân tử ở dạng các gen tách biệt. Ngày nay, với những thí nghiệm tương tự có thể và cần đi xa hơn nữa vào các cơ chế phân tử. Trong chương trình của bộ môn di truyền học và công nghệ sinh học, Đại học Tổng hợp St. Petersburg đã bố trí cho sinh viên làm quen sớm với môn di truyền học. Cụ thể là trong thực tập hè sau năm thứ nhất và sau năm thứ hai sinh viên được nghe giảng “Nhập môn sinh học” mà ở đó phần di truyền được giới thiệu bởi các thầy cô bộ môn. Điều này giúp sinh viên có cơ sở để lựa chọn chuyên ngành vào học kỳ hai năm thứ ba. Bộ môn cũng chào mừng sinh viên đến học, tham quan trước khi phân ngành chính thức dưới hình thức những ngày “mở cửa” được tổ chức hằng năm cho các sinh viên năm đầu. Cũng với mục đích này, bộ môn tham gia chương trình “Khoa học cho trường phổ thông” do Trung tâm Khoa học St. Petersburg thuộc viện hàn lâm thực hiện. Cán bộ của bộ môn thường xuyên giảng bài cho các thầy cô giáo và học sinh phổ thông về các vấn đề cấp bách của di truyền học. Các bài giảng này sau đó được công bố vào tuyển tập hằng năm “Khoa học cho trường phổ thông”.

C. SỰ THỐNG NHẤT GIỮA KHOA HỌC VÀ GIÁO DỤC

Một đặc trưng cần thiết trong giáo dục đại học và di truyền học là sự thống nhất giữa công tác nghiên cứu và quá trình giảng dạy. Trong khi hoàn thành các công việc chuyên môn, sinh viên trực tiếp nhập vào nhóm các hoạt động nghiên cứu trong phòng thí nghiệm, hoàn thành các khâu của một vấn đề chung nào đó, được bộ môn xác định theo truyền thống, đã hình thành từ những năm 1960, như một trường phái khoa học, phát triển liên tục cho đến nay. Nó như kim chỉ nam trên biển của môn khoa học đang phát triển như vũ bão.

Ngày nay vấn đề chung do bộ môn hoàn thiện là “Các cơ chế tích hợp các quá trình di truyền”. Sự tồn tại vấn đề chung như thế không giới hạn các nghiên cứu tìm kiếm mà ngược lại nó tạo trọng tâm cho các nhiệm vụ cấp bách xuất hiện từ trường phái truyền thống.

Từ năm 1996 bộ môn đã chuyển sang hệ thống đào tạo hai bậc, tách các môn học chính cho đào tạo di truyền ban đầu (*bảng 14*). Ngoài ra, hàng loạt môn học được đưa vào danh sách đào tạo sinh học chung dành cho các cử nhân tương lai.

Bảng 14. Các môn học hai bậc của bộ môn di truyền học và công nghệ sinh học

N ^o	Môn học	Học kỳ	Số giờ
1	Phân tích di truyền	6	82
2	Di truyền học nhân sơ	6	20
3	Anh văn chuyên ngành	6, 7	116
4	Di truyền quần thể và bảo vệ quỹ gen	7	24
5	Di truyền học nhân chuẩn	7	84
6	Di truyền học người	7	24
7	Di truyền tế bào học	7	34
8	Phương pháp toán trong di truyền học	8	40
9	Cơ sở dữ liệu sinh học phân tử	8	30
10	Thực hành phương pháp di truyền cơ bản	8	90

Các môn học do bộ môn di truyền và công nghệ sinh học thực hiện cho Khoa Sinh học, Đại học Tổng hợp St. Petersburg là:

- Nhập môn sinh học (năm thứ 1)

- Di truyền đại cương (năm thứ 2)
- Thực tập hè về di truyền học (năm thứ 2), từ 2016 Thực tập hè về biến dị (năm thứ 1)
- Cộng sinh và thuyết cộng sinh (năm thứ 3)
- Sinh học phân tử (năm thứ 4)
- Kỹ thuật di truyền và công nghệ sinh học (năm thứ 4)
- Hệ gen học và phân loại gen (năm thứ 4)

Đồng thời bộ môn soạn thảo các chương trình chính quy cơ bản và phương hướng nghiên cứu trong khuôn khổ vấn đề chung (trường phái khoa học) có thay đổi nhỏ qua từng năm:

1. Cấu trúc và chức năng của vật chất di truyền.
2. Di truyền sinh thái.
3. Di truyền học người.
4. Di truyền phát triển.
5. Di truyền phân tử và công nghệ sinh học thực vật.

Sự phân ngành (theo môn học) trong các chương trình thạc sĩ này được phối hợp với các môn học liên kết nhằm chống lại sự phân ngành hẹp (*bảng 15*, các môn đánh dấu sao). Bên cạnh các chương trình thạc sĩ bộ môn duy trì ba phân ngành truyền thống đối với sinh viên các lớp dưới (cử nhân) và thạc sĩ: di truyền động vật, di truyền thực vật, di truyền vi sinh vật. Sự phân ngành không liên quan đến chương trình đào tạo cơ bản. Nó quan trọng trong kế hoạch hoạt động nghiên cứu khoa học của sinh viên: thảo luận các công trình tốt nghiệp chuyên ngành, báo cáo công việc đã hoàn thành v.v... Bộ môn di truyền và công nghệ sinh học là nền tảng để tổ chức trung tâm đào tạo - khoa học. Bộ môn cũng đóng vai trò trung tâm trong mạng lưới khoa học - đào tạo di truyền học với các viện nghiên cứu thuộc viện hàn lâm khoa học khu vực phía đông nước Nga.

Sự liên kết và phân ngành phù hợp đã mở rộng khả năng đào tạo sinh viên trong lĩnh vực khoa học nông nghiệp, di truyền y học và di

truyền người. Một mặt, trường đại học tiếp nhận thêm khả năng mới cho hoạt động của sinh viên và nghiên cứu sinh trên địa bàn mới, mặt khác, các cơ quan trong các viện nhận được khả năng đào tạo cán bộ cho mình.

d. THẬT SỰ ĐÀO TẠO DI TRUYỀN HỌC

Thật sự đào tạo di truyền học bắt đầu từ thực tập hè về di truyền năm đầu tiên và khi học môn “Di truyền học đại cương” học kỳ 1 năm thứ 2, và bước phát triển đầu tiên tại bộ môn trong môn học “Phân tích di truyền” kèm theo việc giải các bài tập thực hành trên ruồi giấm. Ý nghĩa của khóa học này là nắm được môn học và logic phân tích di truyền.

Bảng 15. Các môn học chính của bộ môn di truyền học và công nghệ sinh học

N ^o	Môn học	Học kỳ	Số giờ
1	*Gen và hệ gen (seminar)	1	52
2	*Sao chép, sửa chữa và phát sinh đột biến	1	24
3	*Kiểm soát di truyền chu trình tế bào	1	34
4	*Di truyền ung thư và con đường tải nạp tín hiệu	1	18
5	Cơ sở di truyền học (cho sinh viên không phải sinh học)	1	24
6	Chết tế bào (apoptosis) - Chết tế bào theo chương trình	1	26
7	Di truyền học các cơ quan tử	1	18
8	Di truyền y học	1	24
9	Hệ gen thực vật	1	34
10	Thực hành kỹ thuật gen và tế bào thực vật	1	34
11	*Di truyền phát triển thực vật	2	26
12	*Những vấn đề cấp bách của di truyền học (seminar)	2	26
13	*Di truyền phát triển động vật	2	26
14	*Phiên mã và thể giới ARN	2	26
15	Di truyền thần kinh và di truyền tập tính	2	16
16	Hệ thống tín hiệu thực vật	2	26
17	Cơ sở phân tử của tương tác vi khuẩn - thực vật	2	26
18	*Di truyền học sinh thái	3	16
19	*Đại hệ gen học (Megagenomics)	3	16
20	*Dịch mã và số phận sau dịch mã của protein	3	26
21	Cơ chế phân tử các quá trình tế bào (seminar)	3	42

N ^o	Môn học	Học kỳ	Số giờ
22	Các phương pháp sinh học phân tử (thực hành)	3	52
23	Di truyền học từng phần và bộ sưu tập di truyền	3	16
24	Prion và amiloid	3	18
25	Tiến hóa luận con người/ Tiến hoá người	3	34
26	Di truyền tế bào và di truyền phát triển phôi người	3	34
27	Các phương pháp tế bào-phân tử (thực hành)	3	40
28	Di truyền học từng phần và bộ sưu tập di truyền	3	16
29	Phân tích tài liệu chuyên môn (seminar)	3	34
30	Các vấn đề cấp bách của công nghệ sinh học phân tử thực vật	3	26
31	Phân tích hóa sinh thực vật (thực hành)	3	50
32	Cơ chế di truyền phân tử của thích nghi	3	34
33	Độc tố học di truyền học	3	34
34	Các khía cạnh ứng dụng của di truyền học sinh thái	3	12
35	Các phương pháp xét nghiệm độc tố theo gen (thực hành)	3	34
36	** Những vấn đề của sinh học hiện đại	4	-
37	* Cơ sở phân tử của tiến hóa	4	24
38	* Thiết kế nghiên cứu di truyền học	4	24
39	* Các cơ chế thường biến (kèm thuyết biến dị đại cương)	4	16
40	Các phần tử di động của hệ gen	4	12
41	Di truyền học lão hóa và tuổi thọ	4	18
42	Di truyền học miễn dịch	4	16
	* Các khóa học bắt buộc đối với sinh viên di truyền học. ** Bài giảng và seminar về các vấn đề cấp bách của di truyền học hiện đại.		

Chiến lược đào tạo di truyền học dựa trên xu hướng phát triển của khoa học này:

1. Ngày càng đi sâu vào các cơ chế của hệ thống sinh học diễn ra ở mức phân tử.
2. Ngày càng mở rộng học sinh học từ mức tế bào đến mức quần thể và sinh thái học.

Dựa trên hai xu hướng này hai hệ thống các môn học được hoàn thiện:

1. Hướng di truyền phân tử.

2. Hướng phản ánh các hiện tượng sinh học ở các mức tế bào, mô, cơ thể, quần thể và đặc biệt là mức di truyền sinh thái.

Hai xu hướng tồn tại song song trong hệ thống đào tạo. Xem *bảng 15* có thể thấy các môn học thuộc về hai hướng này. Một khiếm khuyết lớn trong hệ thống là việc giảng dạy *di truyền học sinh thái*, vừa thiếu sách giáo khoa, vừa thiếu nội dung. Để bù lại, các cán bộ giảng dạy của bộ môn thường xuyên tiến hành các khóa học toàn Nga cho các chuyên gia trẻ về di truyền học sinh thái. Các khóa học bổ ích cả cho các thầy cô giáo, cả cho các sinh viên. Một số bài giảng được công bố trên tạp chí “Di truyền học sinh thái” từ năm 2003. Các xu hướng phát triển sinh học nói trên kết nối với học thuyết tiến hóa tổng hợp mới. Vấn đề ở đây là các sự kiện cơ bản trong các hệ sinh thái đang tiến hóa còn rất rời rạc cả ở mức độ quần thể lẫn mức độ nhiều quần thể khác loài tương tác với nhau trong các hệ sinh thái.

Một vấn đề nữa là cần nâng cấp các bài thực hành cho sinh viên, mà cho đến nay được đánh giá tốt (xem *bảng 15*), nhưng rõ ràng còn khá hạn chế, cần nâng cấp tiếp. Việc này không dễ giải quyết vì cần nguồn kinh phí lớn để đào tạo cán bộ và nâng cấp cơ sở vật chất.

Một vấn đề phức tạp nữa là theo luật hiện hành sinh viên có quyền tự lựa chọn các khóa học cho mình. Cần lưu ý là sinh viên đến bộ môn di truyền và công nghệ sinh học từ nhiều nguồn khác nhau, được chuẩn bị khác nhau về kiến thức cơ bản, cả khoa học kỹ thuật và khoa học xã hội. Để khắc phục sự so le về tri thức này và hướng sinh viên đến chuyên môn di truyền học, bộ môn đã soạn thảo môn “Cơ sở di truyền học”, làm rõ sự cần thiết phải lựa chọn các môn học phù hợp với hệ thống đào tạo di truyền học của nhà trường, nhưng sinh viên thường ưa thích phân ngành hẹp hơn. Mặc dù vậy, phức hợp các môn học được đề xuất hiện nay đã cung cấp cho những sinh viên quan tâm môn học sự đào tạo di truyền đầy đủ giá trị và được thiết kế tốt.

Chương 6

DI TRUYỀN HỌC - CÔNG CỤ SẢN XUẤT TRỰC TIẾP

Ở Việt Nam, có lẽ cả các nước khác, những ứng dụng trực tiếp của di truyền học đối với thực tiễn sản xuất, được người nông dân áp dụng trước khi biết đến di truyền học. Chẳng hạn, trồng khoai lang bằng những đoạn cắt ra từ dây khoai dài khoảng 20 cm, trồng sắn bằng hom - những đoạn thân cây sắn cũng dài khoảng gang tay, trồng cây ăn quả như cam, quýt, chanh, bưởi... bằng cách chiết cành. Trồng cây nào, được cây nấy. Trồng khoai được khoai, trồng bưởi được bưởi. Trồng giống nào được giống nấy (ngọt, chua, năng suất cao, cây thấp v.v...). Đó chính là áp dụng cơ chế sao chép nguyên bản thông tin di truyền của nguyên phân. Vì gần như tất cả các bộ phận (đoạn dây khoai, hom sắn, cành cây...) của một cơ thể (cây khoai, cây sắn, cây cam...) đều là sản phẩm của nguyên phân, nên chúng có cấu trúc di truyền giống hệt nhau, như các bản photocopy từ cùng một bản gốc.

Hiện nay người nông dân cũng sử dụng đại trà công nghệ nuôi cấy mô - tế bào để nhân giống cây, giống hoa. Chỉ từ một mẫu lá có thể cắt tách ra hàng trăm hàng nghìn mô hoặc tế bào, mỗi mô, mỗi tế bào trồng nên một cây. Đây cũng là ứng dụng nguyên phân. Vì tất cả các mô, các tế bào của một cơ thể đều là sản phẩm của nguyên phân. Giảm phân cũng có những ứng dụng đa dạng và rất phổ biến sẽ trình bày ở phần sau.

Ngày nay, sau 60 - 70 năm phát triển nhanh, khối lượng kiến thức di truyền học đã trở thành khổng lồ, các quy luật đã hình thành rõ ràng, tính hệ thống đã định hình, di truyền học đã trở thành môn khoa học

chính xác thì các ứng dụng thực tế ngày càng trực tiếp và nhiều lên bội phần. Tuy nhiên trong khuôn khổ cuốn sách này, chúng tôi không thể đi vào từng chi tiết, từng trường hợp cụ thể, mà dừng lại ở việc trình bày những nguyên lý ứng dụng của mỗi phân lý thuyết và nêu một vài thí dụ điển hình. Như đã trình bày ở các phần trên, nguyên lý lý thuyết của di truyền học gồm hai phần: 1) Khai thác chức năng và hoạt động của gen; 2) Hiểu và sử dụng Di truyền nhiễm sắc thể.

A. GEN - NGUỒN TÀI NGUYÊN VÔ TẬN

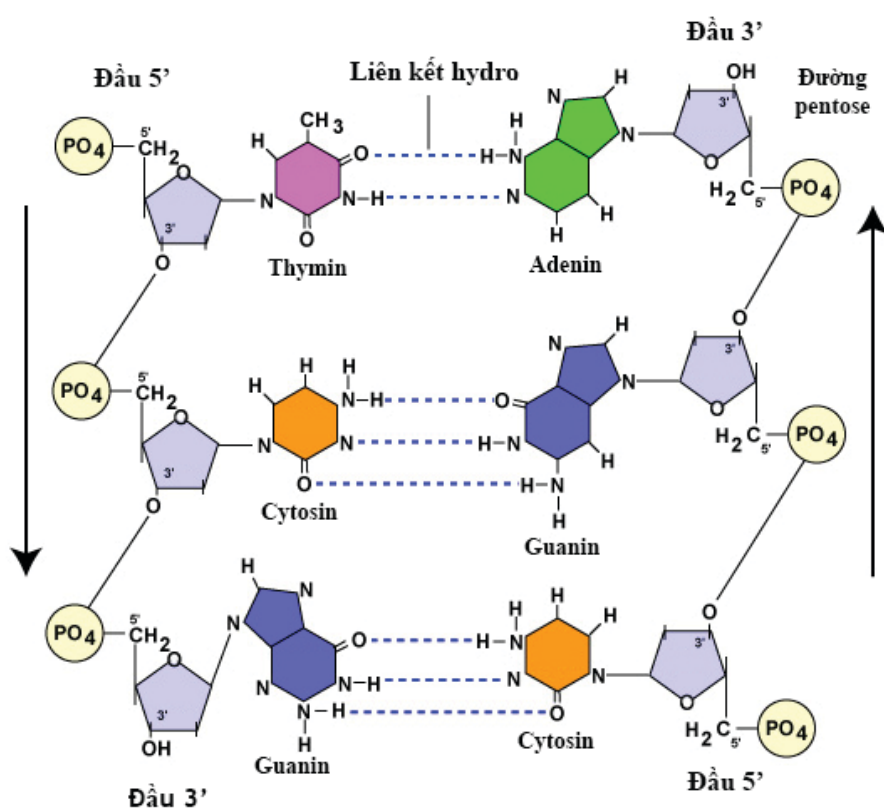
Mỗi loài có một hệ gen bao gồm hàng vạn gen, hàng tỷ nucleotid trong mỗi tế bào. Bảng 3, chương 2 chỉ ra một số thí dụ. Sinh giới có hàng triệu loài và cùng sử dụng chung một ngôn ngữ di truyền cơ bản. Bức tranh muôn màu đó ít nhất cho thấy hai điều: 1) Nguồn gen của thế giới sinh vật phong phú đến nhường nào; 2) Con người có thể phát triển một hệ thống phương pháp hữu hiệu để khai thác nguồn tài nguyên quý giá này phục vụ cho các lợi ích của mình trên nền tảng sinh giới cùng dùng chung một ngôn ngữ di truyền. Trên thực tế hệ thống kỹ thuật đó đã hiện diện và ngày càng hoàn thiện rất nhanh chóng.

Vấn đề còn lại là sự hiểu biết của con người về nguồn tài nguyên này và các phương pháp khai thác hữu hiệu đến đâu. Tri thức ngày nay về di truyền học đã trải qua giai đoạn “vỡ hoang”, chuyển sang thời kỳ “tăng tốc” từ cách đây hơn nửa thế kỷ, và hiện nay đang ở giai đoạn “siêu tốc”. Thế hệ chúng ta đã và đang chứng kiến những thành tựu tuyệt vời của việc khai thác nguồn tài nguyên hết sức quý giá, nhưng lại gần như vô giá này, với cả nghĩa đen và nghĩa bóng! Với chúng ta, một quốc gia “đi sau” vấn đề hiện nay là cần nắm được các nguyên lý cơ bản của môn khoa học. Mục tiêu của cuốn sách các bạn đang đọc chính là nhằm cung cấp những nguyên lý cao siêu này ở dạng đơn giản và hệ thống. Chỉ cần tìm hiểu ba vấn đề của gen: cấu trúc, chức năng và quy luật vật động.

I. XOAY QUANH NUCLEOTID - ĐƠN VỊ CỦA GEN

Nucleotid là đơn vị cơ sở của ADN. Tương tự như một tòa nhà xây bằng gạch thì mỗi viên gạch là đơn vị cơ sở của tòa nhà. Cấu trúc của

ADN, cũng là của gen, phụ thuộc vị trí của các nucleotid. Cấu trúc này quyết định chức năng của gen. Chức năng có thể trọn vẹn, tốt, trung bình hay bị khiếm khuyết như đột biến. Quá trình đột biến và quá trình phục hồi (hồi biến) tùy thuộc sự sắp xếp các nucleotid. Toàn bộ các kỹ thuật/công nghệ thao tác gen/ADN là nhằm sắp xếp các nucleotid theo trật tự thiết kế trước do thiên nhiên hoặc do nhà nghiên cứu hoặc cả hai. Ngày nay, cả một hệ thống các công nghệ phong phú và hiệu quả phục vụ cho sự sắp xếp này.



Hình 27. Cấu trúc hóa học của ADN

Một chi tiết cần lưu ý khi đề cập đến *trình tự ADN*. Trong một số trường hợp người ta gọi đó là trình tự nucleotid. Trong các trường hợp khác lại gọi đó là trình tự các bazơ nitơ. Thật ra, hai khái niệm đó là một, bởi vì như ta đã biết, trong ba thành phần của các nucleotid thì đường

pentose và nhóm phosphat hoàn toàn giống nhau ở các nucleotid khác nhau. Riêng thành phần thứ ba - bazơ nitơ, là khác nhau giữa bốn loại nucleotid. Nói cách khác, bốn loại bazơ nitơ C, G, A, T cho ta bốn loại nucleotid cũng C, G, A, T.

Hình 27 là một đoạn ADN, minh họa sự sắp xếp các nucleotid trên mạch ADN. Ba nucleotid trên mạch bên phải của ADN tương ứng với ba bazơ nitơ là adenin (A), guanin (G) và cytosin (C). Trên mạch bên trái đối diện có ba bazơ nitơ là T, C và G phản ánh đúng quy luật cấu trúc ADN là các bazơ nitơ ở hai bên sợi (mạch) đối diện phải kết với nhau theo từng cặp A - T, G - C.

Như vậy, mỗi sợi đơn trong mạch kép ADN hình thành một trình tự các bazơ nitơ nhất định mà chúng ta vẫn gọi là **trình tự ADN**. Từ các phân trình bày trên chúng ta đã thấy rõ tầm quan trọng của trình tự này trong việc lưu trữ, vận động và sử dụng thông tin di truyền. Hơn một nửa thế kỷ qua, trong cơn bão phát triển bùng nổ, phần lớn thời gian của các nhà nghiên cứu được dành để nghiên cứu và khai thác trình tự này - trình tự của các nucleotid, tức trình tự các bazơ nitơ, trên ADN. Kiểm soát được trình tự này có nghĩa là kiểm soát được thông tin di truyền, tức làm chủ được phần quan trọng nhất của sự sống (chữa trị được bệnh tật, đặc biệt bệnh nan y, tạo ra các giống cây trồng, vật nuôi và vi sinh vật như mong muốn).

II. CÔNG NGHỆ SỬA ĐỔI GEN

Công nghệ sửa đổi gen còn gọi là kỹ thuật di truyền. Đó là một nhóm các kỹ thuật thao tác ở mức độ phân tử ADN, gồm hai loại chính: 1) Sửa đổi thông tin di truyền trên trình tự các bazơ nitơ của ADN và 2) Truyền thông tin đã sửa đổi từ một tế bào hoặc sinh vật sang một tế bào hoặc sinh vật khác.

1. SỬA ĐỔI THÔNG TIN DI TRUYỀN

Mặc dù có nhiều kỹ thuật phức tạp và đa dạng liên quan, nhưng nguyên lý cơ bản của thao tác di truyền lại khá đơn giản. Cơ sở lý thuyết

chung mà các công nghệ dựa vào là thông tin di truyền nằm trong ADN và được bố trí ở dạng các gen, là nguyên liệu nguồn có thể được thao tác theo nhiều cách khác nhau nhằm đạt tới những mục tiêu cụ thể.

Những phương pháp chủ yếu dùng hằng ngày tại các phòng thí nghiệm di truyền học là:

Tách chiết ADN. Bước đầu tiên cần thực hiện để có được ADN mong muốn phù hợp với mục tiêu thí nghiệm. Nguyên lý chung giống nhau, tuy có khác biệt nhỏ ở ba loại đối tượng khác nhau: động vật, thực vật và các tế bào riêng biệt như vi khuẩn, gọi chung là vi sinh vật.

Các phương pháp lai phân tử. Dựa trên tính chất bổ trợ giữa hai sợi ADN mạch kép hoặc giữa một sợi ADN và một sợi ARN, có thể có các phương pháp Southern blotting, Northern blotting và lai huỳnh quang tại chỗ - FISH. Các kỹ thuật lai cho phép tách biệt các gen mình quan tâm từ một hỗn hợp gồm nhiều đoạn ADN, ARN hoặc cả hai loại.

Sửa đổi ADN bằng enzym. Dựa vào đặc tính hoạt động đặc hiệu của các enzym lên ADN người ta có thể cắt ADN tại những điểm mong muốn (bằng enzym giới hạn), sau đó có thể nối các đoạn ADN lại với nhau bằng enzym ADN ligase, tạo nên đoạn ADN có thành phần và nguồn gốc khác nhau, gọi là **ADN tái tổ hợp**. Ngoài ra, còn nhiều loại enzym khác có đặc thù hoạt động khác trên ADN như phân hủy ADN từ một đầu nhất định, hay phân hủy từ giữa sợi ADN ra ngoài. Nói chung, ngày nay trong tay các nhà khoa học có những công cụ phong phú để tạo ra các đoạn ADN mang những chức năng cần thiết cho các nhu cầu đa dạng của con người.

2. TRUYỀN THÔNG TIN DI TRUYỀN

Gắn vào vector. Để chuyển ADN tái tổ hợp (còn gọi là ADN lai) được tạo ra bằng các phương pháp trên, thường cần gắn ADN đó vào các cấu trúc ADN mạch vòng nhỏ gọi là plasmid, cosmid hay một loại virut, tựa như đưa hàng lên xe để chuyển đi. Sau đó nhân số lượng các vector lên để sẵn sàng cho các thí nghiệm truyền gen đến cá thể vật chủ

thích hợp. Do vậy, kỹ thuật này thường gọi là tách dòng gen. Tách dòng gen được sử dụng trong nhận dạng gen đặc hiệu, lập bản đồ hệ gen, sản xuất các protein tái tổ hợp và tạo ra các sinh vật chuyển gen.

Năm 1973, lần đầu tiên việc chuyển gen khác loài được thực hiện bởi Stanley Cohen và Herbert Boyer (xem *hình 1, chương 1*). Vì mã di truyền là “ngôn ngữ” chung cho các loài, nên enzym polymerase của một sinh vật có thể dùng để phiên mã chính xác gen của một sinh vật khác. Vì vậy, về nguyên tắc, gen của một loài có thể thực hiện chức năng của nó khi tồn tại trong cơ thể của một loài khác. Chẳng hạn, những loài vi khuẩn khác nhau có thể nhận được các gen kháng chất kháng sinh của nhau bằng cách trao đổi các đoạn ADN nhỏ gọi là plasmid.

Vào đầu những năm 1970, các nhà nghiên cứu ở California đã dùng kiểu trao đổi này để chuyển một phân tử ADN tái tổ hợp giữa hai loài khác nhau. Vào đầu những năm 1980, các nhà di truyền phân tử đã chứng minh rằng công nghệ ADN chính là công cụ sản xuất trực tiếp bằng cách đưa một gen của người vào vi khuẩn *E. coli* để sản xuất insulin và hormon sinh trưởng ở quy mô công nghiệp.

Công nghệ ADN tái tổ hợp, hạt nhân của công nghệ sinh học hiện đại, đã giúp con người “nhìn” được vào bên trong cách thức hoạt động các thành phần của gen. Trên cơ sở đó, người ta ngày càng điều khiển được sự sống đến từng chi tiết cụ thể.

3. HAI CÔNG NGHỆ THÔNG DỤNG

Ngày nay, trong các phòng thí nghiệm di truyền học hiện đại không thể thiếu hai kỹ thuật cực kỳ hiệu quả này. Chúng thay thế được hầu hết các kỹ thuật sinh học phân tử công kênh phức tạp đã dùng từ trước. Đó là *kỹ thuật PCR* nhân ADN và công nghệ *Giải trình tự* ADN, được mô tả sau đây.

a. Phản ứng chuỗi trùng hợp (PCR)

PCR là kỹ thuật không thể thiếu trong các phòng thí nghiệm nghiên cứu ADN. Bản chất của phương pháp là cho phép nhân lên hàng triệu

lần đoạn ADN mình cần chỉ trong vòng hơn một giờ đồng hồ. Trên thực tế, đây là kỹ thuật “mò kim dưới đáy biển” cực kỳ hiệu quả. Kỹ thuật PCR cho phép tách từng đoạn gen mong muốn chỉ dài khoảng vài trăm nucleotid ra khỏi khối ADN khổng lồ bao gồm hàng tỷ nucleotid trong mỗi mẫu xét nghiệm. Nếu như trước đây, để tách một đoạn ADN như vậy, người ta cần những phòng thí nghiệm to lớn chiếm cả tòa nhà nhiều tầng và hàng chục người làm việc trong nhiều tháng, thì nay chỉ cần một cái máy bằng chiếc lò vi sóng nhỏ với một người điều khiển trong vài tiếng đồng hồ. TS. James Watson, người cùng Francis Crick tìm ra cấu trúc không gian chuỗi xoắn kép của ADN đã nhận xét: “Kỹ thuật PCR đã cách mạng hóa công nghệ sinh học”.

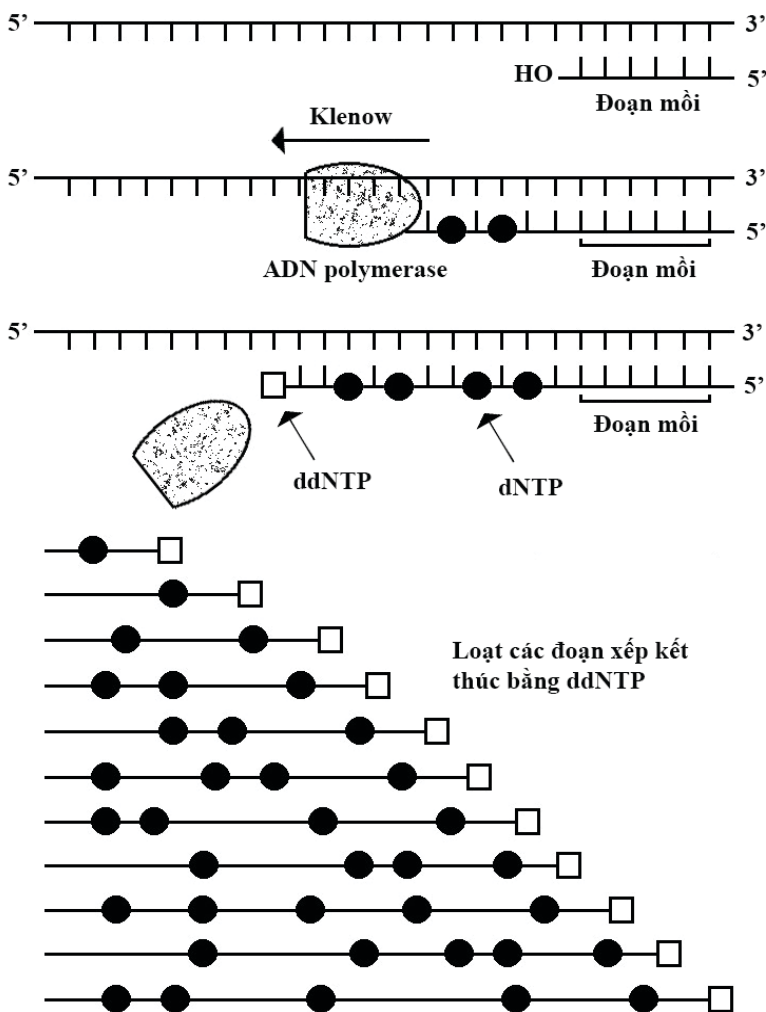
Trên thực tế, PCR được dùng như một công cụ chính xác và nhanh chóng để lựa chọn đoạn ADN cần thiết cho nhà nghiên cứu. Ngày nay PCR được sử dụng ở khắp nơi và mọi lúc, rất rẻ và tiện dụng trong y - dược học, nông, lâm, ngư nghiệp, khoa học hình sự, cổ sinh học, phân loại học v.v... Nói chung ở đâu có hoạt động liên quan sự sống, ở đó cần sử dụng PCR như một công cụ sản xuất trực tiếp hằng ngày.

b. Giải trình tự ADN (DNA sequencing)

Công nghệ cho phép giải trực tiếp trình tự các nucleotid trên ADN thay vì dùng các phương pháp truyền thống gián tiếp và kém hiệu quả như phân tích RFLP, nhiễm sắc thể di chuyển hay thậm chí tải nạp, tiếp hợp ở vi khuẩn. Ngày nay giải trình tự ADN đã đạt đến giai đoạn tự động hóa và được sử dụng phổ biến hằng ngày trong nhiều phòng thí nghiệm sinh học cho nhiều mục đích khác nhau. Có hai công nghệ giải trình tự được sử dụng phổ biến hiện nay là giải trình tự Sanger và giải trình tự thế hệ mới (Next Generation Sequencing - NGS).

Giải trình tự Sanger, còn gọi là phương pháp dideoxy, được Frederick Sanger hoàn thiện vào năm 1977. Nguyên tắc cơ bản của phương pháp dideoxy là dùng sợi đơn của ADN cần xác định trình tự làm khuôn để tổng hợp các đoạn gọi là Klenow bằng ADN polymerase. Các đoạn xếp này (hình 28) có chiều dài khác nhau một nucleotid. Những sản phẩm này có được là do trong quá trình tổng hợp các đoạn xếp,

enzym ADN polymerase xúc tác gắn các nucleotid vào mạch đơn ADN đang tổng hợp ở vị trí 3' có chứa nhóm -OH tự do, khi gặp nucleotid không có nhóm 3'-OH thì phản ứng tổng hợp dừng lại. Đặc trưng của phương pháp là sử dụng dideoxynucleotid (ddNTP) để làm ngừng phản ứng tổng hợp ADN một cách ngẫu nhiên. Công đoạn cuối cùng là đưa dung dịch chứa các đoạn xếp vào điện trường của máy điện di, thường là điện di mao quản, để "đọc" trình tự của ADN đã dùng làm khuôn cho phản ứng mô tả trên.



Hình 28. Phương pháp giải trình tự Sanger

Giải trình tự thế hệ mới (Next Generation Sequencing - NGS) được hoàn thiện cách đây hơn 10 năm. Ưu việt là có giá thành rất thấp và thời gian giải trình tự nhanh, được ứng dụng rộng rãi trong nhiều lĩnh vực, từ nghiên cứu cơ bản cho đến các chẩn đoán lâm sàng, hệ gen học trong nông nghiệp và khoa học hình sự... Kỹ thuật này không thuận tiện khi giải các đoạn ADN ngắn. Vì vậy, giải trình tự Sanger vẫn rất hữu dụng và phổ biến.

Viện Nghiên cứu Hệ gen người Quốc gia (NHGRI - Hoa Kỳ) đã khởi động chương trình đầu tư với mục tiêu làm giảm chi phí giải trình tự hệ gen người xuống 1.000 USD trong 10 năm. Đây là động lực thúc đẩy sự phát triển và thương mại hóa các công nghệ NGS. Các phương pháp giải trình tự này có 3 điểm cải tiến chính: 1) dựa vào thư viện NGS mà không cần nhân dòng các đoạn ADN; 2) hàng ngàn cho tới hàng triệu phản ứng giải trình tự được thực hiện cùng lúc; 3) kết quả giải trình tự được xác định trực tiếp không cần thông qua điện di. Hiện nay, Macrogen - Công ty chuyên giải trình tự của Hàn Quốc cho toàn thế giới đang chào giá 599 USD cho một hệ gen người. Như vậy, từ ba tỷ USD đầu tư cho Dự án giải hệ gen người năm 1990, chưa đầy 30 năm sau, năm 2019, giá giải một hệ gen người còn chưa đầy 600 USD. Giải trình tự ADN là một công cụ phục vụ thực tiễn cực kỳ hiệu quả!

III. ĐỘT BIẾN VÀ HỒI BIẾN

Đột biến và hồi biến là hai quá trình ngược nhau. Đột biến là biến đổi một gen từ bình thường sang trạng thái khác, thường gọi là trạng thái đột biến. Hồi biến là biến đổi từ đột biến trở về trạng thái bình thường ban đầu. Nhà nghiên cứu có thể sử dụng cả hai quá trình làm công cụ phục vụ những mục tiêu thực tiễn của mình. Chẳng hạn, trên bản đồ chuyển hóa gồm hàng nghìn phản ứng hóa học nối với nhau tạo thành mạng lưới chằng chịt. Ở một vị trí con đường chuyển hóa tách làm hai ngã, một ngã dẫn tới homoserin, ngã kia dẫn tới lysin. Người ta gây đột biến khuyết dưỡng homoserin (thiếu homoserin trong môi trường tế bào bị đột biến không sinh trưởng được) để chặn

con đường chuyển hóa dẫn tới homoserin, do vậy, đã tăng sản lượng lysin lên đáng kể. Cũng bằng cách gây đột biến người ta đã tăng sản lượng kháng sinh lên nhiều lần ở các nòi xạ khuẩn sử dụng trong công nghiệp vi sinh vật.

Hồi biến cũng đang được nghiên cứu để phục hồi những gen đột biến gây bệnh nan giải. Hầu hết các bệnh di truyền là do gen bị đột biến. Ngày nay có thể xét nghiệm để biết cơ chế đã gây ra đột biến. Như đã trình bày ở trên, cơ chế gây đột biến sẽ gợi mở cách tạo ra hồi biến, đưa gen bệnh trở lại hoạt động bình thường. Tùy trường hợp cụ thể có thể lựa chọn phương pháp và cách thực hiện thích hợp. Xin xem chi tiết trong phần *Hồi biến* trình bày ngay sau đây.

1. ĐỘT BIẾN

Hai cá thể thuộc cùng một loài có ADN rất giống nhau. Khoảng 1.000 nucleotid có 1 nucleotid khác nhau. Một đột biến có thể là một thay đổi trên ADN, dẫn đến hoặc không dẫn đến sự thay đổi trong protein mà gen đó quy định. Thay đổi không ảnh hưởng đến trình tự axit amin trong protein gọi là hiện tượng đa hình (polymorphism) - một phần của biến dị bình thường trong hệ gen người nói riêng và sinh vật nói chung. Protein bị biến đổi do đột biến có thể dẫn đến bệnh tật. Các đột biến này biểu hiện như thế nào phụ thuộc vào khả năng di truyền riêng biệt của từng cá thể và vào môi trường tương tác với môi trường, nội môi và ngoại môi.

2. HỒI BIẾN

Hồi biến là cơ chế phục hồi lại chức năng ban đầu vốn có của gen, trước khi xảy ra đột biến. Với bệnh tật, đặc biệt các bệnh nan y, cơ chế hồi biến nằm trong liệu pháp gen hiện đại của y học chính xác, còn gọi là y học cá thể, mà hiện nay đang được nghiên cứu rất tích cực. Hai công nghệ, đã đề cập ở các chương trên, đang được sử dụng ngày và đêm bởi hàng trăm phòng thí nghiệm và hàng vạn nhà nghiên cứu để

tạo ra các hồi biến này. Đó là cơ chế ngoại di truyền (epigenetics) và công nghệ chỉnh sửa gen CRISPR. Xem chi tiết về hai công nghệ này tại chương 2, phần II và V. Ở đây chỉ bổ sung thêm về ngoại di truyền như sau.

Methyl hóa thường song hành với khử methyl của ADN. Nếu như quá trình methyl hóa có thể phát sinh đột biến, thì khử methyl ADN có thể phục hồi trở lại trạng thái ban đầu (hồi biến). Bên cạnh methyl hóa còn có phosphoryl hóa, acetyl hóa cũng có hiệu ứng tương tự.

Những thay đổi ngoại di truyền khiến biểu hiện gen trở lại trạng thái bình thường ban đầu đang được nghiên cứu tích cực, hứa hẹn sẽ có ứng dụng cho thực tiễn chữa trị bệnh. Cho đến nay, các liệu pháp ngoại di truyền còn ít về số lượng nhưng một số trong đó đang được thử nghiệm lâm sàng hoặc đã được chấp nhận cho áp dụng điều trị những kiểu ung thư đặc thù.

Hiện nay một công nghệ đang được ưa thích và áp dụng rộng rãi là công nghệ chỉnh sửa gen CRISPR. Nó là công cụ tự vệ của vi khuẩn chống lại virut. Gồm hai thành phần là *ARN dẫn đường* (còn gọi là ARN môi) và enzym có tên là *Cas* chuyên cắt ADN tại những điểm do nhà nghiên cứu thiết kế. Nghĩa là có thể cắt ở bất cứ điểm nào trên ADN hệ gen. Đó là hai nhân tố khiến CRISPR trở thành kỹ thuật dễ làm, chính xác và rẻ tiền nên CRISPR rất được ưa dùng. Nhiều phòng thí nghiệm ở nước ta có đủ khả năng để áp dụng công nghệ này và hiện đang sử dụng.

Tất nhiên, ngoài hai công nghệ “thời thượng” nói trên, nhiều công nghệ khác trong kỹ thuật di truyền cũng được sử dụng để tạo ra hồi biến. Nói cách khác, đột biến được sinh ra bằng cách nào thì hồi biến cũng có thể diễn ra theo cách đó.

IV. CÔNG CỤ CAN THIỆP BIỂU HIỆN GEN

Bên cạnh các phương pháp sửa đổi chính cấu trúc của gen, có những công cụ can thiệp vào các khâu của quá trình biểu hiện của gen. Thông tin di truyền nằm trong gen chỉ biểu hiện ra ngoài tính trạng sau

khi thông qua con đường từ gen đến tính trạng. Con đường này là nội dung của thuyết trung tâm do Francis Crick đề xuất.

1. THUYẾT TRUNG TÂM CỦA DI TRUYỀN HỌC

Thuyết cho rằng thông tin di truyền được truyền từ trong nhân tế bào ra bên ngoài cơ thể, ra kiểu hình. Cụ thể là ADN→ARN→protein→tính trạng. Như vậy, con đường này trải qua bốn khâu:

- ADN tự nhân lên trên khuôn ADN, gọi là *sao chép ADN* hay *nhân bản ADN*;
- Tổng hợp ARN thông tin (mARN) trên khuôn ADN gọi là *phiên mã*;
- Tổng hợp protein trên khuôn mARN thông tin gọi là *dịch mã*;
- Phản ứng hóa học chuyển protein thành *tính trạng*.

Các phản ứng trên có chung một đặc điểm là diễn ra trên khuôn các polymer. Đặc điểm này gọi là “*nguyên lý dùng khuôn*”, được các nhà khoa học khái quát thành “thuyết dùng khuôn”. Các lý thuyết này đã được chứng minh bằng thực nghiệm và trở thành cơ sở khoa học cho các ứng dụng thực tế. Chúng đã trở thành các công cụ sản xuất. Có thể tóm tắt quá trình từ gen đến tính trạng như trên *hình 21, chương 2*.

2. NGUYÊN LÝ CAN THIỆP

Về nguyên tắc có thể sử dụng nhiều phương pháp của kỹ thuật di truyền để can thiệp vào bất cứ khâu nào trên con đường gen - tính trạng để đạt những mục tiêu thực tiễn của nông nghiệp, y học và các lĩnh vực liên quan sự sống.

Với khâu đầu tiên là *Sao chép* hay *Nhân bản ADN* có thể chỉnh sửa bằng nhiều phương pháp từ kinh điển đến hiện đại để đạt mục đích của mình. Từ thế kỷ trước đã có công trình gây đột biến gen đặc thù vị trí trên ADN bằng cách căn giờ xoắn của ADN đang sao chép để định vị đột biến. Tác nhân đột biến dùng ở đây chuyên tạo đột biến tại điểm giao nhau của chạc sao chép Y. Kết quả là đã tạo được đột biến tại vị trí mong muốn. Ngày nay, có nhiều phương pháp thao tác ADN tận dụng khâu sao chép ADN như một nhân tố tạo đột biến hoặc hồi biến.

Công trình đầu tiên can thiệp khâu **Phiên mã** thành công và cho sản phẩm thương mại được thực hiện năm 1972, cho ra loại cà chua đổi nghĩa. Trong phiên mã bình thường, chỉ có sợi ADN có nghĩa (sense strand) được dùng làm khuôn để tổng hợp mARN thông tin. Nhưng ở đây, tác giả đã “chuyển” sợi ADN đổi nghĩa làm khuôn nên đã tạo ra ARN thông tin đổi nghĩa có trình tự ribonucleotid bổ trợ với ARN thông tin bình thường. Do vậy hai sợi ARN thông tin này kết đôi với nhau làm mất đi ARN thông tin bình thường dùng cho dịch mã. Coi như phiên mã bình thường không diễn ra được làm bất hoạt gen nghiên cứu là gen vốn có chức năng sản sinh ra enzym làm nẫu quả cà chua khi chín. Do vậy, tạo ra cà chua đổi nghĩa, chín nhưng lâu nẫu, giúp giảm thiểu 50% thiệt hại do vận chuyển từ đồng ruộng về căn bếp của bà nội trợ. Như vậy, trên thực tế, ngăn chặn phiên mã đã trở thành công cụ sản xuất trực tiếp!

Dịch mã là khâu tiếp theo có thể can thiệp theo những cách như sau:

- Biến đổi *yếu tố khởi đầu dịch mã*. Trong số 64 cụm mã có thể có thì AUG là cụm mã đặc biệt. Nó vừa quy định axit amin methionin lại vừa là tín hiệu khởi đầu cho quá trình dịch mã, tức tổng hợp protein. Cụm mã AUG bị biến đổi thì quá trình dịch mã bình thường không thực hiện được. Gen tương ứng bị bất hoạt, hoặc biểu hiện bất thường.

- Biến đổi *ARN vận chuyển* (tARN). Đây là một loại phân tử khá đặc biệt (*hình 23 (bên phải), chương 2*) có *cụm đối mã* ở một đầu dùng để nhận biết cụm mã bổ trợ trên phân tử mARN. Đồng thời ở đuôi có đính một axit amin riêng biệt phù hợp với cụm đối mã. Do vậy, trình tự axit amin trên protein được tổng hợp sẽ phù hợp với trình tự các ribonucleotid trên mARN. Nếu thay đổi trình tự hoặc thành phần của cụm đối mã trên ARN vận chuyển thì axit amin tương ứng của nó ở đầu bên kia của phân tử tARN thay đổi theo. Dẫn đến thay đổi thành phần hoặc trình tự của các axit amin trên phân tử protein tương ứng.

- Tác động vào *ribosom*, cơ quan nằm trong tế bào chất và là nơi sinh tổng hợp protein (dịch mã), làm ảnh hưởng đến vai trò của ribosom trong việc ổn định sự kết hợp giữa mARN với tARN và xúc tác sự hình thành mối liên kết peptid.

Kết quả của quá trình dịch mã là tạo ra phân tử protein có trình tự các axit amin phù hợp với trình tự các ribonucleotid trên phân tử mARN, và như vậy cũng phù hợp với trình tự các nucleotid trên phân tử ADN của gen tương ứng. Can thiệp vào con đường từ gen đến tính trạng sẽ làm thay đổi cách truyền thông tin di truyền bình thường, dẫn đến thay đổi kiểu hình.

Một thí dụ về sự can thiệp vào con đường gen - tính trạng, ở khâu dịch mã, là công trình năm 1991 của Codon Linda S. Folley và Thomas D. Fox, Đại học tổng hợp Cornell, New York: “Gây đột biến định hướng vị trí ở *Saccharomyces cerevisiae* tại điểm khởi đầu dịch mã”. Ở đây, các tác giả đã gây đột biến tại cụm mã khởi đầu dịch mã của gen COX3 trên ADN ty thể, chuyển cụm mã khởi đầu **AUG** thành **AUA**. Do vậy, làm giảm mạnh cường độ dịch mã của enzym tương ứng oxidase cytochrom c. Các nòi mang đột biến biểu hiện kiểu hình thiếu chức năng hô hấp bình thường.

V. BAZƠ NITƠ THỨ NĂM VÀ ỨNG DỤNG

Khi xét đến thông tin di truyền lưu trữ và hoạt động chức năng trong ADN các nhà khoa học chủ yếu lưu ý đến trình tự sắp xếp bốn bazơ nitơ C, G, A và T trong phân tử ADN. Ngày nay với việc phát hiện ra các cơ chế ngoại di truyền (epigenetics), người ta bắt đầu nghĩ tới sự tồn tại của “bazơ nitơ thứ năm”. Đó là các bazơ nitơ đã methyl hóa, acetyl hóa hay phosphoryl hóa. Hiện nay các bazơ cytosin methyl hóa đóng vai trò trọng yếu, chiếm tới 7,5% tổng số các bazơ tham gia vào mã hóa thông tin di truyền. Dự án lập bản đồ các điểm methyl hóa trên hệ gen người đang được xúc tiến tích cực. Khi hoàn thành sẽ giúp ích rất nhiều cho công nghệ thao tác ADN. Khi đó cytosin methyl hóa càng chứng tỏ vai trò bazơ nitơ thứ năm của mình bên cạnh bốn bazơ nitơ bình thường. Biết cách điều khiển và tận dụng nó là nắm bắt thêm một công cụ sản xuất trực tiếp.

B. NHỮNG CHIẾC XE CHỞ GEN

Nhiệm sắc thể là cấu trúc mang gen, tương tự như những chiếc xe chở gen, tức chuyên chở thông tin di truyền, từ thế hệ nọ sang thế hệ

kia. Nhiễm sắc thể chuyển đến đâu thì các gen nằm trên nó chuyển đến đó. Vì vậy, quy luật vận động của nhiễm sắc thể cũng là quy luật vận động của các gen.

Thời điểm chuyển giao thể hệ là lúc tế bào phân chia. Khi đó, số tế bào nhân lên tương ứng với số lượng nhiễm sắc thể và số lượng gen được nhân lên. Như vậy, phân bào chính là thời điểm các gen vận động xuyên qua các thể hệ. Ở sinh vật *nhân chuẩn*, các thời điểm đó là *nguyên phân* và *giảm phân*.

I. HIỆU QUẢ CỦA NGUYÊN PHÂN

Điểm quan trọng cần chú ý ở đây là ở cuối kỳ giữa, đầu kỳ sau, mỗi tâm động tách làm đôi hoàn thành việc tách dọc mỗi nhiễm sắc thể mẹ thành hai nhiễm sắc thể con giống hệt nhau và chuyển về hai tế bào con. Do vậy, sau mỗi lần nguyên phân từ một tế bào mẹ (lưỡng bội hoặc đơn bội) cho hai tế bào con có cấu trúc di truyền giống nhau cả về số lượng nhiễm sắc thể và loại gen ở trên chúng. Nói cách khác, nguyên phân là cơ chế sao chép nguyên bản thông tin di truyền, tức photocopy.

Lưu ý:

- *Tâm động là cấu trúc buộc phải có trên mỗi nhiễm sắc thể. Thiếu tâm động thì nhiễm sắc thể sẽ biến mất ngay ở lần phân bào kế tiếp. Do vậy, số lượng tâm động tại mỗi thời điểm chính là số lượng nhiễm sắc thể.*

- *Trong kỳ giữa nguyên phân tâm động tách đôi cùng với nhiễm sắc thể mang nó. Đó chính là nguyên nhân khiến nguyên phân giữ nguyên số lượng nhiễm sắc thể sau mỗi lần phân bào.*

II. HIỆU QUẢ CỦA GIẢM PHÂN

Điểm mấu chốt là ở cuối kỳ giữa, đầu kỳ sau của giảm phân I (xem hình 15, chương 2), các tâm động không tách nhau ra mà chỉ các nhiễm sắc thể của mỗi cặp tương đồng tách ra để phân về các tế bào con, do vậy số lượng nhiễm sắc thể của các tế bào con bị giảm đi một nửa. Số lượng tâm động cũng giảm đi một nửa. Cũng tại thời điểm đó các nhiễm sắc thể tách ra và phân về các tế bào con theo hai nguyên tắc:

+ Hai nhiễm sắc thể tương đồng (một bắt nguồn từ bố, chiếc kia từ mẹ), như đã nói ở trên, bắt buộc phải tách nhau ra và phân về hai tế bào con.

+ Trong khi hai nhiễm sắc thể không tương đồng (thuộc các cặp khác nhau) lại có thể cùng đi về một tế bào con hoặc tách về hai tế bào khác nhau với xác suất như nhau. Điều đó xảy ra với tất cả các cặp nhiễm sắc thể có trong tế bào đang giảm phân.

Do vậy, *giảm phân I hay giảm phân nói chung là cơ chế tạo ra các tổ hợp nhiễm sắc thể mới*, các giao tử hình thành sau giảm phân có cấu trúc di truyền khác nhau. Còn giảm phân II trên thực tế là một nguyên phân mà ở đó tế bào mẹ ban đầu là đơn bội.

Có lẽ không có phần kiến thức nào của Di truyền học có những ứng dụng cơ bản, quan trọng và phong phú như giảm phân. Có thể phân những ứng dụng này thành hai loại: 1) Ứng dụng vào phát triển lý thuyết di truyền học và 2) Ứng dụng vào thực tiễn sản xuất.

Những ứng dụng phát triển lý thuyết di truyền học là các công trình của G. Mendel và T.H. Morgan mà sản phẩm điển hình là Di truyền học Mendel với các định luật Mendel và học thuyết Morgan hay di truyền liên kết. Ngay trong thời đại sinh học phân tử ngày nay, thiếu kiến thức cơ bản về giảm phân rất khó thực hiện các công việc như tư vấn di truyền học trong y tế và trong nông nghiệp. Thí dụ, trong trường hợp cần lựa chọn mẫu thích hợp để xét nghiệm huyết thống, chẳng hạn. Khi cần xét nghiệm quan hệ cha - con, mà vì nhiều lý do, không lấy được mẫu của cha, thì lấy mẫu của ai? Sinh học phân tử không giúp được, mà chỉ có thể dùng kiến thức di truyền kinh điển với mỗi trường hợp cụ thể, với những người cụ thể có khả năng cho mẫu.

Những ứng dụng vào thực tiễn sản xuất rất khó liệt kê hết được. Chỉ xin nêu một vài thí dụ điển hình. Cả cuộc cách mạng xanh diễn ra vào những năm 60 của thế kỷ trước. Thí dụ, không dựa vào giảm phân, sao lên được những sơ đồ lai phù hợp và tối ưu cho chọn giống.

Chẳng hạn, để tạo giống ngô lai cho năng suất cao cần tạo ra giống ngô có ưu thế lai. Ưu thế lai chiếm một vị trí đặc biệt trong chọn giống động vật và thực vật. Khi lai các loài, chủng, giống hoặc các dòng nội

phối khác nhau với nhau thì dạng lai F_1 thường vượt các dạng bố mẹ ban đầu về tốc độ sinh trưởng, về khả năng sử dụng chất dinh dưỡng, về tính chống chịu bệnh v.v...

Ưu thế lai được nghiên cứu kỹ và sử dụng có hiệu quả ở ngô. Bảng dưới dẫn ra những số liệu cho thấy năng suất thấp của các dòng nội phối, năng suất cao hơn đáng kể của cây lai F_1 và sự giảm dần của nó ở F_2 khi cho các cây tự thụ phấn.

Loại cây ngô	Chiều cao trung bình (cm)	Năng suất trung bình (tạ/ha)
Các dòng nội phối	49,0	15,7
Cây lai F_1 (do lai các dòng nội phối)	65,3	44,7
Cây F_2 (do tự phối F_1)	59,2	26,7

Ngày nay gieo trồng hạt lai là phương pháp sản xuất ngô chủ yếu.

Để tạo ra giống ngô có ưu thế lai, cần thực hiện mấy bước:

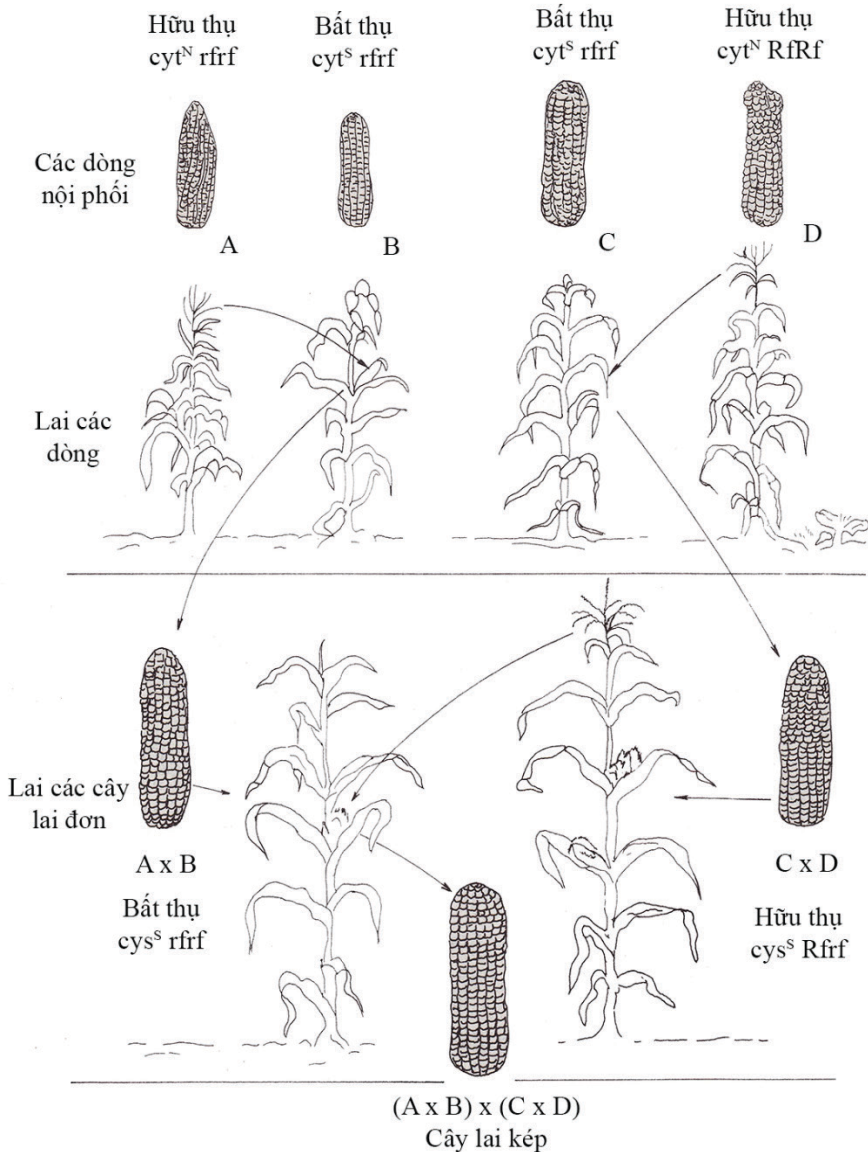
1) Tạo ra hai dòng bố và mẹ ở dạng dòng thuần bằng nội phối trong vòng 5 - 7 năm, rồi tách ra một số lượng lớn các *dòng nội phối* từ những giống tốt nhất đáp ứng những yêu cầu của một vùng khí hậu nhất định. Phần lớn các dòng (khoảng 99%) bị loại bỏ vì những khuyết tật nào đó. Việc tạo ra các dòng nội phối là bước cần thiết để nhận được các dạng có ưu thế lai. Các cá thể trong mỗi dòng có kiểu gen giống nhau và trên thực tế là đồng hợp tử. Mỗi dòng thuần cần được duy trì (giữ giống) để trồng các vụ sau.

2) Lai các dòng nội phối đã được lựa chọn. Dựa vào hiệu quả ưu thế lai ở các *cây lai khác dòng* xác định được các tổ hợp bố mẹ tốt nhất cho năng suất cao. Nhân chúng lên ở quy mô lớn để sản xuất ngô lai thương phẩm. Ngô lai chỉ để ăn hoặc làm thức ăn cho gia súc, không dùng để giữ giống được, vì giống lai là dị hợp tử theo nhiều gen. Nếu nội phối để giữ giống dù chỉ một vụ, giống sẽ bị thoái hóa nhanh chóng (hạt không đều, năng suất tụt).

3) Một vấn đề kỹ thuật dứt khoát phải giải quyết, mà ở đây tối ưu nhất là bằng biện pháp thuần túy di truyền học. Đó là kỹ thuật lai đại trà. Hãy hình dung cánh đồng trồng ngô đại trà trải rộng tận chân trời. Di chuyển bằng ô tô 70 km/giờ suốt cả buổi sáng không đi hết cánh

đồng. Thử hỏi, nếu thụ phấn để lai ngô bằng tay cho từng cây một thì sao làm xuê?

Các nhà khoa học đã ghép vào dòng thuần mẹ gen bất thụ đực bào chất - gen làm lép các hạt phấn của hoa đực khiến nó không thụ phấn được nữa, tính trạng này chịu sự kiểm soát của hai gen: gen tế bào chất cyt^s gây bất thụ và một gen trong nhân Rf có tác dụng phục hồi tính hữu thụ.



Hình 29. Sơ đồ lai kép tạo ra ngô ưu thế lai

Do vậy, trên cánh đồng ngô đại trà, tất cả cây ngô dòng mẹ đều có hoa đực bất thụ, không thụ phấn tự nhiên được. Còn hoa cái của chúng sẽ thụ phấn tự nhiên từ hoa đực không bất thụ của dòng bố. Nên nhớ, mỗi cây ngô, dù dòng bố hay dòng mẹ, đều có cả hoa đực và hoa cái. Về nguyên tắc, phương pháp này được sử dụng để sản xuất hạt lai ở tất cả các cây thụ phấn chéo khác.

Ngày nay để tận dụng ưu thế lai ở ngô người ta dùng những cây lai kép khác dòng. *Hình 29* là sơ đồ tạo ra các dạng ngô lai kép có sử dụng tính bất thụ đực bào chất như đã mô tả ở trên.

Năng suất của những cây lai khác dòng ở các thực vật khác nhau thường cao hơn giống ban đầu 40% - 80%.

Việc tạo ra những trái quả không hạt hay tạo ra cây trồng đa bội thể, không có kiến thức về giảm phân sao có thể hoạch định công việc và thực hiện dự án trong thời gian ngắn nhất, hiệu quả nhất, cho kết quả bền vững nhất. Nên nhớ, hạt là sản phẩm của giảm phân. Muốn cây hoặc quả không có hạt cần ngăn chặn giảm phân diễn ra bình thường. Tác nhân hóa học hay dùng để làm rối loạn giảm phân là colchicin. Cũng có thể dùng các tác nhân khác, tác động làm sao để các nhiễm sắc thể trong giảm phân không hình thành được các cặp tương đồng thì các hạt sẽ không được tạo ra. Hiện nay, nhiều trái cây không hạt hoặc ít hạt đã được tạo ra, như dưa hấu, cam, quýt, nhiều loại dưa... Trong những trường hợp này người ta giữ giống bằng nhân giống vô tính (nhân giống sinh dưỡng), sử dụng nguyên phân sao chép nguyên bản thông tin di truyền.

Giảm phân cùng nguyên phân là công cụ sản xuất trực tiếp.

III. ỨNG DỤNG LIÊN KẾT GEN

Liên kết gen là một công cụ hữu hiệu trong chọn tạo giống và giữ giống sau đó. Thường các giống được tạo ra phải có những ưu việt về chất lượng giống như năng suất, giàu vitamin, nhiều đạm, chống chịu bệnh v.v... Nhưng chọn lọc và bảo quản giống không dễ dàng khi chỉ dựa vào các tính trạng này. Vì vậy, trong phần lớn trường hợp, các nhà chọn giống và giữ giống thường đính kèm với giống các dấu chuẩn chỉ

thị như kháng kháng sinh, chịu nhiệt, phát sáng... để phát hiện giống cùng với các ưu việt của nó một cách dễ dàng. Điều kiện duy nhất cần thiết ở đây là gen đánh dấu và gen quy định đặc tính chất lượng giống phải gắn với nhau. Sự gắn kết tốt nhất là chúng cùng nằm trên một nhiễm sắc thể, càng gần càng tốt, tức hai gen liên kết chặt với nhau. Như vậy, việc đầu tiên cần tìm hiểu là cách nhận biết các gen nghiên cứu có liên kết với nhau hay không.

1. CÁCH PHÁT HIỆN LIÊN KẾT GEN

Liên kết gen là trường hợp hai hay nhiều gen cùng nằm trên một nhiễm sắc thể, vì vậy, chúng vận động cùng nhau qua các thế hệ, tựa như các hành khách cùng ngồi trên một xe ô tô sẽ cùng đi với nhau. Các gen liên kết được phát hiện bằng *phép lai phân tích*. Trong lai phân tích người ta lai dị hợp tử kép AaBb với đồng hợp tử lặn về hai gen này aabb, tức phép lai AaBb x aabb. Tỷ lệ kiểu hình của thế hệ sau sẽ là 1AB : 1Ab : 1aB : 1ab. Như vậy, nhìn vào tỷ lệ kiểu hình của thế hệ con lai sau lai phân tích có thể kết luận là hai gen nghiên cứu có liên kết hay không theo kết quả phân ly. Kết quả phân ly 1AB : 1Ab : 1aB : 1ab chứng tỏ hai gen nghiên cứu không liên kết với nhau, nằm trên hai nhiễm sắc thể khác nhau. Nếu tỷ lệ phân ly sau lai khác với 1AB : 1Ab : 1aB : 1ab, mà thường số nhóm kiểu hình dạng bố mẹ (AaBb và aabb) nhiều áp đảo số nhóm kiểu hình khác bố mẹ (Aabb và aBab - nhóm tái tổ hợp) thì hai gen nghiên cứu liên kết với nhau, cùng nằm trên một nhiễm sắc thể. Sở dĩ xuất hiện các nhóm kiểu hình tổ hợp (aBab) với số lượng rất ít vì chúng là kết quả của trao đổi chéo vốn xảy ra với tần số thấp. Trong trường hợp không có trao đổi chéo thì chỉ quan sát thấy các nhóm kiểu hình dạng bố mẹ ở thế hệ con (AaBb).

Lai phân tích là phép lai rất hữu ích để xác định nhóm liên kết, tức nhóm các gen vận động cùng nhau trong quá trình di truyền. Số lượng nhóm liên kết chính là số lượng nhiễm sắc thể. T.H. Morgan và cộng sự là những người đầu tiên đã xác định bốn nhóm liên kết ở ruồi giấm *Drosophila melanogaster* và sau này người ta đã đếm được bốn nhiễm sắc thể của ruồi giấm trong kính hiển vi khi làm tiêu bản tế bào.

2. ỨNG DỤNG CỦA LIÊN KẾT GEN

Phát hiện ra liên kết gen là công lao của T.H. Morgan và trường phái của ông. Chính nhờ thành tựu này Morgan đã sáng tạo thuyết *di truyền nhiễm sắc thể*, còn gọi là học thuyết Morgan, bước phát triển tiếp theo của di truyền học, sau di truyền học Mendel. Nói cách khác, hiện tượng liên kết gen được áp dụng trực tiếp cho sự phát triển lý thuyết của di truyền học hiện đại. Một ứng dụng rõ ràng khác của liên kết gen là phát hiện ra các gen cùng nằm trên một nhiễm sắc thể tức *nhóm liên kết*, đồng thời tìm ra số lượng nhiễm sắc thể của đối tượng nghiên cứu. Chẳng hạn, Morgan và cộng sự bằng các phương pháp thuần túy di truyền học đã xác định được số lượng nhiễm sắc thể là 4 ở đối tượng nghiên cứu *Drosophila melanogaster*, mà không cần làm tiêu bản và soi kính hiển vi để đếm số nhiễm sắc thể. Cũng nhờ hiện tượng liên kết gen mà người ta đã xây dựng được *bản đồ di truyền* mà ngày nay phương pháp giải trình tự tự động hiện đại đã minh chứng bản đồ di truyền là chính xác. Tính ứng dụng của bản đồ di truyền đã được thực tiễn chứng minh từ cuộc cách mạng xanh những năm giữa thế kỷ XX. Dựa vào nó mà các nhà tạo giống đã hoạch định các sơ đồ lai tối ưu và có thể biết trước kết quả nghiên cứu.

Đó là các thí dụ về ứng dụng hiện tượng liên kết gen cho nghiên cứu lý thuyết. Ngoài ra, liên kết gen còn có những ứng dụng thực tiễn trực tiếp. Thí dụ, trong công nghệ biến đổi gen hiện đại, bên cạnh gen đích như tính chống chịu bệnh, tổng hợp provitamin A người ta kèm (liên kết) một gen đánh dấu như gen kháng kháng sinh, gen khuyết dưỡng một chất sinh trưởng cần thiết cho sự sống sót của tế bào để giúp có được phương pháp chọn lọc nhanh chóng, dễ dàng và rất hiệu quả. Có thể chọn lọc một tế bào đột biến hoặc tái tổ hợp từ nhiều triệu tế bào bình thường. Ngoài ra, trong chọn giống sẽ rất hữu ích nếu các gen có lợi cho sản xuất, cho môi trường, cho sức khỏe liên kết với nhau. Khi đó chúng sẽ luôn đi với nhau (cùng vận động) qua các thế hệ. Tạo điều kiện thuận lợi trong quá trình giữ giống, và như vậy khi chọn giống cần tạo điều kiện để có sự liên kết gen thuận lợi. Trên thực tế, các nhà chọn tạo giống đã và đang làm như thế.

IV. ĐA BỘI THỂ VÀ GIỐNG CÂY TRỒNG

Đa bội thể phổ biến ở thực vật, đặc biệt ở các loài hạt kín chiếm tới 50%, và là phương pháp chọn giống hết sức hiệu quả. Tác nhân đột biến thường dùng để tạo đa bội thể là *colchicin*. Hóa chất này gây rối loạn giảm phân và cản trở sự phân ly bình thường của các nhiễm sắc thể.

Trong hầu hết trường hợp, đa bội thể làm tăng hàm lượng các chất có giá trị như các chất dinh dưỡng ở vùng, vitamin A ở ngô, và ngược lại làm giảm hàm lượng các hợp chất có hại như các hợp chất nitơ ở cây củ cải đa bội. Nhiều dạng đa bội có giá trị kinh tế đã được tạo ra như củ cải đường, vùng, đay, cây cảnh...

Việc sử dụng các dạng dị đa bội, đặc biệt dị tứ bội, cho phép kết hợp được biến dị tổ hợp với những ưu điểm của các dạng đa bội, cho các dạng đa bội hữu thụ. Công trình của V.E. Pisev về dạng song nhị bội lúa mì ($2n = 42$) $\times$ lúa mạch ($2n = 14$) là một thí dụ. Các cây song nhị bội ($2n = 56$) hữu thụ, phát triển tốt, cho hàm lượng protein cao và chống chịu bệnh tốt.

V. CÂN BẰNG QUẦN THỂ VÀ ỨNG DỤNG

Cân bằng di truyền trong quần thể ngẫu phối là hệ quả của giảm phân và là yếu tố quyết định tính ổn định của quần thể qua các thế hệ. Đó cũng là sự ổn định của các giống cây trồng và vật nuôi ngẫu phối. Vì giống chính là dạng tồn tại cụ thể của quần thể. Cơ chế di truyền trong quần thể đã được trình bày ở chương 2, mục IV.3.d. Từ đó chúng ta đã có công thức do Hardy-Weinberg khái quát: $q^2AA : 2q(1 - q)Aa : (1 - q)^2aa$. Đó chính là nhị thức Newton: $[qA + (1 - q)a]^2$.

Định luật Hardy-Weinberg được ứng dụng trong thực tiễn để xác định sự phân bố các kiểu gen và tần số các gen khi biết tần số các kiểu hình quan sát được trong quần thể.

Sau đây là một thí dụ. Trong quần thể thú có sừng người ta phát hiện thấy số con có bộ lông khoang chiếm 36%, tức 0,36, số con lông đỏ chiếm 64%, tức 0,64. Các phép lai chứng tỏ màu lông đỏ là trội

so với bộ lông khoang và chúng được xác định bởi một cặp alen A và a. Áp dụng công thức Hardy-Weinberg có thể xác định được tần số các kiểu gen và alen trong quần thể như sau: Vì tần số kiểu gen aa là $(1 - q)^2 = 0,36$, nên tần số alen a sẽ là $\sqrt{(1 - q)^2} = \sqrt{0,36} = 0,6$. Từ đây có thể suy ra tần số của alen trội A là $q = 1 - 0,6 = 0,4$. Tần số các kiểu gen trội đồng hợp tử trong quần thể sẽ là $q^2 = 0,4^2 = 0,16$, tức 16%. Từ tần số của các đồng hợp tử trội và lặn có thể xác định được tần số các cá thể dị hợp tử trong quần thể: $2q(1 - q) = 2 \times 0,4 \times (1 - 0,4) = 0,48$, tức 48%. Vậy là, trên cơ sở tần số các kiểu hình xác định trong quần thể, có thể tính được sự phân bố các kiểu gen tương ứng.

VI. ỨNG DỤNG CỦA DI TRUYỀN NGOÀI NHÂN

Phần di truyền học ngoài nhân nhằm mục tiêu chính là so sánh với di truyền trong nhân (di truyền nhiễm sắc thể), để làm rõ hai kiểu di truyền hoàn toàn khác nhau, do gen nằm ở các vị trí khác nhau trong tế bào.

Tuy nhiên, tại chương “*Di truyền học - công cụ sản xuất trực tiếp*” chúng tôi giới thiệu những nguyên lý ứng dụng thực tiễn của cách di truyền này. Nói cách khác, gen nằm đâu cũng có ứng dụng thực tiễn trực tiếp. Trước tiên chúng ta hãy tìm hiểu cách phát hiện di truyền ngoài nhân.

1. PHÉP LAI THUẬN - NGHỊCH PHÁT HIỆN DI TRUYỀN NGOÀI NHÂN

Trong các chương trên chúng ta mới chỉ xem xét sự di truyền của các tính trạng do các gen trong nhân kiểm soát. Cách di truyền của các tính trạng đó có thể tiên đoán dựa vào quy luật vận động của nhiễm sắc thể. Tuy nhiên trong sinh giới còn có những tính trạng không nằm trên nhiễm sắc thể. Chúng chịu sự kiểm soát của các gen nằm ngoài nhân tế bào. Các sinh vật nhân sơ như vi khuẩn mang các gen này ở các cấu trúc như episom, plasmid. Ở sinh vật nhân chuẩn như con người, động vật, thực vật bậc cao, đó là các cơ quan tử của tế bào như ty thể, lục lạp.

Có thể phát hiện di truyền ngoài nhân ở sinh vật nhân chuẩn bằng phép lai thuận - nghịch. Thí dụ về phép lai này đã được giới thiệu tại chương 5, mục IV.2.b.

2. ỨNG DỤNG THỰC TIỄN CỦA DI TRUYỀN NGOÀI NHÂN

Tính trạng bất thụ đực ở ngô là một thí dụ về di truyền qua tế bào chất. Tính trạng này đã phát hiện thấy ở nhiều thực vật như hành, củ cải, đậu, lúa... nhưng được nghiên cứu kỹ nhất là ở ngô. Đó là tính trạng các bao phấn bị lép, thụ phấn không hiệu quả. Nếu thụ phấn cho các cây bị bất thụ đực bằng hạt phấn bình thường lấy từ các cây khác thì trong phần lớn trường hợp thu được các cây thế hệ sau có hạt phấn bất thụ. Khi lặp lại phép lai này trong nhiều thế hệ thì tính trạng bất thụ đực không bị mất đi mà di truyền theo dòng mẹ. Thậm chí cả khi thay thế tất cả 10 cặp nhiễm sắc thể của ngô có hạt phấn bất thụ, bằng các nhiễm sắc thể bất nguồn từ cây có hạt phấn hữu thụ thì tính bất thụ đực vẫn tồn tại. Đó là bằng chứng rõ ràng chứng tỏ sự di truyền của tính trạng này được thực hiện thông qua tế bào chất.

Ngày nay, tính trạng bất thụ đực bào chất được ứng dụng rất hiệu quả để sản xuất đại trà ngô lai và lúa lai trên diện tích lớn. Biết cơ chế di truyền của tính trạng này người ta đã tạo ra các giống ngô, giống lúa bị bất thụ đực bào chất đưa lên đồng ruộng, đảm bảo hạt phấn của chúng không được dùng để lai. Trong khi giao tử cái của chúng vẫn sẵn sàng thụ phấn với hạt phấn hữu thụ bay từ dòng cây không bất thụ. Cách tiến hành cụ thể việc lai đại trà ở ngô đã được giới thiệu ở cuối mục B.II.

C. BẬT VÀ TẮT BIỂU HIỆN CỦA GEN

Phần này sẽ giới thiệu thêm hai cơ chế điều khiển cơ bản đối với biểu hiện của các gen. 1) Cơ chế bật - tắt gen ở các sinh vật nhân sơ như vi khuẩn với mô hình đơn vị chịu điều khiển gọi là operon lac; và 2) Các cơ chế ngoại di truyền.

Về mặt hóa học, hai cơ chế trên có vẻ khá phức tạp. Sự sống là như vậy. Chạm đâu cũng thấy cơ chế hóa học. Nhưng dưới góc độ di truyền

học, chúng ta chỉ cần biết cơ chế bật - tắt gen như ta bật tắt đèn trong nhà mình. Bật lên thì đèn sáng, làm việc được. Tắt đi thì tối không làm việc được, tức gen không hoạt động. Cần nhớ là trên thực tế tại mỗi thời điểm có tới 80% gen ở trạng thái không hoạt động.

Còn cơ chế ngoại di truyền thì khá đặc biệt. Nó không chịu ảnh hưởng của thông tin di truyền cơ bản nằm trong trình tự bốn bazơ nitơ C, G, A, T của ADN mà do “bazơ thứ năm” gây ra, như cytosin đã methyl hóa chẳng hạn.

I. ĐIỀU HÒA PHIÊN MÃ - MÔ HÌNH OPERON

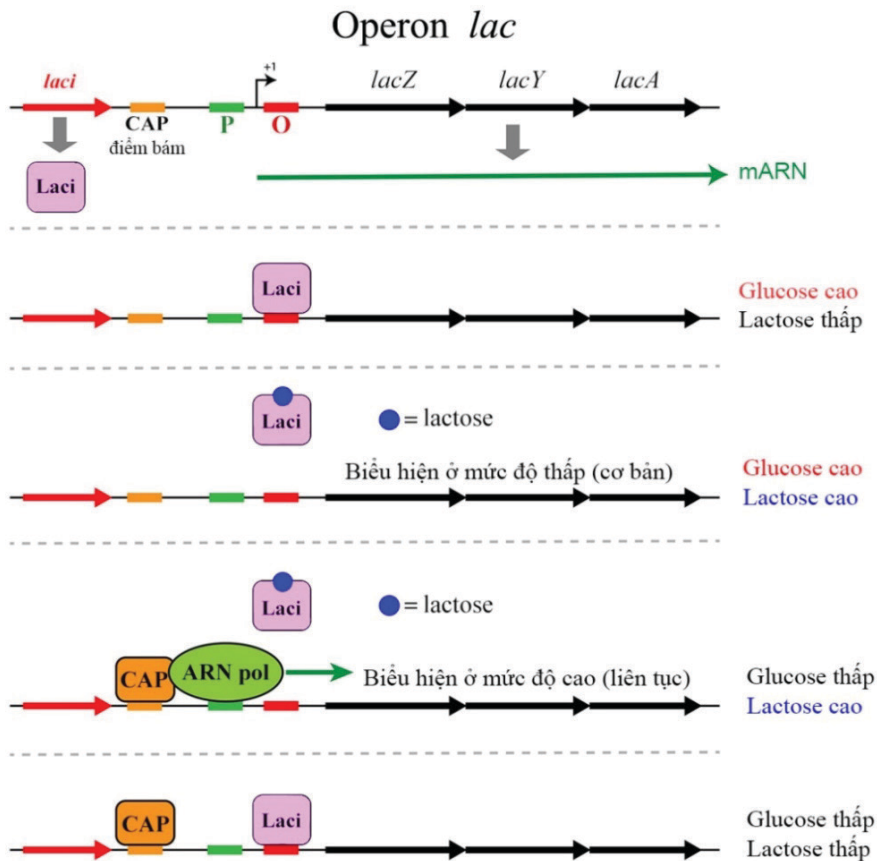
Trong chu trình tế bào cũng như trong quá trình phát triển cá thể chắc chắn không phải tất cả các gen đều hoạt động đồng thời và với cường độ như nhau. Phiên mã là công đoạn được điều hòa hiệu quả để kiểm soát hoạt động của gen theo thời gian và theo điều kiện môi trường.

Cơ chế điều hòa phiên mã được nghiên cứu khá tỉ mỉ ở các sinh vật nhân sơ. Các enzym của tế bào được chia thành hai loại: enzym cơ định (constitutive) luôn có mặt trong tế bào và enzym thích ứng chỉ xuất hiện khi có sự thay đổi của môi trường. Các enzym sử dụng lactose thuộc loại thích ứng. Còn các enzym sử dụng glucose là thuộc loại cơ định.

Nếu tế bào *E. coli* được cấy lên môi trường chứa glucose thì vi khuẩn lập tức bắt đầu hấp thụ nó và phân chia nhanh chóng. Còn nếu đưa chúng vào môi trường chứa β -galactoside (lactose) thì sau một giai đoạn thích ứng với đường này các vi khuẩn cũng sẽ bắt đầu hấp thụ nó và phân chia. Trong thời gian thích ứng đó diễn ra sự cảm ứng đồng thời của ba enzym: β -galactosidase có tác dụng tách lactose thành galactose và glucose, *galactoside permease* có tác dụng vận chuyển galactoside vào tế bào, và *transacetylase* không tham gia vào việc chuyển hóa lactose. Công trình nghiên cứu sự kiểm soát di truyền việc hấp thụ lactose đã cho phép F. Jacob và J. Monod (1961) phát biểu thuyết về operon - đơn vị cơ sở của vật chất di truyền được điều hòa ở mức độ phiên mã ở vi khuẩn.

Trên *hình 30* là sơ đồ operon lactose ở *E. coli* theo Jacob và Monod. Các tác giả cho rằng β -galactoside kiểm soát việc tổng hợp ba enzym nói trên. Các enzym này được mã hóa bởi ba gen liên kết chặt với nhau: Z (β -galactosidase), Y (galactoside permease) và A (transacetylase). Những thành phần quan trọng nhất của sơ đồ điều hòa operon là: *gen điều hòa* (I) mã hóa protein ức chế và điểm chỉ huy (O) có ái lực đối với chất ức chế.

Điểm chỉ huy và những gen cấu trúc liên kết chặt với nó, chịu sự kiểm soát của nó (trong trường hợp này là Z, Y và A) tạo thành *operon*. Gen I không nằm trong thành phần operon, mặc dù có thể liên kết với operon.



Hình 30. Nguyên lý hoạt động của operon

Chất ức chế tự do kết hợp với điểm chỉ huy và do vậy ức chế quá trình phiên mã của operon. Lactose mà trong trường hợp này đóng vai trò chất cảm ứng, tác dụng tương hỗ với chất ức chế và do vậy nó không còn có thể kết hợp với điểm chỉ huy nữa. Điểm chỉ huy được tự do lại cho bắt đầu quá trình phiên mã của cả operon. ARN - polymerase gắn với khởi điểm (promoter) và bắt đầu việc tổng hợp mARN.

Sự cảm ứng (hoạt hóa) operon được thực hiện theo cách như thế. Sơ đồ này được xây dựng trên cơ sở nghiên cứu các đột biến liên quan đến cả ba enzym của operon *lac*. Thường thường các gen của operon *lac* rất ít khi được phiên mã nếu không có chất cảm ứng.

Việc cảm ứng làm tăng hoạt tính của tất cả ba enzym lên 1000 lần. Mức độ khử ức chế như thế đối với operon *lac* đã quan sát thấy ở những thể đột biến cơ định. Các thể đột biến này chia thành hai nhóm: nhóm *i* là đột biến của gen điều hòa và nhóm *O* là đột biến của điểm chỉ huy. Chúng khác nhau về biểu hiện trong dị hợp tử (có thể tạo ra các dị hợp tử từng phần bằng cách sử dụng episom-*lac-F'*).

Thí nghiệm cho thấy các đột biến *i* của gen điều hòa là lặn. Các đột biến *O* của điểm chỉ huy tạo nên biểu hiện cơ định của gen Z bình thường (và cả của các gen khác trên operon) chỉ khi nào nó liên kết với chúng. Các đột biến như thế gọi là đột biến trội *cis*.

Sự tồn tại của hai loại đột biến cơ định này rất phù hợp với giả thuyết về sự tồn tại của gen điều hòa mà sản phẩm của nó là chất ức chế có khả năng khuếch tán trong tế bào và sự tồn tại của đoạn chỉ huy kiểm soát quá trình phiên mã của operon (hình 30). Sơ đồ này còn phù hợp với một loại đột biến đa hiệu khác gọi là đột biến phân cực. Nếu một đột biến loại đó xuất hiện trong gen Z ở chỗ gần với O thì không những chức năng của gen Z không thực hiện được mà cả các gen IY cũng bị hỏng chức năng. Nhưng nếu đột biến phân cực xuất hiện ở Y thì chức năng của Z vẫn được giữ nguyên trong khi các gen Y và A bị bất hoạt. Hiệu quả phân cực đó cho thấy rằng cả ba gen được phiên mã như một tổng thể thống nhất. Các đột biến phân cực được xác định là kết quả của sự xuất hiện các cụm mã vô nghĩa (nonsense codon).

Chất ức chế của operon *lac* đã được tách chiết, nó là một protein gồm bốn hợp phần, mỗi hợp phần có 360 axit amin. Chất ức chế *lac* gắn với đoạn trình tự gồm 24 cặp nucleotid với hoạt tính cao. Tính đối xứng của điểm chỉ huy cho phép chất ức chế nhận biết nó từ cả hai đầu khi khuếch tán dọc theo phân tử ADN.

Sơ đồ điều hòa operon *lac* mà ở đó lactose đóng vai trò chất cảm ứng gọi là *sơ đồ cảm ứng điều hòa âm tính*. Gọi là âm tính vì sản phẩm protein của gen điều hòa khi gắn với đoạn chỉ huy đã làm ngừng quá trình phiên mã, nghĩa là nó tác động âm tính lên sự biểu hiện của các gen trong operon. Đây chính là cơ chế “bật” và “tắt” gen (*hình 30*).

II. ỨNG DỤNG NGOẠI DI TRUYỀN

Ngoại di truyền là cơ chế sinh học thứ hai “*bật và tắt gen*”, nhưng ở sinh vật nhân chuẩn. Đây là lĩnh vực nghiên cứu những *thay đổi trong biểu hiện gen mà không thay đổi trong trình tự bốn bazơ bình thường của ADN*. Các cơ chế ngoại di truyền tạo thêm một tầng kiểm soát phiên mã, cho phép điều khiển cách biểu hiện của gen. Cơ chế này là hoạt động then chốt trong phát triển và sinh trưởng bình thường của tế bào. Các bất thường ngoại di truyền có thể là nhân tố gây ung thư, các rối loạn di truyền và các hội chứng nhi khoa. Chúng cũng có thể là những nhân tố góp phần gây các bệnh tự miễn dịch và lão hóa.

Phần này giới thiệu nguyên lý cơ bản của cơ chế ngoại di truyền và sự góp phần của chúng vào chăm sóc sức khỏe con người cũng như nêu lên những hậu quả lâm sàng của các sai lệch ngoại di truyền. Ở đây cũng sẽ giới thiệu cách tiếp cận ngoại di truyền trong chẩn đoán và điều trị có định hướng các bệnh trong phổ lâm sàng. Lĩnh vực này ảnh hưởng sâu rộng trong y học, đặc biệt đối với các biến đổi di truyền về chức năng gen mà không biến đổi trình tự ADN bình thường. Lĩnh vực phát triển rất nhanh này đang tạo ra những cơ hội mới hết sức hấp dẫn cho chẩn đoán và điều trị các rối loạn lâm sàng phức tạp. Nguyên lý cơ bản của ngoại di truyền là hiện tượng *methy hóa ADN* và *sửa đổi histon*. Xem minh họa trên *hình 2 và hình 3, chương 1*.

Hậu quả lâm sàng của các sai lệch ngoại di truyền. Các cơ chế ngoại di truyền điều khiển khả năng tiếp cận ADN trong suốt cuộc đời con người. Ngay sau khi thụ tinh, ADN trong hệ gen của người bố nhanh chóng bị khử methyl và histon bị sửa đổi. Hệ gen của mẹ thì khử methyl từ từ, và tất nhiên một làn sóng methyl hóa mới của phôi được khởi đầu tạo nên một lộ trình chi tiết cho các mô của phôi đang phát triển. Kết quả là mỗi tế bào có một mẫu hình ngoại di truyền của riêng nó được duy trì nghiêm ngặt để điều khiển sự biểu hiện gen cần thiết. Những dao động trong các mẫu hình được bố trí chặt chẽ này của quá trình methyl hóa ADN và sửa đổi histon có thể dẫn đến những rối loạn bẩm sinh và những hội chứng thai nhi đa hệ thống hoặc những con người tiềm ẩn trạng thái bệnh tật như ung thư rải rác và các rối loạn suy thoái thần kinh.

Lão hóa. Cả việc tăng hoặc giảm quá trình methyl hóa ADN đều liên quan tới quá trình lão hóa. Các bằng chứng cho thấy những thay đổi methyl hóa phụ thuộc tuổi tham gia vào sự phát triển các rối loạn thần kinh, tính tự miễn dịch và ung thư ở người già. Những biến đổi methyl hóa diễn ra theo tuổi có thể bao gồm việc bất hoạt các gen liên quan ung thư. Ở một số mô, mức độ cytosin bị methyl hóa tăng cao trong các tế bào đang lão hóa và quá trình khử methyl này có thể kích thích tính bất ổn định của nhiễm sắc thể, sinh ra những tái cấu trúc nhiễm sắc thể làm tăng nguy cơ ung thư. Trong các mô khác như ruột, việc tăng cao methyl hóa có thể là sự kiện tiềm ẩn mắc ung thư ruột kết khi cao tuổi.

Ung thư và liệu pháp ngoại di truyền. Ung thư là một quá trình bao gồm nhiều bước mà ở đó những sai lệch di truyền và ngoại di truyền tích lũy lại và chuyển một tế bào bình thường thành tế bào ung thư xâm lấn hoặc di căn. Các mẫu hình methyl hóa ADN bị biến đổi làm thay đổi sự biểu hiện của các gen liên quan đến ung thư. Quá trình methyl hóa ADN giảm sẽ hoạt hóa các gen ung thư và khởi đầu sự bất ổn định của nhiễm sắc thể.

Cho đến nay, các liệu pháp ngoại di truyền nhằm điều trị ung thư còn ít về số lượng nhưng một số trong đó đang được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc đã được chấp nhận cho áp dụng điều trị

những kiểu ung thư đặc thù. Các chất đồng đẳng như azacitidin được gắn vào ADN đang sao chép, ức chế methyl hóa và tái hoạt hóa các gen đã bị bất hoạt (câm lặng) trước đó. Azacitidin có hiệu quả trong thử nghiệm lâm sàng pha I khi điều trị hội chứng myelodysplast và bệnh bạch cầu do siêu methyl hóa gây ra. Các oligonucleotid đối nghĩa cũng cho những kết quả rất hứa hẹn trong thử nghiệm lâm sàng pha I đối với các khối u rắn và ung thư thận. Tương tự, các phân tử nhỏ như axit valproic cũng đang được sử dụng để làm chết các tế bào ung thư. Sự phối hợp liệu pháp ngoại di truyền với liệu pháp hóa học truyền thống có thể đưa lại hiệu quả cao hơn vì chúng tái kích hoạt các gen câm, trong đó có các gen ức chế ung thư, đồng thời làm cho các tế bào nhờn thuốc nhạy cảm trở lại với liệu pháp chuẩn bình thường.

Sai lệch ngoại di truyền có thể đảo ngược. Kiến thức của chúng ta về các cơ chế ngoại di truyền tích lũy được trong hơn 20 năm qua đã bắt đầu tạo ra những cách tiếp cận mới trong chẩn đoán phân tử và điều trị nhằm đích. Với việc hoàn thành Dự án hệ gen người, Dự án ngoại hệ gen người như đã đề xuất, sẽ tạo ra các bản đồ methyl hóa cho cả hệ gen. Nếu có thể lập bản đồ cho từng thay đổi và hiệu quả của nó thì ít nhất về lý thuyết chúng ta có thể đảo ngược các gen sang trạng thái tốt và hạn chế trạng thái xấu như chữa trị được ung thư, làm chậm tuổi già, chấm dứt béo phì và còn nhiều việc khác.

Ngoại di truyền là công cụ phục vụ trực tiếp thực tiễn y học và nông nghiệp!

Chương 7

BIẾN ĐỔI GEN - TẠI SAO KHÔNG?

Công nghệ biến đổi gen (BDG) là một trong nhiều thí dụ về *công cụ sản xuất trực tiếp* của kỹ thuật di truyền nói riêng và di truyền học nói chung. Tuy nhiên, rất tiếc, đó không phải là lý do thuật ngữ này trở nên nổi tiếng, được nhiều người biết đến, mà lý do chính là vì những cuộc tranh luận bất tận cả trong và ngoài nước về sự an toàn của các sản phẩm này. Vì vậy, ngoài những nội dung về bản chất công nghệ và sản phẩm của nó, chương này cũng sẽ đề cập sự thật về tính an toàn của công nghệ và các sản phẩm BDG.

I. CÔNG NGHỆ BIẾN ĐỔI GEN

Biến đổi gen là một trong những ứng dụng của kỹ thuật di truyền được triển khai vào thực tiễn tương đối sớm, từ những năm 1970, ngay sau khi các nhà khoa học tìm ra keo dán (DNA ligase) vào năm 1967 và kéo cắt phân tử (restriction enzyme) vào năm 1970. Năm 1972 giống cà chua biến đổi gen đầu tiên, gọi là cà chua đối nghĩa (antisense tomato) có đặc tính chín nhưng không nẫu đã được bày bán ở chợ. Giảm thiểu 50% thiệt hại do vận chuyển từ đồng ruộng đến ngăn bếp của các bà nội trợ. Bản chất khoa học của vấn đề chỉ là làm bất hoạt gen tạo ra enzym gây chín nẫu quả cà chua.

1. CÔNG NGHỆ VÀ SINH VẬT BIẾN ĐỔI GEN LÀ GÌ?

Theo định nghĩa được thừa nhận rộng rãi hiện nay, một sinh vật bất kỳ có một hoặc một vài gen được biến đổi bằng công nghệ ADN hiện đại thì gọi là *sinh vật biến đổi gen*. Tùy thuộc mục đích của nhà nghiên

cứu, những gen bị biến đổi thường mang chức năng có lợi cho con người như kháng sâu, kháng thuốc diệt cỏ, chịu hạn, chịu mặn... Có thể là những gen tổng hợp các chất hữu ích cho con người như vitamin, protein, insulin v.v...

Nguyên lý của công nghệ không phức tạp. Nó dùng những “cái kéo phân tử” chuyên dụng để cắt sợi ADN mạch dài tại những điểm mong muốn để tạo thành những đoạn có chiều dài và vị trí mà nhà nghiên cứu đã định trước. Sau đó dùng chất “keo dán phân tử” đặc biệt để gắn các đoạn ADN này với nhau tạo thành ADN lai, còn gọi là *ADN tái tổ hợp*. Tiếp theo đưa ADN tái tổ hợp vào tế bào của một sinh vật, tạo ra sinh vật BĐG. Bản thân các gen, các sợi ADN, “cái kéo” và “keo dán” nói trên đều bắt nguồn từ sinh vật hoặc tế bào sống tự nhiên. Như vậy, bản chất của vật liệu và công nghệ là *tự nhiên*. Nếu so sánh với các giống cây trồng được tạo ra trong thời kỳ “cách mạng xanh” những năm 60 của thế kỷ trước, thời kỳ các giống này đã biến các nước như Ấn Độ mà nạn đói hàng năm làm hàng vạn người chết thành những nước xuất khẩu lương thực, thì những giống cây trồng đó đã được tạo ra bằng cách thay đổi đồng thời một lúc hàng nghìn gen và gần như vô định hướng, không kiểm soát được. Xác suất may rủi là rất cao. Thời đó có hai cách chính để tạo giống là: 1) Lai tạo theo các sơ đồ dựa trên các quy luật cơ bản của di truyền học kinh điển. Như vậy, tạo ra những cây mới có hàng nghìn gen thay đổi cùng một lúc và 2) Dùng các tác nhân đột biến hóa học và vật lý tác động hàng loạt và đồng thời lên hàng nghìn, hàng vạn tế bào và gen. Những tác động đó, tất nhiên, đưa lại những tác hại không thể kiểm soát được. Thế nhưng, khi đó và cho đến tận bây giờ, sau hơn nửa thế kỷ, không ai có ý kiến gì về những “rủi ro tiềm ẩn có thể có” của các giống cây trồng, vật nuôi và vi sinh vật này.

Như vậy, ngày nay, với những thành tựu rực rỡ của di truyền học hiện đại, con người đã có trong tay một công cụ hết sức hữu hiệu và rất chính xác để có thể chủ động tạo ra các giống mới theo yêu cầu của thực tiễn sản xuất tại từng địa phương cụ thể. Con người có thể kiểm soát được từng gen, thậm chí từng phần của gen cần đưa vào sinh vật mới để tạo giống.

2. NHỮNG ƯU VIỆT CỦA CÔNG NGHỆ BIẾN ĐỔI GEN

a. Công nghệ mới giúp các nước nghèo thực hiện được những điều không thể làm được bằng những kỹ thuật chọn giống cây trồng truyền thống như đã trình bày ở trên.

b. Công nghệ mới chính xác hơn rất nhiều và công việc canh tác trở nên nhẹ nhàng, hiệu quả hơn.

c. Việc áp dụng công nghệ mới sẽ làm tăng năng suất nông nghiệp từ hai đến ba lần. Theo Tổ chức Y tế Quốc tế WHO và Tổ chức Lương thực và Nông nghiệp Quốc tế FAO, những lợi ích cụ thể mà cây trồng BĐG đưa lại cho người nông dân và người tiêu dùng là:

- Sản phẩm rẻ;
- Khả năng chống chịu bệnh tốt hơn và giá trị dinh dưỡng cao hơn;
- Giảm thiểu nguy cơ thất bát mùa vụ;
- Nhiều thức ăn có dinh dưỡng hơn bằng cách xen vào đoạn gen phụ trách dinh dưỡng, như cho vitamin A vào giống “Gạo Vàng”;
- Động vật có năng suất cao hơn, ví dụ như chèn thêm gen để sản xuất thêm sữa cho bò;
- Có nhiều thức ăn hơn trên một diện tích đất;
- Giảm lao động cho ngành công nghiệp sản xuất và chế biến thực phẩm: BĐG cần ít thuốc trừ sâu hơn, ít chất hóa học độc hại hơn;
- Tái sử dụng vùng đất kém màu mỡ: Có những giống cây chịu được hạn hán hay đất quá mặn. Qua đó cũng có thể làm đất đai màu mỡ trở lại;
- Thực phẩm bền chắc hơn, không bị nẫu;
- Nghiên cứu bệnh tật qua thông tin di truyền trong gen;
- Tạo cây trồng có thể chứa vắc-xin, protein và các sản phẩm y dược khác. Quá trình này được gọi là “nông dược” (pharming);

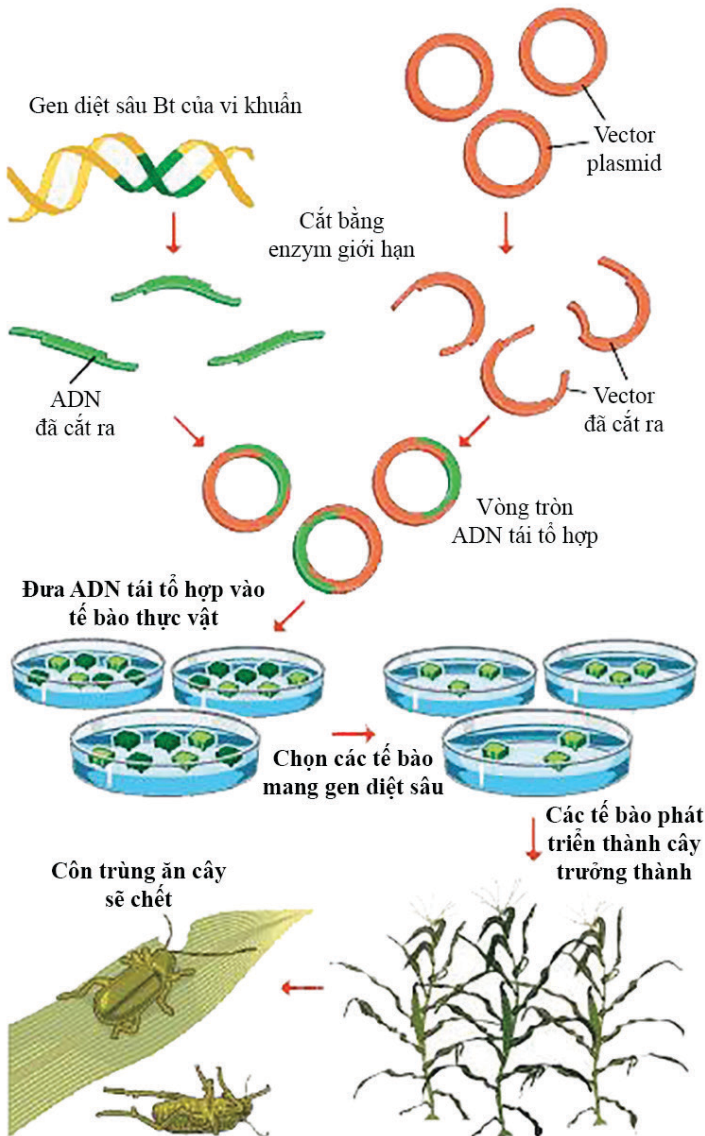


Hình 31. Cây trồng biến đổi gen: lúa bình thường (gạo trắng) lúa có β -caroten (gạo vàng)

– Nhận diện được gen dị ứng và loại bỏ chúng.

Đó là chưa kể công nghệ sinh học hiện đại còn có thể nâng cấp mạnh mẽ hệ thống chăm sóc y tế và công nghiệp dược phẩm.

3. THỰC PHẨM BIẾN ĐỔI GEN ĐƯỢC TẠO RA NHƯ THẾ NÀO?



© 2009 Encyclopædia Britannica, Inc.

Hình 32. Quy trình tạo ra cây biến đổi gen

Hình 32 là sơ đồ tạo ra giống ngô chống sâu hại bằng độc tố lấy từ vi khuẩn Bt (*Bacillus thuringiensis*). Độc tố này hiện nay được sử dụng như thuốc diệt côn trùng thông thường, và nó *an toàn* cho người sử dụng. Bước đầu tiên là tách chiết ADN từ vi khuẩn mang gen sinh độc tố và ADN từ các vector plasmid. Sau đó cắt cả hai ADN này bằng enzym giới hạn (kéo phân tử). Cần chọn loại enzym giới hạn phù hợp để có thể cắt đúng chỗ tạo ra các đoạn ADN có chứa gen sinh độc tố Bt. Sau đó dùng enzym ligase ADN (keo phân tử) gắn các đoạn ADN đã được cắt ra với nhau tạo ra ADN tái tổ hợp (các vòng tròn). Bước tiếp theo là đưa ADN tái tổ hợp vào các tế bào ngô rồi nuôi chúng trên môi trường thạch trên đĩa Petri để lựa chọn các tế bào có mang gen diệt sâu Bt. Sau đó đưa các tế bào đã lựa chọn nuôi tiếp trên môi trường thạch để tạo ra các cây con có khả năng diệt sâu. Cuối cùng, đưa các cây con ra đất trồng thành cây ngô lớn chuyển gen Bt.

Giống BĐG *chống virus gây hại* và *chống cỏ dại* cũng được tạo ra bằng phương pháp tương tự, nhưng với những gen khác.

4. THỰC PHẨM THÔNG THƯỜNG VÀ THỰC PHẨM BIẾN ĐỔI GEN

Bảng 16. Sự khác biệt giữa chọn giống truyền thống và BĐG

Chọn giống truyền thống	Kỹ thuật di truyền (BĐG)
• Trao đổi gen giữa các loài có họ gần và trong cùng loài là rất hạn chế	• Cho phép chuyển trực tiếp một hoặc một số gen giữa các sinh vật có họ gần hoặc rất xa
• Các gen không mong muốn có thể được truyền đi cùng với các gen mong muốn	• Chỉ truyền đi các gen mong muốn và nhanh hơn rất nhiều chọn giống truyền thống
• Mất nhiều thời gian để đạt tới kết quả mong đợi	• Có thể sửa đổi nhanh các cây bằng cách loại bỏ hoặc “tắt” các gen cụ thể

– **Thực phẩm thông thường** được tạo ra từ các loại cây giống không biến đổi gen nhưng vẫn sử dụng thuốc trừ sâu, thuốc trừ cỏ. Trước thời kỳ của công nghệ BĐG, nhiều loại sinh vật mới đã được tạo ra bằng nhiều phương pháp truyền thống khác và tính chất của sinh vật được biến đổi theo hướng tích cực, và cũng có lúc tiêu cực. Đa số chính quyền địa phương không xem xét độ an toàn của những sản phẩm được tạo ra bằng các phương pháp truyền thống này.

– **Đối với thực phẩm BĐG:** Hầu hết các chính quyền địa phương đều yêu cầu kiểm tra nghiêm ngặt tác động của sinh vật và thực phẩm BĐG đối với sức khỏe con người và môi trường. Sự khác biệt giữa hai cách chọn tạo giống thể hiện ở *bảng 16*.

5. CÁC RỦI RO “TIỀM ẨN CÓ THỂ CÓ” CỦA SINH VẬT BIẾN ĐỔI GEN

Xét cho cùng, lý do quan trọng nhất, nếu không nói là duy nhất, khiến nhiều người phản đối sử dụng sản phẩm BĐG là do mối “nguy hiểm (tiềm ẩn) có thể có của BĐG”. Sau đây là những “mối nguy hiểm” này và vì sao người ta phản đối sử dụng BĐG. Mặc dù chúng có những lợi ích “trông thấy” chắc chắn.

a) *Sinh vật BĐG có thể có các gen kháng thuốc kháng sinh như tetracyclin, ampicilin, streptomycin...* Đó là các gen được đưa vào sinh vật trong quá trình tạo ra giống BĐG, dùng để đánh dấu những tế bào đã tiếp nhận những gen mới đưa vào, phân biệt với các tế bào chưa tiếp nhận các gen này. Người ta tạo ra một đoạn ADN có chứa cả gen đích và gen đánh dấu kháng kháng sinh. Sau đó nuôi tế bào trên môi trường có chứa kháng sinh tương ứng. Những tế bào đã nhận đoạn ADN nói trên sẽ phát triển trên môi trường này, các tế bào còn lại không mọc được. Nhờ vậy, có thể dễ dàng chọn lựa được những tế bào có gen mong muốn; nuôi trên môi trường thích hợp sẽ tạo ra các cây BĐG trưởng thành. Đây là công nghệ tạo giống BĐG dễ dàng nhất và phổ biến nhất. Vì có lo ngại về việc gen kháng kháng sinh có thể truyền sang các vi khuẩn gây bệnh trong quá trình nghiên cứu và sử dụng sản phẩm BĐG nên hiện nay các nhà khoa học đã tìm đến các phương pháp chọn lọc sinh vật BĐG khác. Chẳng hạn, thay gen kháng kháng sinh bằng gen phát sáng huỳnh quang lấy từ con đom đóm hay bằng những gen chịu nhiệt, chịu mặn... Tuy nhiên, ngay cả khi sử dụng gen kháng kháng sinh thì mối nguy hiểm cũng gần như bằng không, vì 2 lý do: 1) Về mặt kỹ thuật, gen kháng kháng sinh không dễ được truyền sang sinh vật khác. Xác suất đó rất thấp ($1/10^9$ trong những điều kiện thuận lợi mà con người chủ động tạo ra) và vì vậy trên thực tế có thể coi bằng 0; 2) Các

nhà khoa học tiến tới chỉ dùng ở đây những gen kháng các loại kháng sinh không còn sử dụng trong chữa bệnh nữa.

b) Sản phẩm BĐG có thể gây dị ứng. Thật ra dị ứng có từ khi chưa có sinh vật BĐG. Cách đây gần 60 năm, khi mà loài người chưa biết BĐG là gì, chính tác giả của bài này đã bị dị ứng khá nặng, nặng đến mức “nhớ đời”, do một lần ăn canh cua để nguội tại Hà Nội. Ngày nay, khoa học đã tìm ra 8 gen gây dị ứng và vì vậy, hoàn toàn có thể loại bỏ hoặc hạn chế tác hại của chúng ở các sinh vật nói chung, trong đó có sinh vật BĐG.

c) Sản phẩm BĐG có thể mang độc tố thực vật. Nhiều thực vật, khi chưa trở thành BĐG đã có thể mang độc tố, như cây lá ngón, cây Hồng Trâu mà gần đây làm 3 em nhỏ tử vong ở Cao Bằng do ăn nhầm. Tất nhiên, khi tạo sinh vật BĐG nhà khoa học phải tránh lấy những cây đó làm cây chủ. Còn trong quá trình tạo ra sinh vật BĐG, bằng cách nào đó mà cây chủ lại có thêm độc tố thì người ta vẫn có thể kiểm tra xem giống BĐG đó có mang độc tố hay không trước khi đưa vào sử dụng. Trên thực tế, một hệ thống kiểm tra an toàn sinh học như thế đang tồn tại và hoạt động hiệu quả ở nhiều nước, và cả ở nước ta, chỉ cần chúng ta thay đổi tư duy cho phù hợp: coi sinh vật BĐG như các sản phẩm bình thường như nhiều nước đã làm như Campuchia, Hoa Kỳ. Họ kiểm tra tính an toàn của sản phẩm BĐG như kiểm tra an toàn thực phẩm bình thường nói chung.

Cho đến nay, 610 công trình đã được công bố chứng minh cho tính vô hại của giống BĐG, trong khi không có công trình đủ tiêu chuẩn khoa học nào chứng minh cho điều ngược lại. Trong số 610 công trình đó, đặc biệt đáng chú ý là hai dự án quốc tế: 1) Mười năm (2001 - 2010) nghiên cứu sản phẩm BĐG của châu Âu do EU tài trợ, tổng kết hơn 130 dự án nghiên cứu trong giai đoạn 25 năm của hơn 500 nhóm nghiên cứu độc lập, cùng đi đến kết luận: sản phẩm BĐG không nguy hiểm hơn các sản phẩm chọn giống cây trồng truyền thống; và 2) Dự án của FAO, 2004, nghiên cứu công nghệ sinh học nông nghiệp với tiêu đề Đáp ứng nhu cầu của người nghèo đã kết luận: “Các giống cây trồng chuyển gen hiện có và các thực phẩm bắt nguồn từ chúng được đánh giá là đủ độ an

toàn để có thể ăn và các phương pháp dùng để kiểm tra độ an toàn của chúng là hoàn toàn phù hợp”. Các kết luận này thể hiện sự nhất trí với những bằng chứng khoa học được kiểm chứng bởi Liên đoàn các nhà khoa học quốc tế ICSU (2003) và chúng hoàn toàn khớp với quan điểm của Tổ chức y tế quốc tế (WHO, 2002).

6. HỆ THỐNG KIỂM TRA AN TOÀN SINH HỌC CHO SẢN PHẨM BIẾN ĐỔI GEN

Văn bản quốc tế quan trọng nhất hiện nay về an toàn sinh học đối với sinh vật biến đổi gen là *Nghị định thư Cartagena về an toàn sinh học*, được ký ngày 15 tháng 5 năm 2000 tại Montreal, Canada, có hiệu lực từ 11 tháng 9 năm 2003. 167 nước đã tham gia, trong đó có Việt Nam. Đây là hiệp định quốc tế về sự *an toàn trong nghiên cứu, vận chuyển và sử dụng sinh vật BĐG*.

Liên hợp quốc mất 5 năm với 6 hội nghị mới ra được Nghị định thư Cartagena*, vì lập trường các nước rất khác nhau. Các nước *xuất khẩu và nhập khẩu* nhiều sản phẩm BĐG như Mỹ, Canada, Australia, Argentina, Chile và Uruguay muốn có một nghị định thư với những điều khoản tạo điều kiện dễ dàng cho sử dụng và xuất nhập khẩu sản phẩm BĐG. Lập trường của các nước đang phát triển và Châu Âu muốn có một nghị định thư chặt chẽ đảm bảo an toàn tuyệt đối. Lập trường cực đoan nhất là của các tổ chức như “Hoà bình xanh” (Green Peace), “Mạng lưới thế giới thứ 3” (Third World Network), “Mạng lưới Đạo đức di truyền Australia” (Australian GeneEthics Network) v.v... thì đòi cấm tất cả! Cuối cùng, nội dung Nghị định thư đã thông qua, được coi là thắng lợi của các nước đang phát triển. Nghị định thư gồm 40 điều và 3 phụ lục. Ở đây chỉ xin tóm tắt như sau.

Nghị định thư yêu cầu phải làm gì?

1. Hỗ trợ các quốc gia đang phát triển xây dựng năng lực quản lý công nghệ sinh học hiện đại;
2. Áp dụng thủ tục thỏa thuận thông báo trước (Advance Informed Agreement procedure - AIA).
3. Xây dựng Trung tâm trung gian thông tin an toàn sinh học (Biosafety Clearing House).

Nghị định thư không yêu cầu làm gì?

1. Nghị định thư không giải quyết các vấn đề an toàn dược phẩm. Vấn đề này được các chuyên gia đề cập đến trong các diễn đàn quốc tế khác.

2. Nghị định thư không yêu cầu dán nhãn BDG sản phẩm tiêu dùng. Đây là một vấn đề hết sức “nóng” ở nước ta. Đơn giản là dán nhãn để “trao quyền” lựa chọn BDG cho người tiêu dùng, nghĩa là người tiêu dùng buộc phải trở thành thông thái. Trong khi, ở ta, các nhà quản lý, nhà khoa học được đào tạo bài bản, có trong tay mọi phương tiện lại chưa đủ thông thái để quyết định giúp người tiêu dùng mà lẽ ra trách nhiệm này phải thuộc về họ!

Nghị định thư không yêu cầu tuân thủ thủ tục Thông báo trước AIA khi vận chuyển khối lượng hàng hóa lớn.

7. QUY TRÌNH KIỂM TRA ĐỘ AN TOÀN CỦA BIẾN ĐỔI GEN

Quy trình kiểm tra an toàn gồm các thông số liệt kê dưới đây:

- (a) Tác động trực tiếp lên sức khỏe (độc tố);
- (b) Khả năng gây ra phản ứng dị ứng;
- (c) Những thành phần cụ thể có thể có như chất dinh dưỡng hoặc độc tố;
- (d) Mức độ ổn định của phần gen được đưa vào sinh vật;
- (e) Ảnh hưởng dinh dưỡng liên quan đến việc BDG;
- (f) Bất kỳ tác động không chủ đích nào có thể xảy ra từ việc kết hợp gen;

Tổ chức y tế thế giới WHO ấn hành công văn chính thức cho rằng:

Những loại thực phẩm BDG trên thị trường toàn cầu hiện nay đã vượt qua nhiều bài sát hạch về tiêu chuẩn an toàn, và không có khả năng mang lại điều gì bất lợi cho sức khỏe con người trong tương lai.

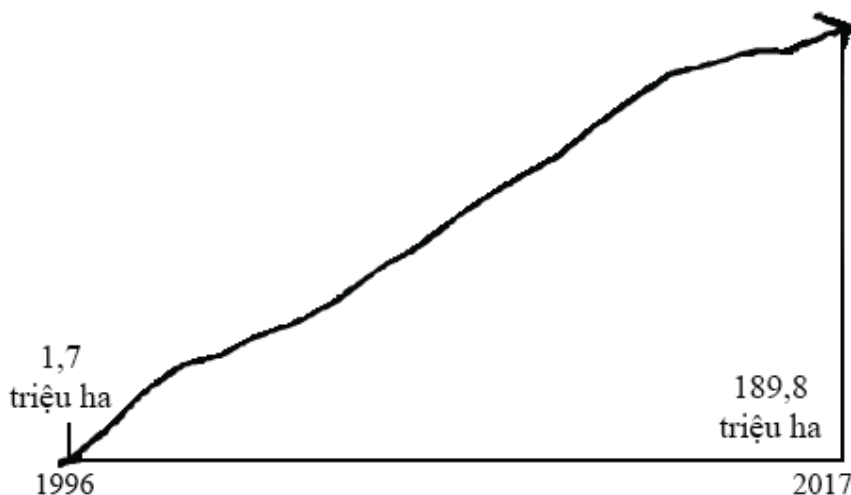
Tại những quốc gia có trồng và nhập thực phẩm BDG, chưa có trường hợp nào ghi nhận về tác động xấu lên sức khỏe con người sau khi tiêu thụ thực phẩm BDG.

II. SẢN PHẨM BIẾN ĐỔI GEN

Xung quanh sản phẩm BĐG, từ chính bản thân sản phẩm, bản chất khoa học, công nghệ nghiên cứu, tính an toàn cho môi trường, cho sức khỏe con người và vật nuôi, cây trồng... đến tình hình phát triển, trồng trọt và nhiều khía cạnh khác của vấn đề vẫn không ngừng sôi động trên các phương tiện thông tin đại chúng trong và ngoài nước. Chúng tôi xin tóm tắt và làm rõ những nét đặc trưng nhất của vấn đề.

1. CÁC LOẠI CÂY BIẾN ĐỔI GEN ĐANG TRỒNG

Trong năm 2017, năm thứ 21 thương mại hóa cây trồng biến đổi gen (BĐG), 189,8 ha cây BĐG đã được trồng bởi 17 triệu nông dân ở 24 nước. Lúc đầu, năm 1996, trồng được 1,7 triệu ha, khi cây biến đổi gen đầu tiên được thương mại hóa, cho thấy diện tích trồng cây BĐG đã tăng 112 lần. Như vậy, BĐG là cây trồng được phổ biến nhanh nhất trong lịch sử nền nông nghiệp hiện đại.

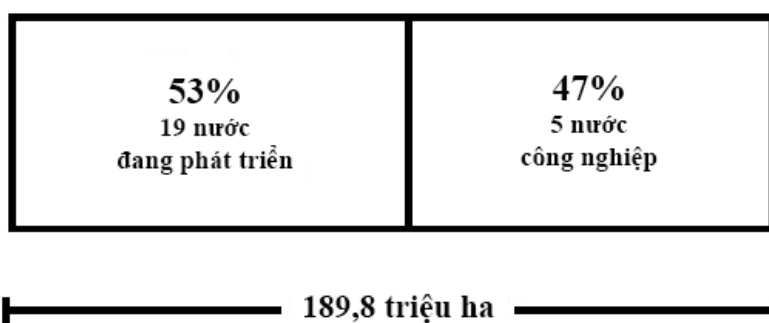


Hình 33: Cây trồng biến đổi gen toàn cầu, 1996 – 2017 (triệu ha)

Nguồn: ISAAA, 2017

2. CÂY TRỒNG BIẾN ĐỔI GEN Ở CÁC NƯỚC CÔNG NGHIỆP VÀ CÁC NƯỚC ĐANG PHÁT TRIỂN

Trong sáu năm gần đây các nước đang phát triển đã trồng cây BĐG nhiều hơn các nước công nghiệp. Năm 2017, 19 nước đang phát triển trồng 53% (100,6 triệu ha) tổng số diện tích BĐG toàn cầu, trong khi 5 nước công nghiệp chiếm 47% (89,2 triệu ha). Xu thế này sẽ tiếp tục trong những năm tới vì số các nước bắt bán cầu phê duyệt giống cây BĐG tăng lên và vì việc thương mại hóa thêm các giống BĐG mới như lúa được trồng chủ yếu ở các nước đang phát triển.



Hình 34: Sự phân bố cây trồng biến đổi gen ở các nước đang phát triển và các nước công nghiệp, năm 2017

Nguồn: ISAAA, 2017

3. SỰ PHÂN BỐ CÂY BIẾN ĐỔI GEN THEO CÁC NƯỚC

Trong số 24 nước trồng cây BĐG năm 2016, 18 nước được coi là Mega BĐG đã trồng nhiều hơn 50.000 ha. Mỹ vẫn là nước sản xuất cây BĐG hàng đầu thế giới, đã trồng 75 triệu ha trong năm 2017, bao trùm 40% diện tích cây BĐG toàn cầu. Brazil về đích thứ hai với 50,2 triệu ha hay 26% sản lượng toàn cầu (bảng 17).

Theo Cropnosis giá trị thương mại toàn cầu của cây BĐG năm 2017 là 17,2 tỷ USD. Giá trị này cho thấy đã tăng lên 9% so với giá trị thương mại toàn cầu của cây trồng BĐG năm 2016 là 15,8 tỷ USD.

Bảng 17. Diện tích cây trồng BĐG toàn cầu năm 2015 và 2016 theo các nước
(Đơn vị: triệu ha)

Thứ tự	Nước	2016	2017
1	Mỹ*	72,9	75,0
2	Brazil*	49,1	50,2
3	Argentina*	23,8	23,6
4	Canada*	11,6	13,1
5	Ấn Độ*	10,8	11,4
6	Paraguay*	3,6	3,0
7	Pakistan*	2,9	3,0
8	Trung Quốc*	2,8	2,8
9	Nam Phi*	2,7	2,7
10	Bolivia*	1,2	1,3
11	Uruguay*	1,3	1,1
12	Australia*	0,9	0,9
13	Philippines*	0,8	0,6
14	Myanmar*	0,3	0,3
15	Sudan*	0,1	0,2
16	Tây Ban Nha*	0,1	0,1
17	Mexico*	0,1	0,1
18	Colombia*	0,1	0,1
19	Việt Nam	< 0,1	< 0,1
20	Honduras	< 0,1	< 0,1
21	Chile	< 0,1	< 0,1
22	Portugal	< 0,1	< 0,1
23	Bangladesh	< 0,1	< 0,1
24	Costa Rica	< 0,1	< 0,1
25	Slovakia	< 0,1	0
26	Czech	< 0,1	0
	Tổng số:	185,1	189,8

* Là nước Mega BĐG, trồng nhiều hơn 50.000 ha.

Nguồn: ISAAA, 2017.

4. VẤN ĐỀ PHÊ DUYỆT GIỐNG BIẾN ĐỔI GEN (Nguồn: ISAA)

Phê duyệt các giống BĐG tưởng như là đơn giản, chỉ cần dựa trên các tiêu chuẩn khoa học và pháp lý. Nhưng không phải như vậy, nhiều tiêu chí kinh tế, như cạnh tranh, các tập quán văn hóa và cả tôn giáo cũng bị lôi cuốn vào. Nước giàu khác, nước nghèo khác, nước theo tâm linh lại càng khác. Ở đây chúng tôi xin giới thiệu: a. Danh sách các nước đã phê duyệt cây trồng biến đổi gen; b. Các tính trạng biến đổi gen đã được phê duyệt; c. Các giống BĐG đã phê duyệt; d. Các giống BĐG mới phê duyệt gần đây, và e. Không cần phê duyệt, vì CRISPR là công nghệ BĐG có độ an toàn rất cao.

a. CÁC NƯỚC ĐÃ PHÊ DUYỆT GIỐNG CÂY TRỒNG BIẾN ĐỔI GEN

Bảng 18. Danh sách các nước phê duyệt giống biến đổi gen

STT	Tên nước	STT	Tên nước	STT	Tên nước
1	Argentina	16	Hàn Quốc	31	Pakistan
2	Australia	17	Honduras	32	Panama
3	Ả Rập	18	Indonesia	33	Paraguay
4	Ấn Độ	19	Iran	34	Philippines
5	Bangladesh	20	Liên minh Châu Âu	35	Singapore
6	Bolivia	21	Malaysia	36	Sudan
7	Brazil	22	Mexico	37	Swaziland
8	Burkina Faso	23	Mỹ	38	Thái Lan
9	Canada	24	Myanmar	39	Thổ Nhĩ Kỳ
10	Chile	25	New Zealand	40	Thụy Sĩ
11	Colombia	26	Nigeria	41	Trung Quốc
12	Costa Rica	27	Na Uy	42	Uruguay
13	Cuba	28	Nam Phi	43	Việt Nam
14	Đài Loan	29	Nga	44	Zambia
15	Ethiopia	30	Nhật Bản		

b. CÁC TÍNH TRẠNG BIẾN ĐỔI GEN ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT

1. Bền với thuốc diệt cỏ 2,4-D
2. Sản xuất lignin đã biến đổi
3. Chống dị ứng

4. Kháng kháng sinh
5. Chống côn trùng Coleopteran
6. Quả chín chậm (chín nhưng chậm nẫu)
7. Chậm chín/ chậm lão hóa
8. Bền với thuốc diệt cỏ Dicamba
9. Chống chịu bệnh
10. Chống chịu hạn
11. Tăng hiệu quả quang hợp (tăng năng suất)
12. Tăng hàm lượng Provitamin A
13. Phục hồi tính hữu thụ
14. Chống bệnh bạc lá muộn
15. Chống thuốc diệt cỏ Glufosinate
16. Chống thuốc diệt cỏ Glyphosate
17. Chống côn trùng Hemipteran
18. Tăng sinh khối tai (Increased Ear Biomass)
19. Chống thuốc diệt cỏ Isoxaflutole
20. Chống sâu Lepidopteran
21. Giảm Asparagin tự do
22. Giảm hàm lượng đường
23. Bất thụ đực
24. Chuyển hóa Mannose
25. Chống thuốc diệt cỏ Mesotrion
26. Alpha amylase sữa đổi
27. Axit amin sữa đổi
28. Màu hoa thay đổi
29. Axit béo/dầu biến đổi
30. Tinh bột/carbonhydrat biến đổi
31. Chống nhiều sâu hại
32. Giảm nicotin
33. Chống hoá nâu (Non-Browning)
34. Tổng hợp Nopalin

35. Bền với thuốc diệt cỏ oxynil
36. Sản xuất phytase
37. Vết đen thuyên giảm
38. Bền với chất diệt cỏ sulfonyleurea
39. Chống bệnh virus
40. Dầu chuẩn trông thấy
41. Tăng thể tích gỗ

c. CÁC GIỐNG CÂY TRỒNG BIẾN ĐỔI GEN ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT

1. Cỏ linh lăng (*Medicago sativa*)
2. Táo (*Malus x Domestica*)
3. Cải dầu Argentine (*Brassica napus*)
4. Đậu (*Phaseolus vulgaris*)
5. Hoa cẩm chướng (*Dianthus caryophyllus*)
6. Diếp xoăn (*Cichorium intybus*)
7. Bông (*Gossypium hirsutum L.*)
8. Đậu dãi (*Vigna unguiculata*)
9. Cỏ Bentgrass (*Agrostis stolonifera*)
10. Cà tím (*Solanum melongena*)
11. Bạch đàn (*Eucalyptus sp.*)
12. Lanh (*Linum usitatissimum L.*)
13. Ngô (*Zea mays L.*)
14. Dưa hấu (*Cucumis melo*)
15. Đu đủ (*Carica papaya*)
16. Dạ yến thảo (*Petunia hybrida*)
17. Mận (*Prunus domestica*)
18. Cải dầu Ba Lan (*Brassica rapa*)
19. Bạch dương (*Populus sp.*)
20. Khoai tây (*Solanum tuberosum L.*)
21. Lúa (*Oryza sativa L.*)
22. Hoa hồng (*Rosa hybrida*)

23. Hoa Rum (*Carthamus tinctorius L.*)
24. Đậu nành (*Glycine max L.*)
25. Bí (*Cucurbita pepo*)
26. Củ cải đường (*Beta vulgaris*)
27. Mía (*Saccharum sp*)
28. Ớt ngọt (*Capsicum annuum*)
29. Thuốc lá (*Nicotiana tabacum L.*)
30. Cà chua (*Lycopersicon esculentum*)
31. Lúa mì (*Triticum aestivum*)

d. GIỐNG BIẾN ĐỔI GEN MỚI PHÊ DUYỆT GẦN ĐÂY

12/6/2017	Trung Quốc phê duyệt giống ngô DAS40278 làm thức ăn và thức ăn gia súc.
21/11/2018	Đài Loan phê duyệt giống cải dầu 73496 x RF3 làm thức ăn.
21/11/2018	Iran phê duyệt các giống FG72 x A5547-127, DAS44406-6, DAS68416-4, CV127, và FG72 làm thức ăn.
26/11/2018	Brazil phê duyệt các giống bông MON88701 x MON88913 (HT), T304-40 x GHB119 x COT102, và COT102 x MON15985 x MON88913 x MON88701 (HT + IR) và ngô MON87419 (HT) để thương mại hóa.
26/11/2018	Indonesia phê duyệt giống mía NXI-4T (AST) làm thức ăn gia súc.
4/12/2018	Canada phê duyệt các giống bông MON88702 (IR) và GHB811 (HT) để sử dụng.
20/12/2018	Trung Quốc phê duyệt giống ngô FG72 làm thức ăn và thức ăn gia súc.
20/12/2018	Trung Quốc phê duyệt giống đậu nành SYHT0H2 làm thức ăn và thức ăn gia súc.
20/12/2018	Trung Quốc phê duyệt giống đậu nành DAS-44406-6 (HT) làm thức ăn và thức ăn gia súc.

20/12/2018	Trung Quốc phê duyệt giống cải dầu MON88302 (HT) làm thức ăn và thức ăn gia súc.
20/12/2018	Trung Quốc phê duyệt giống ngô DP4114 (IR+HT) làm thức ăn và thức ăn gia súc.
20/12/2018	Trung Quốc phê duyệt giống cải dầu RF3 (HT) làm thức ăn và thức ăn gia súc.
14/1/2019	Brazil phê duyệt giống mía CTC91087-6 (IR) để thương mại hóa.
14/1/2019	Argentina phê duyệt giống các giống đậu nành HB4 x GTS 40-3-2 (HT + ST) và FG72 (HT) làm thức ăn và trồng trọt.
14/1/2019	Argentina phê duyệt các giống ngô DAS40278 (HT), DAS40278 x NK603 (HT), MON87427 (HT), và MON87411 (HT + IR) làm thức ăn và trồng trọt.
14/1/2019	Hàn Quốc phê duyệt giống ngô MON89034 x TC1507 x NK603 x MIR162 x DAS40278 (HT + IR) làm thức ăn.
22/1/2019	Nigeria phê duyệt giống đậu dài AAT709A (IR) để trồng trọt.
20/2/2019	Nhật phê duyệt giống ngô MZIR098 làm thức ăn, thức ăn gia súc, và trồng trọt.
20/2/2019	Nhật phê duyệt giống bông MON88702 làm thức ăn và thức ăn gia súc.
20/2/2019	Nhật phê duyệt giống MZIR098 làm thức ăn, thức ăn gia súc, và trồng trọt.
25/4/2019	Mỹ phê duyệt giống táo NF872 làm thức ăn, thức ăn gia súc, và trồng trọt.

e. KHÔNG CẦN PHÊ DUYỆT

Ngày 19/3/2019, Bộ Y tế, Lao động và Phúc lợi xã hội Nhật Bản xác nhận, sẽ cho phép lưu thông ra thị trường một số loại thực phẩm biến đổi gen bằng kỹ thuật chỉnh sửa gen CRISPR, mà không cần trải qua khâu xác nhận an toàn của Bộ này. Bản thân công nghệ đã được chứng minh là an toàn và đã được sử dụng để chỉnh sửa gen ở người.

5. TRIỂN VỌNG TƯƠNG LAI

Việc tăng phê chuẩn liên tục các cây trồng BĐG chứng tỏ ảnh hưởng tốt của công nghệ BĐG đến môi trường, sức khỏe con người và động vật, cũng như đến việc cải thiện các điều kiện kinh tế xã hội của nông dân và quảng đại quần chúng. Tuy nhiên, sự phê phán vẫn tiếp tục lan truyền như những luận điệu phi khoa học ảnh hưởng đến chính sách và sự chấp thuận BĐG. Các nghiên cứu đã khẳng định rằng sự chậm chễ trong phê duyệt giống BĐG đã dẫn đến những tổn thất kinh tế to lớn và cơ hội giảm giá thành.

Những lợi ích của giống BĐG đối với nông dân và người tiêu dùng chỉ có thể tiếp tục nếu thực hiện những chính sách có cơ sở khoa học rõ ràng hướng tới những lợi ích như năng suất nông nghiệp và bảo vệ môi trường bền vững. Điều quan trọng nhất là quan tâm tới một bộ phận lớn dân số thế giới đang bị nạn đói và suy dinh dưỡng đe dọa, những người đang hằng ngày mong chờ sự cải thiện tình trạng sinh tồn của họ.

III. CUỘC TRANH LUẬN VỀ SẢN PHẨM BIẾN ĐỔI GEN

Đây mới là tâm điểm của các đợt sóng nổi và sóng ngầm về con bão biến đổi gen. Các nhà khoa học khá bất ngờ bị lôi cuốn vào thời tiết sóng gió này. Trên một số hội thảo khoa học quốc tế về BĐG tổ chức tại Hà Nội, có nhà khoa học nước ngoài chống chế rằng sản phẩm của chúng tôi không phải BĐG mà là giống cây trồng công nghệ sinh học (biotech crops). Những bức ảnh những con chuột bị ung thư kinh hoàng do “ăn ngô BĐG” được phát tán khắp nơi. Thật thảm thương!. Vậy sự thật là gì? Cần bình tĩnh xem xét từ đầu, cả bên trong và bên ngoài bản chất của vấn đề.

1. NỖI SỢ HÃI BAO TRÙM CHÂU ÂU VÀ VIỆT NAM

Từ nhiều năm nay “cuộc chiến” bùng phát ở châu Âu với những cuộc biểu tình sôi sục trên đường phố, những cuộc tàn phá hàng loạt trong đêm tối các khu vườn thử nghiệm trồng giống cây BĐG, lôi cuốn giới trẻ. Nguyên nhân nào dẫn tới tình trạng này, chúng ta sẽ xem xét ở đây.

a. PHẢN ỨNG CỦA CHÂU ÂU VỀ BIẾN ĐỔI GEN

Thời kỳ những năm cuối thế kỷ XX, nền nông nghiệp truyền thống châu Âu đã phát triển tới hạn (chạm đỉnh) và đi vào ổn định, xét cả về các yếu tố khoa học và xã hội. Châu Âu nói chung thỏa mãn với nền nông nghiệp truyền thống của mình. Đủ lương thực cho dân chúng, không có người bị nạn đói đe dọa. Về khoa học kỹ thuật phục vụ nông nghiệp có khoảng cách khá xa so với Mỹ. Hằng năm, các tiến sĩ và bậc cao hơn được cử đi thực tập hàng loạt tại Mỹ, như ta đi thực tập ở Liên Xô và Đông Âu trước đây. Tình hình đó khiến châu Âu trở thành môi trường thuận lợi cho những hoạt động chống đối những công nghệ cao như kỹ thuật di truyền, công nghệ ADN, thao tác gen...

Hàng nghìn người đã xuống đường biểu tình phản đối sản phẩm BĐG và công nghệ gen. Hàng trăm người đã tham gia các cuộc phá hoại đêm những khu vườn thử nghiệm trồng cây BĐG. Các hoạt động đó đã diễn ra nhiều lần kéo dài từ những năm cuối thế kỷ trước đến những năm đầu thế kỷ XXI.

Rất tiếc những hoạt động đó đã được các phóng viên thường trú ở châu Âu của nước ta chuyển về khá đầy đủ, thường xuyên và không kèm theo bất cứ bình luận nào mang tính khoa học.

b. HIỆN TRẠNG XÃ HỘI VIỆT NAM VỀ BIẾN ĐỔI GEN

Cộng đồng Việt Nam, trong đó có người tiêu dùng, nhận được “thông tin trái chiều” từ châu Âu, kèm theo những bình luận không có cơ sở khoa học, đã tạo nên nỗi sợ hãi đối với công nghệ và thực phẩm BĐG.

Trên bao bì sữa đậu nành của một tập đoàn lớn đã viết dòng chữ để quảng cáo “không có biến đổi gen”, mà thật ra không phải vậy. Chúng tôi đã gọi điện hỏi “Có giấy chứng nhận rằng không có biến đổi gen với đậu tương nhập từ Mỹ không?” (vì 90% đậu tương Mỹ là biến đổi gen). Tập đoàn không có giấy chứng nhận này.

Tháng 6/2019 truyền hình phát phóng sự “Hành trình 10 năm chinh phục dây thìa canh lá to”. Tác giả dự án là một tiến sĩ tài năng, nhiệt tình, nghiêm túc, ông đã đưa khoa học cơ bản trực tiếp phục vụ thực

tiền sản xuất: điều tra phát hiện, nghiên cứu phòng thí nghiệm, thử nghiệm và phát triển vị thuốc quý, đưa vào sản xuất đại trà qui mô công nghiệp. Rất đáng hoan nghênh và khuyến khích. Tuy nhiên, phương châm hoạt động 4 *KHÔNG* của dự án được đưa ra là:



Thật sự khó hiểu. Không có lý do để đưa tiêu chí thứ 4 vào phương châm hoạt động. Vì ít nhất còn nhiều năm nữa việc nhân giống, tạo giống dây thìa canh không cần biến đổi gen. Để tuyên truyền nâng cao chất lượng sản phẩm? Không có cơ sở. Mà có biến đổi gen sau này thì đã sao đâu?

Dự thảo Thông tư 2/2014 về thủ tục nhập sản phẩm BDG có một tiêu chí cần 5 giấy phép của 5 nước tiên tiến đối với một giống BDG cần nhập. Chỉ cần một tiêu chí này cũng đủ để chặn hoàn toàn không cho nhập sản phẩm BDG. Ngoài ra, để nhập giống BDG còn cần đáp ứng nhiều tiêu chí khác.

Như vậy, từ nhà khoa học, doanh nghiệp đến nhà quản lý đều bao trùm nỗi sợ hãi BDG. Một nỗi sợ vô hình phi khoa học.

2. VÌ SAO NGƯỜI TA CHỐNG BIẾN ĐỔI GEN?

Ngoài nỗi sợ hãi nói trên, có nhiều lý do khiến người ta chống biến đổi gen. Một trong những “vũ khí” phổ biến nhất của họ đó là tuyên bố

rằng cây trồng BĐG không được đánh giá an toàn hoặc chỉ đánh giá sơ sài, và rằng không có sự thống nhất khoa học về vấn đề này. Không có bằng chứng đáng tin cậy rằng BĐG có bất kỳ mối nguy hại khác biệt nào đối với môi trường và sức khỏe cộng đồng.

Về khiêm khuyết “Thiếu nghiên cứu khoa học”?

Charles Benbrook, nhà nghiên cứu hữu cơ thuộc Trường Đại học Bang Washington, nhận định: “Không có bằng chứng thuyết phục rằng thực phẩm biến đổi gen an toàn khi ăn”. Trong khi đó, David Schubert, thuộc Viện Nghiên cứu Sinh học Salk, cũng cho rằng: “Các nghiên cứu về BĐG chưa đầy đủ. Liệu những thực phẩm này đang giết chết chúng ta một cách từ từ hay về lâu dài sẽ dẫn đến những chứng bệnh nan y? Tất cả vẫn chỉ là suy đoán.”

Tom Philpott, một phóng viên về thực phẩm và nông nghiệp làm việc cho trang tin Mother Jones, tuyên bố: “Thực phẩm BĐG là một mối lo ngại đối với những người bị dị ứng thực phẩm vì nó không được thử nghiệm...”

Hiệp hội Những người tiêu dùng Hữu cơ (Organic Consumers Association) lại có tuyên bố rằng cây trồng biến đổi gen được “nghiên cứu chưa đầy đủ” - lời tương truyền này vốn thể hiện rõ trong các nhận định nêu trên - đã trở thành một lập luận chính của những người chống đối công nghệ sinh học cây trồng, nhất là các nhà hoạt động môi trường làm báo chí. Những người khởi xướng các chiến dịch chống BĐG bao gồm những tín đồ hữu cơ, luôn lặp đi lặp lại nhận định rằng cây trồng BĐG không được đánh giá an toàn hay những nghiên cứu về tác động đối với sức khỏe và môi trường của BĐG cho đến nay “hoàn toàn” do các công ty sản xuất hạt giống BĐG thực hiện. Do vậy, họ tuyên bố rằng người tiêu dùng đang có “niềm tin ngu ngò” khi kết luận rằng họ không hề bị ảnh hưởng gì khi sử dụng các thực phẩm có thành phần từ cây trồng BĐG.

Các nghiên cứu thực tế

Những người chống đối BĐG hoàn toàn sai lầm bởi trên thực tế tất cả các cơ quan khoa học và các tổ chức quốc tế hàng đầu thế giới (EU,

FAO, ICSU, WHO) đều đã đánh giá hàng trăm nghiên cứu đơn lẻ (610 công bố, x. mục I.5. “c) *Sản phẩm BĐG có thể mang độc tố thực vật*”) trước khi đi đến kết luận thống nhất rằng cây trồng BĐG là an toàn và thậm chí còn an toàn hơn thực phẩm truyền thống hay thực phẩm hữu cơ trong một số trường hợp. Nhưng mãi cho đến bây giờ sức ảnh hưởng của các nghiên cứu về công nghệ sinh học cây trồng vẫn chưa được công nhận. Đáp lại những điều này là một khoảng trống về thông tin. ***Nay, một nhóm các nhà khoa học người Ý đã tóm tắt 1.783 nghiên cứu về tính an toàn và tác động môi trường của thực phẩm BĐG, quả là một con số đáng kinh ngạc.***

Họ đã không tìm ra một bằng chứng đáng tin cậy nào cho thấy thực phẩm BĐG có bất kỳ mối nguy hại nào đối với con người và động vật. “Các nghiên cứu khoa học được thực hiện cho đến nay không hề phát hiện thấy bất kỳ nguy cơ đáng kể nào trực tiếp liên quan đến việc sử dụng cây trồng BĐG”, các nhà khoa học này khẳng định.

Nghiên cứu đánh giá này, được đăng trên tạp chí Critical Reviews in Biotechnology mới đây, được thực hiện suốt 10 năm (2002-2012), đã đưa ra những đánh giá về thập niên thứ 3 của công nghệ biến đổi gen.

“Mục đích của chúng tôi là tạo ra một tài liệu chuyên môn nhằm giúp những người quan tâm thuộc mọi trình độ có cái nhìn tổng thể về những gì các nhà khoa học đang làm liên quan đến sự an toàn của cây trồng biến đổi gen”, ông Aless Nicolia, trưởng nhóm nghiên cứu, một nhà sinh vật học ứng dụng tại Trường Đại học Perugia, khẳng định khi trao đổi với Real Clear Science. “Chúng tôi đã cố gắng có một cách tiếp cận cân bằng về vấn đề này bao gồm những vấn đề đang gây tranh cãi, các kết luận được đưa ra cho đến nay và các vấn đề mới phát sinh”.

Các kết luận có những điểm rất đáng chú ý bởi nhiều nước châu Âu, trong đó có Italia, đã và đang không phát triển cây trồng BĐG theo xu hướng phát triển ở khu vực Bắc và Nam Mỹ đang làm, mặc dù các nhà khoa học châu Âu đã đi đến những quan điểm chung hết sức tích cực về vấn đề này.

Nghiên cứu của các nhà khoa học Italia không chỉ bao gồm các nghiên cứu độc lập về BDG trong suốt thập kỷ qua mà còn tóm lược những kết quả nghiên cứu về nhiều khía cạnh khác nhau của công nghệ biến đổi gen như: nhận thức chung, tác động môi trường, an toàn khi tiêu dùng và khả năng truy xuất nguồn gốc.

Từ góc độ “nhận thức chung”, các nghiên cứu này đa phần cho thấy sự khác biệt trong cách tiếp cận và quy định liên quan đến cây trồng BDG giữa Mỹ, châu Âu và các nước khác. Theo Nicolìa và các cộng sự của ông, do thiếu một phương thức quản lý đồng nhất và sự khoa trương phi khoa học ngày một gia tăng nên những lo ngại về BDG đã bị thổi phồng một cách quá mức.

Các nghiên cứu về tác động môi trường là mối quan tâm hàng đầu của các cơ quan nghiên cứu về BDG, chiếm tới 68% trong tổng số **1.783** nghiên cứu. Các nghiên cứu này đánh giá tác động môi trường ở cấp độ cây trồng, đồng ruộng và cảnh quan chung. Nicolìa và các cộng sự của ông tìm thấy “rất ít hoặc không có bằng chứng” cho thấy cây trồng BDG có tác động tiêu cực đối với môi trường xung quanh.

Một trong những lĩnh vực có số lượng nghiên cứu gia tăng nhanh nhất đó là khả năng di trú gen, khả năng các gen của cây trồng BDG có thể được tìm thấy - hoặc “gây ô nhiễm”, theo lời nói của các nhà hoạt động môi trường - ở những cây trồng không biến đổi gen ở khu vực lân cận. Nicolìa và các cộng sự đã tuyên bố rằng điều này đã được đánh giá và các nhà khoa học đã và đang nghiên cứu các cách nhằm giảm thiểu nguy cơ này thông qua nhiều cách thức khác nhau như gieo trồng cách ly và tuân thủ nghiêm ngặt các khâu sau thu hoạch. Nghiên cứu đánh giá này cũng chỉ ra rằng hiện tượng di trú gen không chỉ xảy ra đối với cây trồng BDG mà là hiện tượng chung vẫn đang xảy ra đối với các cây trồng trong tự nhiên và các cây trồng không biến đổi gen. Nicolìa và các cộng sự nhận định rằng, trong khi hiện tượng di trú gen có thể đem lại nhiều lợi ích nhờ những nghiên cứu khoa học sâu hơn, thì sự không ủng hộ của công chúng đối với việc thử nghiệm trên đồng ruộng đã làm nản lòng các nhà khoa học, nhất là ở châu Âu.

Trong phạm trù thực phẩm và tiêu thụ thực phẩm, nhóm nghiên

cứu đã không tìm ra một bằng chứng nào cho thấy các cây trồng BĐG đã được cấp phép mang bất kỳ chất độc hại hay chất gây dị ứng nào khác biệt vào chuỗi thức ăn. Toàn bộ các cây trồng BĐG đã được đánh giá dựa trên cơ sở dữ liệu về tất cả các chất gây dị ứng đã được nhận biết trước khi trồng đại trà và bất kỳ cây trồng BĐG nào có chứa chất gây dị ứng mới đều không được cấp phép hay phổ biến trên thị trường.

Các nhà nghiên cứu cũng đánh giá độ an toàn của axit ribonucleic (ARN) bản sao của ADN chuyển gen. Thực tế, con người đang sử dụng từ 0,1 đến 1 gram ADN mỗi ngày từ các thức ăn có nguồn gốc biến đổi gen và thức ăn truyền thống. ADN này thường bị phân hủy trong quá trình xử lý thức ăn, và bất kỳ ADN nào tồn tại thì sau đó đều bị phân hủy trong hệ tiêu hóa. Không có bằng chứng nào cho thấy ADN được hấp thụ qua hệ thống dạ dày và ruột có thể kết hợp với các tế bào của con người như những lập luận phổ biến của những người chống biến đổi gen.

1.783 nghiên cứu này đã được gộp chung vào một hệ thống cơ sở dữ liệu công cộng có tên GENERA (Genetic Engineering Risk Atlas), một cơ sở dữ liệu về đánh giá nguy cơ của công nghệ gen được xây dựng bởi Biochotified, một trang web phi chính phủ hoạt động độc lập. Chính thức công bố năm 2012, GENERA bao gồm các bài viết đánh giá trung lập về nhiều khía cạnh của các nghiên cứu công nghệ gen, bao gồm thông tin căn bản về di truyền học, các nghiên cứu về tiêu dùng thực phẩm, tác động môi trường và tác động về mặt dinh dưỡng. GENERA cũng bao gồm hơn 650 nghiên cứu đã được ghi danh cho đến nay, nhiều nghiên cứu cũng cung cấp các dữ liệu hoàn toàn mới mẻ. Tính chung lại đã có hơn 2.000 nghiên cứu liên quan đến BĐG, một tỷ lệ đáng kể đã được thực hiện một cách độc lập bởi các nhà khoa học.

Nói tóm lại, thực phẩm BĐG là một trong những chủ đề nghiên cứu khoa học sâu sắc nhất trong lịch sử. Năm nay là năm kỷ niệm 30 năm phát triển công nghệ gen và nghiên cứu đánh giá này đi đến kết luận rõ ràng là: không có bằng chứng đáng tin cậy rằng BĐG có bất kỳ mối nguy hại khác biệt nào đối với môi trường và sức khỏe cộng đồng.

Lý do mà người ta không tin tưởng vào BĐG xuất phát từ tâm lý, chính trị và những phát ngôn phóng đại.

Gần đây ở châu Âu, ngày 12/6/2014 tại Luxembourg, Ủy ban châu Âu đạt thỏa thuận 10415/14 cho phép các nước thành viên tự quyết định về BĐG thay Chỉ thị 2001/18/EC cấm trồng BĐG trên toàn EU.

Trước đó, ngày 20/6/2013 bộ trưởng môi trường nước Anh Paterson đã ra tuyên bố mạnh mẽ kêu gọi chấp nhận công nghệ tạo BĐG và rằng BĐG sẽ mang lại lợi ích lớn cho nông dân, người tiêu dùng và môi trường. Ông nói: “Thế hệ BĐG tiếp theo sẽ đưa lại những cơ hội tuyệt vời nhất để nâng cao sức khỏe con người.” Paterson nhận xét “Nó đang được cả thế giới chấp nhận, còn nước Anh và châu Âu đang đứng trước nguy cơ tụt hậu”.

Albert Einstein đã từng nói: “*Khoa học là một công cụ có sức mạnh. Dùng nó như thế nào, rốt cuộc là nó mang lại hạnh phúc hay mang lại tai nạn cho con người, hoàn toàn quyết định ở bản thân mình, chứ không quyết định bởi công cụ*”.

3. VAI TRÒ CỦA BÁO CHÍ VÀ TRUYỀN THÔNG

a. Nói chung và trong bất cứ hoàn cảnh nào, kể cả hoàn cảnh nước ta hiện nay, truyền thông luôn là một *quyền lực lớn*. Trong những năm qua truyền thông nước ta đã trưởng thành nhanh chóng cả về lượng và chất và đã góp phần rất hiệu quả cho việc nâng cao dân trí và giải quyết nhiều vấn đề xã hội. Trong vấn đề ứng dụng sinh vật biến đổi gen vào Việt Nam nói riêng, truyền thông cũng đóng vai trò then chốt. Tuy nhiên, chân thành mà nói, sở dĩ cho đến nay sản phẩm BĐG chưa phát triển ở Việt Nam, truyền thông là một nhân tố trở ngại quan trọng, vì đã dẫn dắt độc giả và khán giả đến một nỗi khiếp sợ sản phẩm BĐG vô căn cứ và không lối thoát.

b. Trong nhiều năm qua, cứ mỗi lần đài báo đưa một thành tựu về công nghệ BĐG thì ở cuối bài lại có một đoạn tựa như: “*Tuy nhiên, việc sử dụng các sinh vật biến đổi gen hiện đang còn tranh cãi vì những rủi ro tiềm ẩn có thể có của chúng đối với sức khỏe con người và môi*

trường” v.v... Khi được hỏi vì sao cứ phải làm như vậy thì phóng viên thường trả lời *“chúng tôi phải đưa những thông tin trái chiều”*.

c. Trong khi đó các phóng sự TV và báo giấy về “mặt trái” của BDG thì khá dài và khá nhiều, nhưng lại không thấy *“những thông tin trái chiều”*.

d. Điều đặc biệt đáng quan tâm là Nhà nước ta đã thấy rõ vai trò của công nghệ sinh học nói chung và sinh vật BDG từ rất sớm. Từ những năm cuối của thế kỷ trước Nhà nước đã xác định công nghệ sinh học là một trong bốn công nghệ ưu tiên phát triển. Sau đó ưu tiên này đã trở thành Luật công nghệ cao. Thế mà đến nay, khoảng 20 năm đã trôi qua, chúng ta thậm chí vẫn chưa có được khung pháp lý thích hợp để ứng dụng sản phẩm BDG. Vai trò của truyền thông ở đây rõ ràng là âm tính. Truyền thông tác động mạnh mẽ không chỉ vào công chúng mà cả vào các nhà quản lý, những người hoạch định chính sách. Tác động đúng thì hết sức tốt, nhưng ngược lại thì có thể rất tai hại.

Việc ứng dụng sinh vật BDG vào Việt Nam tại thời điểm này, mặc dù đã mất 20 năm chuẩn bị, như chúng ta thấy, còn rất xa vời và gặp nhiều khó khăn. Do đó, vai trò của truyền thông vẫn hết sức quan trọng. Chúng tôi không nghĩ ở bất cứ đâu và với bất kỳ vấn đề gì, các phóng viên cũng cần theo phương châm *“cần đưa ý kiến đa chiều”*, *“cần sự đồng thuận”* v.v...

Theo chúng tôi việc cần làm là khẳng định được bản chất của vấn đề, phân biệt được cái đúng, cái sai. Cái đúng cần được ủng hộ, khuyến khích, cái sai cần được vạch rõ và khắc phục. Hết sức tránh nhầm lẫn ĐÚNG - SAI, dẫn đến sự bối rối cho cộng đồng trong nhận thức bản chất của vấn đề. Sinh vật BDG, rất tiếc, đã bị truyền thông đặt vào khung cảnh bùng nổ khủng khiếp kéo dài nhiều năm như vậy. Trong một cuộc hội thảo gần đây ở Hà Nội, thậm chí có một nữ phóng viên trẻ hoảng hốt thốt lên: *“Sinh vật BDG vẫn chưa bị cấm à?”*

e. Khó khăn lớn nhất hiện nay của truyền thông là: 1) Cách tiếp cận vấn đề chưa ổn; và 2) Các phóng viên hiện nay thường rất bận rộn,

không có thời gian tìm hiểu kỹ bản chất vấn đề, đặc biệt là sản phẩm BĐG, để tự mình có thể hình thành một lập trường đúng, trước khi viết và công bố bài ra công luận.

f. Hiện nay xu thế truyền thông trên thế giới về BĐG đã đổi chiều, thuận lợi hơn nhiều cho việc ứng dụng sản phẩm BĐG vào thực tiễn sản xuất. Còn ở nước ta xu thế này tùy thuộc vào sự nỗ lực tự thân và sự đồng hành hiệu quả đến đâu giữa truyền thông và khoa học.

Chuyện về Mark Lynas, một nhà báo Anh

Đây là một câu chuyện dài. Chỉ xin tóm tắt như sau: Mark Lynas sinh năm 1973, là nhà văn, nhà báo, nhà hoạt động tích cực về bảo vệ môi trường. Ông tốt nghiệp Khoa Lịch sử và Chính trị, Đại học Edinburgh, hiện sống ở Oxford, nước Anh. Ông là tác giả của nhiều cuốn sách nổi tiếng, trong đó cuốn *Six Degrees: Our Future on a Hotter Planet - Tương lai của chúng ta trên một hành tinh nóng hơn* (2007), đã đoạt giải thưởng danh giá của Hội Hoàng gia Anh năm 2008 cho loại sách viết về đề tài khoa học. Điều đặc biệt ấn tượng đối với cả châu Âu và thế giới là ông đã từng là người tổ chức quyết liệt phong trào chống thực phẩm biến đổi gen ở châu Âu vào những năm giữa thập kỷ 90 thế kỷ trước. Thậm chí có cả một thuyết âm mưu chống sinh vật BĐG được coi như nền tảng lý luận cho Phong trào. Thế mà ngày nay ông lại trở thành ủng hộ viên nồng nhiệt cho sinh vật BĐG nói riêng và công nghệ ADN nói chung.

Trong một bài bình luận tháng 7/2011 ông viết: “Hoạt động chống sinh vật BĐG của bản thân tôi đã nguội dần ngay sau khi tôi đọc các tài liệu khoa học. Chắc chắn rằng sức mạnh soi sáng của khoa học là liều thuốc giải độc tốt nhất cho tính cuồng tín phản khoa học chống lại các cây trồng BĐG, cũng như chống lại bất kỳ thành tựu khoa học nào khác.”

Tháng giêng năm 2013, tham gia một hội nghị nông nghiệp Oxford, khi đề cập đến việc từ một người tổ chức phong trào phản đối thực phẩm BĐG ở châu Âu trở thành một ủng hộ viên cho công nghệ này, ông nói: “...năm 2008, tôi còn vương vào một bài viết lê thê cho tờ Guardian nhằm

tấn công khoa học BĐG, mặc dù lúc đó tôi chưa hề thực hiện một nghiên cứu khoa học nào về đề tài này và sự hiểu biết của tôi rất hạn chế. Tôi chưa bao giờ đọc một bài tổng quan nghiêm túc về công nghệ sinh học hay về khoa học thực vật...” Ông đã xin lỗi về việc đã bỏ nhiều đêm tham gia phá hoại các cuộc thử nghiệm đồng ruộng của cây trồng BĐG và tuyên bố rằng ông đã hoàn toàn sai lầm khi phản đối BĐG.

Ngày 29 tháng 4 năm 2013 tại Đại học Tổng hợp Cornell, Mark Lynas nói: “Tôi cho rằng cuộc tranh luận về BĐG là thất bại lớn nhất của sự giao tiếp khoa học trong suốt nửa thế kỷ qua. Hàng triệu, cũng có thể là hàng tỷ con người đã trở nên tin tưởng một cách chắc chắn vào thuyết âm mưu chống BĐG, một học thuyết đã tạo ra nỗi hoảng sợ và sự hiểu nhầm về cả một hệ thống công nghệ lớn chưa từng thấy trên quy mô toàn cầu”.

“Giờ đây tôi tin rằng nhiều người đã chết một cách vô ích vì những sai lầm mà chúng tôi đã phạm phải khi gây nên nỗi khiếp sợ đối với sản phẩm BĐG (ý nói những người chết đói vì thiếu ăn do canh tác lạc hậu, trong khi thế giới đã có sản phẩm BĐG). Vì thế, chỉ nói xin lỗi rồi bỏ qua là chưa đủ. Một sự đền bù nào đó cần được thực hiện”, ông nói.

Giả như các nhà báo ở ta cũng làm được như Mark Lynas thì chắc chắn việc ứng dụng sinh vật BĐG ở Việt Nam sẽ rất nhanh chóng và hiệu quả, đáng góp phần quan trọng vào công cuộc hiện đại hóa nền nông nghiệp nước nhà và nâng cao vượt bậc đời sống của người nông dân đang rất khó khăn và chiếm tới hơn 70% dân số của cả nước.

4. VAI TRÒ CỦA GIÁO DỤC, ĐÀO TẠO

Một nguyên nhân mang tính xã hội rõ ràng về những rắc rối hiện nay trong việc ứng dụng công nghệ biến đổi gen vào đời sống cả ở nước ta và trên thế giới là sự hiểu biết cơ bản của cộng đồng về di truyền học nói chung và kỹ thuật di truyền nói riêng còn rất thấp. Một trong những mục tiêu của cuốn sách này, và đặc biệt là mục tiêu cốt yếu của cuốn sách mà tác giả mới viết ngay trước đây và được Nhà xuất bản Đại học

Quốc gia Hà Nội ưu tiên xuất bản nhanh chóng *Di truyền học - từ cách tiếp cận mới đến vấn đề cải cách giáo dục môn học* chính là nhằm giúp cộng đồng - từ người tiêu dùng đến nhà quản lý các cấp, dễ dàng tiếp thu những kiến thức tưởng như rất phức tạp này ở dạng ngắn gọn và dễ hiểu về BDG.

Ở đây cần nhấn mạnh hai phần kiến thức cơ bản. Một là về ***tính tự nhiên*** của công nghệ BDG. Một đặc điểm rõ ràng và nổi bật của công nghệ BDG, nhưng chưa ở đâu đề cập đến. Đó là *toàn bộ nguyên lý và công cụ* của công nghệ đều bắt nguồn từ tự nhiên. Chẳng hạn, *tính hỗ trợ* trong mạch kép của axit nucleic *tự nhiên* là nguyên lý lý thuyết của hàng loạt kỹ thuật di truyền từ PCR, Southern blotting, Northern blotting, lai huỳnh quang tại chỗ - FISH... đến phương pháp giải trình tự, công nghệ CRISPR. Chiếc “*kéo phân tử*” - công cụ để cắt ADN, là enzym giới hạn vốn có trong tự nhiên, hay chất “*keo dán phân tử*” - công cụ để gắn các đoạn ADN với nhau, cũng sẵn có *tự nhiên* trong tế bào vi khuẩn v.v...

Phần kiến thức cơ bản thứ hai cần lưu ý là về độ an toàn của ***chuyển gen khác loài***. Đây thường là một trong những viện cớ của những người phản đối BDG. Và cũng là phần kiến thức cơ bản ít được lưu tâm. Sở dĩ có thể chuyển gen khác loài vì nhiều gen ở những vị trí phân loại rất xa nhau như con người và vi khuẩn nhưng vẫn có thể cùng hoạt động trong một môi trường. Đó là điều tồn tại tự nhiên ở những loài khác nhau. Cụ thể là các sinh vật khác nhau có thể có nhiều gen chung (xem *bảng 3, chương 2*). Ngoài ra, các bằng chứng nghiên cứu cũng cho thấy tất cả các sinh vật đều bắt nguồn từ một tổ tiên chung (*hình 4, chương 2*). Vậy chuyển gen khác loài đâu có phi tự nhiên. Chúng ta hằng ngày (các bệnh nhân tiểu đường) vẫn dùng insulin chiết ra từ vi khuẩn! Một thành tựu của chuyển gen rất khác loài.

Nhu cầu hiểu biết các kiến thức cơ bản về công nghệ BDG xuất phát trước tiên từ quốc tế. Theo yêu cầu của các tổ chức quốc tế, tác giả cuốn sách này đã viết hai giáo trình:

1) *Scientific Background of Genetics*, 2005, trong khuôn khổ của Dự án “Những vấn đề pháp lý và quản lý công nghệ sinh học” (LEMLIFE) do Liên minh châu Âu tài trợ, xem link:

https://phantichadn.vn/profiles/phantichadnvn/uploads/attach/1474425532_backgroundofgenetics.pdf

2) *Genetics, the Vietnam Open Educational Resources (VOER)*, 2009, theo yêu cầu của Quỹ Đào tạo Việt Nam của Hoa Kỳ (Vietnam Education Foundation - VEF), xem link:
<https://voer.edu.vn/c/genetics/3ac58449>

Chương 8

CON NGƯỜI - ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT

Trong lịch sử di truyền học hiện đại đối tượng con người lúc đầu, cách nay khoảng 60 năm gần như “bị bỏ rơi” bởi quá khó khăn cả về phương pháp nghiên cứu, và đặc biệt vì những yếu tố xã hội. Chẳng hạn, di truyền học hình thành và phát triển được là nhờ phương pháp lai có hoạch định trước. Điều này rõ ràng không thể thực hiện ở người.

Những năm 60 của thế kỷ trước khi giảng dạy phần di truyền người trong giáo trình “cơ sở di truyền học” các thầy cô giáo chỉ có thể minh họa các quy luật di truyền trên thí dụ 9 bệnh di truyền. Nay con số đó đã là hàng nghìn. Lý do cơ bản là do kỹ thuật nghiên cứu đã tiến tới mức phân tử. Với di truyền học phân tử đối tượng con người lại được quan tâm và ưu tiên nhất.

I. ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT CỦA SỰ SỐNG

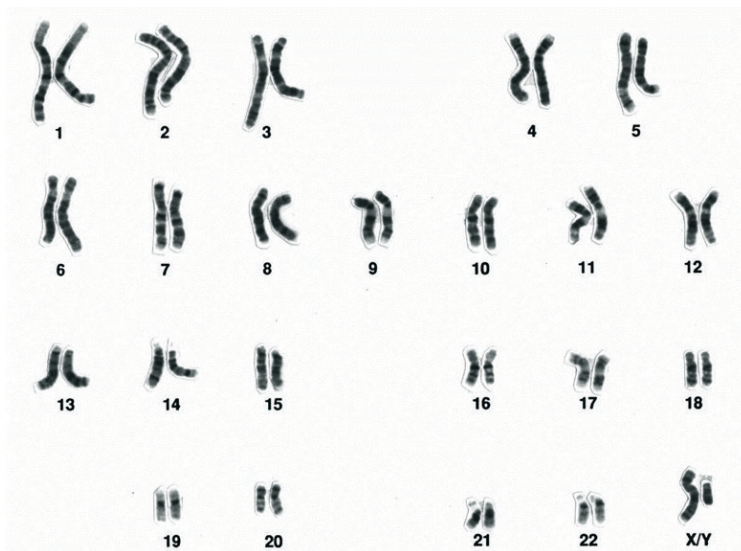
Như một đối tượng nghiên cứu khoa học, tính đặc biệt này mang lại cả mặt khó khăn lẫn mặt thuận lợi. Tuy nhiên, với những thành tựu công nghệ tiên tiến gần đây trên nền tảng di truyền học phân tử hiện đại đang phát triển rất nhanh, mặt thuận lợi đã tăng lên. Chính vì thế, nhiều nhà khoa học, nhiều phòng thí nghiệm, trong khoảng 30 - 40 năm trở lại đây đã chuyển đối tượng nghiên cứu di truyền từ vi sinh vật, động vật và thực vật sang nghiên cứu trên đối tượng con người.

1. CON NGƯỜI LÀ CHÍNH CHÚNG TA

Con người, xét về nhiều phương diện, đặc biệt về mặt xã hội, rất không thích hợp làm đối tượng nghiên cứu di truyền học. Các gia

đình thì quá nhỏ để xác định các tỷ lệ ở các con lai một cách độc lập, không thực hiện được các phép lai có thể hoạch định trước. Những mục tiêu cụ thể đặt ra cho những nghiên cứu cần thông qua nhiều thế hệ thường không đạt được. Ảnh hưởng xã hội đối với di truyền học người là rất lớn.

Tuy nhiên, đối tượng con người cần được ưu tiên nghiên cứu đặc biệt vì đó là chính chúng ta. Trong muôn loài thì loài người có đầy đủ nhất các thành phần của sự sống. Phải thừa nhận rằng vật liệu di truyền người có một số ưu việt thật sự. Không ở sinh vật nào khác chúng ta có những thông tin chi tiết và đầy đủ như thế về giải phẫu học, về quá trình phát triển, về hóa sinh học, sinh lý học, bệnh học, tiến hóa luận và thống kê quần thể. Những ưu việt này, trên thực tế đã dẫn đến những ưu việt quan trọng của di truyền học cơ sở thông qua nghiên cứu vật liệu con người, mà nổi bật là các công trình nhóm máu và hóa sinh học các hemoglobin được tiến hành gần như đồng thời với di truyền học Mendel.



Hình 35. Ảnh bộ nhiễm sắc thể người chụp qua kính hiển vi

2. ĐỐI TƯỢNG CAO CẤP NHẤT

Con người cũng là đối tượng mang tính đại diện vì có hoạt động sống và cấu trúc di truyền tương tự các sinh vật bậc cao gần gũi với

chúng ta như động vật và thực vật. Nói theo thuật ngữ khoa học thì con người, động vật và thực vật cùng là *sinh vật nhân chuẩn*.

Mỗi người có khoảng 70 nghìn tỷ tế bào. Mỗi tế bào có 20 nghìn gen, nằm trên 23 nhiễm sắc thể, tập trung trong nhân tế bào (xem *hình 12, chương 2*). ADN của một người có tổng chiều dài bằng hai lần khoảng cách Trái Đất - Mặt Trăng. Mỗi nhiễm sắc thể chỉ gồm một phân tử ADN. Các gen nằm trên ADN. Các gen mã protein chỉ chiếm khoảng 1,5% tổng số ADN. Số ADN còn lại thực hiện các nhiệm vụ khác đang được tích cực nghiên cứu.

Thông tin di truyền được lưu trữ ở dạng một ngôn ngữ với đầy đủ thành phần như bất kỳ ngôn ngữ nào. Bốn ký tự của ngôn ngữ di truyền là A (Adenin), C (Cytosin), G (Guanin) và T (Thymin). Đó là bốn hợp chất hóa học đóng vai trò là các đơn vị cơ bản của phân tử ADN. Trình tự sắp xếp của bốn ký tự này tạo nên thông tin, giống như trình tự sắp xếp 24 chữ cái trong tiếng Việt, hoặc các ngôn ngữ khác. Như vậy, ***trình tự sắp xếp*** này là cực kỳ quan trọng. Trình tự bình thường thì khỏe mạnh, trình tự bất thường là đột biến, gây ra bệnh tật.

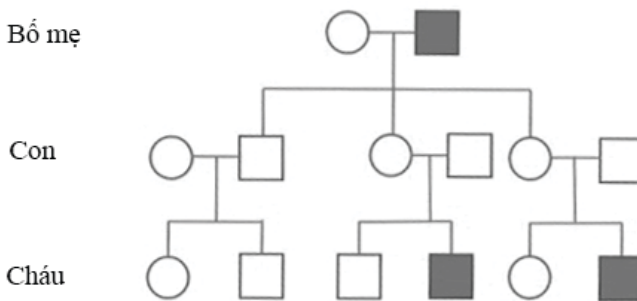
II. PHÉP LAI Ở NGƯỜI

Như chúng ta đã biết, lai nói chung là phương pháp đặc thù bắt buộc đối với các công trình nghiên cứu di truyền học. Một công trình nghiên cứu không dùng phương pháp lai không được coi là công trình di truyền học. Tuy nhiên, do những khó khăn đã nêu trên, các phép lai ở người khá đặc biệt, bao gồm *phân tích phả hệ*, *lai tế bào*, *lai phân tử* và các công nghệ bắt nguồn từ tính hỗ trợ của ADN (xem chương 2, mục II.1.a).

1. PHÂN TÍCH PHẢ HỆ - PHÉP LAI THỤ ĐỘNG

Một trong những phương pháp di truyền học xưa nhất là phân tích phả hệ, mặc dù ngày nay vẫn được dùng phổ biến bởi các bác sĩ, các nhà di truyền học và các nhân viên tư vấn di truyền. Xây dựng và đọc một phả hệ là việc thật sự dễ dàng nếu bạn biết ý nghĩa của các ký hiệu (xem *hình 36*). Phả hệ là một sơ đồ bảng thể hiện lịch sử gia đình cho

thấy kiểu hình và quan hệ gia đình của các cá thể. Các bác sĩ, các nhà khoa học đã sử dụng phả hệ để nghiên cứu di truyền học người từ lâu trước khi có công nghệ giải trình tự ADN. Nguyên lý ở đây thật sự đơn giản. Lịch sử gia đình được thu thập và cây phả hệ được xây dựng. Các thành viên gia đình mang tính trạng nghiên cứu được đánh dấu để giúp người nghiên cứu theo dõi tính trạng thông qua gia đình và xác định cách thức di truyền (mẫu di truyền).



Hình 36. Sơ đồ phả hệ về bệnh mù màu

Các phả hệ sử dụng một bộ các hình cơ bản đã chuẩn hóa để thể hiện thông tin mà không cần viết ra. Điều đó có nghĩa các phả hệ không dựa trên một ngôn ngữ riêng lẻ nào và ai thuộc bất cứ dân tộc với ngôn ngữ nào cũng đọc được, miễn là biết ý nghĩa của các ký hiệu. Tương tự như đọc các nốt nhạc vậy! Kết quả đọc phả hệ này cho thấy bệnh mù màu đỏ - xanh (không phân biệt được hai màu đỏ và xanh) là một tính trạng liên kết giới tính mà gen quy định nằm trên nhiễm sắc thể X; nam giới chỉ có một X (XY), nữ giới có hai X (XX).

Như vậy, phân tích phả hệ giống như phân tích một phép lai. Quá trình phân tích sau lai cũng tương tự một phép lai và dẫn đến kết luận là tìm ra gen quy định tính trạng nghiên cứu. Nhưng vì phép lai không thể hoạch định trước theo mục tiêu của người nghiên cứu nên đây là một *phép lai thụ động*.

2. LAI PHÂN TỬ: TÍNH BỔ TRỢ VÀ CÁC CÔNG NGHỆ

Phương pháp lai phân tử. Dựa trên *tính chất bổ trợ* giữa hai sợi ADN mạch kép hoặc giữa một sợi ADN và một sợi ARN, có thể có các

phương pháp Southern blotting, Northern blotting và lai huỳnh quang tại chỗ - FISH (Fluorescent insitu hybridization). Các kỹ thuật lai cho phép tách ra các gen mình quan tâm từ một hỗn hợp gồm nhiều đoạn ADN, ARN hoặc cả hai loại.

Lai axit nucleic còn được sử dụng như một phương pháp phát hiện cực nhạy để tách những đoạn trình tự đặc thù từ một hỗn hợp phức tạp. Thường là một đoạn trình tự đặc thù riêng lẻ, được dùng làm mẫu dò (probe). Đây là nguyên lý chủ chốt của nhiều phương pháp chẩn đoán y học và nông lâm, ngư nghiệp. Đặc biệt, đó cũng là nguyên lý của phương pháp được sử dụng hằng ngày ở tất cả các phòng thí nghiệm ADN ngày nay - công nghệ nhân ADN đặc thù PCR (Popymerase Chain Reaction).

III. NGHIÊN CỨU TRÊN NGƯỜI HIỆN NAY

1. BỆNH DI TRUYỀN

Có bốn loại bệnh di truyền khác nhau ở người: *Di truyền đơn gen*; *Di truyền đa gen*; *Sai hình nhiễm sắc thể* và *Di truyền ty thể*. Bốn loại bệnh này bản chất khác nhau và di truyền theo các kiểu khác nhau.

a. DI TRUYỀN ĐƠN GEN

Di truyền đơn gen cũng gọi là di truyền Mendel. Đó là sự thay đổi hay đột biến xảy ra trong một gen riêng lẻ gây ra bệnh. Có hàng nghìn bệnh di truyền đơn gen đã biết. Chúng sinh ra do các sai hỏng của một gen riêng lẻ.

Sai hỏng đơn gen có nhiều kiểu di truyền khác nhau, bao gồm:

- Di truyền trội nhiễm sắc thể thường khi chỉ có một bản sao của gen bị hỏng (có thể của bố hoặc của mẹ) đã có thể gây ra bệnh;
- Di truyền lặn nhiễm sắc thể thường khi phải có hai bản sao của gen bị hỏng (mỗi bản sao từ một dạng bố mẹ) mới gây ra bệnh; và
- Di truyền liên kết X khi gen hỏng có mặt ở con cái hoặc nhiễm sắc thể X. Di truyền liên kết X có thể trội hoặc lặn.

Một số thí dụ về sai hỏng đơn gen là: Bệnh u xơ nang, alpha- và beta-thalassemias, thiếu máu hồng cầu hình liềm, hội chứng Marfan, hội chứng X dễ đứt gãy, bệnh Huntington, và bệnh nhiễm sắc tố sắt mô (hemochromatosis).

b. DI TRUYỀN ĐA GEN

Di truyền đa gen còn gọi là di truyền đa nhân tố hay di truyền phức tạp. Các rối loạn di truyền đa gen sinh ra bởi tổ hợp các nhân tố môi trường và đột biến trong nhiều gen. Thí dụ, những gen khác nhau ảnh hưởng đến ung thư vú đã tìm thấy trên các nhiễm sắc thể số 6, 11, 13, 14, 15, 17 và 22. Một số bệnh mãn tính phổ biến là các rối loạn đa gen. Các thí dụ về di truyền đa gen là: bệnh tim, huyết áp cao, bệnh Alzheimer, viêm khớp, tiểu đường, ung thư, và béo phì.

Di truyền đa gen cũng liên quan đến các tính trạng như mẫu vân tay, chiều cao, màu mắt và màu da, trí tuệ.

c. SAI HÌNH NHIỄM SẮC THỂ

Nhiễm sắc thể, những cấu trúc tách biệt cấu thành từ ADN và protein, định vị trong nhân của mỗi tế bào. Vì nhiễm sắc thể là vật thể mang vật liệu di truyền nên những sai lệch về số lượng và cấu trúc nhiễm sắc thể có thể dẫn đến bệnh tật. Các sai lệch về nhiễm sắc thể thường xảy ra do những vấn đề của phân bào. Chẳng hạn, hội chứng Down hay thể ba 21 là một rối loạn di truyền phổ biến, nó xảy ra khi người ta có ba bản sao nhiễm sắc thể 21. Có nhiều sai hình nhiễm sắc thể khác, thí dụ:

- Hội chứng Turner (45, X0),
- Hội chứng Klinefelter (47, XXY)
- Hội chứng mèo kêu (46, XX hoặc XY).

Các bệnh cũng có thể sinh ra do chuyển đoạn nhiễm sắc thể khi các phần của hai nhiễm sắc thể trao đổi với nhau.

d. DI TRUYỀN TY THỂ

Rối loạn di truyền kiểu này được gây nên bởi các đột biến xảy ra trong ADN ngoài nhân của các ty thể. Ty thể là các cơ quan tử hình tròn nhỏ hoặc hình roi tham gia vào quá trình hô hấp của tế bào và nằm trong tế bào chất của tế bào thực vật và động vật. Mỗi ty thể có thể chứa 5 đến 10 mẫu ADN vòng tròn. Vì tế bào trứng chứ không phải tinh trùng chứa các ty thể trong quá trình thụ tinh nên ADN ty thể luôn luôn di truyền từ dạng mẹ (tế bào trứng có lượng lớn tế bào chất nơi trú ngụ của ty thể, trong khi tinh trùng gần như không có tế bào chất). Các thí dụ về bệnh ty thể là:

- Bệnh lý teo cơ ty thể (Mitochondrial myopathies),
- Tiểu đường mellitus và điếc (Diabetes mellitus and deafness),
- Chứng teo quang di truyền Leber (Leber hereditary optic atrophy),
- Hội chứng Leigh (Leigh syndrome),
- Hội chứng NARP (NARP syndrome),
- Rối loạn cơ thần kinh tiêu hóa (MNGIE),
- Động kinh sợi - cơ (MERRF),
- Hội chứng teo cơ + ty thể (MELAS),
- Tan máu do ADN ty thể (mtDNA depletion).

e. HỆ GEN NGƯỜI

Hệ gen người là toàn bộ “kho báu của di truyền người”. Hệ gen người đã được giải trình tự đầy đủ vào năm 2001, cung cấp một cái nhìn tổng quát đối với di sản di truyền của chúng ta. 46 nhiễm sắc thể người (22 cặp nhiễm sắc thể thường và 2 nhiễm sắc thể giới tính) là ngôi nhà di động của 3 tỷ cặp bazơ của ADN, nơi chứa khoảng 20 nghìn gen mã hóa protein. Các vùng mã hóa chiếm không đầy 5% hệ gen. Chức năng của phần ADN còn lại hiện chưa xác định được. Một số nhiễm sắc thể tập trung số gen dày đặc hơn các nhiễm sắc thể khác.

Phần lớn bệnh di truyền là kết quả trực tiếp của đột biến trong một gen. Tuy nhiên, một trong những vấn đề khó nhất ở phía trước là làm sáng tỏ việc các gen ảnh hưởng như thế nào đối với các bệnh có kiểu di truyền phức tạp như các bệnh tiểu đường, hen suyễn, ung thư và rối loạn tâm thần. Trong tất cả các trường hợp này, không có trường hợp nào có thể nói gen nào sinh ra bệnh. Dường như cần phải có nhiều hơn một đột biến mới làm cho bệnh biểu hiện. Nhiều gen ảnh hưởng đến độ nhạy cảm đối với bệnh tật. Các gen cũng có thể ảnh hưởng đến cách con người phản ứng đối với các nhân tố môi trường.

2. LIỆU PHÁP GEN TRÊN ĐỐI TƯỢNG CON NGƯỜI

Có lẽ liệu pháp gen là lĩnh vực khó khăn nhất trong nghiên cứu di truyền học. Một phần vì đối tượng nghiên cứu không thuận tiện. Phần khác vì kỹ thuật nghiên cứu chưa đủ tinh và an toàn. Đó cũng là lý do khiến liệu pháp gen trên đối tượng con người tiến bộ chậm và thăng trầm thất thường.

Liệu pháp gen thường dùng vector adenovirut. Trong một số trường hợp adenovirut chèn gen mới vào tế bào. Nếu việc điều trị thành công gen mới sẽ sản sinh ra protein để chữa bệnh.

Trong y học **liệu pháp gen** (còn gọi là chuyển gen cho người) là liệu pháp truyền axit nucleic vào tế bào bệnh nhân, như một vị thuốc để trị bệnh. Thí nghiệm đầu tiên nhằm sửa đổi ADN người được Martin Cline thực hiện năm 1980, nhưng việc truyền ADN nhân đầu tiên này ở người, mặc dù được Viện Sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ (NIH) phê duyệt, chỉ được tiến hành 9 năm sau đó (tháng 5/1989). Việc dùng liệu pháp truyền gen đầu tiên, cũng như chèn trực tiếp ADN người đầu tiên vào hệ gen nhân được thực hiện bởi French Anderson trong một thí nghiệm vào tháng 9/1990.

Giữa năm 1989 đến tháng 2/2016 hơn 2300 thử nghiệm bệnh viện được thực hiện với hơn một nửa đang ở pha I.

Không phải tất cả các biện pháp y học đưa những thay đổi vào cấu trúc di truyền của bệnh nhân được coi là liệu pháp gen. Việc ghép tủy và

ghép các cơ quan nói chung cũng là đưa ADN ngoại lai vào bệnh nhân, nhưng không phải bằng công nghệ này. Liệu pháp gen được xác định là biện pháp chính xác và nhằm tới hiệu quả điều trị trực tiếp cụ thể.

Khái niệm liệu pháp gen hình thành năm 1972 bởi các tác giả là những người kêu gọi thận trọng trước khi bắt đầu các nghiên cứu về liệu pháp gen trên người.

Thử nghiệm đầu tiên không thành công được tiến hành bởi Martin Cline vào ngày 10/7/1980 nhằm điều trị bệnh beta-thalassemia. Cline tuyên bố rằng một trong các gen của bệnh nhân đã hoạt động được sáu tháng, mặc dù ông không bao giờ công bố dữ liệu đó.

Sau những nghiên cứu tích cực trên động vật từ những năm 1980 đến 1989, công trình đưa gen vi khuẩn thử trên người là liệu pháp gen đầu tiên được chấp nhận rộng rãi là thành công. Thử nghiệm bắt đầu ngày 14 tháng 9 năm 1990 khi Ashi De Silva được điều trị ADA-SCID (severe combined immunodeficiency) (suy giảm miễn dịch phối hợp thể nặng).

Gần đây, liệu pháp gen điều trị ADA-SCID lần đầu tiên được Ủy ban châu Âu thông qua. Phương pháp mang tên Strimvelis, đóng vai trò quan trọng đối với việc điều trị bệnh rối loạn miễn dịch nghiêm trọng này - một rối loạn hiếm gặp có khả năng gây tử vong trong thời gian ngắn.

Đây là liệu pháp thương mại điều trị rối loạn đầu tiên sử dụng công nghệ chỉnh sửa di truyền, và nhờ có sự thành công của các thử nghiệm lâm sàng, hiện nay nó đã được chấp thuận trên toàn thị trường châu Âu.

Bệnh ADA-SCID sinh ra do khiếm khuyết trong gen được di truyền từ bố và mẹ. Mỗi năm, tại Châu Âu có khoảng 15 bệnh nhân mắc căn bệnh này. Sự sai hỏng các gen dẫn tới việc dừng sản xuất protein adenosin deaminase (ADA), một protein cần thiết để tạo ra các tế bào máu trắng, còn gọi là lympho bào, khiến những đứa trẻ sơ sinh hầu như mất khả năng bảo vệ chống lại virus và vi khuẩn, có thể gây tử vong cho trẻ em từ rất sớm (trước 1 tuổi).

Hiện nay, có hai phương pháp điều trị chính là cấy ghép tủy xương mang nhiều rủi ro và liệu pháp thay thế enzym suốt đời (đưa enzym định kỳ vào người) rất tốn kém. Tuy nhiên, phương pháp

Strimvelis đã mở ra một hy vọng mới, trong đó, các tế bào gốc được lấy từ tủy xương của bệnh nhân, sau đó tiến hành thay thế các gen lỗi trong ống nghiệm, và đưa trở lại vào cơ thể người bệnh. Trong số 18 trẻ em được điều trị bằng phương pháp Strimvelis ở các thử nghiệm lâm sàng, các nhà nghiên cứu nhận thấy 100% tỷ lệ sống sót dựa trên thời gian theo dõi từ 2, 3 và 13,4 năm. Điều này cho thấy phương pháp Strimvelis thực sự có thể thay thế các gen lỗi bằng các gen hoạt động mà không xảy ra bất kỳ tác dụng phụ nào - một điều chưa từng thấy ở các phương pháp điều trị trước đây. Kết quả các thử nghiệm lâm sàng này hiện đã được công bố trên Tạp chí *Blood*, 2016.

“Điều này sẽ mở ra một kỷ nguyên mới trong việc điều trị các bệnh di truyền hiếm gặp. Chúng tôi hy vọng rằng phương pháp này cũng có thể được sử dụng để giúp những bệnh nhân mắc các bệnh hiếm gặp khác trong tương lai.” Martin Andrews, người đứng đầu Rare Disease Unit tại Công ty GlaxoSmithKline (GSK) nói.

Việc điều trị soma lần đầu tiên tạo ra biến đổi di truyền lâu bền bắt đầu năm 1993. Mục đích nhằm điều trị khối u não nguy hiểm bằng cách truyền ADN tái tổ hợp vào các tế bào khối u miễn cảm với thuốc làm chết chúng.

Liệu pháp gen là cách khắc phục vấn đề di truyền tận gốc. Chất polymer đưa vào (ADN hoặc ARN) hoặc dịch mã sang protein, hoặc ngăn chặn gen bệnh biểu hiện, hoặc có thể sửa chữa đột biến di truyền.

Dạng ADN được dùng phổ biến nhất là gen liệu pháp hoạt động chức năng được đưa vào để thay thế gen đột biến. Phân tử polymer được đóng gói trong vector, nó chuyển phân tử này vào bên trong tế bào.

Những thất bại lâm sàng sớm đã dẫn đến sự thờ ơ với liệu pháp gen. Những thành công lâm sàng từ năm 2006 đã thu hút trở lại sự quan tâm của các nhà nghiên cứu, mặc dù đến tận 2014, liệu pháp gen chủ yếu vẫn là kỹ thuật thử nghiệm. Nó điều trị các bệnh võng mạc, thoái mù bẩm sinh Leber, thoái hóa giác mạc liên kết X, ADA-SCID, loạn dưỡng não, bạch cầu lympho bào mãn tính, đa u tủy xương, thiếu máu haemophilia, và Parkinson.

Khoảng giữa 2013 đến tháng 4/2014 các công ty Mỹ đầu tư hơn 600 triệu USD vào lĩnh vực này. Liệu pháp gen thương mại đầu tiên Gendicine được phê duyệt tại Trung Quốc năm 2003 để điều trị một số bệnh ung thư. Năm 2011, Neovasculgen đăng ký tại Nga như liệu pháp gen hàng đầu điều trị bệnh mạch máu ngoại vi, xơ vữa động mạch chi dưới. Năm 2012, Glybera - điều trị bệnh di truyền hiếm gặp, do thiếu enzym lipoprotein lipase, trở thành phép điều trị đầu tiên được phê duyệt sử dụng lâm sàng tại châu Âu và Hoa Kỳ sau khi được Ủy ban châu Âu thông qua.

Tiếp theo những thành tựu sớm của kỹ thuật di truyền trên vi khuẩn, tế bào và động vật nhỏ, các nhà khoa học bắt đầu xem xét cách áp dụng nó vào y học. Hai cách tiếp cận được xem xét - thay thế hoặc ngăn chặn các gen bệnh. Họ tập trung vào các bệnh do sai hỏng đơn gen như sơ nang cystic fibrosis, thiếu máu haemophilia, teo cơ muscular dystrophy, thiếu máu thalassemia, và thiếu máu hồng cầu hình liềm sickle cell anemia. Glybera điều trị một trong những bệnh như thế sinh ra do sai hỏng tại lipoprotein lipase.

ADN phải đúng chuẩn, có thể tiếp cận các tế bào bị hỏng, chui vào trong tế bào và biểu hiện hoặc ngăn chặn một protein. Các kỹ thuật chuyển tải đa năng đã được sử dụng. Bước tiếp cận đầu tiên tích hợp ADN với virus thiết kế sẵn để chuyển tải ADN vào nhiễm sắc thể đã được tiến hành. Cũng nên sử dụng ADN trần, đặc biệt khi phát triển vacxin.

Nói chung, mọi nỗ lực cần nhằm vào thiết kế một gen có thể tạo ra protein cần và biểu hiện. Gần đây, sự hiểu biết về chức năng nuclease được tăng cường đã dẫn tới việc chỉnh sửa ADN trực tiếp hơn khi sử dụng các kỹ thuật như enzym nuclease vân kẽm (zinc finger nucleases) và CRISPR. Vector này tích hợp các gen lên các nhiễm sắc thể. Sau đó các nuclease biểu hiện sẽ đánh gục và thay thế các gen trên nhiễm sắc thể. Năm 2014 những cách tiếp cận này bao gồm việc loại các tế bào ra khỏi bệnh nhân, chỉnh sửa nhiễm sắc thể và đưa các tế bào được biến nạp trở lại cho bệnh nhân.

Kiểu tế bào

Liệu pháp gen phân thành hai loại theo hai kiểu tế bào, tế bào soma và tế bào mầm.

Liệu pháp gen soma (SCGT)

Trong liệu pháp gen tế bào soma các gen liệu pháp được truyền đến tất cả các tế bào trừ giao tử và tế bào gốc chưa biệt hóa. Bất cứ sửa đổi nào như thế chỉ ảnh hưởng đến cá nhân bệnh nhân, và không di truyền cho thế hệ sau. Liệu pháp gen soma đại diện cho các nghiên cứu cơ bản và lâm sàng thuộc dòng chảy chính mà ở đó ADN liệu pháp (đã gắn vào hệ gen hoặc ở dạng episom hay plasmid) được sử dụng để trị bệnh.

Hơn 600 thử nghiệm lâm sàng sử dụng SCGT đang được tiến hành tại Hoa Kỳ. Phần lớn tập trung vào các bệnh di truyền nghiêm trọng, như giảm miễn dịch, thiếu máu haemophilia, thalassaemia và xơ nang. Những rối loạn đơn gen như thế là ứng viên tốt cho liệu pháp tế bào soma. Chính sửa tuyệt đối một rối loạn di truyền hay thay thế hoàn toàn nhiều gen cùng lúc là điều chưa thể làm được. Chỉ có một ít thử nghiệm đang ở giai đoạn ban đầu.

Liệu pháp gen dòng mầm (GGT)

Trong liệu pháp gen dòng mầm, các tế bào mầm (tinh trùng hoặc tế bào trứng) được sửa đổi bằng cách đưa các gen hoạt động chức năng vào hệ gen của chúng. Việc sửa đổi một tế bào mầm sẽ khiến cho tất cả các tế bào của cơ thể cùng mang gen sửa đổi. Vì vậy sự biến đổi này được di truyền và chuyển đến các thế hệ sau đó. Australia, Canada, Đức, Israel, Thụy Sĩ, và Hà Lan cấm áp dụng GGT trên con người, vì những lý do kỹ thuật và đạo đức, bao gồm sự thiếu hiểu biết về mối nguy hiểm có thể có đối với các thế hệ tương lai do độ rủi ro cao đối với SCGT. Hoa Kỳ không có luật kiểm soát liên bang đối với việc sửa đổi di truyền ở người, ngoài quy chế của FDA đối với các liệu pháp nói chung.

Vấn đề về vector

Việc chuyển ADN vào tế bào có thể thực hiện bằng nhiều phương pháp. Hai nhóm phương pháp chủ yếu là các *virut tái tổ hợp*, đôi khi

còn gọi là vector virus hay hạt nano sinh học, và ADN trần hay phức hợp ADN - các phương pháp không virus.

Các vector virus

Để sao chép, các virus đưa vật liệu di truyền của chúng vào tế bào chủ, chiếm đoạt bộ máy tế bào chủ và dùng nó để sản xuất protein virus. Các retrovirus còn tiến xa hơn bằng cách sao chép vật liệu di truyền của chúng đưa vào hệ gen tế bào chủ. Các nhà khoa học tận dụng hiện tượng này bằng cách thay thế vật liệu di truyền của virus bằng ADN hoặc ARN liệu pháp. Nhiều virus đã được sử dụng cho liệu pháp gen người, như retrovirus, adenovirus, herpes simplex, vaccinia, và adeno-associated virus. Giống như các vật liệu di truyền, ADN hay ARN trong các virus, ADN liệu pháp có thể thiết kế để đơn giản hóa việc hủy tự nhiên hoặc gắn vào hệ gen vật chủ để trở thành một phần lâu bền của hệ gen đó trong các tế bào bị nhiễm.

Các vector không virus

Các phương pháp không virus có một số ưu việt nhất định so với các phương pháp virus, chẳng hạn, sản xuất quy mô lớn và tính gây miễn dịch của vật chủ thấp. Tuy nhiên, các phương pháp không virus mới đầu sinh ra mức gây nhiễm và biểu hiện gen thấp hơn, và vì vậy, hiệu quả của liệu pháp thấp hơn. Công nghệ sau này đã sửa chữa khiếm khuyết này.

Các phương pháp của liệu pháp gen không virus bao gồm tiêm ADN trần, mở lỗ bằng điện, súng bắn gen, mở lỗ bằng siêu âm, nhiễm từ, dùng oligonucleotid, lipoplex, dendrimer, và hạt nano vô cơ.

Liệu pháp gen hiện nay

Tháng 2/2019, các nhà khoa học y học làm việc cho Sangamo Therapeutics, trụ sở chính tại Richmond, California, tuyên bố về liệu pháp chỉnh sửa gen người lần đầu tiên “trên cơ thể” đã biến đổi lâu bền ADN trong bệnh nhân với hội chứng Hunter. Thử nghiệm lâm sàng bởi Sangamo bao gồm chỉnh sửa gen dùng nuclease vân kẽm (Zinc Finger Nuclease - ZFN) đang được tiến hành.

Tháng 5/2019, FDA phê duyệt Zolgensma để điều trị bệnh teo cơ lưng (spinal muscular atrophy) ở trẻ dưới 2 tuổi. Bảng giá của Zolgensma là 2,125 triệu USD một liều, giá thuốc cao nhất chưa từng có.

Tháng 6/2019, EMA phê duyệt cho Zynteglo điều trị beta-thalassemia cho các bệnh nhân 12 tuổi và cao hơn.

Thí dụ về liệu pháp gen chữa trị bệnh mù

Trước Lễ Giáng sinh 2018, Cục Dược liệu liên bang Mỹ (FDA) đã phê duyệt cho thực hiện liệu pháp gen đầu tiên điều trị bệnh mù di truyền. Được hoàn thiện bởi tập đoàn Spark Therapeutics, Luxturna được thiết kế để điều trị các đột biến dẫn đến mù của gen gọi là RPE65. Một lần tiêm vào mỗi mắt là đủ để cải thiện sức nhìn ít nhất 3 năm.

Hiện nay, Công ty Novartis đang lên kế hoạch đưa sản phẩm Luxturna sang châu Âu, nơi nhiều công ty đang phát triển công nghệ liệu pháp gen của họ để chữa trị các đột biến khác nhau gây nên mù lòa.

Liệu pháp gen cung cấp bản sao hoạt động bình thường của gen bị mất hoặc bị đột biến. Trong trường hợp Luxturna một bản sao bình thường của gen RPE65 được chuyển đến mắt bệnh nhân bằng vector virut. Virut đã được chỉnh sửa để hạn chế khả năng gây nhiễm trong khi vẫn giữ các đoạn ADN cho phép cơ thể đọc và dịch mã ADN sang protein hoạt động bình thường.



Hình 37. Luxturna chào bán sản phẩm liệu pháp gen

Những lọ nhỏ của Luxturna bán với giá 850.000 USD cho một bệnh nhân.

Liệu pháp gen đặc biệt thích hợp để chữa trị bệnh mù và các bệnh về mắt. Trước hết vì mắt là vùng có miễn dịch đặc biệt cơ thể, nơi mà hệ miễn dịch không thể phát hiện và phản ứng chống lại ADN virus đã sử dụng để gắn vào vector chuyển gen. Hai là, các tế bào võng mạc phát hiện ánh sáng không bị thay đổi khi chúng ta già đi.

Tiếp theo Luxturna, nhiều công ty công nghệ sinh học đang phát triển công nghệ của họ nhằm điều trị các đột biến khác nhau gây mù lòa. Một trong những công trình tiên tiến cho đến nay là GenSight, một công ty ở Paris nhằm phục hồi ánh sáng cho các bệnh nhân mắc bệnh thần kinh quang học di truyền Leber (LHON), một bệnh ty thể hiếm gặp gây mù vĩnh viễn.

Nhiều công ty khác ở châu Âu cũng đang tích cực phát triển các công nghệ và sản phẩm liệu pháp gen nhằm điều trị các bệnh mù lòa như Nightstar ở London, Horana, Eyeevensys ở Paris.

Sự tiến bộ của liệu pháp gen kinh điển là đáng ngạc nhiên, tuy nhiên, một trong những hạn chế của liệu pháp gen là mỗi lần chữa trị chỉ thực hiện được với một gen riêng lẻ. Điều đó làm giảm nhiều số bệnh nhân được hưởng từ công nghệ này. Chẳng hạn, bệnh viêm võng mạc sắc tố do đột biến xảy ra tại 60 gen khác nhau. Phát triển liệu pháp gen sẽ cực kỳ đắt đỏ. Tuy nhiên, một số công ty đang thiết kế những cách tiếp cận mới để làm cho một liệu pháp riêng lẻ phù hợp cho tất cả mọi người.

Đó là mục đích của GenSight. Họ đang phát triển một cách điều trị kết hợp liệu pháp gen với một thiết bị đeo được (wearable device) để chữa trị tất cả các viêm võng mạc sắc tố. Như CEO Bernard Gilly giải thích, liệu pháp gen được sử dụng để sản xuất protein nhạy cảm ánh sáng trong các neuron của thần kinh quang học. Còn cặp kính sau đó sẽ *“giúp định hướng và tập trung ánh sáng vào các tế bào đã chỉnh sửa và các tế bào này sẽ chuyển đổi thành tín hiệu cho não”*. Cách tiếp cận này đang được thử nghiệm tại Vương quốc Anh.

Rất tiếc là liệu pháp gen không rẻ. Luxturna có giá 425.000 USD cho một mắt. Chúng ta cũng sẽ thấy liệu pháp gen tiếp theo có khung giá tương tự, đặc biệt khi điều trị các dạng mù lòa di truyền hiếm gặp.

Tương lai là bây giờ

Trong những năm tới chúng ta sẽ kỳ vọng ngày càng nhiều thí dụ về liệu pháp gen cho bệnh mù lòa xâm nhập thị trường và bắt đầu cung cấp các giải pháp điều trị cho nhiều bệnh nhân có nhu cầu. Chắc chắn ưu việt của các công nghệ xuất hiện sau là tốt hơn, an toàn hơn và rẻ hơn nhiều lần.

Hiện nay, việc sử dụng liệu pháp gen còn giới hạn ở số ít bệnh nhân với những đột biến đặc thù và các bệnh hiếm gặp. Còn mất nhiều thời gian để liệu pháp gen có thể trở thành cách điều trị phổ biến thật sự chữa trị được cho nhiều trường hợp bị mù lòa.

Tuy nhiên, thời gian trôi đi, các ưu việt công nghệ sẽ giúp mở rộng các điều kiện để liệu pháp gen có thể điều trị bệnh mù lòa. Và vì sự tiến bộ của công nghệ và liệu pháp gen ngày càng được sử dụng nhiều hơn, quá trình sản xuất sẽ hiệu quả hơn, giảm giá thành và vì vậy sẽ tạo điều kiện cho nhiều bệnh nhân hơn.

3. CRISPR - CÔNG NGHỆ CHỮA TRỊ BỆNH CỦA HIỆN TẠI VÀ TƯƠNG LAI

a. BẬT ĐÈN XANH CHO DỪNG CRISPR Ở NGƯỜI

Tháng 02/2017 một nhóm cố vấn khoa học uy tín từ Học viện Khoa học Quốc gia và Học viện Y khoa Quốc gia của Hoa Kỳ đã công bố ủng hộ đề xuất trước đây từng bị phản đối gay gắt: chỉnh sửa phôi người để ngăn ngừa bệnh và các khuyết tật. Điều này sẽ chỉ được thực hiện dưới sự giám sát khắt khe và quy định an toàn nghiêm ngặt, và chỉ khi không còn “biện pháp hợp lý” nào khác, theo báo cáo của ủy ban trên vào ngày 14/2/2017.

Tuy rằng có yếu tố cản trọng, nhưng đề xuất này đi ngược lại lập trường trước đây của các chuyên gia và các nhà đạo đức học - vốn cho rằng việc thay đổi yếu tố di truyền con người là dứt khoát phải bị ngăn cấm. Một lo ngại khác là những nhà khoa học xấu có thể tạo ra các em bé “được thiết kế” với trí tuệ, sức mạnh, sắc đẹp được nâng cao, hay các “chiến binh hoàn hảo” cho quân sự...

Ủy ban khoa học này gồm 22 chuyên gia đầu ngành về các lĩnh vực gen, đạo đức y khoa, y học và pháp luật. Họ vẫn hoàn toàn phản đối những hành vi xấu như trên, nhưng trước sự xuất hiện của những công cụ chỉnh sửa gen chính xác cao như CRISPR/Cas9, họ đang xem xét lại tiềm năng chỉnh sửa gen “vì mục đích tốt đẹp”.

“Bộ gen người đang nắm giữ tiềm năng to lớn để hiểu, chữa trị và ngăn ngừa nhiều căn bệnh di truyền khủng khiếp, và để cải thiện việc chữa trị nhiều căn bệnh khác.” Alta Charo, đồng chủ tịch của ủy ban, giáo sư luật và đạo đức y khoa của Đại học Wisconsin-Madison, nói trong một bài phát biểu.

Ủy ban chuyên gia cũng cân nhắc thực tế rằng việc chỉnh sửa gen sẽ diễn ra trên thế giới dù họ có ủng hộ hay không. Vì vậy, họ cho rằng sẽ có lợi hơn nếu đưa ra những hướng dẫn nghiêm ngặt về cách thực hiện có trách nhiệm thay vì phản đối hoàn toàn.

Có thể, nhưng có nên?

Hiện tại ở Mỹ, việc chỉnh sửa gen người là bất hợp pháp, Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Mỹ (FDA) bị cấm dùng quỹ liên bang để xét duyệt “các nghiên cứu cố ý tạo ra hay chỉnh sửa phôi người có thể di truyền.”

Nhưng các nhà bình luận nói rằng thông báo này có thể hợp pháp hóa những việc làm vô trách nhiệm. *“Điều này mở cửa cho các bệnh viện phụ sản quảng cáo dịch vụ chỉnh sửa gen để có em bé sơ sinh ‘hoàn hảo’.”* Marcy Darnovsky - CEO của Trung tâm Gen và Xã hội - phát biểu với tờ New York Times.

Ngoài ra, còn có vấn đề về an toàn và quyền tự quyết. Công cụ CRISPR khá chính xác nhưng nó cũng có thể sơ sót, cắt ADN ở những nơi không đáng cắt. Điều gì sẽ xảy ra khi đứa trẻ sinh ra từ kỹ thuật chỉnh sửa gen bị khuyết khiếm hay méo mó mà các nhà khoa học không lường trước được?

Hiện tại thì cuộc thảo luận vẫn dừng ở mức độ lý thuyết. Mặc dù công nghệ đang phát triển rất nhanh, nhưng thử nghiệm lâm sàng và ứng dụng trên người thật vẫn còn rất xa xôi. Ủy ban đề xuất các nhà làm

chính sách hãy khuyến khích công chúng thảo luận và tham gia vào vấn đề này, để đảm bảo các quy định mới sẽ đáp ứng được các khía cạnh xã hội, đạo đức và luật pháp.

Một lần nữa, có lẽ chúng ta phải ngẫm nghĩ thêm câu nói của Einstein: *“Khoa học là một công cụ có sức mạnh. Dùng nó như thế nào, tốt cuộc là nó mang lại hạnh phúc hay mang lại tai họa cho con người, hoàn toàn quyết định ở bản thân mình, chứ không quyết định bởi công cụ.”*

b. LÀN SÓNG CRISPR

Làn sóng thử nghiệm CRISPR đang đưa chúng ta vào một kỷ nguyên mới của công nghệ chỉnh sửa gen. Nhưng các nguy cơ cũng đang chờ đợi ở phía trước.

Liệu pháp CRISPR lần đầu được công chúng biết đến vào năm 2012 khi các nhà nghiên cứu tìm ra cách để chuyển một cái khiên bảo vệ của vi khuẩn thành công cụ chỉnh sửa gen cho người và các đối tượng khác.

Không lâu sau, tiềm năng to lớn của CRISPR nhanh chóng trở nên rõ ràng. Vào năm 2014, có 600 bài báo nghiên cứu đề cập đến nó và đến nay, khi tìm kiếm trên trang Google Scholar, chúng ta có thể thấy hơn 30.000 bài viết đề cập đến CRISPR.

CRISPR viết tắt của *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, vốn là một phần trong ADN của vi khuẩn đơn bào, là chuỗi lặp lại của các khuôn rỗng. Chúng rất quan trọng vì cho phép biến đổi các bộ phận gen mục tiêu - cơ bản là thông qua điều chỉnh, chúng cho phép các nhà nghiên cứu điều khiển một cái “kéo cắt gen” có thể sửa chữa gen một cách chính xác.

Phương pháp này có thể áp dụng trên con người và sinh vật khác, và ứng dụng của nó gần như vô hạn. Bạn có thể vô hiệu hoá một số gen gây bệnh hoặc các triệu chứng nghiêm trọng, bạn có thể biến đổi vi khuẩn lên men dùng để sản xuất nguồn năng lượng sinh học, nâng cao chất lượng giống cây trồng, điều chỉnh gen muối để ngăn chúng truyền

bệnh - không gì là không thể. Ngoài ra, biện pháp này còn rẻ hơn và dễ sử dụng hơn nhiều so với các kỹ thuật sửa đổi gen khác.

Tốc độ gia tăng các nghiên cứu về CRISPR thật đáng kinh ngạc, mặc dù có rất nhiều e ngại trong việc tiến hành thử nghiệm trên gen người, một cơn sóng ngầm đang có thể xuất hiện bất cứ lúc nào. Và Trung Quốc đang tỏ ra rất hào hứng trong vấn đề này.

Đối với Trung Quốc, việc thể hiện bản thân là một quốc gia dẫn đầu trong khoa học là rất quan trọng (một lĩnh vực mà họ vẫn còn rất nhiều khó khăn, mặc dù có tăng trưởng nhất định về kinh tế). Trung Quốc cũng có ít luật ràng buộc trong vấn đề biến đổi gen và nghiên cứu nói chung - đặc biệt khi tới mức độ gây ra lo ngại về đạo đức.

Thử nghiệm CRISPR chữa ung thư

Thử nghiệm chỉnh sửa gen đầu tiên ở con người được thực hiện vào năm 2009. Các bác sĩ tách các tế bào miễn dịch từ người nhiễm HIV và loại bỏ bộ thụ cảm CCR5 vốn cho phép virus tiến vào tế bào. Sau đó, họ đưa tế bào được biến đổi này trở lại vào trong người bệnh nhân, và điều này dường như khiến cho HIV bị khống chế. Đây được cho là một thành công lớn, nhưng liệu pháp gen vẫn còn rất đắt và khó tiếp cận. Và CRISPR có thể là một giải pháp.

Thử nghiệm CRISPR trên người đầu tiên ở Trung Quốc được tiến hành vào tháng 10/2016 tại Bệnh viện Tây Trung Quốc ở Thành Đô. Các nhà nghiên cứu thu thập các tế bào T (kháng thể) từ một bệnh nhân ung thư phổi và loại bỏ một gen tên là PD-1 - vốn là gen mà tế bào ung thư dùng để “đánh lừa” cơ thể khiến các kháng thể không tấn công được chúng. Nếu gen này bị vô hiệu hoá, cơ thể có thể nhận ra và tiêu diệt tế bào ung thư. Tuy nhiên, có một nguy cơ là các tế bào của cơ thể tự tấn công nhau. Thử nghiệm này đang tiến hành vẫn phải chờ kết quả, nhưng đồng thời một số thử nghiệm khác cũng đang bắt đầu.

Hơn một tá các thử nghiệm CRISPR nhằm vào việc cắt bỏ PD-1 nhằm phá vỡ cơ chế tự bảo vệ của tế bào ung thư. Các thử nghiệm này tập trung vào ung thư vú, tinh hoàn, bàng quang, thực quản, thận, đại tràng, và các ung thư liên quan đến virus Epstein-Barr. Nếu thành công

thì đây sẽ là một đột phá lớn, tuy nhiên các nhà khoa học còn đang tiếp cận nhiều hướng nghiên cứu khác.

Các nhóm khác nhau đang muốn sử dụng phương pháp này để tìm ra cách đánh bại HPV (một loại virus gây nhiễm bệnh qua đường tình dục như bệnh mào gà). Hầu hết các ca phơi nhiễm HPV không gây ra hậu quả nghiêm trọng và có thể tự hồi phục rất nhanh, nhưng đôi khi chúng gây tổn thương khiến gia tăng nguy cơ ung thư tử cung, cơ quan sinh dục, hậu môn, miệng, và họng. Người ta ước tính lúc nào cũng có khoảng 12% phụ nữ trên toàn thế giới bị nhiễm bệnh, tức khoảng 460 triệu phụ nữ luôn mang theo virus có thể gia tăng nguy cơ ung thư này. Đây chính là một quả bom hẹn giờ luôn treo lơ lửng trên đầu chúng ta. Các nhà nghiên cứu muốn sử dụng một loại dung dịch bôi lên chúng có chứa mã ADN CRISPR để tiêu diệt các gen xấu của HPV, khiến chúng không thể trở thành các tổn thương ung thư.

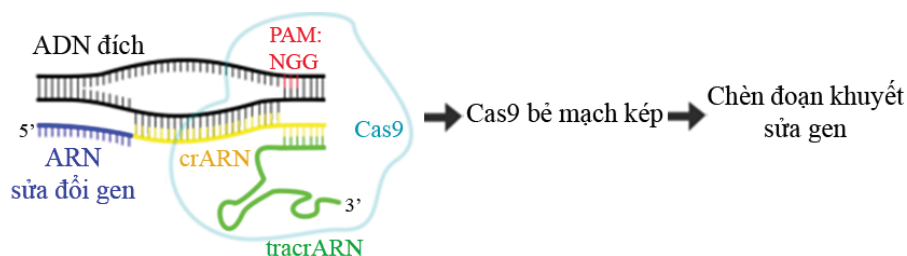
“Tấn công HPV có vẻ là một cách tiếp cận hợp lý nếu họ có thể tạo ra các biến đổi gen trên một lượng tế bào đủ lớn”, ông Robin Lovell-Badge ở Viện Crick của Anh phát biểu.

Bốn nghiên cứu thử nghiệm khác ở Trung Quốc và Mỹ sẽ được tiến hành để giúp cơ thể tiêu diệt tế bào ung thư tốt hơn thông qua các cơ chế khác nhau. Tóm lại, 20 thử nghiệm CRISPR được tiến hành trong năm 2017 hoặc đầu năm 2018, và có thể đem lại lợi ích cho hàng triệu con người.

Tuy nhiên, các nhà nghiên cứu cũng cảnh báo các nguy hiểm liên quan đến thử nghiệm CRISPR. Ngay cả với sự chính xác của phương pháp này, cũng thường xảy ra hàng trăm các đột biến không mong muốn. Cho đến nay, đối với các thử nghiệm trên chuột, những đột biến này dường như không có tác dụng tiêu cực nào, nhưng nguy cơ vẫn cần phải được xem xét. Cần phải đột phá về kiểm soát nguy cơ trong vấn đề này - tương đương với những lợi ích mà nó mang đến.

Chỉnh sửa gen là cách tiếp cận tiềm năng để biến đổi hệ gen người nhằm điều trị các bệnh di truyền, các bệnh do virus và ung thư. Năm 2016 những cách tiếp cận này tiếp tục phát triển hướng tới một nền y học mới trong vài năm tới.

Cơ chế hoạt động của CRISPR minh họa trên *hình 38*. Bộ kép crARN và tracrARN hoạt động như một ARN dẫn (đường) để tạo ra sửa đổi gen đặc hiệu vị trí dựa trên ARN ngược dòng 5' của crARN. Cas9 bám vào tracrARN và cần một đoạn trình tự bám ADN (5'NGG3') gọi là *protospacer adjacent motif* (PAM). Sau khi bám vào, Cas9 tạo vết cắt trên sợi ADN kép, tiếp sau đó là quá trình sửa đổi gen thông qua tái tổ hợp tương đồng (HDR) hoặc gắn không tương đồng tại các đầu cuối (NHEJ).



Hình 38. Cơ chế hoạt động của công nghệ CRISPR

CRISPR-Cas9 được kỳ vọng là một công cụ sẽ cách mạng hóa thế giới bằng cách làm cho việc chỉnh sửa gen đơn giản hơn và chính xác hơn rất nhiều so với trước đây.

Với công nghệ CRISPR, về lý thuyết, có thể điều trị đột biến gây mù lòa trực tiếp trong các tế bào của chúng ta. Mặc dù còn đang ở giai đoạn sớm và những lần điều trị đầu tiên bằng công nghệ này hướng tới các bệnh khác, công ty US-based Editas Medicine có trụ sở tại Mỹ đang hợp tác với công ty Allergan để phát triển liệu pháp CRISPR cho bệnh mù lòa bẩm sinh Leber (Leber congenital amaurosis) là một trường hợp cụ thể.

4. TƯ VẤN DI TRUYỀN Y HỌC

Có ý nghĩa lớn đối với di truyền y học là việc xác định các cá thể dị hợp tử trong quần thể, những người không mắc bệnh di truyền nhưng dị hợp tử về gen lặn gây bệnh (mang gen bệnh). Nếu những cá thể dị hợp tử đó là vợ chồng và quyết định sinh con, thì có thể dễ dàng tính được xác suất xuất hiện trong các con họ những trẻ đồng hợp tử về gen lặn, và vì vậy, mắc bệnh di truyền.

Tất cả tai vạ là ở chỗ trong phần lớn trường hợp, khi kết hôn, giới trẻ không quan tâm đến khả năng đó, thậm chí chưa qua lớp học di truyền nào. Để giúp đỡ những người như thế biết được xác suất xuất hiện trong gia đình họ một rối loạn di truyền nào đó có những trung tâm tư vấn di truyền y học. Tất nhiên, nhiệm vụ của dịch vụ này phức tạp hơn rất nhiều việc dự đoán những tỷ lệ phân ly đơn giản đã nói ở trên.

Tri thức di truyền học người, việc làm quen một cách chi tiết phả hệ của những người đến tư vấn, đôi khi cả các xét nghiệm, sẽ cho phép bác sĩ - nhà di truyền học đánh giá mức độ rủi ro trong mỗi trường hợp cụ thể. Quyền quyết định - có con hay không có con, tiếp tục duy trì hay chấm dứt mang thai - bao giờ cũng là quyền của các cặp vợ chồng. Sau đây là một số trường hợp cụ thể như các thí dụ về tư vấn di truyền y học.

Nghiên cứu và ngăn chặn hậu quả các khiếm khuyết di truyền ở người là đối tượng của di truyền y học. Người ta quy ước phân các bệnh di truyền thành ba nhóm lớn: *bệnh trao đổi chất*, *bệnh phân tử* thường do các đột biến gen gây ra, và *bệnh nhiễm sắc thể*.

1) Các bệnh trao đổi chất của con người dưới góc độ di truyền học là đối tượng nghiên cứu từ đầu thế kỷ trước. Các nghiên cứu của A. Harrod về những “sai sót” bẩm sinh bắt đầu từ năm 1902. Thí dụ về các bệnh di truyền mà nguyên nhân của chúng là các đột biến gen ngăn chặn sự trao đổi phenylalanin ở những giai đoạn khác nhau. Bệnh nhẹ nhất là bạch tạng, xuất hiện với tần số từ 1:10.000 đến 1:200.000, thể hiện ở độ nhạy với ánh sáng mặt trời tăng lên do thiếu các sắc tố da và ở các sai hỏng thị lực.

Phenylketon niệu gặp ở trẻ sơ sinh với tần số 1:10.000, còn trong quần thể là 1- 4:100.000. Nếu không chẩn đoán đúng lúc và không loại trừ phenylalanin ra khỏi khẩu phần ăn hằng ngày của trẻ sơ sinh thì quá trình myelin hóa (tạo bao myelin) của não sẽ bị hủy hoại, gây thiếu năng trí tuệ trầm trọng.

2) Các bệnh phân tử. Ranh giới giữa các bệnh trao đổi chất và bệnh phân tử chỉ mang tính chất quy ước. Nó chủ yếu phản ánh nguyên nhân sinh bệnh. Được nghiên cứu khá tỷ mỉ là những công trình với số lượng lớn nghiên cứu những rối loạn trong cấu trúc của hemoglobin.

Hơn 100 những sai sót như thế đã ghi nhận ở cả hai chuỗi anpha và beta của globin. Người ta phân biệt các sai hỏng hemoglobin theo nguyên nhân xuất hiện ở mức phân tử: thay thế các axit amin và Thalasemia.

Thalasemia liên quan đến các sai hỏng trong tổng hợp các chuỗi anpha và beta, chẳng hạn, liên quan đến sự chậm chễ hoặc ngừng hẳn quá trình tổng hợp chúng.

Đại đa số các đột biến chạm đến các gốc axit amin đảm trách sự hình thành cấu trúc bậc ba và bậc bốn sẽ hủy hoại chức năng của hemoglobin và hậu quả là dẫn đến bệnh tật cho những người mang những rối loạn tương ứng. Các số liệu trên *bảng 19* cho thấy phần lớn những thay thế axit amin (58 trong số 66) diễn ra trên các vị trí của các chuỗi anpha và beta nằm phía ngoài phân tử hemoglobin do sự cuộn gói của các chuỗi polynucleotid, không gây ảnh hưởng đáng kể đến hoạt động chức năng của cả phân tử. Trong khi đó, những thay thế phía trong phần hiếu nước gần như luôn luôn kèm theo sự hủy hoại các chức năng.

Bảng 19. Mối liên hệ giữa vị trí thay thế axit amin trong phân tử và các rối loạn chức năng của hemoglobin ở người

Vị trí trong phân tử	Các alen đột biến	
	Tổng số	Có sai hỏng chức năng
Bên ngoài	66	8
Bên trong:		
tiếp xúc với gen	20	19
loại khác	7	7
Tiếp xúc các chuỗi:		
$\alpha_1 \beta_2$	14	11
$\alpha_1 \beta_1$	5	5

3) Các bệnh nhiễm sắc thể. Các bệnh di truyền loại này liên quan với sự thay đổi số lượng hoặc cấu trúc nhiễm sắc thể. Khác biệt đặc trưng của phần lớn bệnh nhiễm sắc thể với các bệnh mà nguyên nhân của chúng - các đột biến gen, là sự xuất hiện lặp lại của chúng chứ không phải do di truyền từ các thế hệ trước. Các đột biến nhiễm sắc thể và đột biến hệ gen xảy ra trong quá trình hình thành giao tử của bố mẹ,

cũng như trực tiếp trong giao tử hoặc ở những giai đoạn sớm của phân bào. Trong trường hợp sau bệnh di truyền sẽ có dạng khảm.

Ở người có tất cả các loại đột biến nhiễm sắc thể và đột biến hệ gen, kể cả đa bội thể. Các thể tam bội và tứ bội hiếm đã được mô tả chủ yếu của các phôi thai bị xảy tự nhiên và ở các trẻ sơ sinh đã chết. Trẻ sơ sinh với những rối loạn như thế chỉ sống được vài ngày. Rất hiếm gặp trong số các trẻ sơ sinh còn sống có thể một về nhiễm sắc thể thường. Các thể một về nhiễm sắc thể 21 và 22 đã được nghiên cứu và công bố.

Thường đây là các cơ thể khảm với số lượng áp đảo các tế bào bình thường. Bất kỳ cấu trúc lại nhiễm sắc thể nào cũng dẫn tới sự phát triển trạng thái bệnh lý. Hiện tượng thể một mà tất cả các tế bào đều mất một nhiễm sắc thể X đã được mô tả, gọi là hội chứng Turner, mang tên người phát hiện ra lần đầu vào năm 1938. Các thí dụ về lệch bội ở người trình bày trên *bảng 20*. Vì ở người, nhiễm sắc thể Y đóng vai trò tích cực trong xác định giới tính, nên các cá thể XO (thiếu nhiễm sắc thể Y) bị rối loạn trong phát triển các tính trạng sinh dục sơ cấp và thứ cấp. Cần có nhiễm sắc thể X thứ hai để cho các tuyến sinh dục phát triển bình thường theo hướng phụ nữ. Ở các bệnh nhân này không thấy có chromatin sinh dục.

Các phụ nữ thể ba với kiểu nhân 47, XXX (xem *bảng 20*) hoàn toàn bình thường về trí tuệ và cơ thể, hữu thụ và không thể hiện sai lệch nào trong phát triển giới tính. Số lượng nhiễm sắc thể X càng tăng thì tần số sai lệch khỏi chuẩn càng tăng: thiếu năng trí tuệ, răng dị dạng, rối loạn dạng xương sọ, biến đổi các phần khác của bộ xương, biến dạng hệ thống các cơ quan sinh dục.

Các tổ hợp khác nhau của hai nhiễm sắc thể giới tính X và Y, ngoại trừ XYY, có cùng chung một tên gọi là *hội chứng Klinefelter* (*bảng 20*). Nhiễm sắc thể Y xác định giới tính nam, các trẻ nam trước giai đoạn trưởng thành giới tính ít khác biệt với những người có kiểu nhân bình thường 46, XY. Tiếp sau đó quan sát thấy sự phát triển kém các tính trạng sinh dục nam, trước tiên là tuyến sinh dục, kéo theo hậu quả phát triển kém các tính trạng giới tính thứ cấp. Bệnh nhân thường cao lớn

nhưng có bộ xương dạng nữ và biểu hiện các tính trạng sinh dục thứ cấp nữ. Trong tế bào các bệnh nhân Klinefelter có chromatin sinh dục.

Bảng 20. Thí dụ lệch bội ở người

Nhiễm sắc thể	Hội chứng	Tần số khi sinh
Nhiễm sắc thể giới tính (♀)		
Thể một XO	Turner	1:5000
Thể ba XXX	Siêu nữ	1:700
Thể bốn XXXX		
Thể năm XXXXX		
Nhiễm sắc thể giới tính (♂)		
Thể ba XYY	Bình thường*	1:1000
Thể ba XXY	Klinefelter	1:500
Thể bốn XYY		
Thể bốn XXXY		
Thể sáu XXXXY		
Nhiễm sắc thể thường		
Thể ba 21	Down	1:700
Thể ba 13	Patau	1:5000
Thể ba 18	Edwards	1:10000
* Dễ xúc động		

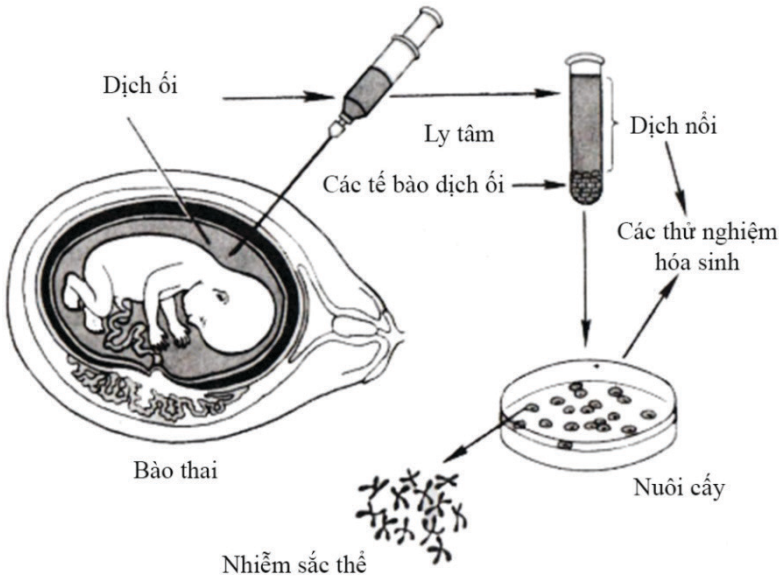
Trong số các bệnh nhiễm sắc thể thường, được nghiên cứu kỹ nhất là tình trạng có ba nhiễm sắc thể 21, gọi là *hội chứng Down*. Hình thái điển hình các bệnh nhân ba nhiễm sắc thể 21 là đầu rộng, mũi to, môi xệ, mắt xiên. Bệnh nhân bị thiếu năng trí tuệ. Khoảng một nửa số bệnh nhân bị bệnh tim, mạch máu to. Đặc điểm nguy hiểm nhất của bệnh Down là tần số của nó khá cao (*bảng 20*). Tần số sơ sinh bị Down tăng lên theo tuổi mẹ. 22% - 40% trẻ bị Down khi bà mẹ trên 40 tuổi.

Vì hệ miễn dịch bị suy giảm các bệnh nhân Down chết sớm, nên trên thực tế không quan sát thấy họ trong số những người trưởng thành.

5. Ý NGHĨA CỦA VIỆC CHẨN ĐOÁN CÁC BỆNH DI TRUYỀN VÀ CÁCH NGĂN CHẶN

Khoa học phát triển, công nghệ ngày càng hoàn thiện để áp dụng hiệu quả trên đối tượng con người, khả năng phát hiện các bệnh di

truyền ở người tăng lên. Các biện pháp nhằm phát hiện sớm bệnh di truyền, cũng có thể ngăn chặn được sự phát triển của chúng. Các biện pháp ăn kiêng cho phép tránh được hậu quả bệnh tật. Chẳng hạn, bệnh *không chuyển hóa galactose* (galactosemia), *phenylketon niệu* và các bệnh trao đổi chất khác.



Hình 39. Chọc ối – phương pháp chẩn đoán trước sinh các bệnh di truyền

Đối với nhiều bệnh di truyền, chẩn đoán trước sinh đã trở thành hiện thực. Đó là phương pháp chọc ối (hình 39) nhằm thu nhận 10 - 15 ml dịch ối bằng một mũi tiêm, hút dịch ối từ thai nhi 12 - 14 tuần tuổi. Đưa mẫu đó vào máy ly tâm tách được các tế bào của thai để tiến hành các thí nghiệm, và dịch nổi để xác định tỷ lệ các chất trao đổi phản ánh tình trạng sức khỏe của bào thai. Các tế bào phôi được dùng làm mẫu để xác định số lượng nhiễm sắc thể và phát hiện những sai lệch nhiễm sắc thể có thể có. Một phương pháp tiến bộ hơn là sinh thiết chorion (chorionbiopsia) - lấy mẫu phân tích là các tế bào của màng đệm (chorion) ở những giai đoạn mang bầu sớm (8 tuần).

Bằng các phương pháp này có thể xác định được hơn 100 sai lệch gen và nhiễm sắc thể ngay từ những tuần đầu tiên mang bầu. Những công nghệ hiện nay cho phép phát hiện tất cả các dạng đa hình của ADN, đầu tiên là những sai lệch dẫn đến phát triển bệnh lý.

Điều này cho phép ra quyết định tiếp tục hay dừng thai kỳ khi kết quả chẩn đoán không thuận lợi.

Việc làm sáng tỏ những nguyên nhân phân tử và chuyển hóa của một căn bệnh di truyền nào đó tạo điều kiện bù trừ khiếm khuyết bằng những biến đổi chỉnh sửa gọi là *chụp hình dạng chuẩn* (phenocoping norm). Chẳng hạn, khi điều trị các bệnh nhân thiếu máu dạng A cần truyền một lượng lớn nhân tố VIII. Vì chế phẩm này chiết xuất từ máu người hiến nên giá thành rất cao. Áp dụng các phương pháp kỹ thuật gen có thể cho phép giải quyết vấn đề.

Nhờ chiết xuất và tách dòng được các gen bình thường ở người đã xuất hiện lĩnh vực y học mới - *liệu pháp gen* được đề xuất từ những năm 70 thế kỷ XX bởi J. Merryll và cộng sự. Liệu pháp gen hiện đại chưa cho phép thay thế các gen sai hỏng bằng các gen bình thường. Tuy nhiên, có thể đưa các alen bình thường vào các tế bào nuôi cấy của bệnh nhân, sau đó đưa trở lại vào cơ thể bệnh nhân và như vậy bù trừ được sai hỏng di truyền. Thủ tục này cần định kỳ lặp lại.

IV. VẤN ĐỀ CHUYỂN ĐỔI GIỚI TÍNH

1. GIỚI TÍNH SINH HỌC

Như chúng ta đã biết, T.H. Morgan và trường phái của ông đã phát minh ra thuyết di truyền nhiễm sắc thể bằng thực nghiệm. Đồng thời có những đóng góp quan trọng phát triển phương pháp luận phân tích di truyền. Trong các đối tượng nghiên cứu phòng thí nghiệm ông chọn sử dụng ruồi giấm *Drosophila melanogaster*. Đối tượng mô hình này rất thuận tiện để tiến hành phân tích di truyền do dễ dàng tính đếm các tính trạng mà sự khác biệt giữa chúng phù hợp với sơ đồ lai đơn tính. Chính trên đối tượng này, Morgan và trường phái của ông đã nghiên cứu và phát hiện sự xác định di truyền đối với giới tính của ruồi giấm.

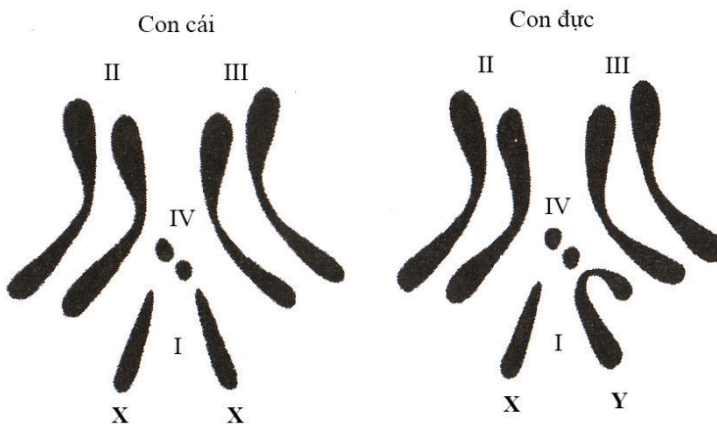
a. GIỚI TÍNH Ở NGƯỜI VÀ ĐỘNG VẬT

Kiểu nhân của ruồi giấm nêu trên *hình 40*. Con cái và con đực đều có bốn cặp nhiễm sắc thể: ba cặp giống nhau ở cả con cái và con đực,

cặp còn lại ở con cái là hai nhiễm sắc thể X, còn ở con đực là một X và một Y.

Như vậy, các con ruồi giấm đực mang một cặp nhiễm sắc thể giới tính khác nhau XY. Còn các con cái mang một cặp nhiễm sắc thể giới tính giống nhau XX. Trong trường hợp như thế mỗi phép lai là lai phân tích theo tính trạng giới tính: con cái chỉ tạo ra một loại giao tử mang nhiễm sắc thể X. Gọi là *giới tính đồng giao tử*. Các con đực sinh ra hai loại giao tử, một loại mang nhiễm sắc thể X và một loại mang nhiễm sắc thể Y. Chúng là *giới tính dị giao tử*.

Cơ chế nhiễm sắc thể xác định giới tính động vật phổ biến rộng rãi trong tự nhiên. Người ta phân biệt một số kiểu xác định giới tính bằng nhiễm sắc thể phụ thuộc giới tính nào là dị giao tử và giới tính nào là đồng giao tử. Như đã đề cập ở trên, ruồi giấm cái là đồng giao tử, ruồi giấm đực là dị giao tử.



Hình 40. Bộ nhiễm sắc thể của ruồi giấm

Ở người, giống như ở ruồi giấm, giới tính nữ là đồng giao tử XX, giới tính nam là dị giao tử XY.

Ở chim và bướm giới tính đực là đồng giao tử. Trong trường hợp này các nhiễm sắc thể giới tính được ký hiệu là ZZ. Giới tính cái là dị giao tử ZW.

Các kiểu xác định giới tính bằng nhiễm sắc thể ở động vật

♀	♂	Đối tượng
XX	XY	Người, ruồi giấm
XX	X0	Chuồn chuồn
ZW	ZZ	Chim, bướm
Z0	ZZ	Mối

b. GIỚI TÍNH Ở THỰC VẬT

Cơ chế nhiễm sắc thể xác định giới tính ở thực vật chia thành hai loại: 1) Nhiễm sắc thể Y (giới tính đực) đóng vai trò tích cực trong xác định giới tính, thí dụ ở *Rumex acetosella*, *Melandrium alba*; 2) Giới tính được xác định bởi sự cân bằng giữa các nhiễm sắc thể thường và nhiễm sắc thể X, ở đây nhiễm sắc thể Y gần như bất hoạt như ở *Rumex acetosa*.

Trong trường hợp thứ nhất, trên thí dụ *M. alba*, các cây cái có các nhiễm sắc thể 22A + XX, các cây đực có 22A+ XY.

Như vậy, trải qua hàng triệu năm tồn tại và phát triển của sự sống trên trái đất, thế giới động vật và thực vật mới có được cơ chế xác định giới tính như ngày nay. Đó là kết quả của một quá trình tiến hóa lâu dài. Cơ chế xác định giới tính đó đảm bảo sự ổn định cân bằng của sự sống, thông qua rất nhiều thế hệ. Cơ chế đó đồng thời cũng đảm bảo tính linh hoạt trong tồn tại và phát triển của sinh giới. Di truyền luôn song hành cùng biến dị. Sự ổn định và bền vững luôn được duy trì trong không gian vận động không ngừng.

2. VẤN ĐỀ CHUYỂN GIỚI Ở VIỆT NAM

LGBT ở Việt Nam bao gồm những người đồng tính luyến ái, lưỡng tính và người chuyển giới. LGBT là cụm từ viết tắt của *Lesbian*, *Gay*, *Bisexual* và *Transgender*. Hiện nay, không có luật cấm quan hệ tình dục đồng tính. Năm 2012, Bộ Tư pháp cho rằng “xét về đảm bảo quyền tự do cá nhân thì việc kết hôn của những người cùng giới tính cần được công nhận”, nhưng cũng nói thêm “Xét về văn hóa tập quán của gia đình Việt Nam, tính nhạy cảm xã hội của vấn đề, hậu

quả xã hội của quy định pháp luật chưa được dự báo hết; thì ở thời điểm này việc thừa nhận người cùng giới tính có quyền kết hôn với nhau ở Việt Nam là còn quá sớm”.

Tuy nhiên, quy định về quyền chuyển đổi giới tính trong Bộ luật Dân sự 2015 là một điểm mới. Cho đến trước khi Bộ luật Dân sự 2015 ra đời, pháp luật Việt Nam chưa quy định hay công nhận việc chuyển giới bằng phẫu thuật mà chỉ quy định việc chuyển giới tính đối với những trường hợp khi sinh ra có biểu hiện khác với giới tính sinh học của cá nhân. Cụ thể, Điều 36 Bộ luật Dân sự 2005 chỉ cho phép trường hợp một người chỉ được quyền yêu cầu chuyển giới tính của mình khi họ có khuyết tật bẩm sinh về giới tính hoặc giới tính chưa định hình chính xác. Nghị định 88/2008 NĐ-CP hướng dẫn vấn đề này tại khoản 1 Điều 1 và khoản 1, 2 Điều 2. Bên cạnh đó, văn bản này xác định rõ “*Cấm*” hành vi thực hiện việc chuyển đổi giới tính đối với những người đã hoàn thiện về giới tính, thể hiện quan điểm không chấp nhận trường hợp chuyển đổi giới tính theo mong muốn của chủ thể.

Bộ luật Dân sự 2015 đã thừa nhận quyền chuyển đổi giới tính tại Điều 37. Đây được xem là một điểm mới.

“Điều 37. Chuyển đổi giới tính

Việc chuyển đổi giới tính được thực hiện theo quy định của luật. Cá nhân đã chuyển đổi giới tính có quyền, nghĩa vụ đăng ký thay đổi hộ tịch theo quy định của pháp luật về hộ tịch; có quyền nhân thân phù hợp với giới tính đã được chuyển đổi theo quy định của Bộ luật này và luật khác có liên quan”

Như vậy, Bộ luật Dân sự 2015 đã chính thức ghi nhận quyền chuyển đổi giới tính với tư cách là một quyền nhân thân gắn với mỗi cá nhân.

3. CHUYỂN ĐỔI GIỚI TÍNH TRÊN THẾ GIỚI

a. TẠI MỸ VÀ LIÊN HỢP QUỐC

Sau khi Hoa Kỳ thông qua Luật Hôn nhân đồng giới dưới thời Tổng thống Obama tháng 6/2015, Ngoại trưởng Mỹ đã ra tuyên bố “sẽ phổ biến thành tựu này của Hoa Kỳ ra toàn thế giới”. Luật bao gồm

điều khoản tuyển những người đồng giới vào quân đội như tuyển những người bình thường. Tuy nhiên, tháng 1/2019 Tòa án Mỹ ra phán quyết ủng hộ lệnh cấm người chuyển giới nhập ngũ của Tổng thống Trump. Ông đã thông báo trên Twitter rằng Chính phủ Mỹ sẽ không chấp nhận hoặc cho phép người chuyển giới phục vụ trong quân đội Mỹ dưới bất kỳ hình thức nào. Theo ông, quân đội Mỹ phải tập trung vào những chiến thắng mạnh mẽ và không thể để quân đội phải gánh vác các chi phí y tế quá lớn cũng như sự gián đoạn do người chuyển giới gây ra.

Tháng 6/2011, Ủy ban Nhân quyền Liên hợp quốc đã thông qua tuyên bố về quyền của người đồng tính, song tính và chuyển giới trên toàn cầu. Tuyên bố khẳng định “mọi người đều sinh ra tự do và bình đẳng về nhân cách và quyền lợi, và mọi người đều xứng đáng có được tự do và quyền lợi mà không bị phân biệt đối xử dưới bất kỳ hình thức nào”. 96 nước thành viên của Liên hợp quốc đã ký tên ủng hộ nghị quyết công nhận quyền của người đồng tính, 44 nước không ủng hộ cũng không phản đối, 57 nước ký tên phản đối quyền của người đồng tính.

Sau đó, hàng trăm ngàn người đã xuống đường biểu tình để ủng hộ, cổ vũ cho sự kiện này, và cũng với số lượng hàng trăm nghìn người biểu tình phản đối tuyên bố trên ở nhiều nước trên thế giới. Sự việc lẽ ra phải liên quan chặt chẽ và đặt trên nền tảng *khoa học* thì nay đã trở thành thuần túy *chính trị và xã hội*.

b. CHUYỂN ĐỔI GIỚI TÍNH Ở CÁC NƯỚC CHÂU Á

Chúng tôi chọn các nước điển hình là Nhật Bản, Trung Quốc, Singapore và Ấn Độ - bốn trong số những nước châu Á thừa nhận giới tính mới sau khi phẫu thuật chuyển đổi giới tính.

Nhật Bản

Người chuyển giới Nhật được xếp vào nhóm bệnh nhân rối loạn nhận dạng giới tính. Chứng rối loạn này được định nghĩa là “khát khao được sống và công nhận như một người mang giới tính đối lập với giới tính vốn có”. Khi được chẩn đoán mắc chứng rối loạn nhận dạng giới tính, quyền lợi của người chuyển giới mới được bảo vệ bởi một bộ luật

dành riêng cho họ với cái tên “Luật dành cho bệnh nhân rối loạn nhận dạng giới tính”.

Luật dành cho người chuyển giới ban hành vào năm 2002 và được thông qua vào năm 2003. Bộ luật này đảm bảo các “bệnh nhân” chuyển giới sẽ không gặp phải bất kỳ sự kì thị và được hưởng đầy đủ quyền công dân như bao người khác. Người chuyển giới cũng được phép thay đổi giấy tờ của mình sau khi được chẩn đoán là bệnh nhân rối loạn nhận dạng giới tính.

Trung Quốc

Năm 2002 và 2008, Bộ Công an Trung Quốc đã đưa ra hai hướng dẫn về việc thay đổi giới tính trên sổ hộ khẩu và thẻ căn cước. Năm 2009, Chính phủ Trung Quốc đã thắt chặt hơn những quy định chuyển đổi giới tính. Quy định yêu cầu, những người phải trên 20 tuổi, không có tiền án, phải sống công khai với giới tính mong muốn ít nhất 3 năm trước khi phẫu thuật và phải hoàn tất quá trình phẫu thuật trước khi thay đổi giấy tờ.

Đầu năm 2014, tỉnh Sơn Tây, Trung Quốc bắt đầu cho phép trẻ vị thành niên nộp đơn xin thay đổi với thông tin bổ sung về thẻ căn cước khi có người giám hộ đồng ý. Chính sách dành cho người chuyển giới cho phép họ được kết hôn dị tính hợp pháp sau khi đã thay đổi được thông tin giới tính mới.

Đến năm 2008, Đặc khu kinh tế Hồng Kông cho phép thay đổi các văn bản pháp luật như giấy chứng minh nhân dân và hộ chiếu, nhưng không cho phép thay đổi giấy khai sinh. Nếu muốn thay đổi giấy tờ, người chuyển giới phải triệt sản và có sự can thiệp của y học về chuyển đổi giới tính.

Singapore

Trước đây, luật pháp Singapore đã cấm việc cắt xén bất kể giới tính nào. Như vậy, quan hệ tình dục khác thường và đồng tính luyến ái là bất hợp pháp. Năm 2007, hoạt động tình dục như vậy đã được hợp pháp hóa cho người dị tính và đồng tính nữ, nhưng không dành cho người đồng tính nam. Hình phạt là hai năm tù giam.

Từ năm 1973, phẫu thuật chuyển giới theo giới tính sinh học được cho phép ở Singapore. Theo đó, người chuyển đổi giới tính sau khi phẫu thuật sẽ được thay đổi lại giới tính của mình theo pháp luật. Các giấy tờ liên quan cũng được thay đổi theo nhưng giấy khai sinh không được phép thay đổi.

Một cuộc thăm dò năm 2019 được thực hiện bởi Viện nghiên cứu chính sách cho thấy sự phản đối hôn nhân đồng giới ở Singapore đã giảm xuống 60%, từ 74% năm 2013.

Ấn Độ

Ở Ấn Độ, nhóm người chuyển giới được gọi là Hijras. Năm 1994, những người chuyển giới được hợp pháp hóa quyền bầu cử như một nhóm giới tính thứ 3. Tuy nhiên, người chuyển giới ở Ấn Độ vẫn phải đối mặt với tình trạng phẫu thuật chuyển đổi giới tính chui do chưa có hành lang pháp lý.

Đến năm 2015, Thượng viện Ấn Độ đã thông qua Luật Quyền của người chuyển đổi giới tính. Theo đó, người chuyển giới sẽ nhận được các quyền lợi trong giáo dục và công việc cũng như các vấn đề liên quan tới pháp lý, thất nghiệp hay phát triển kỹ năng.

Năm 2016, bang Kerala bắt đầu thực hiện chính sách phẫu thuật chuyển đổi giới tính cho người chuyển giới đến đăng ký tại các bệnh viện thuộc Chính phủ.

c. CHUYỂN GIỚI Ở CỘNG HÒA LIÊN BANG NGA

Nước Nga đã ra luật cấm mọi hình thức tuyên truyền về hôn nhân đồng giới. Bộ luật cấm những sự kiện cổ vũ cho người đồng tính, quy định việc cung cấp những thông tin “*tuyên truyền về đồng tính nữ, lưỡng tính nam và chuyển giới*” cho trẻ vị thành niên là phạm pháp. Chính phủ Nga cho rằng hiện tượng đồng tính đang làm băng hoại giới trẻ. Khi đưa ra bỏ phiếu, Bộ luật cấm tuyên truyền đồng tính đã được Duma Quốc gia Nga (Hạ viện) thông qua với số phiếu tuyệt đối 436 thuận - 0 phiếu chống, và 88% người dân Nga được phỏng vấn đã bày tỏ ủng hộ đối với lệnh cấm. Bên cạnh đó, từ năm 2015, Chính quyền

thành phố Moskva và quốc hội Nga đã đề ra *Ngày tình yêu gia đình* và sử dụng ngày này trong chiến dịch bảo vệ các giá trị gia đình truyền thống chống lại sự tuyên truyền của phong trào LGBT.

Năm 2013, Trung tâm nghiên cứu công luận Nga (VCIOM) đã khảo sát thái độ của người dân Nga về bộ luật cấm tuyên truyền về đồng tính và hôn nhân đồng tính của Chính phủ Nga. Kết quả cho thấy tuyệt đại đa số người dân Nga đã ủng hộ bộ luật cấm tuyên truyền đồng tính do Chính phủ đề ra (tỷ lệ ủng hộ đạt tới 88%), chỉ có 7% người Nga phản đối bộ luật này. 54% người Nga tin rằng đồng tính luyến ái nên bị cấm hoặc thậm chí phải bị truy tố, chỉ có 9% cho rằng đồng tính luyến ái không nên bị cấm hoặc hạn chế.

4. NÊN HIỂU VÀ THỰC HIỆN CHUYỂN ĐỔI GIỚI TÍNH NHƯ THẾ NÀO?

Từ những nội dung trình bày trên cần nêu rõ mấy vấn đề sau:

1. Giới tính sinh học là kết quả hàng triệu năm tiến hóa của sự sống trên trái đất. Không nên và không thể thay đổi nó theo bất cứ một cách tùy tiện nào.

2. Giới tính sinh học đang tồn tại trong các sinh vật, bao gồm con người, động vật và thực vật là nhân tố quyết định sự sinh tồn bền vững và lâu dài của sự sống nói chung và mỗi loài nói riêng, trong đó có loài người. Công thức giới tính nam XY và nữ XX cũng đảm bảo tỷ lệ nam nữ hợp lý trong cộng đồng luôn là 50 : 50.

Thiên nhiên đã ban tặng cho chúng ta tài sản vô giá đó. Cần trân trọng nó vì lợi ích trước mắt và lâu dài của nhân loại và sinh giới nói chung.

3. Chính trị hóa một báu vật thiên phú như giới tính, bất chấp nền tảng khoa học của nó là một sai lầm nghiêm trọng, tất yếu phải trả giá. Trên thực tế, sự trả giá đó đã bắt đầu bằng những hệ lụy.

4. Xin nêu ra đây một số hậu quả chính (hệ lụy) của chuyển đổi giới tính và hôn nhân đồng tính:

- Những phiền toái và đau đớn kéo dài cho chính những người chuyển giới trong suốt phần đời còn lại kể từ khi phẫu thuật.

- 100% cặp hôn nhân đồng tính, bất kể là nam hay nữ, đều vô sinh, gây hậu quả xấu đến sự tồn vong của nòi giống.

- Muốn hay không, mọi người phải thừa nhận rằng giới tính là một đặc tính (tính trạng) của cơ thể sống. Nam giới bình thường phải có các nhiễm sắc thể XY, nữ giới là XX. Sai khác với công thức này là bất thường. Bất thường thì cần sửa để trở lại bình thường. Y học ngày nay đủ khả năng để thực hiện việc sửa chữa này.

Kỳ nhất là khi bạn có hai nhiễm sắc thể XY mà lại sử dụng hormon nữ để ép mình trở thành nữ giả. Bản thân bạn chắc chắn thấu cảm điều này vì bạn đang cưỡng lại “quy luật tự nhiên”. Hậu quả tương tự sẽ nhận được nếu bạn có hai nhiễm sắc thể XX lại dùng hormon nam, dẫn đến những hệ lụy cho bản thân, gia đình và xã hội.

5. Vậy cần thực hiện việc chuyển đổi giới tính như thế nào?

- Về mặt khoa học - công nghệ, như đã nói trên, cần sử dụng hormon giới tính phù hợp với giới tính sinh học;

- Về mặt pháp lý, nên trở lại thời kỳ trước Nghị định 2015, tức khuyến khích chuyển đổi giới tính phù hợp với giới tính sinh học, tránh tình trạng do những nguyên nhân khách quan mà tự thay đổi giới tính thật.

- Nên tham khảo cách làm của các quốc gia khác về vấn đề chuyển đổi giới tính và hôn nhân đồng tính, đặc biệt là Nhật Bản, Nga, Ấn Độ, Trung Quốc và các quốc gia châu Á khác.

- Về mặt xã hội, những người chuyển giới (theo đúng giới tính sinh học) cần được hưởng quyền bình đẳng đầy đủ như những người bình thường, không hơn, không kém.

Chương 9

VẤN ĐỀ NGHIÊN CỨU KHOA HỌC TRONG DI TRUYỀN HỌC

Các khoa học thường hình thành sau nhiều công trình nghiên cứu khoa học thành công. Cũng có khoa học ra đời ngay sau một công trình nghiên cứu nổi trội. Di truyền học nằm trong số này, ra đời sau công trình lai cây họ đậu nổi tiếng của G. Mendel. Nghiên cứu khoa học là vấn đề cốt yếu của di truyền học. Đặc biệt tiềm năng phát triển của môn khoa học này, như thực tế những năm qua cho thấy, hết sức mạnh mẽ trên quy mô toàn cầu. Ở nước ta các nghiên cứu di truyền, chọn giống kinh điển đã được tiến hành từ lâu. Những nghiên cứu hiện đại cũng đã được xúc tiến trong những năm gần đây. Tuy nhiên, do ta là nước đi sau về khoa học công nghệ nói chung và di truyền học nói riêng, nên xu hướng chủ yếu tồn tại nhiều năm là các tiến sĩ, thạc sĩ và thực tập sinh nói chung làm về đề tài nào với phương pháp nào ở nước ngoài, thì về nước tiến hành các đề tài theo đúng hướng và phương pháp đó. Cách lựa chọn đề tài như vậy đã góp phần đưa khoa học tiên tiến vào nước ta. Nhưng không đồng bộ và đặc biệt, không đáp ứng nhu cầu cấp bách của thực tiễn kinh tế xã hội nước ta. Kinh phí Nhà nước đã được đầu tư khá lớn cho nghiên cứu khoa học, nhưng hệ thống lựa chọn đề tài chưa thích hợp, nên hiệu quả chưa cao. Kết quả là nhiều thành tựu khoa học kỹ thuật lại do nông dân hoặc công nhân tạo ra.

Trên thế giới, nghiên cứu di truyền học trong hơn nửa thế kỷ qua đã tiến rất nhanh và rất xa. Việc giải xong hệ gen người vào năm 2001 đã đưa di truyền học người vào một kỷ nguyên mới - kỷ nguyên bùng nổ thông tin. Việc áp dụng các công nghệ hệ gen học, protein học và tin sinh học vào nghiên cứu di truyền người đã làm cho việc nghiên cứu các bệnh di truyền ở người đạt quy mô chưa từng có, cả bằng máy tính

(*in silico*), cả tại các phòng thí nghiệm thông thường (*wet lab*). Ngày nay, khối lượng nghiên cứu trên người đã bao trùm một khoảng rộng các đề tài nghiên cứu trong lĩnh vực hết sức hấp dẫn này. Trong khuôn khổ của cuốn sách chúng tôi sẽ đề cập những vấn đề chung của nghiên cứu di truyền học. Tập trung vào các tiêu chí lựa chọn đề tài nên có ở nước ta và để tham khảo, chúng tôi giới thiệu cách mà thế giới lựa chọn đề tài nghiên cứu trên thí dụ về di truyền học người, lĩnh vực đang được quan tâm ráo riết và tập trung vào các công nghệ nghiên cứu hiện đại và hiệu quả chưa từng thấy.

I. LỰA CHỌN ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU DI TRUYỀN HỌC Ở VIỆT NAM

Dù sao nghiên cứu khoa học ở nước ta hiện nay, vì nhiều yếu tố, không hoàn toàn giống thế giới. Mà mỗi việc thành công đều diễn ra trong hoàn cảnh lịch sử cụ thể. Hoàn cảnh hiện nay của ta là nước đi sau về khoa học công nghệ, do vậy, cơ sở hạ tầng chưa đủ hiện đại, nhân lực chưa đồng bộ, chưa có động lực thường xuyên hằng ngày thúc đẩy. Tài lực sử dụng chưa hợp lý, còn có yếu tố tiêu cực. Cần có ưu tiên đích thực cho từng đề tài và cả hệ thống lựa chọn đề tài. Ở đây chúng tôi chỉ bàn đến các yếu tố khoa học. Các yếu tố đó nên được trân trọng nếu mong muốn có hiệu quả.

1. NGHIÊN CỨU CƠ BẢN HAY NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG?

Lâu nay chúng ta có khuynh hướng làm “khoa học cơ bản” và cố gắng thuyết minh sự cần thiết của khoa học cơ bản. Sau đó thực hiện, kết quả là có các bài báo công bố trong hoặc ngoài nước. Kết quả phục vụ thực tiễn thì như đã nói ở trên, đã có nông dân làm kẻ cả tàu ngầm và máy bay! Thật ra, theo chúng tôi, không cần cố gắng thuyết minh về sự cần thiết của khoa học cơ bản, vì mấy lý do:

- Ở trạng thái hiện nay, không còn ranh giới giữa khoa học cơ bản và khoa học ứng dụng, đặc biệt trong khoa học phát triển nhanh như di truyền học. Như chúng tôi đã trình bày ở chương 6 “*Di truyền học là công cụ sản xuất trực tiếp*”, nơi mà từng khái niệm lý thuyết đều có ứng dụng thực tiễn cụ thể.

- Trên thế giới, đặc biệt là Hoa Kỳ, không có đề tài cơ bản nào không nhằm mục đích phục vụ thực tiễn ngay từ đầu. Đơn giản là những đề tài như thế không có ai chi tiền. Gần đây, trong một cuộc phỏng vấn J. Watson, câu hỏi đặt ra là có hàng nghìn bệnh di truyền, sao ông lại nghiên cứu bệnh tự kỷ (autism). Ông trả lời “*vì được chi tiền*”.

2. NGHIÊN CỨU LÝ THUYẾT HAY NGHIÊN CỨU THỰC TIỄN?

Các nhà khoa học cũng như các công dân như những điện tử tự do, nói chung hiện nay đang chuyển động không định hướng, Nhà nước cần tạo ra một điện trường đủ mạnh để các điện tử chạy nhanh và liên tục theo một hướng từ âm sang dương. Trong môi trường đó mỗi nhà khoa học cũng như mỗi cơ quan sẽ hoạch định cho mình phương hướng và lựa chọn đề tài cụ thể. Chắc chắn rằng tất cả sẽ hướng tới mục tiêu phục vụ thực tiễn. Sẽ ít hoặc không chọn những đề tài lý thuyết cao xa.

Một bài học còn mới là Dự án giải hệ gen người mà lúc đầu cho là thuần túy mang tính lý thuyết. Nhưng thực tế đã cho thấy những ứng dụng thực tế mà nó đưa lại chỉ bị giới hạn bởi trí tưởng tượng của con người. Tuy nhiên điều cần nhắc lại ở đây là sau khi giải xong hệ gen người thì hai nước đóng góp nhiều nhất công sức cho Dự án là Mỹ và Anh đã thống nhất công bố công khai hệ gen người để dùng chung cho toàn thế giới. Chúng ta, di truyền học Việt Nam, đã và đang hưởng lợi lớn, rất lớn từ Dự án này, mặc dù không và không thể tham gia đóng góp cho việc thực hiện Dự án. Điều chúng tôi muốn nhấn mạnh ở đây là hãy để lý thuyết xa thực tiễn nước ta cho các nước khác, giàu có giải quyết, việc của chúng ta là cố gắng nắm bắt và hiểu được bản chất của những đề tài lý thuyết đó và đặc biệt khả năng ứng dụng của chúng để hoạch định các đề tài ứng dụng thực tiễn của mình.

3. NGHIÊN CỨU Ở CÁC TRƯỜNG, VIỆN

Theo lẽ thường, việc nghiên cứu ở các viện khoa học và các trường đại học là đương nhiên. Trên thế giới, mỗi trường, mỗi viện là một trường phái nghiên cứu chuyên biệt, nó tự hình thành trong quá trình phát triển bình thường. Ở ta, công tác giảng dạy choán gần hết thời

lượng của các thầy cô, lại những khó khăn về thủ tục đăng ký đề tài và những khó khăn khác, không hình thành được trường phái chuyên môn, những ngành chuyên biệt nổi bật. Do vậy, tri thức giảng dạy không bắt nguồn từ nghiên cứu khoa học, chỉ đảm bảo thực hiện được nhiệm vụ thừa hưởng tri thức từ thế giới. Trong hoàn cảnh đó, việc lựa chọn đề tài nghiên cứu phù hợp càng trở nên cấp thiết. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu là tiêu chí lựa chọn hàng đầu.

4. LỰA CHỌN ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Trong tình hình nước ta hiện nay và còn dài hạn sau này, hai lĩnh vực cần ưu tiên nghiên cứu là ***nông nghiệp*** và ***y học***.

Với nông nghiệp nên ưu tiên chọn tạo giống hai đối tượng: cây lương thực và cây ăn quả. Hai loại cây này là những đối tượng trồng trọt phổ biến đưa lại nguồn thu nhập đáng kể cho nông dân. Nhu cầu chọn tạo giống rất cao, đồng thời cũng đáp ứng nhu cầu xuất khẩu những giống có chất lượng cao.

Cây lương thực thuộc lĩnh vực chọn giống đa bội thể và di truyền quần thể. Nòng cốt ở đây là cơ chế nguyên phân và giảm phân, tức di truyền kinh điển. Đồng thời có thể áp dụng những công nghệ hiện đại như biến đổi gen và kỹ thuật chỉnh sửa gen CRISPR đang rất cao trào.

Đối tượng y học tất nhiên là con người. Có lẽ đây là lĩnh vực phát triển nhanh nhất trong các lĩnh vực phát triển nhanh. Thuộc di truyền học người. Phương pháp sử dụng là liệu pháp gen, ngoại di truyền và đặc biệt là chỉnh sửa gen CRISPR, một kỹ thuật dễ thực hiện, rẻ tiền, chính xác và hiệu quả, mà ở ta nhiều phòng thí nghiệm đủ khả năng thực hiện.

5. LÊN KẾ HOẠCH NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu di truyền học ở nước ta đã bắt đầu từ lâu. Lúc đầu là nghiên cứu di truyền kinh điển. Chúng tôi xin nhắc lại, “*kinh điển*” không có nghĩa là cũ, càng không có nghĩa là lạc hậu. Bởi lẽ đơn giản là một trong những điểm yếu của những người làm di truyền phân tử là

“quên mất” di truyền kinh điển, nên trong công việc hằng ngày dễ gặp khó khăn. Chẳng hạn, trong lĩnh vực rất hiện đại, rất “*phân tử*” như xác định đặc trưng cá thể bằng phân tích ADN, bao gồm chẩn đoán hình sự, xác định huyết thống... không thể lựa chọn đúng mẫu vật cần thiết và cũng không thể đi đến kết luận chính xác nếu không nắm được kiến thức về quy luật vận động của nhiễm sắc thể trong nguyên phân và giảm phân, tức nội dung lõi cốt của di truyền học kinh điển. Cũng không phải ngẫu nhiên mà một nửa nội hàm của sách giáo khoa di truyền học phổ thông là di truyền kinh điển!

Lên kế hoạch nghiên cứu không phải chỉ cần thiết khi lựa chọn đề tài hiện đại, mà cả với đề tài kinh điển. Không nên nghĩ là đề tài kinh điển thì phác đồ nghiên cứu có thể tùy tiện, một việc đã diễn ra trong quá khứ và vẫn còn xảy ra hiện nay. Nhiều lần chúng tôi đến thăm các viện nghiên cứu lớn để dự hội thảo khoa học về chọn giống cây trồng. Khi được hỏi về sơ đồ lai trong quá trình chọn giống thì không có. Cái có và được thực hiện chỉ là chọn lọc nhân tạo hàng loạt. Đôi khi có chọn lọc cá thể, nhưng không có sơ đồ lai - phần quan trọng nhất của công tác chọn tạo giống. Khác nào đi biển mà không có bản đồ và la bàn. Như vậy, kế hoạch nghiên cứu không được xác định trước. Với di truyền phân tử việc lên kế hoạch nghiên cứu là đương nhiên, nếu không, không thể tiến hành nghiên cứu được.

II. LỰA CHỌN ĐỀ TÀI DI TRUYỀN HỌC Ở NƯỚC NGOÀI

Trên quy mô toàn cầu, di truyền học vốn là môn khoa học hàn lâm nghiên cứu gen và tính di truyền ở các cơ thể sống. Ngày nay trên thế giới nghiên cứu di truyền học được tiến hành rộng khắp, tại nhiều trường đại học, viện và trung tâm nghiên cứu. Thời gian trôi qua, các nhà khoa học đã đạt tới sự hiểu biết về di truyền học với mức độ chưa từng thấy. Từ phát minh về cấu trúc ADN đến giải trình tự gen, đằng sau cuộc sống của con người, một sự tiến bộ đáng ngạc nhiên đang diễn ra.

Vai trò của di truyền học ngày nay thật vĩ đại, nó ảnh hưởng đến hầu hết mọi khía cạnh của cuộc sống chúng ta, bao gồm cả y học, được

học, và đạo đức học. Hơn nửa thế kỷ qua tri thức di truyền học đã phát triển vượt bậc. Một con đường dài đã qua từ khi phát minh ra ADN đến việc giải trình tự các gen. Cho nên, viết một bài nghiên cứu đàng hoàng về di truyền học ngày nay là một cuộc phiêu lưu thực sự.

Nên lưu ý rằng lựa chọn được đề tài đúng, chính xác sẽ giảm thiểu khó khăn khi viết công trình nghiên cứu của mình. Cũng cần chuẩn bị cho đề tài đầy đủ nguồn tài liệu đáng tin cậy trước khi bắt đầu đặt bút viết nó.

Xin giới thiệu tóm tắt nội dung bài tư vấn về cách lựa chọn đề tài nghiên cứu di truyền học của một trung tâm tư vấn Hoa Kỳ để chúng ta cùng tham khảo.

1. ĐẶC THÙ TRONG LỰA CHỌN ĐỀ TÀI DI TRUYỀN HỌC

Khi suy nghĩ về đề tài, trong tư duy cần duy trì tính hợp lý cho nghiên cứu di truyền học. Cần xem xét sự tổ hợp giữa các khái niệm cơ bản về gen, về biểu hiện gen, và cấu trúc ADN. Một đề tài hoàn hảo cũng sẽ tích hợp các phương pháp dùng trong phân tích di truyền học và quan tâm đến các ảnh hưởng chính trị xã hội của di truyền học.

Một đề tài được lựa chọn tốt sẽ để lại cho độc giả sự thấu hiểu sâu sắc về một khía cạnh đặc thù của di truyền học, sự tiếp cận với thông tin khoa học phức tạp và giải thích tri thức đó cho độc giả.

Lựa chọn đề tài đúng cũng sẽ giảm thiểu khó khăn khi viết bài công bố một công trình chất lượng, cần đảm bảo rằng đề tài có đủ nguồn tài liệu đáng tin cậy cho nghiên cứu.

2. CÁC ĐỀ TÀI DI TRUYỀN HỌC PHỔ BIẾN

Với bất kỳ đề tài nào trong số dưới đây đều có thể viết một bài báo tốt về di truyền học. Cần nhớ rằng sự lựa chọn đề tài có thể làm ra hoặc phá hỏng bài báo nghiên cứu. Chọn một đề tài với sự quan tâm thật sự có nghĩa rằng quá trình viết sẽ thích thú và cho ra đời một nội dung chất lượng cao.

a. CÁC ĐỀ TÀI THÚ VỊ

- ADN của khủng long có phục hồi được không?
- Khả năng tách dòng.
- Có mối liên hệ nào giữa hành vi con người và di truyền học hay không?
- Nghiên cứu di truyền học và môi trường.
- Có sự kết nối nào giữa dị ứng và di truyền học người?
- Các bệnh di truyền và di truyền học.
- Di truyền học: những vấn đề và triển vọng.
- Tại sao tất cả chúng ta đều không giống nhau?
- Các phương pháp mới nhất nghiên cứu di truyền học người.
- Quỹ di truyền học của một nước.

b. CÁC ĐỀ TÀI ĐỂ VIẾT BÁO KHOA HỌC

Di truyền học trở thành rất phổ biến trong thế kỷ XXI. Các dự án di truyền học đã dẫn đến những thành tựu nổi bật trong việc cung cấp giải pháp (know-how) cho y tế.

Các thí dụ về đề tài nghiên cứu di truyền học:

- Những nhân tố nào trong di truyền học người ảnh hưởng đến hành vi?
- Có khả năng cải thiện tính riêng tư (cá nhân) của con người qua di truyền học không?
- Chữa trị bệnh sốt rét bằng đột biến gen.
- Dùng các thử nghiệm di truyền chống lại bệnh Alzheimer.
- Di truyền học và vai trò của nó trong nghiên cứu ung thư.
- Mã di truyền có thể giữ bí mật được không?
- Có khả năng lựa chọn giới tính của một người trước khi sinh không?
- Di truyền học như một tia hy vọng cho trẻ em thiếu năng trí tuệ.
- Cuộc chiến chống HIV bằng các đột biến gen.

c. ĐỀ TÀI ĐỂ BÁO CÁO KHOA HỌC

Khi cần đề tài tạo ra bản thuyết trình gây ấn tượng sâu sắc như một tia chớp, có thể chọn một trong các đề tài sau:

- Thay thế gen và các nhiễm sắc thể nhân tạo.
- Tách dòng.
- Đột biến gen.
- Di truyền học người.
- Di truyền học và ảnh hưởng của nó đến các bệnh của người.
- Miễn dịch phôi thai.
- Di truyền học và bệnh Parkinson.
- Tạo sinh vật chuyển gen.
- Tách dòng ở người.
- Phân tích di truyền cấu trúc ADN.

d. ĐỀ TÀI ĐỂ GÂY TRANH CÃI

Với những thành tựu mới đạt được về di truyền học và chẩn đoán bệnh, có nhiều tranh luận về cách thức chúng cần thực hiện. Thí dụ, có những lo ngại rằng thông tin di truyền có thể được sử dụng để phân biệt những nhóm người nhất định như những trường hợp từ chối bảo hiểm y tế.

Những vấn đề tranh cãi cũng bao gồm bí mật riêng tư đối với thông tin di truyền người và xét nghiệm di truyền có nên bắt buộc.

Nhiều tranh cãi cũng bắt nguồn từ đức tin tôn giáo, đạo đức và v.v... Chúng ta cần lưu ý đặc biệt đến các thí dụ về đề tài tranh cãi trong di truyền học:

- Tách dòng: kết quả là dương tính hay âm tính đối với các thể hệ tương lai?
- Các công ty có quyền đăng ký bản quyền các gen người không?
- Có cần thiết xét nghiệm di truyền không?

- Có đạo đức không khi nuôi cấy các bộ phận cơ thể người?
- Có hợp pháp đối với các bố mẹ đặt làm con cái hoàn hảo về mặt di truyền không?
- Thụ tinh nhân tạo chống lại sinh nở bình thường.
- Xét nghiệm di truyền chính xác đến mức nào?
- Phát triển con người hoàn hảo hay chơi đùa với Đức chúa Trời?
- Chúng ta có sẵn sàng với cách mạng đạo đức sinh học?
- Ai có quyền làm chủ hệ gen người?

e. CÁC ĐỀ TÀI ĐANG “NÓNG”

Nghiên cứu gần đây đã cho thấy rằng phần lớn các đề tài thảo luận nằm trong các lĩnh vực sau đây:

- ADN.
- Nhóm máu.
- Đột biến gen.
- Tách dòng.
- Dự án hệ gen người.
- Axit nucleic.
- Prion.
- Gen là gì?
- Thông tin ARN.

f. CÁC ĐỀ TÀI DỄ GÂY THÁCH THỨC

Nếu đang gặp khó khăn, thách thức, hãy thử các đề tài sau đây:

- Đề tài dùng kỹ thuật di truyền.
- Ưu việt của kỹ thuật di truyền người.
- Cơ sở dữ liệu di truyền.

- Di truyền học có ảnh hưởng đến hiện tượng đồng tính?
- Di truyền học và béo phì.
- Di truyền học và tự kỷ.
- Di truyền học và Schizophrenia.
- Các đề tài biến đổi gen.
- Chẩn đoán di truyền phôi thai.
- Di truyền học và ung thư.

Một đề tài chọn đúng không chỉ giúp lên lớp mà còn đóng góp giá trị cho khoa học.

THUẬT NGỮ CHUYÊN DỤNG

Cuốn sách này có thể dễ dàng sử dụng cho các độc giả đã học qua lớp 9 trường trung học cơ sở. Tuy nhiên, trong quá trình tìm hiểu cuốn sách hoặc các tài liệu từ các nguồn khác người đọc vẫn có thể gặp các khái niệm đã bị quên hoặc chưa biết đến. Chúng tôi soạn phần thuật ngữ giải thích này nhằm hỗ trợ nhanh tại chỗ các độc giả như vậy.

Thuật ngữ trình bày ở đây được lựa chọn từ những từ điển của các nhà xuất bản lớn như NXB Giáo dục, NXB Khoa học & Kỹ thuật Hà Nội, NXB Đại học Tổng hợp Hà Nội ... và đã trải nghiệm thực tế giảng dạy, trao đổi khoa học và dịch thuật nhiều năm.

Thuật ngữ khoa học không thể không “vay mượn” của nước ngoài. Đặc biệt đối với nước ta, đi sau về khoa học công nghệ, nhưng đang hội nhập rất mạnh mẽ. Tuy vậy, vay mượn phải có nguyên tắc. Một nguyên tắc cơ bản phải tuân thủ: có thể nhập từ nước ngoài các thuật ngữ riêng lẻ, nhưng khi đã hòa nhập vào tiếng Việt phải tôn trọng ngữ pháp tiếng Việt. Thuật ngữ ADN như đã đề cập ở chương 4 là một thí dụ.

Về số lượng, danh sách thuật ngữ bao gồm toàn bộ kiến thức di truyền học phổ thông và các kiến thức đề cập trong cuốn sách này.

Phần giải thích các thuật ngữ ngắn gọn, nhưng đủ làm sáng tỏ những nghĩa chính, cơ bản, chủ chốt. Để tiện tra cứu, chúng tôi bổ sung thuật ngữ tiếng Anh tương ứng trong ngoặc đơn bên cạnh mỗi thuật ngữ tiếng Việt.

ADENIN (*ADENINE*) Một trong bốn bazơ nitơ có trong thành phần của ADN, kết cặp với tymin trong chuỗi xoắn kép. Viết tắt là A.

ADN (*DNA*) Chữ viết tắt của axit deoxyribonucleic - vật chất di truyền của mọi sinh vật, trừ một số virus.

ADN TÁI TỔ HỢP (*RECOMBINANT DNA*) Phân tử ADN mang những đoạn có nguồn gốc khác nhau. Ví dụ, ADN vi khuẩn mang gen tạo insulin của người dùng để sản xuất insulin thương phẩm.

ADNAZA (*DNASE*) Enzym cắt ADN thành các nucleotid riêng biệt.

ADN BỔ TRỢ (*cDNA*) ADN được phiên mã ngược từ ARN, có trình tự nucleotid bổ trợ với khuôn ARN.

ADN LIGAZA (*POLYNUCLEOTIDE LIGASE*) Enzym nối các đầu tự do của ADN sợi đơn trong quá trình sao chép và sửa chữa ADN.

ADN POLYMERAZA (*DNA POLYMERASE*) Enzym xúc tác quá trình tổng hợp ADN.

ALEN (*ALLELE*) Là gen tại một thời điểm cụ thể. Các alen khác nhau của cùng một gen khác nhau về trình tự các nucleotid nhưng cùng liên quan đến một tính trạng.

ALEN GÂY CHẾT (*LETHAL ALLELE*) Alen làm chết cơ thể ở trạng thái dị hợp tử (nếu trội) hoặc ở trạng thái đồng hợp tử (nếu lặn).

ALEN LẶN (*RECESSIVE ALLELE*) Alen không biểu hiện hiệu quả ra kiểu hình trong dị hợp tử.

ALEN TRỘI (*DOMINANT ALLELE*) Alen biểu hiện cả trong trạng thái dị hợp tử. Như vậy, các cá thể AA và Aa có cùng kiểu hình.

AMINOAXYL - tARN (*AMINOACYL - tRNA*) Phân tử ARN gắn với axit amin và chuyển nó đến ribosom để tổng hợp polypeptid.

AMINOAXYL - tARN SYNTHETAZA Enzym đính một axit amin đặc hiệu vào phân tử tARN. Vì có 20 axit amin nên có 20 loại enzym này.

ARN (*RNA*) Viết tắt của axit ribonucleic, vật chất di truyền của một số virus và là các phân tử trung gian trong quá trình tổng hợp protein.

ARN BỔ TRỢ (*cRNA*) ARN được tổng hợp trên sợi đơn ADN đặc thù.

ARN LIGAZA (*RNA LIGASE*) Enzym nối các đoạn ARN với nhau sau khi các intron được cắt rời khỏi tiền chất của ARN thông tin.

ARN POLYMERAZA (*RNA POLYMERASE*) Enzym xúc tác việc tổng hợp ARN trên khuôn ADN trong quá trình phiên mã.

ARN RIBOSOM (*RIBOSOMAL RNA, rRNA*) Các phân tử ARN dài ngắn khác nhau có trong ribosom. Viết tắt là rARN.

ARN THÔNG TIN (*MESSANGER RNA, mRNA*) Một trong ba loại ARN tham gia vào tổng hợp protein. Loại này mang thông tin trong trình tự các nucleotid để xác định trình tự axit amin của polypeptid.

ARN VẬN CHUYỂN, tARN (*TRANSFER RNA, tRNA*) Một trong ba loại phân tử ARN được sinh ra bởi quá trình phiên mã và tham gia vào quá trình tổng hợp protein; ARN vận chuyển đưa axit amin đến ribosom và ở đó chúng ghép với thông tin trên mARN.

ẮT CHẾ (*EPISTASIS*) Dạng tác dụng tương hỗ giữa các gen khi một gen cản trở sự biểu hiện kiểu hình của một gen khác.

AXIT AMIN (*AMINO ACID*) Đơn vị cấu trúc của polypeptid. Có 20 axit amin khác nhau tìm thấy trong các polypeptid.

AXIT DEOXYRIBONUCLEIC, ADN (*DEOXYRIBONUCLEIC ACID, DNA*) Chất polymer gồm các đơn vị cơ sở là deoxyribonucleotid. Ở dạng chuỗi xoắn kép là vật chất di truyền của hầu hết sinh vật. Viết tắt là ADN.

AXIT NUCLEIC (*NUCLEIC ACID*) Chất axit tồn tại trong nhân tế bào, bao gồm ADN và ARN.

AXIT RIBONUCLEIC, ARN (*RIBONUCLEIC ACID, RNA*) Thường là phân tử đa phân mạch đơn gồm các đơn vị cấu trúc cơ sở là ribonucleotid. Cấu trúc hóa học của ARN rất giống với ADN.

BÁN HỢP TỬ (*HEMIZYGOUS*) Cá thể mang một alen nào đó trên nhiễm sắc thể X nhưng không có alen tương ứng trên nhiễm sắc thể kia.

BẢN ĐỒ GEN (*GENE MAP*) Sơ đồ về trình tự sắp xếp các điểm bị đột biến trong gen được xây dựng trên cơ sở tần số trao đổi chéo xảy ra giữa các điểm đó. Xem thêm mục dưới.

BẢN ĐỒ DI TRUYỀN (*GENETIC MAP*) Sơ đồ về trình tự của các gen và khoảng cách tương đối giữa chúng trên nhiễm sắc thể. Còn gọi là bản đồ nhiễm sắc thể hay bản đồ liên kết gen.

BẢN ĐỒ LIÊN KẾT (*LINKAGE MAP*) x. BẢN ĐỒ DI TRUYỀN.

BẢNG PUNNETT (*PUNNETT SQUARE*) Bảng gồm nhiều ô để minh họa các tổ hợp giao tử có thể có và do vậy cho biết các loại hợp tử được hình thành ở thế hệ tiếp theo. Bảng này là minh họa tốt cho quy luật giảm phân và ngẫu phối.

BẤT THỤ BÀO CHẤT (*CYTOPLASMIC STERILITY*) Đặc tính bất thụ (mất khả năng sinh sản) do gen nằm trong tế bào chất quy định. Một số thực vật có phần hoa bị bất thụ, mất khả năng thụ phấn hiệu quả. Đặc tính này được ứng dụng rất hiệu quả trong sản xuất đại trà ngô lai, lúa lai... Chẳng hạn, khi cần lai đại trà hai giống ngô, người ta trồng chúng trên cùng một cánh đồng, một trong hai giống bị bất thụ đực thì việc lai chéo được đảm bảo vì phần hoa chỉ bắt nguồn từ giống không bất thụ. Như vậy, tránh phải thụ phấn thủ công tốn nhiều công sức.

BAZƠ NITƠ (*NITROGEN BASES*) Một trong ba hợp phần của nucleotid, phần quan trọng nhất của axit nucleic, có cấu trúc mạch vòng chứa nitơ; các mối liên kết hydro nằm giữa các bazơ có tác dụng dính kết hai sợi của chuỗi xoắn kép ADN với nhau.

BENZER, SEYMOUR (1921–2007) Người lập bản đồ tinh vi của gen trên phage T4 bằng các phương pháp thuần túy di truyền học. Các kỹ thuật phân tử hiện đại sau đó đã xác nhận kết quả nghiên cứu của ông là chính xác.

BIẾN DỊ (*VARIATION*) Sự khác biệt giữa các con với nhau hoặc với bố mẹ, hoặc giữa các cá thể trong quần thể, hoặc trong một gia đình.

BIẾN DỊ SỐ LƯỢNG (*QUANTITATIVE VARIATION*) Sự tồn tại nhiều kiểu hình khác nhau chủ yếu về mức độ (ít khi về chất lượng) đối với một tính trạng xác định.

BIẾN ĐỔI GEN (*GENETICALLY MODIFIED*) Nói về sinh vật hoặc thực phẩm do công nghệ biến đổi gen, tức kỹ thuật di truyền, tạo ra.

BIẾN NẠP (*TRANSFORMATION*) Quá trình truyền thông tin di truyền từ một tế bào sang tế bào khác trực tiếp bằng các đoạn ADN ngoại bào.

BIẾN TÍNH (*DENATURATION*) Sự tách rời hai sợi ADN của chuỗi xoắn kép, thường dưới tác dụng của nhiệt hoặc enzym.

BỔ TRỢ (*COMPLEMENTARY, COMPLEMENTATION*) 1) Tính bổ trợ thể hiện trong trình tự các bazơ sắp xếp trên hai sợi ADN mạch kép (hình 5, chương 2). Thí dụ, đoạn AGTCC trên một sợi ADN luôn có trình tự bazơ nitơ trên sợi đối diện là TCAGG do sự kết cặp theo nguyên tắc A-T và C-G. Đó là tính bổ trợ của ADN mạch kép, còn gọi là tính tương hợp giữa hai sợi; Sợi ADN sinh ra trên khuôn ARN là ADN bổ trợ (cADN); 2) Hiện tượng sinh ra kiểu hình bình thường khi lai hai thể đột biến với nhau.

BỘ BA (*TRIPLET*) Tập hợp ba nucleotid tạo nên cụm mã (codon).

BỘ BA CÓ NGHĨA (*SENSE TRIPLET*) Bộ ba quy định một axit amin.

BỘ BA VÔ NGHĨA (*NONSENSE TRIPLET*) Bộ ba không quy định axit amin mà đóng vai trò dấu chấm câu của “ngôn ngữ di truyền”.

BỘ BỐN (*TETRAD*) 1) Cấu trúc gồm bốn nhiễm sắc thể tương đồng (bắt nguồn từ hai nhiễm sắc thể tương đồng) tiếp hợp với nhau trong pha đầu và pha giữa của giảm phân I; 2) Bộ bốn còn là bốn sản phẩm đơn bội của một lần giảm phân của một tế bào lưỡng bội, như ở nấm men.

BỘ NHIỄM SẮC THỂ (*CHROMOSOME SET*) Tập hợp các nhiễm sắc thể khác nhau mang bộ thông tin di truyền cơ bản đặc thù cho loài.

CÂN BẰNG DI TRUYỀN TRONG QUẦN THỂ x. Chương 2, mục IV.3.d.

CÂN BẰNG ĐỘT BIẾN (*MUTATIONAL EQUILIBRIUM*) Sự cân bằng giữa các đột biến xảy ra theo một hướng với các đột biến theo hướng ngược lại trong quần thể đang tồn tại trạng thái cân bằng Hardy-Weinberg.

CENTI - MORGAN (*CENTI - MORGAN, cM*) Đơn vị của bản đồ di truyền bằng 1% tần số trao đổi chéo, lấy tên T.H. Morgan - người sáng lập di truyền học nhiễm sắc thể.

CHẠC SAO CHÉP (*REPLICATION FORK*) Cấu trúc hình chữ Y xuất hiện khi phân tử ADN mạch kép dẫn xoắn để lộ ra hai sợi đơn làm khuôn để tổng hợp ADN.

CHẤT DỊ NHIỄM SẮC (*HETEROCHROMATIN*) Các đoạn trên nhiễm sắc thể khi nhuộm bắt màu thẫm.

CHẤT NHIỄM SẮC (*CHROMATIN*) Những đoạn nhỏ của nhiễm sắc thể nhân chuẩn có chứa ADN và các protein mang histon và không có histon, bắt màu khi nhuộm.

CHẤT ỨC CHẾ (*REPRESSOR*) Sản phẩm protein của một gen ức chế.

CHU TRÌNH SINH TAN (*LYTIC CYCLE*) Một kiểu chu trình sống của phage khi mà phage xâm nhập vi khuẩn, điều khiển các hoạt động sinh sản và sinh trưởng bằng các gen của phage và sinh ra các phage thế hệ con.

CHU TRÌNH TẾ BÀO (*CELL CYCLE*) Chu trình sống của một tế bào bao gồm bốn pha: nguyên phân (M) và ba pha của gián kỳ (G1, S và G2).

CHUỖI XOẮN KÉP (*DOUBLE HELIX*) Cấu trúc của ADN, lần đầu tiên do Watson và Crick tìm ra, gồm hai chuỗi xoắn đơn ghép với nhau bằng các mối liên kết hydro.

CHUYỂN ĐOẠN (*TRANSLOCATION*) Đột biến nhiễm sắc thể khi một đoạn nhiễm sắc thể bị đứt ra rồi sau đó dính vào một nhiễm sắc thể khác.

COSMID Vector nhân tạo được ghép nối từ một plasmid với các đoạn trình tự *cos* của phage λ . Gen *cos* giúp cho ADN của phage λ từ

dạng thẳng nối đầu lại thành vòng tròn. Cosmid có khả năng chứa đoạn gen lạ dài đến 45 kb.

CÔNG NGHỆ ADN TÁI TỔ HỢP (*RECOMBINANT DNA TECHNOLOGY*) Hệ thống các phương pháp phòng thí nghiệm cho phép các nhà di truyền học phân tử cắt đoạn ADN từ một sinh vật ghép nối vào ADN của một sinh vật khác tạo ra phân tử ADN tái tổ hợp. Phân tử này được đưa vào các sinh vật khác nhau để tạo ra những giống chủng vi sinh vật, thực vật và động vật mới, đáp ứng những nhu cầu cụ thể của sản xuất và đời sống. Công nghệ này có ứng dụng rộng rãi trong y học, dược học, nông nghiệp và nhiều ngành công nghiệp.

CÔNG NGHỆ CHỈNH SỬA GEN x. CRISPR.

CÔNG NGHỆ SINH HỌC (*BIOTECHNOLOGY*) Theo nghĩa phổ biến hiện nay đó là những quá trình sản xuất sử dụng các giống sinh vật mới, được tạo ra bởi kỹ thuật di truyền hiện đại.

CƠ CHẾ PHÂN BÀO x. NGUYÊN PHÂN, GIẢM PHÂN.

CRICK, FRANCIS (1916 - 2004) Người cùng với Watson phát minh ra cấu trúc chuỗi xoắn kép của chất di truyền ADN năm 1953, nhận giải Nobel 1962.

CRISPR (*CLUSTERED REGULARLY INTERSPACED SHORT PALINDROMIC REPEATS - CRISPR*) Kỹ thuật chỉnh sửa gen bắt nguồn từ công cụ tự bảo vệ của vi khuẩn bằng cách cắt ADN hoặc ARN của virus xâm nhập, tựa như các enzym giới hạn.

CỤM ĐỐI MÃ (*ANTICODON*) Đoạn gồm ba nucleotid trên tARN ghép đôi với cụm mã (codon) trên mARN theo nguyên tắc bổ trợ.

CỤM MÃ (*CONDON*) Nhóm ba nucleotid nằm kề nhau (bộ ba) trên phân tử mARN xác định một axit amin trên chuỗi polypeptid, hoặc là tín hiệu kết thúc quá trình tổng hợp polypeptid.

CỤM MÃ VÔ NGHĨA (*NONSENSE CONDON*) Cụm mã mà ở đó quá trình dịch mã dừng lại (nơi kết thúc của chuỗi polypeptid).

Có tất cả ba cụm mã vô nghĩa: amber (UAG), ocher (UAA) và opal (UGA).

CYTOSIN (CYTOSINE) Bazơ nitơ có trong ADN và ARN. Trên ADN mạch kép cytosin kết cặp với guanin.

DẠNG LAI (HYBRID) Thế hệ con nhận được do lai hai dạng bố mẹ có kiểu gen khác nhau.

DẤU CHUẨN TẾ BÀO (CYTOLOGICAL MARKERS) Những đặc điểm phân biệt được về mặt tế bào học trên nhiễm sắc thể.

DẤU CHUẨN DI TRUYỀN (GENETIC MARKERS) Những alen được dùng để đánh dấu một cá thể, một mô, một tế bào, nhân tế bào hoặc gen.

DẤU VÂN TAY (FINGERPRINT) Tên gọi của một phương pháp dùng trong di truyền phân tử nhằm tạo ra điện di đồ đặc trưng gồm các vạch của những đoạn polypeptid nhận được do cắt một protein bằng enzym phân giải protein và sau đó điện di trên gel.

DEOXYRIBONUCLEAZA (DNASE) Enzym xúc tác đặc hiệu sự phân hủy ADN.

DEOXYRIBONUCLEOTID (DEOXYRIBONUCLEOTIDE) Đơn vị cơ sở của ADN, bao gồm đường deoxyriboza, bazơ nitơ và nhóm photphat.

DI TRUYỀN HỌC (GENETICS) Môn khoa học nghiên cứu tính di truyền và tính biến dị của sinh vật cũng là khoa học nghiên cứu cấu trúc, chức năng và quy luật vận động của vật chất di truyền.

DI TRUYỀN LẶN LIÊN KẾT VỚI X (X-LINKED RECESSIVE INHERITANCE) Sự di truyền của tính trạng do gen nằm trên nhiễm sắc thể X quy định.

DI TRUYỀN LIÊN KẾT Y (Y-LINKED INHERITANCE) Sự di truyền của tính trạng do gen nằm trên nhiễm sắc thể Y quy định, không có alen tương ứng bên nhiễm sắc thể X.

DI TRUYỀN NGOÀI NHIỄM SẮC THỂ (*EXTRA CHROMOSOMAL*

INHERITANCE) Sự di truyền của các tính trạng được xác định bởi các gen không nằm trên nhiễm sắc thể trong nhân mà nằm trên ADN của ty thể và lạp thể. Các gen như thế thể hiện các kiểu di truyền khác hẳn với kiểu di truyền của gen trong nhân. Còn gọi là kiểu di truyền qua tế bào chất hay di truyền theo dòng mẹ.

DI TRUYỀN PHÂN TỬ (*MOLECULAR GENETICS*) Lĩnh vực

nghiên cứu cấu trúc, chức năng và quy luật vận động của gen ở mức độ phân tử.

DI TRUYỀN QUẦN THỂ (*POPULATION GENETICS*)

x. Chương 2, mục IV.3.d.

DI TRUYỀN TẾ BÀO (*CYTOGENETICS*) Lĩnh vực dùng phương

pháp tế bào để nghiên cứu di truyền học, chủ yếu là nghiên cứu nhiễm sắc thể dưới kính hiển vi.

DI TRUYỀN THEO DÒNG MẸ (*MATERNAL INHERITANCE*) *x. DI*

TRUYỀN NGOÀI NHIỄM SẮC THỂ.

DI TRUYỀN THEO MỘT DÒNG (*UNIPARENTAL INHERITANCE*)

Hiện tượng di truyền thường do các gen ngoài nhân quy định, khi mà tất cả các cá thể thế hệ con chỉ có kiểu hình của dạng mẹ. Đôi khi chúng chỉ có kiểu hình của dạng cha, khi đó các gen nghiên cứu nằm trên nhiễm sắc thể Y.

DI TRUYỀN TRỘI LIÊN KẾT VỚI X (*X-LINKED DOMINANT*

INHERITANCE) Sự di truyền của tính trạng do gen đột biến trội nằm trên nhiễm sắc thể X quy định. Vì cá thể cái mang số nhiễm sắc thể X gấp hai lần cá thể đực nên tính trạng trội liên kết X biểu hiện ở các cá thể cái nhiều hơn.

DI GIAO TỬ (*HETEROGAMETIC*) Nói về sinh vật sinh ra hai nhiễm

sắc thể giới tính khác nhau như X và Y ở nam giới.

DI HỢP TỬ (*HETEROZYGOUS*) Sinh vật lưỡng bội mang những alen

khác nhau trong một gen hoặc nhiều gen và vì vậy sinh vật đó sản sinh ra những giao tử có kiểu gen khác nhau.

DI TỬ BỘI x. SONG NHỊ BỘI.

DỊCH MÃ (*TRANSLATION*) Sự chuyển thông tin trong trình tự các bazơ của mARN sang trình tự axit amin của chuỗi polypeptid trong tế bào. Còn gọi là quá trình sinh tổng hợp protein.

DÒNG (*CLONE*) 1) Nhóm các tế bào hoặc cá thể giống hệt nhau về mặt di truyền bắt nguồn từ một bố (mẹ) chung do phân chia vô tính; 2) Nhóm các bản sao ADN (DNA clone) được nhân lên trong plasmid hoặc nhiễm sắc thể của phagơ sau khi xen vào đó.

DÒNG THUẦN (*PURE LINE*) Mỗi nhóm cá thể trong số các nhóm sinh ra sau quá trình nội phối.

ĐA BỘI THỂ (*POLYPLOIDY*) Trạng thái của tế bào hoặc cơ thể có số bộ nhiễm sắc thể nhiều hơn hai.

ĐÁNH GỤC (*KNOCKOUT - KO*) kỹ thuật làm cho gen mất đi hoặc hết hoạt động. Đối nghĩa với “đánh gục gen” là “vực dậy gen” (*knockin*).

ĐẢO ĐOẠN (*INVERSION*) Đột biến nhiễm sắc thể khi một đoạn của nhiễm sắc thể bị cắt ra, quay 180° rồi nối trở lại.

ĐẦU HỆ (*PROPOSITUS, PROPOSITE*) Cá thể khởi đầu phả hệ.

ĐIỂM BẮM RIBOSOM (*RIBOSOME BINDING SITE*) Đoạn trình tự nucleotid trên phân tử mARN mà ở đó ribosome được định hướng trong khuôn đọc chính xác để bắt đầu quá trình tổng hợp protein.

ĐỊNH LUẬT DI TRUYỀN ĐỘC LẬP (*PRINCIPLE OF INDEPENDENT ASSORTMENT*) Định luật cho rằng các tính trạng khác nhau thì được di truyền độc lập đối với nhau. Nói một cách khác, các gen nằm trên nhiễm sắc thể khác nhau thì vận động độc lập với nhau trong quá trình phát sinh giao tử. Còn gọi là định luật Mendel 3.

ĐỊNH LUẬT HARDY - WEINBERG (*HARDY - WEINBERG LAW*)

Sự biểu hiện của các định luật di truyền Mendel ở mức độ quần thể, thể hiện ở sự duy trì ổn định tần số gen và tỉ lệ các loại cá thể có kiểu gen khác nhau trong quần thể.

ĐỊNH LUẬT MENDEL *x. Chương 2, mục II.1.c.*

ĐỊNH LUẬT PHÂN LY (*PRINCIPLE OF SEGREGATION*) Hai alen của một gen tách nhau ra trong quá trình hình thành giao tử. Kết quả là một nửa số giao tử mang một alen, nửa số giao tử còn lại mang alen kia. Ở mức cơ thể lưỡng bội, định luật này thể hiện ở tỉ lệ phân ly 3 : 1 theo kiểu hình trong F_2 . Còn gọi là định luật Mendel 2.

ĐỊNH LUẬT TÍNH TRỘI (*PRINCIPLE OF DOMINANCE*) Khi lai hai dạng bố mẹ đồng hợp tử khác nhau thì nhận được ở thế hệ sau các cá thể giống nhau (cùng kiểu gen và kiểu hình). Còn gọi là định luật Mendel 1.

ĐOẠN DẪN ĐẦU (*LEADER SEQUENCE*) Một trong ba phân tử chủ yếu của một phân tử mARN. Đoạn này nằm ở đầu 5' của mARN và mang thông tin để ribosom và các protein đặc hiệu nhận biết và bắt đầu quá trình tổng hợp polypeptid. Đoạn dẫn đầu không được dịch mã thành trình tự các axit amin.

ĐOẠN KIỂM SOÁT PHIÊN MÃ (*TRANSCRIPTION CONTROLLING SEQUENCE*) Đoạn các cặp bazơ thấy có ở xung quanh điểm bắt đầu và kết thúc của mỗi gen, đoạn này tham gia vào sự điều hòa hoạt động biểu hiện của gen.

ĐOẠN MÃ HÓA (*CODING SEQUENCE*) Phần của phân tử mARN mang mã xác định trình tự các axit amin của polypeptid trong quá trình dịch mã.

ĐOẠN MỎI (*PRIMER*) Đoạn ARN ngắn (độ 15 - 30 bazơ) có trình tự các nucleotid bổ trợ với đoạn ADN trên sợi làm khuôn và từ vị trí đó bắt đầu quá trình sao chép sợi ADN mới.

ĐOẠN OKAZAKI (*OKAZAKI FRAGMENTS*) Các đoạn ADN sợi đơn tương đối ngắn lần lượt được tổng hợp trong quá trình sao chép ADN theo kiểu gián đoạn dọc theo một trong hai sợi khuôn, trong khi dọc theo sợi khuôn kia thì mạch ADN mới được tổng hợp liên tục. Sau đó các đoạn Okazaki được nối liền với nhau bằng enzyme ligaza.

ĐOẠN TRÌNH TỰ (*SEQUENCE*) Đoạn ADN bất kỳ tách ra hoặc nằm trên ADN hệ gen mà trình tự nucleotid của nó có ý nghĩa đối với tế bào hoặc thí nghiệm.

ĐOẠN XEN (*INSERTION SEQUENCE*) Yếu tố di truyền đơn giản nhất có trong gen nhảy của sinh vật nhân sơ. Đó là một đoạn ADN có khả năng vận động có chứa các gen cần thiết cho quá trình xen đoạn ADN vào nhiễm sắc thể và cho quá trình vận động của nó đến các vị trí khác nhau trong hệ gen.

ĐỒNG GIAO TỬ (*HOMOGAMETIC*) Nói về sinh vật sinh ra các giao tử mang cùng một nhiễm sắc thể giới tính như X ở nữ giới.

ĐỒNG HỢP TỬ (*HOMOZYGOTE*) Cá thể lưỡng bội mang hai alen giống nhau trong gen nghiên cứu và do vậy nó sinh ra các giao tử có kiểu gen giống hệt nhau về gen nói trên.

ĐỒNG TRỘI (*CODOMINANCE*) Hiện tượng khi dị hợp tử biểu hiện kiểu hình của cả hai đồng hợp tử trội và đồng hợp tử lặn. Ví dụ, nhóm máu AB trong hệ thống nhóm máu ABO.

ĐỘT BIẾN (*MUTATION*) Bất kỳ sự thay đổi di truyền nào có thể phát hiện được trong vật chất di truyền mà không do tái tổ hợp nhiễm sắc thể gây nên.

ĐỘT BIẾN DỊCH KHUNG (*FRAMESHIFT MUTATION*) Đột biến làm mất hoặc thêm một cặp bazơ ở trong gen dẫn tới hậu quả làm dịch khung đọc bình thường của mARN đi một nucleotid.

ĐỘT BIẾN DINH DƯỠNG (*NUTRITIONAL MUTATION*) Đột biến làm mất khả năng tạo ra một chất dinh dưỡng cần thiết cho tế bào hoặc cơ thể.

ĐỘT BIẾN ĐIỂM (*POINT MUTATION*) Đột biến sinh ra do thay thế một cặp bazơ bằng một cặp bazơ khác trên ADN.

ĐỘT BIẾN GÂY TẠO (*INDUCED MUTATION*) Đột biến xuất hiện do xử lý tác nhân đột biến.

ĐỘT BIẾN GEN (*GENE MUTATION*) Đột biến điểm nhận được do sự biến đổi xảy ra trong cấu trúc của một gen.

ĐỘT BIẾN HÓA SINH (*BIOCHEMICAL MUTATION*) Đồng nghĩa với đột biến khuyết dưỡng.

ĐỘT BIẾN KHUYẾT DƯỠNG (*AUXOTROPHIC MUTATION*) Đột biến làm mất khả năng tổng hợp một chất cần thiết cho sự sinh trưởng.

ĐỘT BIẾN NGẪU NHIÊN (*SPONTANEOUS MUTATION*) Các đột biến xuất hiện khi không xử lý các tác nhân đột biến.

ĐỘT BIẾN NHẦM NGHĨA (*MISSENSE MUTATION*) Đột biến gen khi một cặp bazơ trong bộ ba (cụm mã) bị thay thế bởi một bazơ khác, dẫn đến sự thay thế axit amin ở vị trí tương ứng trên mạch polypeptid bằng một axit amin khác.

ĐỘT BIẾN NHIỄM SẮC THỂ (*CHROMOSOME MUTATION*) x. SAI HÌNH NHIỄM SẮC THỂ.

ĐỘT BIẾN SÔMA (*SOMATIC MUTATION*) Đột biến xảy ra trong tế bào sôma.

ĐỘT BIẾN THUẬN (*FORWARD MUTATION*) Đột biến xảy ra theo chiều từ kiểu dại (kiểu bình thường) sang dạng đột biến.

ĐỘT BIẾN ỨC CHẾ (*SUPPRESSOR MUTATION*) Đột biến xảy ra ở một vị trí trên ADN có tác dụng hủy bỏ hoàn toàn hoặc từng phần hiệu quả của đột biến ban đầu đã xảy ra ở một vị trí khác.

ĐỘT BIẾN VÔ NGHĨA (*NONSENSE MUTATION*) Đột biến gen khi một bazơ trên ADN bị thay thế bằng một bazơ khác làm cho bộ ba tương ứng trên mARN từ chỗ xác định một axit amin chuyển thành bộ ba vô nghĩa (không xác định axit amin nào), mang tín hiệu chấm dứt quá trình dịch mã. Kết quả là chuỗi polypeptid chỉ được tổng hợp đến bộ ba xảy ra đột biến vô nghĩa thì dừng lại.

ĐƠN BỘI (*HAPLOID*) Nói về số nhiễm sắc thể có trong tế bào sinh dục hoặc trong giao tử, bằng một nửa số nhiễm sắc thể có trong tế bào lưỡng bội nhân chuẩn.

ĐƠN VỊ BẢN ĐỒ (*MAP UNIT*) Đơn vị dùng để đo khoảng cách giữa hai gen trên bản đồ di truyền. Một phần trăm tần số trao đổi chéo giữa hai gen bằng một đơn vị bản đồ.

ENZYM GIỚI HẠN (*RESTRICTION ENZYME, RESTRICTION ENDONUCLEASE*) Enzym nhận biết và cắt ADN ở vị trí đặc hiệu. Có hai loại: 1) Nhận biết vị trí nào thì cắt ADN tại đúng vị trí đó; 2) Nhận biết ở một vị trí nhưng cắt tại một vị trí khác.

EXON Đoạn ADN trong gen có chức năng phiên mã.

GEN (*GENE*) Đơn vị di truyền quyết định một tính trạng của cơ thể. Thông tin di truyền của các gen được mã hóa trong ADN quyết định tính di truyền và tính biến dị của loài và của cá thể. Trình tự các nucleotid của một gen xác định một polypeptid hoặc một ARN.

GEN CẤU TRÚC (*STRUCTURAL GENE*) Gen mã hóa một phân tử mARN và vì vậy mã hóa một chuỗi polypeptid.

GEN GÂY CHẾT (*LETHAL GENE*) Gen làm chết cá thể ở một giai đoạn nào đó trong quá trình phát triển cá thể.

GEN LIÊN KẾT (*LINKED GENE*) Các gen nằm trên cùng một nhiễm sắc thể.

GEN ỨC CHẾ (*REPRESSOR GENE*) Gen điều hòa mà sản phẩm của nó là một protein có tác dụng ức chế hoạt động phiên mã của một operon.

GIẢ THUYẾT LYON (*LYON HYPOTHESIS*) Giả thuyết do Mary Lyon đề xuất năm 1961 cho rằng thể Barr là nhiễm sắc thể X bị bất hoạt và giải thích sự sống sót của các cá thể có thừa nhiễm sắc thể X: Mỗi cá thể có nhiều hơn 1X thì từ chiếc thứ hai trở lên biến thành thể Barr.

GIẢ THUYẾT MỘT GEN - MỘT ENZYM (*ONE GENE - ONE ENZYM HYPOTHESIS*) Giả thuyết dựa trên các công trình của Beadle và Tatum về di truyền học, theo đó mỗi gen kiểm soát sự tổng hợp một enzym.

GIẢM PHÂN (*MEIOSIS*) Sự phân bào bình thường và phổ biến ở các sinh vật nhân chuẩn lưỡng bội. Gồm hai giai đoạn dẫn đến sự hình thành các giao tử đơn bội hoặc các bào tử hữu tính mang một nửa số lượng vật chất di truyền của tế bào lưỡng bội ban đầu.

GIẢM PHÂN I (*MEIOSIS I*) Giai đoạn phân chia thứ nhất của giảm phân làm giảm số lượng nhiễm sắc thể đi một nửa và tạo ra các tổ hợp nhiễm sắc thể mới. Giai đoạn này gồm bốn kỳ: kỳ đầu I, kỳ giữa I, kỳ sau I và kỳ cuối I.

GIẢM PHÂN II (*MEIOSIS II*) Giai đoạn phân chia thứ hai của giảm phân, giống như nguyên phân, dẫn đến sự phân tách các nhiễm sắc tử và hoàn thành quá trình giảm phân.

GIAO TỬ (*GAMETE*) Tế bào đơn bội chuyên hóa có chức năng kết hợp với một giao tử khác giới tính để tạo thành hợp tử lưỡng bội; ở động vật có vú giao tử là trứng và tinh trùng.

GIỚI TÍNH DỊ GIAO TỬ (*HETEROGAMETIC SEX*) Giới tính mang các nhiễm sắc thể giới tính khác nhau, ví dụ: XY, và vì vậy sản sinh ra hai loại giao tử khác nhau về nhiễm sắc thể giới tính.

GIỚI TÍNH ĐỒNG GIAO TỬ (*HOMOGAMETIC SEX*) Giới tính có các nhiễm sắc thể giới tính giống nhau, ví dụ: XX, vì vậy sinh ra các giao tử mang cùng một loại nhiễm sắc thể giới tính.

GUANIN (*GUANINE*) Một trong bốn bazơ nitơ trong thành phần của ADN. Viết tắt là G.

HELICAZA (*HELICASE*) Enzym xúc tác việc tháo xoắn của chuỗi xoắn kép ADN trong quá trình sao chép ở *E. coli*, có thể ở cả các sinh vật khác.

HỆ GEN (*GENOME*) Tất cả vật chất di truyền có trong một tế bào nhân sơ. Còn ở sinh vật nhân chuẩn, hệ gen là bộ nhiễm sắc thể đơn bội của sinh vật.

HISTON (*HISTONE*) Nhóm protein kiềm tính nằm trong phức hợp với ADN ở các nhiễm sắc thể nhân chuẩn và đóng vai trò quan trọng trong việc xác định cấu trúc của nhiễm sắc thể.

HỒI BIẾN (*REVERSE MUTATION, REVERSION*) Đột biến xảy ra theo chiều từ dạng đột biến trở về kiểu dại (kiểu bình thường).

HỒI TÍNH (*RENATURATION*) Sự kết hợp lại của hai sợi ADN đơn bị biến tính để trở thành chuỗi xoắn kép, thường ở 70°C.

HỘI CHỨNG DOWN (*DOWN SYNDROME*) Trạng thái bệnh lý ở người có một số biểu hiện bất thường đặc thù, nguyên nhân là do thừa một nhiễm sắc thể số 21.

HỘI CHỨNG KLINEFELTER (*KLINEFELTER SYNDROME*) Bệnh di truyền gặp ở nam giới do thừa một nhiễm sắc thể X, kiểu nhân 44 + XXY. Những người mắc bệnh này thường thiếu năng về trí tuệ, phát triển kém nhưng cao hơn bình thường.

HỘI CHỨNG TURNER (*TURNER SYNDROME*) Hội chứng bệnh lý ở phụ nữ do chỉ có một nhiễm sắc thể X thay vì XX như bình thường.

HỢP TỬ (*ZYGOTE*) Tế bào sinh ra do sự kết hợp của giao tử đực với giao tử cái.

INTRON Đoạn ADN ở sinh vật nhân chuẩn không mang mã quy định axit amin trên protein, phân bố rải rác dọc theo phân tử ADN.

JACOB, FRANCOIS (1920 - 2013) giải Nobel 1965. Ông cùng với J. Monod nghiên cứu operon *lac* trên *E. coli* và phát minh cơ chế “bật” và “tắt” gen. x. Chương 2, mục V.1.

KẾT CẶP BỔ TRỢ (*COMPLEMENTARY BASE PAIRING*) Sự kết thành từng đôi giữa các bazơ nitơ nằm trên hai sợi đơn của chuỗi xoắn kép ADN - ADN, ADN - ARN hoặc ARN - ARN thông qua các mối liên kết hydro. Sự kết cặp đó mang tính chất đặc hiệu: guanin kết cặp với cytosin, adenin kết với thymin hoặc uracin.

KHOẢNG CÁCH BẢN ĐỒ (*MAP DISTANCE*) Số trao đổi chéo trung bình xảy ra giữa hai gen.

KHUYẾT DƯỠNG (*AUXOTROPH*) Nòi vi sinh vật mất khả năng tổng hợp một hoặc một vài chất dinh dưỡng cần thiết nào đó, vì vậy nó chỉ sinh trưởng được trên môi trường có bổ sung các chất trên.

KHUYẾT ĐOẠN (*DELETION, DEFICIENCY*) Đột biến nhiễm sắc thể bị mất một đoạn vật chất di truyền và thông tin di truyền chứa trong nó rời khỏi nhiễm sắc thể.

KHUÔN (*TEMPLATE*) Sợi ADN mà trình tự nucleotid của nó được dùng để tổng hợp sợi ADN mới trong quá trình sao chép hoặc để tổng hợp sợi mARN mới trong quá trình phiên mã.

Kiểu BỐN (*TETRATYPE, T*) Kiểu bộ bốn hình thành sau khi tế bào lưỡng bội dị hợp tử về hai gen phân chia giảm phân. Trong bộ bốn đó mỗi thành phần có kiểu gen khác nhau: hai kiểu gen tái tổ hợp và hai kiểu gen bố mẹ.

Kiểu DẠI (*WILD TYPE*) Kiểu gen hoặc kiểu hình bình thường có trong thiên nhiên hoặc trong phòng thí nghiệm, đối nghĩa với kiểu đột biến.

Kiểu ĐỘT BIẾN x. **Kiểu DẠI**.

Kiểu GEN (*GENOTYPE*) Thành phần alen đặc trưng của một tế bào; có thể với nhiều tế bào, thường chỉ liên quan đến một hoặc một vài gen đang nghiên cứu.

Kiểu HÌNH (*PHENOTYPE*) Sự biểu hiện của một tính trạng di truyền, là kết quả tác động tương hỗ giữa kiểu gen và môi trường.

Kiểu HÌNH LẶN (*RECESSIVE PHENOTYPE*) Kiểu hình của cá thể đồng hợp tử về alen lặn.

Kiểu NHÂN (*KARYOTYPE*) Bộ nhiễm sắc thể của một cơ thể sinh vật bao gồm số lượng và hình thái các nhiễm sắc thể ở trong nhân tế bào.

Kỳ CUỐI (*TELOPHASE*) Giai đoạn phân bào khi quá trình di chuyển các nhiễm sắc thể con về hai cực kết thúc.

Kỳ ĐẦU (*PROPHASE*) Giai đoạn đầu của nguyên phân hoặc giảm phân. Đặc điểm chính là các nhiễm sắc thể hiện rõ dần lên.

Kỳ GIỮA (*METAPHASE*) Giai đoạn của nguyên phân hoặc giảm phân mà ở đó các nhiễm sắc thể hiện lên rõ nhất và nằm ở mặt cắt giữa (mặt xích đạo) của thoi vô sắc.

KỲ SAU (*ANAPHASE*) Giai đoạn của nguyên phân hoặc giảm phân mà ở đó các nhiễm sắc tử chị em (trong nguyên phân) hoặc các nhiễm sắc thể tương đồng (trong giảm phân) tách nhau ra và chuyển về tế bào con.

KỸ THUẬT DI TRUYỀN (*GENETIC ENGINEERING*) Công nghệ ADN tái tổ hợp có những ứng dụng giá trị trong nhiều lĩnh vực, đặc biệt trong chọn giống động vật, thực vật, vi sinh vật và trong y học.

LAI (*CROSS, CROSS-FERTILIZATION*) Sự kết hợp các giao tử đực và giao tử cái của những cá thể khác nhau nhằm mục đích phân tích và tổng hợp di truyền.

LAI BA TÍNH (*TRIHYBRID CROSS*) Lai hai cá thể dị hợp tử về ba gen, ví dụ: $AaBbCc \times AaBbCc$.

LAI HAI TÍNH (*DIHYBRID CROSS*) Lai hai cá thể dị hợp tử về hai gen, ví dụ: $AaBb \times AaBb$.

LAI MỘT TÍNH (*MONOHYBRID CROSS*) Lai hai cá thể dị hợp tử về một gen, ví dụ: $Aa \times Aa$.

LAI PHÂN TÍCH (*TEST CROSS*) Lai một cá thể với cá thể đồng hợp tử lặn về các gen nghiên cứu nhằm xác định kiểu gen của cá thể đầu. Ví dụ: $Aa \times aa$, $AA \times aa$...

LAI TẾ BÀO SÔMA (*SOMATIC CELL HYBRIDIZATION*) Sự kết hợp hai tế bào sôma khác nhau về mặt di truyền thuộc cùng một loài hoặc khác loài để tạo ra thể lai sôma dùng trong phân tích di truyền học.

LAI THUẬN NGHỊCH (*RECIPROCAL CROSSES*) Phép lai được tiến hành theo hai kiểu: Kiểu gen A đực $\times$ Kiểu gen B cái và Kiểu gen A cái $\times$ Kiểu gen B đực.

LẶN (*RECESSIVE*) $\times$. ALÊN LẶN, ALÊN TRỘI.

LẠP THỂ (*CHLOROPLAST*) Cơ quan tử có trong tế bào chất của cây xanh nơi diễn ra quá trình quang hợp. Một số gen định vị trong lục thể, không di truyền theo quy luật nguyên phân và giảm phân.

LẬP ĐOẠN (DUPLICATION) Đột biến nhiễm sắc thể khi một đoạn của nhiễm sắc thể bị nhân lên.

LỆCH BỘI (ANEUPLOIDY, HETEROPLLOIDY) Hiện tượng thiếu hoặc thừa một hoặc một vài nhiễm sắc thể so với bộ nhiễm sắc thể bình thường của tế bào hoặc cơ thể.

LIÊN KẾT (LINKAGE) Hiện tượng các gen cùng nằm trên một nhiễm sắc thể và do vậy cùng truyền đi trong các quá trình phân bào và di truyền.

LIÊN KẾT GEN (GENE LINKAGE) x. LIÊN KẾT.

LIÊN KẾT GIỚI TÍNH (SEX LINKAGE) Sự di truyền liên kết khi các gen nằm trên nhiễm sắc thể giới tính.

LIÊN KẾT GIỚI TÍNH TOÀN PHẦN (TOTAL SEX LINKAGE) Sự di truyền liên kết giới tính khi các gen nằm trên nhiễm sắc thể X không có gen tương đồng bên Y.

LIÊN KẾT GIỚI TÍNH TÙNG PHẦN (PARTIAL SEX LINKAGE) Sự di truyền liên kết giới tính khi các gen nằm trên nhiễm sắc thể X, đồng thời có gen tương đồng bên Y.

LIÊN KẾT HYDRO (HYDROGEN BOND) Mỗi liên kết quan trọng cho việc kết cặp đặc trưng giữa các bazơ nitơ trong phân tử ADN mạch kép.

LIÊN KẾT PEPTID (PEPTIDE BOND) Mỗi liên kết đồng hóa trị trong chuỗi polypeptid, nó nối nhóm α - carboxyl của một axit amin với nhóm α - amin của axit amin kế tiếp.

LIÊN KẾT X (X-LINKED) Nói về các gen nằm trên nhiễm sắc thể X, nhưng không có tương đồng trên nhiễm sắc thể Y.

LIÊN KẾT Y (Y-LINKED) Nói về các gen nằm trên nhiễm sắc thể Y, nhưng không có alen tương ứng trên nhiễm sắc thể X.

LIÊN KẾT X VÀ Y (X AND Y LINKED) Nói về các gen tồn tại cả trên nhiễm sắc thể Y và nhiễm sắc thể X (rất hiếm).

LIGAZA (LIGASE) Enzym có tác dụng nối lại các đoạn ADN đã bị cắt ra bởi enzyme giới hạn trong phân tử axit nucleic.

LOCUT (LOCUS) Vị trí của gen trên bản đồ di truyền.

LỤC BỘI (HEXAPLOID) Có sáu bộ nhiễm sắc thể đơn bội.

LƯỠNG BỘI (DIPLOID) Có hai bộ nhiễm sắc thể đơn bội.

LYON HÓA (LYONIZATION) Khi nhiễm sắc thể X thừa (từ X thứ hai trở lên), thí dụ ở con cái 2X, thì kết đặc lại, bị bất hoạt, trở thành thể Barr và chúng không còn quan trọng trong quá trình phát triển của cá thể.

MÃ DI TRUYỀN (GENETIC CODE) Hệ thống các bazơ nitơ trên phân tử ADN chứa đựng thông tin theo cách cứ ba bazơ (bộ ba) quy định một axit amin trên phân tử protein tương ứng. Mã di truyền có 64 bộ ba như thể quy định 20 axit amin và 3 “dấu chấm” của mã. x. *Chương 2, mục III.3.*

mARN (MESSENGER RNA) Phân tử ARN được phiên mã từ ADN và sau đó thông tin từ nó được dịch mã sang protein.

MÃ THOÁI HÓA (DEGENERATE CODE) Đặc tính của mã di truyền khi một axit amin được quy định bởi một số bộ ba bazơ nitơ.

MẤT ĐOẠN (DELETION) Hiện tượng một đoạn nhiễm sắc thể rời khỏi nhiễm sắc thể.

MENDEL, GREGOR JOHANN (1822 - 1884) Người đặt nền móng cho di truyền học hiện đại thông qua các thí nghiệm lai đậu Hà Lan.

METHYL HÓA x. *Chương 5, mục IV.1.e.*

MORGAN, THOMAS HUNT (1866 - 1945) Người đề xuất di truyền học nhiễm sắc thể và tìm ra hiện tượng liên kết giữa các gen.

MONOD, JACQUES (1910 - 1976) giải Nobel 1965. Ông cùng với F. Jacob trở nên nổi tiếng về công trình operon *lac* trên *E. coli*, phát hiện cơ chế “bật” và “tắt” gen. x. *Chương 2, mục V.1.*

MULLIS, KARY (1944 -) Nhận giải Nobel 1993 về phát minh ra phản ứng nhân ADN đặc hiệu PCR, mở đầu thời kỳ phát triển bùng nổ của công nghệ ADN.

NGẪU PHỐI (*PANMIXIS*) Giao phối ngẫu nhiên giữa các cá thể, không có sự lựa chọn nào.

NGOẠI DI TRUYỀN (*EPIGENETICS*) x. Chương 2, mục V.3.

NGOẠI PHỐI (*OUTBREEDING*) Lai giữa các cá thể không có quan hệ họ hàng gần gũi.

NGUYÊN PHÂN (*MITOSIS*) Quá trình phân bào ở các tế bào đơn bội hoặc lưỡng bội, sinh ra các tế bào con có bộ nhiễm sắc thể giống hệt nhau, chúng có cấu trúc di truyền giống hệt nhau và giống hệt tế bào bố mẹ ban đầu. Nguyên phân là cơ chế sao chép nguyên bản thông tin di truyền.

NHÂN (*NUCLEUS*) Một cấu trúc riêng biệt trong tế bào nhân chuẩn, được bao bọc bởi màng nhân. Nó chứa đựng hầu hết vật chất di truyền của tế bào. Nơi tập trung các nhiễm sắc thể.

NHÂN CHUẨN (*EUKARYOTE*) Sinh vật có tế bào mang nhân điển hình nghĩa là nhân được bao bọc bởi màng nhân và tham gia vào hai cơ chế phân bào quan trọng là nguyên phân và giảm phân.

NHÂN SƠ (*PROKARYOTE*) Sinh vật đơn bào không có nhân tế bào điển hình, ADN nằm trong tế bào chất không có màng bao bọc, không có nguyên phân và giảm phân. Đại diện điển hình là vi khuẩn.

NHIỄM SẮC THỂ (*CHROMOSOME*) Cấu trúc mạch thẳng hoặc mạch vòng có các gen xếp thành hàng. Ở các sinh vật nhân sơ, nhiễm sắc thể là ADN hoặc ARN, không liên kết với protein. Ở sinh vật nhân chuẩn, nhiễm sắc thể là phức hợp ADN-protein. Chúng vận động xuyên thể hệ theo quy luật của nguyên phân và giảm phân.

NHIỄM SẮC THỂ GIỚI TÍNH (*SEX CHROMOSOME*) Nhiễm sắc thể ở sinh vật nhân chuẩn có vai trò xác định giới tính. Ở nhiều sinh vật, một giới mang một cặp nhiễm sắc thể có hình thái khác nhau. Ví dụ, X và Y ở nam giới. Nói chung, XX là cá thể cái còn XY là cá thể đực.

NHIỄM SẮC THỂ KHÔNG TƯƠNG ĐỒNG (*NONHOMOLOGOUS CHROMOSOMES*) Các nhiễm sắc thể mang các gen không giống nhau, vì vậy chúng không kết cặp trong quá trình giảm phân.

NHIỄM SẮC THỂ THƯỜNG (*AUTOSOME*) Các nhiễm sắc thể không phải là nhiễm sắc thể giới tính.

NHIỄM SẮC THỂ TƯƠNG ĐỒNG (*HOMOLOGOUS CHROMOSOMES*) Các nhiễm sắc thể giống nhau về hình dạng, kích thước, chức năng và trình tự sắp xếp các gen, mặc dù chúng có nguồn gốc khác nhau, một từ bố và một từ mẹ. Chúng ghép đôi với nhau trong giảm phân và là yếu tố quyết định cho giảm phân diễn ra bình thường.

NHIỄM SẮC THỂ X (*X CHROMOSOME*) Nhiễm sắc thể giới tính, có hai bản sao ở giới tính đồng giao tử và một bản sao ở giới tính dị giao tử.

NHIỄM SẮC THỂ Y (*Y CHROMOSOME*) Nhiễm sắc thể giới tính, có một bản sao ở giới tính dị giao tử bên cạnh nhiễm sắc thể X và không có bản sao nào ở giới tính đồng giao tử.

NHIỄM SẮC TỬ (*CHROMATID*) Một trong hai nhánh tách dọc của nhiễm sắc thể sau khi sao chép, quan sát thấy dưới kính hiển vi trong giai đoạn từ pha đầu sớm đến pha giữa của quá trình giảm phân.

NHIỄM SẮC TỬ CHỊ EM (*SISTER CHROMATID*) Các nhiễm sắc tử được sao chép từ một nhiễm sắc thể trong pha nghỉ của chu kỳ tế bào.

NHÓM LIÊN KẾT (*LINKAGE GROUP*) Nhóm các gen cùng nằm trên một nhiễm sắc thể. Chúng di truyền cùng nhau qua các thế hệ.

NỘI PHỐI (*INBREEDING*) Sự giao phối giữa các cá thể là anh em ruột hoặc thụ phấn giữa hoa đực và hoa cái của cùng một cây, thường nhằm mục đích tạo ra *dòng thuần*, như Mendel đã làm trong các thí nghiệm trên cây họ đậu. Nhờ vậy phát minh ra các định luật di truyền.

NUCLEAZA (*NUCLEASE*) Enzym xúc tác việc phân hủy axit nucleic bằng cách làm đứt các mối liên kết photphodiester. Các nucleaza có thể đặc hiệu đối với ADN hoặc đặc hiệu đối với ARN.

NUCLEOTID (*NUCLEOTIDE*) Cấu trúc cơ sở của ADN và ARN, gồm ba phần: đường pentoza, bazơ nitơ và nhóm photphat.

OPERON (*OPERON*) Nhóm gen mà sự biểu hiện của chúng chịu sự điều khiển chung của môi tương tác giữa protein điều hòa với vùng chỉ huy (operator), cộng với chính vùng chỉ huy và khởi điểm (promoter).

OPERON CHỊU ỨC CHẾ (*REPRESSIBLE OPERONS*) Các operon sinh tổng hợp axit amin cùng bị ức chế khi một chất (thí dụ: axit amin) được đưa vào môi trường.

OPERON *lac* (*LAC OPERON*) x. Chương 6, mục C.I.

PHAGE Loại virut xâm nhiễm và sinh sản bên trong vi khuẩn.

PHẢ HỆ (*PEDIGREE*) Sơ đồ với những ký hiệu di truyền chuẩn nói lên quan hệ giữa các cá thể trong họ tộc về một tính trạng di truyền nào đó.

PHẢN ỨNG DÂY CHUYỀN POLYMERAZA, PHẢN ỨNG NHÂN ADN, PCR (*POLYMERASE CHAIN REACTION, PCR*) Phương pháp được dùng phổ biến hằng ngày trong tất cả các phòng thí nghiệm sinh học trên toàn thế giới, để nhân các đoạn ADN đặc thù lên hàng triệu lần trong hơn một giờ. Có ứng dụng rộng rãi trong chẩn đoán y học, phân tích sinh học, chọn giống và trong nhiều lĩnh vực khác.

PHÁT TRIỂN (*DEVELOPMENT*) Quá trình sinh trưởng được điều khiển bởi tác dụng tương hỗ giữa hệ gen, tế bào chất và môi trường, kết quả là từ một tế bào riêng lẻ trở thành một cơ thể hoàn chỉnh.

PHÂN CHIA GIẢM NHIỄM (*REDUCTION DIVISION*) x. GIẢM PHÂN.

PHÂN CHIA TẾ BÀO CHẤT (*CYTOKINESIS*) Sự phân chia tế bào chất xảy ra tiếp sau và kết thúc quá trình nguyên phân làm xuất hiện hai tế bào con tách biệt.

PHÂN LY (*SEGREGATION*) Sự sản sinh ra hai kiểu hình khác nhau phù hợp với hai alen của một gen; hai kiểu hình đó có thể thể hiện ở hai loại cá thể (phân ly trong giảm phân), cũng có thể ở hai mô khác nhau (phân ly trong nguyên phân).

PHÂN LY ĐỘC LẬP (*INDEPENDENT ASSORTMENT*) x. ĐỊNH LUẬT DI TRUYỀN ĐỘC LẬP.

PHÂN TÁCH (*DISJUNCTION*) Quá trình diễn ra trong kỳ sau của phân bào khi các cặp nhiễm sắc tử chị em tách nhau ra và tiến về hai cực.

PHÂN TÍCH BỘ BỐN (*TETRAD ANALYSIS*) Sự phân tích di truyền bốn sản phẩm của một lần giảm phân, giúp nghiên cứu quy luật hoạt động của nhiễm sắc thể và gen trong giảm phân. Phân tích bộ bốn có thể thực hiện được ở các sinh vật mà bốn sản phẩm của một tế bào giảm phân có thời kỳ nằm lại trong một cấu trúc chung (ví dụ: trong bào tử nang của nấm men).

PHÂN TÍCH PHẢ HỆ (*PEDIGREE ANALYSIS*) Phương pháp nghiên cứu dùng phả hệ như một hệ thống lai không định trước để phân tích kiểu hình của các cá thể thuộc nhiều thế hệ nhằm xác định kiểu gen của các cá thể đó và cơ chế di truyền của tính trạng nghiên cứu.

PHÂN TỬ ADN TÁI TỔ HỢP (*RECOMBINANT DNA MOLECULE*) Phân tử ADN mới, được tạo ra trong ống nghiệm bắt nguồn từ hai hoặc nhiều loại ADN khác nhau.

PHÉP THỬ BỔ TRỢ (*COMPLEMENTARY TEST*) Thí nghiệm để xác định xem hai đột biến nào đó cùng nằm trong một gen hay nằm trong hai gen khác nhau.

PHÉP THỬ CHỨC NĂNG (*FUNCTIONAL TEST*) x. PHÉP THỬ BỔ TRỢ.

PHIÊN MÃ (*TRANSCRIPTION*) Sự truyền thông tin từ phân tử ADN mạch kép sang phân tử ARN mạch đơn. Quá trình này còn gọi là sinh tổng hợp ARN.

PLASMID Cấu trúc mạch vòng kép ADN, nằm trong tế bào chất, có khả năng sao chép độc lập đối với nhiễm sắc thể của tế bào.

POLYPEPTID (*POLYPEPTIDE*) Chuỗi các axit amin nối với nhau bằng mối liên kết peptid.

POLYSOM (*POLYSOME*) Chuỗi mạch dài gồm các ribosom nối với nhau, nơi sinh tổng hợp protein trong tế bào.

PRIMAZA (*PRIMASE*) Enzym xúc tác việc tổng hợp các đoạn ARN ngắn đóng vai trò đoạn mồi trong quá trình sao chép ADN.

PROTEIN Phân tử đa phân lớn mà mỗi đơn phân là một *axit amin*. Có vai trò quan trọng bậc nhất trong cấu trúc và hoạt động sống của tế bào.

PROTEIN KHÔNG HISTON (*NONHISTONES PROTEIN*) Protein axit liên kết với ADN trong các nhiễm sắc thể sinh vật nhân chuẩn.

PURIN (*PURINE*) Một loại bazơ nitơ, các bazơ nitơ purin có trong ADN là adenin và guanin.

PYRIMIDIN (*PYRIMIDINE*) Một loại bazơ nitơ, các bazơ nitơ pyrimidin có trong ADN là cytosin và tymin.

QUẦN THỂ (*POPULATION*) x. Chương 2, mục IV.3.d.

QUẦN THỂ MENDEL (*MENDELIAN POPULATION*) Nhóm các cá thể liên phối (ngẫu phối) cùng chia sẻ một vốn gen; quần thể Mendel là đơn vị cơ sở của di truyền học quần thể.

RIBONUCLEAZA (*RIBONUCLEASE*) Enzym xúc tác đặc hiệu việc phân hủy ARN.

RIBONUCLEOTID (*RIBONUCLEOTID*) Đơn vị cấu trúc cơ sở của ARN, gồm ba phần: đường riboza, bazơ nitơ và nhóm photphat.

RIBOSOM (*RIBOSOME*) Cơ quan tử phức tạp của tế bào gồm protein và ARN riêng của nó, là nơi các axit amin được polyme hóa trong quá trình tổng hợp protein.

SAI HÌNH NHIỄM SẮC THỂ (*CHROMOSOME ABERRATION*)

Những biến đổi liên quan đến cấu trúc và số lượng nhiễm sắc thể.

SANGER, FREDERICK (1918 - 2013) Người hai lần nhận giải

Nobel (1953 và 1980) về phát minh hai phương pháp giải trình tự protein và giải trình tự ADN.

SAO CHÉP (*REPLICATION*) Quá trình tổng hợp ADN hoặc ARN.**SINH SẢN HỮU TÍNH** (*SEXUAL REPRODUCTION*) Sinh sản bằng

cách kết hợp hai giao tử đơn bội được sinh ra bởi giảm phân.

SINH SẢN VÔ TÍNH (*ASEXUAL REPRODUCTION*) Cách sinh sản

khi một cá thể mới sinh ra từ một tế bào hoặc một nhóm tế bào không thông qua quá trình hữu tính nào.

SINH VẬT NHÂN CHUẨN (*EUKARYOTE*) Sinh vật có nhân tế bào

điển hình, có nguyên phân và giảm phân. Ví dụ: người, động vật và thực vật bậc cao.

SINH VẬT NHÂN SƠ (*PROKARYOTE*) Sinh vật không có nhân tế

bào điển hình, không có nguyên phân và giảm phân. Ví dụ: vi khuẩn, vi khuẩn lam.

SONG NHỊ BỘI (*AMPHIDIPOIDY*) Hiện tượng đa bội khi hai bộ

nhiễm sắc thể khác nhau hợp lại với nhau, sau đó mỗi bộ được nhân đôi, còn gọi là dị tứ bội (allotetraploidy).

SỢI CÓ NGHĨA (*SENSE STRAND*) Sợi đơn trong chuỗi kép ADN

được dùng làm khuôn để tổng hợp mARN khi phiên mã. Sợi còn lại là sợi đối nghĩa (antisense strand), không tham gia phiên mã.

tARN (*TRANSFER RNA*) x. ARN VẬN CHUYỂN.**TÁC NHÂN ĐỘT BIẾN** (*MUTAGEN*) Tác nhân vật lý hoặc hóa học

làm tăng đáng kể tần số đột biến so với tần số đột biến ngẫu nhiên.

TÁCH DÒNG (*CLONING*) Còn gọi là nhân dòng, là sự sản sinh ra

nhiều bản sao của một phân tử ADN, thường là phân tử ADN tái tổ hợp, bằng cách sao chép phân tử đó trong một vật chủ thích hợp.

TÁI TỔ HỢP DI TRUYỀN (*GENETIC RECOMBINATION*) Quá trình tạo ra các tổ hợp gen hoặc tổ hợp nhiễm sắc thể mới so với các tổ hợp đã có ở dạng bố mẹ. Ví dụ từ hai dạng bố mẹ AB và ab sinh ra các dạng tái tổ hợp Ab và aB.

TAM BỘỊ (*TRIPLOID*) Có ba bộ nhiễm sắc thể.

TÂM ĐỘNG (*CENTROMERE*) Một vùng chuyên hóa trên nhiễm sắc thể, trông giống một cục rắn chắc dưới kính hiển vi, có vai trò quan trọng trong hoạt động của các nhiễm sắc thể khi tế bào phân chia. Nhiễm sắc thể mất tâm động sẽ bị đào thải trong quá trình phân bào.

TẦN SỐ ALEN (*ALLELE FREQUENCY*) x. TẦN SỐ GEN.

TẦN SỐ ĐỘT BIẾN (*MUTATION FREQUENCY*) Tỷ lệ các thể đột biến trong quần thể.

TẦN SỐ GEN (*GENE FREQUENCY*) Tỷ số giữa một kiểu alen trên tổng số các alen của gen đó trong quần thể Mendel (quần thể ngẫu phối).

TẦN SỐ TÁI TỔ HỢP (*RECOMBINATION FREQUENCY*) Tỷ số giữa số lượng tế bào hoặc cá thể sinh ra do trao đổi chéo xảy ra giữa hai gen nghiên cứu trên tổng số cá thể có trong thí nghiệm.

TẾ BÀO CHẤT (*CYTOPLASM*) Khối vật chất nằm giữa màng nhân và màng tế bào, bao gồm dịch lỏng, các cơ quan tử và một số màng bao bọc.

TẾ BÀO SÔMA (*SOMATIC CELLS*) Tế bào không có chức năng trở thành giao tử; đó là những tế bào thân, các gen của chúng không truyền lại cho các thế hệ tương lai.

THẾ HỆ F_1 (F_1 *GENERATION*) Thế hệ con lai thứ nhất, sinh ra do lai hai dòng bố mẹ ban đầu.

THẾ HỆ F_2 (F_2 *GENERATION*) Thế hệ con lai thứ hai, sinh ra do lai hai cá thể F_1 với nhau.

THỂ BA (*TRISOMIC*) Cá thể hoặc tế bào lưỡng bội nhân chuẩn mang ba bản sao của một nhiễm sắc thể thay vì hai bản sao như bình thường. Ví dụ, người mắc hội chứng Down có ba nhiễm sắc thể số 21.

THỂ BÀO TỬ (*SPOROPHYTE*) Thể hệ lưỡng bội sản sinh ra bào tử hữu tính trong chu trình sống của thực vật, tức thể hệ diễn ra giảm phân.

THỂ BARR (*BARR BODY*) Khối chất nhiễm sắc kết đặc có trong nhân tế bào của nữ giới, không có ở nam giới. Thể Barr là nhiễm sắc thể X bị bất hoạt và kết đặc.

THỂ BIẾN NẠP (*TRANSFORMANT*) Cá thể hoặc tế bào do quá trình biến nạp sinh ra.

THỂ ĐỘT BIẾN (*MUTANT*) Cá thể mang đột biến biểu hiện ra kiểu hình.

THỂ KHUYẾT DƯỠNG (*AUXOTROPH*) Nòi vi sinh vật đột biến mất khả năng tổng hợp một chất cần thiết cho sự sinh trưởng và vì vậy cần bổ sung chất này vào môi trường thì nòi khuyết dưỡng mới mọc được.

THỂ LƯƠNG BỘI (*DIPLOID*) Tế bào hoặc cơ thể sinh vật nhân chuẩn có mang hai bộ nhiễm sắc thể.

THỂ NHÂN (*NUCLEOSOME*) Cấu trúc cơ sở của các nhiễm sắc thể sinh vật nhân chuẩn gồm ADN bao quanh một lõi histon.

THỂ TÁI TỔ HỢP (*RECOMBINANTS*) Các cá thể hoặc tế bào mang các tổ hợp gen khác với bố mẹ của chúng do các quá trình tái tổ hợp di truyền sinh ra.

THÍCH NGHI (*ADAPTATION*) Theo nghĩa tiến hóa, hiện tượng một đặc tính di truyền nào đó có tác dụng tăng cường cơ hội sống sót và khả năng sinh sản của cá thể trong những điều kiện môi trường đang tồn tại.

THOI VÔ SẮC (*SPINDLE*) Bộ sợi hình ống nhỏ xuất hiện khi phân bào ở sinh vật nhân chuẩn và kéo các nhiễm sắc thể về hai cực của tế bào đang phân chia.

THƯỜNG BIẾN (*MODIFICATION*) Sự biến đổi kiểu hình không phải do kiểu gen bị biến đổi mà do ngoại cảnh. Ví dụ, bộ lông thỏ Himalaya, nuôi ở 35°C thì toàn trắng, nuôi ở 5°C thì toàn đen.

THUYẾT DI TRUYỀN NHIỄM SẮC THỂ (*CHROMOSOME THEORY OF INHERITANCE*) Thuyết cho rằng các gen nằm trên các nhiễm sắc thể và di truyền theo quy luật vận động của nhiễm sắc thể trong nguyên phân và giảm phân. Thuyết do T.H. Morgan khởi xướng và chứng minh. Còn gọi là thuyết Morgan.

THUYẾT TRUNG TÂM CỦA DI TRUYỀN HỌC Thuyết cho rằng thông tin di truyền được truyền từ trong nhân tế bào ra ngoài. Cụ thể là ADN→ARN→ protein→tính trạng. Người khởi xướng là Francis Crick.

TIẾP HỢP (*CONJUGATION*) Quá trình truyền vật chất di truyền theo một chiều từ vi khuẩn cho (“vi khuẩn đực”) sang vi khuẩn nhận (“vi khuẩn cái”) khi các tế bào cho và nhận tiếp xúc trực tiếp với nhau.

TÍNH DI TRUYỀN (*HEREDITY*) hiện tượng khi các cá thể giống nhau trong gia đình, hoặc trong quần thể.

TÍNH TRẠNG (*CHARACTER, TRAIT*) Một đặc điểm hoặc tính chất bên ngoài của các cá thể trong loài.

TÍNH TRẠNG SỐ LƯỢNG (*QUANTITATIVE TRAIT*) Tính trạng có độ biến dị liên tục vì do nhiều gen quy định.

TRAO ĐỔI CHÉO (*CROSSING-OVER*) Quá trình trao đổi cho nhau các đoạn của các nhiễm sắc thể tương đồng dẫn đến sự xuất hiện các tổ hợp liên kết gen mới trong các cá thể tái tổ hợp.

TRAO ĐỔI CHÉO KÉP (*DOUBLE CROSSING-OVER*) Hai trao đổi chéo xảy ra đồng thời trên đoạn nhiễm sắc thể nghiên cứu.

TRAO ĐỔI CHÉO NGUYÊN PHÂN (*MITOTIC CROSSING-OVER*)
Trao đổi chéo diễn ra trong nguyên phân của tế bào lưỡng bội làm sinh ra các tế bào con có tổ hợp gen khác với tổ hợp gen ở tế bào lưỡng bội ban đầu trước khi bước vào nguyên phân.

TRỘI (*DOMINANCE*) x. ALLEN TRỘI, ALLEN LẶN.

TRỘI KHÔNG HOÀN TOÀN (*INCOMPLETE DOMINANCE*) Khi một alen trội không hoàn toàn so với alen kia. Do vậy, dị hợp tử có kiểu hình trung gian giữa hai kiểu hình của đồng hợp tử trội và đồng hợp tử lặn. Quan hệ giữa alen A và B trong hệ thống ABO ở người là một ví dụ.

TƯ VẤN DI TRUYỀN HỌC (*GENETIC COUNSELING*) Bộ phận di truyền học tư vấn về khả năng sinh con mắc bệnh di truyền của mỗi cặp vợ chồng cụ thể.

TỨ BỘI (*TETRAPLOID*) Có bốn bộ nhiễm sắc thể.

TỰ ĐA BỘI (*AUTOPOLYPLOIDY*) Hiện tượng đa bội hóa do một hệ gen được nhân lên.

TY THỂ (*MITOCHONDRIA*) Cấu trúc có trong tế bào chất của tế bào, nơi sản xuất phần lớn các phân tử cao năng adenosin triphosphat (ATP), nguồn năng lượng hóa học cung cấp cho hầu hết các hoạt động của tế bào. Một số gen định vị trong ty thể, không di truyền theo quy luật nguyên phân và giảm phân.

TYMIN (*THYMIN, T*) Bazơ pyrimidin có trong ADN nhưng không có trong ARN. Trong mạch kép ADN tymin kết cặp với adenin.

URACIN (*URACIL, U*) Bazơ pyrimidin có trong ARN, nhưng không có trong ADN, viết tắt là U.

VẮT CHÉO (*CHIASMA*) Vị trí trên cặp nhiễm sắc thể tương đồng nơi xảy ra trao đổi chéo. Dưới kính hiển vi vắt chéo có dạng hình chữ X.

VECTƠ TÁCH DÒNG (*CLONING VECTOR, CLONING VEHICLE*) Phân tử ADN mạch kép có khả năng tự sao chép bên trong tế bào vật chủ; có thể gắn vào vector một đoạn hoặc một vài đoạn ADN khác nguồn tạo nên phân tử ADN tái tổ hợp dùng để nhân dòng.

VIRUT (*VIRUS*) Vật ký sinh nội bào bắt buộc, không có tổ chức tế bào, không có khả năng sao chép độc lập, chỉ sinh sản bên trong tế bào chủ.

VỐN GEN (*GENE POOL*) Toàn bộ thông tin di truyền có trong tất cả các gen của một quần thể tại một thời điểm xác định.

VÙNG NHÂN (*NUCLEOID*) Nhân tế bào vi khuẩn, không có màng nhân bao bọc, nơi tập trung ADN. Đây là đặc điểm chung của các sinh vật nhân sơ.

VỰC DẠY (*KNOCKIN*) Kỹ thuật xen một đoạn ADN được thiết kế sẵn vào một gen cụ thể nhằm thay đổi biểu hiện của gen theo hướng mong muốn của người làm thí nghiệm.

WATSON, JAMES (1928 -) Người cùng với F. Crick phát minh ra cấu trúc chuỗi xoắn kép của chất di truyền ADN năm 1953. Năm 1962, hai người cùng với Maurice Wilkins nhận Giải thưởng Nobel về công trình này.

WILKINS, MAURICE (1916 - 2004) Người cung cấp số liệu phân tích ADN bằng tia rơngơn cho J. Watson và F. Crick phát minh ra cấu trúc chuỗi xoắn kép của ADN. Năm 1962, cùng với họ nhận giải thưởng Nobel về công trình này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Watson J. D., Gilman M., Witkowski J. A., Zoller M. (1992). *Recombinant DNA* (2nd Edition). Scientific American, W.H. Freeman, New-York, USA, ISBN 0-7167-2282-8, 626 pp.
2. Glick B. R., Pasternak J. J. (1998). *Molecular Biotechnology - Principles & Applications of Recombinant DNA* (2nd Edition). ASM Press, Wasinton DC, USA. ISBN 1-55581-136-1, 683 pp.
3. Tamarin R. H. (1999). *Principles of Genetics* (6th Edition). WCB McGraw-Hill, New-York, USA. ISBN 0-69735462-8, 686 pp.
4. Weader E. F. (1999). *Molecular Biology* (1st Edition). WCB McGraw-Hill, New-York, USA. ISBN 0-697-14570-9, 788 pp.
5. Nghị định thư Cartagena về an toàn sinh học, 2000.
6. Lê Đình Lương. *Từ điển sinh học phổ thông*. NXB Giáo dục, 2001.
7. Lê Đình Lương, Quyền Đình Thi. *Kỹ thuật di truyền và ứng dụng*. NXB Đại học Quốc gia Hà Nội, 2003.
8. Le Dinh Luong. Scientific Background of Genetics, 2005. https://phantichadn.vn/profiles/phantichadnvn/uploads/attach/1474425532_backgroundofgenetics.pdf
9. Nguyễn Như Hiền, Lê Đình Lương, Đái Duy Ban. *Những phát minh trong khoa học sự sống*. NXB Khoa học Kỹ thuật, 2005.
10. Lê Đình Lương, Phan Cự Nhân. *Cơ sở Di truyền học*. NXB Giáo dục, 2007.
11. Le Dinh Luong. (2009). Genetics. The Vietnam Open Educational Resources (VOER). <https://voer.edu.vn/c/genetics/3ac58449>
12. Inge-Vechtomov S. G. (2010). *Di truyền học với cơ sở chọn giống*. NXB N-L (tiếng Nga).

13. Hackett Zay K., et al. (2011). *Science A Closer Look*. WCB McGraw-Hill, New-York, USA.
14. Borodin P. M., và cộng sự. (2014). *Sinh học phần 1*. NXB Giáo dục. (tiếng Nga).
15. Ermak G. (2015). *Emerging Medical Technologies*. World Scientific. ISBN 978-981-4675-81-9.
16. Carlson David S. (2015). *Evolving concepts of heredity and genetics in orthodontics*. Am J Orthod Dentofacial Orthop; 148:922-38.
17. Inge-Vechtomov S. G., Buzobkina I. S. (2016). *System of Genetics Education*. Vavilov Journal (tiếng Nga).
18. Lê Đình Lương. *Di truyền học - Từ cách tiếp cận mới đến cải cách giáo dục môn học*. NXB Đại học Quốc gia Hà Nội, 2019.

Phụ lục 1
DANH MỤC TỪ ĐIỂN

(xuất bản 1970 - 2001)

1. Lê Đình Lương. Danh từ di truyền học Nga - Việt. Đại học Tổng hợp Hà Nội, 1970.
2. Lê Đình Lương. Từ điển di truyền học, tế bào học, chọn giống, nhân giống và giống cây trồng. NXB Khoa học Kỹ thuật Hà Nội, 1981.
3. Lê Đình Lương, Tạ Toàn, Lê Duy Thành. Từ điển di truyền học Nga - Việt. Đại học Tổng hợp Hà Nội, 1983.
4. Từ điển sinh học Nga - Việt (đồng tác giả). NXB Khoa học Kỹ thuật Hà Nội, 1985.
5. Lê Đình Lương, Phan Cự Nhân, Vũ Tuyên Hoàng. Từ điển di truyền học, di truyền tế bào học và chọn giống Anh - Việt. NXB Khoa học Kỹ thuật Hà Nội, 1986.
6. Lê Đình Lương. Từ điển sinh học. NXB Khoa học Kỹ thuật Hà Nội, 1990.
7. Từ điển Bách khoa Việt Nam (nhiều tác giả), Trung tâm quốc gia biên soạn từ điển bách khoa Việt Nam, Hà Nội, 1995.
8. Từ điển Khoa học & Công nghệ Việt - Anh (nhiều tác giả). NXB Khoa học Kỹ thuật Hà Nội, 1998.
9. Lê Đình Lương. Từ điển sinh học phổ thông. NXB Giáo dục, 2001.
10. Từ điển đa dạng sinh học và phát triển bền vững Anh - Việt (nhiều tác giả). NXB Khoa học Kỹ thuật Hà Nội, 2001.

Phụ lục 2

CẢI CÁCH GIÁO DỤC Ở MỨC ĐỘ MÔN HỌC

Tham luận hội thảo giáo dục 2017
về chất lượng giáo dục phổ thông
Ban VH, GD, TN, TN và NĐ, Quốc hội khóa XIV

Tóm tắt

Trên thực tế, lực lượng đông đảo nhất (trên 90%) thực hiện công cuộc cải cách giáo dục là các thầy cô giáo. Nếu quan sát chương trình ở tầm vĩ mô như hiện nay, các thầy cô rất khó hình dung được sẽ phải làm gì cụ thể và làm như thế nào để thực hiện cải cách. Do đó xuất hiện nhiều băn khoăn, thắc mắc.

Bài viết này nhằm góp phần làm rõ cải cách giáo dục sẽ được tiến hành như thế nào ở cơ sở, cụ thể là mức độ môn học. Lấy di truyền học như một thí dụ. Đây là môn học chủ yếu của sinh học, công nghệ sinh học.

Do phát triển cực nhanh trong 50 năm qua, môn di truyền học đòi hỏi một cách tiếp cận hoàn toàn khác. Trong khi chúng ta vẫn dạy, học, viết sách giáo khoa như cách đây nửa thế kỷ!

Chúng tôi đề xuất sắp xếp lại môn học dựa trên hai nguyên tắc: 1) Thay ***trình tự lịch sử*** mà chúng ta vẫn dùng lâu nay (dạy, học và viết sách giáo khoa theo trình tự xuất hiện của các phát minh) bằng ***trình tự logic*** (khái niệm nào cần biết trước mới hiểu được các khái niệm khác thì được trình bày trước); 2) Đặt các ***khái niệm nguyên nhân*** (các khái niệm đóng vai trò nguyên nhân dẫn đến các khái niệm khác) lên trên các ***khái niệm hệ quả*** (được sinh ra từ các khái niệm nguyên nhân).

Phương pháp luận mới này đã được tác giả bài viết áp dụng cho giáo trình thuộc một dự án của Liên minh châu Âu (EU) [7] và đã được tiếp nhận nồng nhiệt.

Khối lượng giảng dạy, sách giáo khoa của môn học đã giảm nhiều lần. Tính chủ động của học sinh thay đổi hẳn vì các em phải tự suy ra các khái niệm hệ quả (chiếm khoảng 80%) từ các khái niệm nguyên nhân (khoảng 20%). Điều quan trọng hơn là các thầy cô không cần phải đào tạo lại vì chỉ thay đổi cách cấu trúc môn học, không sửa đổi nội dung môn học.

Bấy lâu nay, các nhà quản lý giáo dục, các chuyên gia, cũng như tất cả chúng ta (vì ai cũng có lý do để quan tâm đến giáo dục) đều hoạch định, thiết kế, xây dựng, xem xét, phản biện công cuộc cải cách giáo dục ở tầm vĩ mô. Điều đó là đúng và cần. Chương trình tổng thể hiện nay cũng vậy. Tuy nhiên, có lẽ đó là lý do khiến xuất hiện nhiều băn khoăn, thắc mắc về tính khả thi của chương trình. Bởi vì, đội quân đông đảo nhất (trên 90%) thực hiện công cuộc cải cách trên thực tế là các thầy cô giáo. Nếu quan sát chương trình ở tầm vĩ mô như hiện nay, các thầy cô rất khó hình dung được sẽ phải làm gì cụ thể và làm như thế nào để thực hiện cải cách.

Vì vậy, chúng tôi viết bài này nhằm góp phần làm rõ cải cách giáo dục sẽ được tiến hành như thế nào ở mức độ thấp nhất, cụ thể là mức độ môn học. Chúng tôi xin lấy di truyền học như một thí dụ cụ thể. Đây là một trong những môn học chủ yếu của sinh học, đang được giảng dạy ở lớp 9, 10 và 12.

Trong nửa thế kỷ qua, di truyền học, cũng như nhiều môn khoa học khác, đã phát triển với tốc độ thần kỳ, tích lũy một khối lượng kiến thức lớn hơn rất nhiều lần khối lượng có được trước đó, đủ lớn để lượng biến thành chất. Bản thân môn học đòi hỏi một cách tiếp cận hoàn toàn khác. Trong khi chúng ta vẫn dạy, học, viết sách giáo khoa như cách đây nửa thế kỷ! Nói một cách khác, thực tế khách quan đòi hỏi một cuộc ***cải cách toàn diện và triệt để*** trong đào tạo di truyền học - môn học quan trọng của sinh học và công nghệ sinh học hiện đại.

Nếu như những năm 60 - 80 của thế kỷ trước khi dạy Di truyền học trên đối tượng con người các thầy cô giáo chỉ có thể dẫn ra 8 - 9 gen để minh họa cho môn học, thì ngày nay số gen đó đã lên tới hàng nghìn. Hơn thế nữa, với hàng nghìn gen này, ngày nay không phải chỉ dùng để

minh họa bài học (chứng minh sự tồn tại của chúng) mà còn có thể dễ dàng phát hiện (chẩn đoán) chỉ trong vài giờ. Thậm chí với nhiều gen người ta còn thiết kế và tạo ra được thuốc men để chữa nếu chúng bị sai hỏng (đột biến gây bệnh). Đó mới là một trong hàng trăm, hàng nghìn thí dụ về sự phát triển của di truyền học.

Điều đó cho thấy khối lượng và đặc biệt là chất lượng kiến thức di truyền học ngày nay đòi hỏi và đồng thời cho phép chúng ta sắp xếp lại môn học này theo một cách hoàn toàn khác, khoa học và hợp lý. Do vậy, khối lượng dạy và học giảm đi nhiều lần trong khi hiệu quả lại tăng lên đáng kể. Khả năng ứng dụng rõ hơn, hấp dẫn hơn, người học chủ động hơn.

Cách sắp xếp đó dựa trên hai nguyên tắc:

1) Sắp xếp theo **trình tự logic** (khái niệm nào cần biết trước mới hiểu được các khái niệm khác thì được trình bày trước) thay cho **trình tự lịch sử** mà chúng ta vẫn dùng lâu nay (theo thời gian xuất hiện của các phát minh). Xin xem sự khác nhau giữa hai trình tự trong bảng sau:

STT	Trình tự lịch sử	Trình tự lôgic
1	Các định luật Mendel (1865)	Biến nạp (1928)
2	Di truyền liên kết (1904)	Vai trò di truyền của ADN (1944)
3	Biến nạp (1928)	Cấu trúc xoắn kép của ADN (1953)
4	Vai trò di truyền của ADN (1944)	Các định luật Mendel (1865)
5	Cấu trúc xoắn kép của ADN (1953)	Di truyền liên kết (1904)

Trình tự lôgic dựa hẳn vào nội dung khoa học để sắp xếp các khái niệm nên chắc chắn sẽ ngắn gọn và dễ hiểu hơn rất nhiều so với trình tự lịch sử. Nội dung kiến thức của giáo trình sẽ là một khối thống nhất các khái niệm mang tính hệ thống cao, tạo điều kiện tốt cho người học dễ dàng nắm bắt môn khoa học mà hiện nay tưởng như rất khó này.

2) Toàn bộ nội dung của chương trình cần phân thành hai nhóm:

Nhóm các **khái niệm nguyên nhân** và nhóm các **khái niệm hệ quả**. Khái niệm nguyên nhân là các khái niệm đóng vai trò nguyên nhân tạo

ra hoặc giải thích các khái niệm hệ quả. Thí dụ, *giảm phân* là khái niệm nguyên nhân, nguồn gốc của nhiều khái niệm hệ quả như các định luật Mendel, biến dị tổ hợp, đa bội thể...

Việc phân các khái niệm di truyền học thành 2 nhóm như trên giúp giảm thiểu đáng kể khối lượng dạy và học môn di truyền học. Bởi vì khi đó các thầy cô và học sinh có thể tập trung dạy và học chỉ các khái niệm nguyên nhân có số lượng rất ít. Còn các khái niệm hệ quả, vốn chiếm đa số, thì học sinh lại có thể tự suy ra từ các khái niệm nguyên nhân. Chẳng hạn, phần quan trọng và chiếm khối lượng lớn nhất trong di truyền học là Di truyền học nhiễm sắc thể thì chỉ có hai khái niệm nguyên nhân là *nguyên phân* và *giảm phân*. Nội dung còn lại lớn gấp nhiều lần là các khái niệm hệ quả (xem bảng dưới).

STT	Các khái niệm	Loại khái niệm
1	Nguyên phân	Nguyên nhân
2	Giảm phân	Nguyên nhân
3	Các định luật Mendel	Hệ quả
4	Quy luật vận động của gen	Hệ quả
5	Cơ sở tế bào của tính di truyền	Hệ quả
6	Liên kết gen và liên kết giới tính	Hệ quả
7	Đa bội thể	Hệ quả
8	Sai hình nhiễm sắc thể	Hệ quả
9	Xây dựng bản đồ di truyền	Hệ quả
10	Cân bằng di truyền trong quần thể	Hệ quả
11	Di truyền ngoài nhiễm sắc thể	Hệ quả

Như vậy, từ bảng trên (2/11 mục là *khái niệm nguyên nhân* cần dạy và học, 9/11 mục còn lại là *khái niệm hệ quả* học sinh có thể tự suy ra, không cần dạy) ta thấy, có thể rút ngắn khối lượng giảng dạy khoảng 5 lần so với hiện nay! Mà hoàn toàn không giảm bớt nội dung cần học. Ngược lại, thời lượng dôi ra cho phép mở rộng thêm phần thực hành và ứng dụng, vốn là phần rất yếu từ trước đến nay của môn học này, làm cho môn học, nói chung, sinh động hơn, hấp dẫn hơn.

Phương pháp luận mới nêu trên về dạy và học môn Di truyền học đã được tác giả bài viết áp dụng vào một giáo trình thu gọn, được soạn thảo và công bố trực tuyến theo yêu cầu một dự án của Liên minh châu Âu (EU), như một tài liệu chuyên dụng cho các luật gia và triết học gia chuyên soạn thảo các văn bản luật quốc tế liên quan đến công nghệ sinh học hiện đại như Nghị định thư về sinh vật biến đổi gen (GMO), những khía cạnh đạo đức của hỗ trợ sinh sản (IVF)... Có thể đọc giáo trình này theo đường dẫn:

<https://vi.scribd.com/document/109724971/Background-of-Genetics>

Hoặc xem bản dịch tiếng Việt tại:

http://phantichadn.vn/profiles/phantichadnvn/uploadsattach/1474425548_nguyenlyditruyenhochiendai.pdf

Như vậy, với việc sắp xếp lại nội dung môn học theo cách hoàn toàn mới, khối lượng dạy và học cũng như khối lượng tài liệu giảng dạy (sách giáo khoa) môn di truyền sẽ giảm đi 3 - 4 lần. Tính chủ động của học sinh sẽ thay đổi hẳn vì các em phải tự suy ra hoặc giải thích các khái niệm hệ quả từ các khái niệm nguyên nhân. Điều quan trọng hơn là các thầy cô không cần phải đào tạo lại vì chỉ thay đổi cách cấu trúc môn học, không sửa đổi nội dung môn học.

Chúng tôi cho rằng với sự phát triển rất nhanh của khoa học nói chung trong nửa thế kỷ qua, nhiều môn học khác cũng có chung thế mạnh như môn di truyền học. Và chúng cũng đòi hỏi phải có phương pháp luận mới trong đào tạo, cách tiếp cận, tương tự như môn di truyền học. Nếu tất cả hoặc phần lớn các môn học đều có thể tiến hành cải cách về chất như vậy thì khi ghép các môn đó vào “cái khung” chương trình tổng thể, như hiện nay hoặc sửa đổi đôi chút, sẽ tạo nên công cuộc cải cách giáo dục toàn diện và triệt để với tính khả thi cao như mong muốn. Tránh được rất nhiều các băn khoăn lo lắng từ cộng đồng.

Tài liệu tham khảo:

1. Bruce R. Korf, MD. PhD., 2004, *Basic genetics*.
2. Glick B.R. and Pastearnk J.J., 1998, *Molecular Biotechnology - Principles and Applications of Recombinant DNA* (2nd Edition), ASM Press, Washington D.C. USA, ISBN 1-55581-136-1, 683pp.
3. Lê Đình Lương, 1995, *Sổ tay di truyền học phổ thông*, NXB Giáo dục.
4. Lê Đình Lương, 2001, *Nguyên lý kỹ thuật di truyền*, NXB Khoa học Kỹ thuật.
5. Lê Đình Lương, Quyền Đình Thi, 2003, *Kỹ thuật di truyền và ứng dụng*, NXB Đại học Quốc gia Hà Nội.
6. Lê Đình Lương, Phan Cự Nhân, 2007 (tái bản lần 7), *Cơ sở di truyền học*, NXB Giáo dục.
7. Nicholl S.T., 1998, *An Introduction to Genetic Engineering*, Cambridge University Press, ISBN 0521436342, 168pp.
8. Tamarin R.H., 1999, *Principles of Genetic* (6th Edition), WCB McGraw-Hill, New York, USA, ISBN 0-697-35462-8, 686pp.
9. Weaver R.F., 1999, *Molecular Biology* (1st Edition), WCB McGraw-Hill, New York, USA, ISBN 0-697-35462-9, 788pp.
10. <https://vi.scribd.com/document/109724971/Background-of-Genetics>
11. http://phantichadn.vn/profiles/phantichadnvn/uploads/attach/1474425548_nguyenlyditruyenhochiendai.pdf
12. <http://learn.genetics.utah.edu/content/basics/>

Summary

EDUCATIONAL REFORM ON SUBJECT LEVEL

Practically, majority of people (more than 90%), who carry out the state educational reform are teachers. Considering the reform plan as it is now, it is difficult for the teachers imagine what and how they should do for the reform. This article aims at clarifying and resolving the problem on example of genetics, which is an important subject in biology and biotechnology.

Thanks to high speed of development during half a century, genetics requyres quyte different approach in teaching and learning the subject. Meanwhile we are still teaching, learning, and writing textbooks as if we were 50 years ago!

We suggest to rearrange the subject, basing on two principles: 1) Replace the *historical sequence* we have been using up-to-now (the sequence for presentation of content concepts in teaching, learning and textbooks is the sequence of time of discoveries) with *logical sequence* (the principle contents should be presented first, the other contents which originate from principle ones, should be place after); 2) Place *causing concepts* (the concepts cause other concepts, which are named *consequence concepts*) before *consequence concepts*.

This new methodology was successfully applied to a textbook for project of European Union (EU) [7].

The teaching content as well as textbook was decreased many times. The activity of pupils has been changed very positively as they have to study consequence concepts (about 80%) themselves according relevant causing concepts (20% left) without teacher's lesions. Further more, it is not need to reeducate teachers because the subject content was rearranged only, not modified, or incorporated.

Keywords: Educational reform, Genetics, Reform teaching and learning methods, Basic genetics.

Tác giả:

GS.TS. Lê Đình Lương

Chủ tịch Hội Di truyền học Việt Nam

445 Đội Cấn, Ba Đình, Hà Nội

Email: trungtame3@yahoo.com

ĐT: 0904545050

Phụ lục 3

SINH VẬT BIẾN ĐỔI GEN VÀ VAI TRÒ CỦA TRUYỀN THÔNG

Tham luận Hội thảo “Vai trò và tác động của truyền thông trong
tiến trình ứng dụng cây trồng biến đổi gen tại Việt Nam”,
Học viện Báo chí và Tuyên truyền (9-2014)

GS.TS. Lê Đình Lương

Chủ tịch Hội Di truyền học Việt Nam

Sinh vật biến đổi gen (BĐG) là gì?

Một sinh vật bất kỳ có một hoặc một vài gen được biến đổi bằng công nghệ ADN hiện đại thì đó là *sinh vật biến đổi gen*. Theo mục đích của nhà nghiên cứu, thường những gen biến đổi đó mang chức năng có lợi cho con người như kháng sâu, kháng thuốc diệt cỏ, chịu hạn, chịu mặn... Có thể là những gen tổng hợp các chất hữu ích cho con người như vitamin, protein, insulin v.v...

Nguyên lý của công nghệ không phức tạp. Nó dùng những “cái kéo” chuyên dụng để cắt sợi ADN mạch dài tại những điểm mong muốn để tạo thành những đoạn có chiều dài và vị trí mà nhà nghiên cứu đã định trước. Sau đó dùng một chất “keo dán” đặc biệt để gắn đoạn ADN này vào bộ gen chung của một sinh vật, tạo ra sinh vật BĐG. Bản thân các gen, các sợi ADN, “cái kéo” và “keo dán” nói trên đều bắt nguồn từ sinh vật hoặc tế bào sống tự nhiên. Như vậy, bản chất của vật liệu và công nghệ là *tự nhiên*. Nếu so sánh với các giống cây trồng được tạo ra trong thời kỳ “cách mạng xanh” những năm 60 của thế kỷ trước, thời kỳ mà các giống này đã biến các nước như Ấn Độ mà nạn đói hằng năm làm hàng vạn người chết thành những nước xuất khẩu lương thực, thì những giống cây trồng đó đã được tạo ra bằng cách thay đổi đồng thời một lúc

hàng nghìn gen và gần như vô định hướng, không kiểm soát được. Xác suất may rủi là rất cao. Thời đó có 2 cách chính để tạo giống là: 1) Lai tạo theo các sơ đồ dựa trên các quy luật cơ bản của di truyền học kinh điển. Như vậy, tạo ra những cây mới có hàng nghìn gen thay đổi cùng một lúc và 2) Dùng các tác nhân đột biến hóa học và vật lý tác động hàng loạt và đồng thời lên hàng nghìn, hàng vạn tế bào và gen. Những tác động đó, tất nhiên, đưa lại những tác hại không thể kiểm soát được. Thế nhưng, khi đó và cho đến tận bây giờ, sau hơn nửa thế kỷ, không ai có ý kiến gì về những “rủi ro tiềm ẩn có thể có” của các giống cây trồng, vật nuôi và vi sinh vật này.

Như vậy, ngày nay, với những thành tựu rực rỡ của di truyền học hiện đại, con người đã có trong tay một công cụ hết sức hữu hiệu và chính xác để có thể chủ động tạo ra các giống mới theo yêu cầu của thực tiễn sản xuất tại từng địa phương cụ thể. Vì vậy, có thể kiểm soát được từng gen cần đưa vào sinh vật mới để tạo giống.

Những ưu việt của công nghệ ADN hiện đại (công nghệ tạo ra sinh vật BDG)

1. Công nghệ mới giúp các nước nghèo thực hiện được những điều không thể làm được bằng những kỹ thuật chọn giống cây trồng truyền thống như đã trình bày ở trên.

2. Công nghệ mới chính xác hơn rất nhiều và công việc canh tác trở nên nhẹ nhàng, hiệu quả hơn.

3. Việc áp dụng công nghệ mới sẽ làm tăng năng suất nông nghiệp từ hai đến ba lần.

4. Đó là chưa kể công nghệ sinh học hiện đại còn có thể nâng cấp mạnh mẽ hệ thống chăm sóc y tế và công nghiệp dược phẩm.



CÂY TRỒNG BIẾN ĐỔI GEN Lúa vàng (Golden Rice):
Giống lúa bình thường (gạo trắng) nhận được gen β -carotene, tiền chất của vitamin A (gạo vàng).

Năm 2012, các giống BĐG đã được trồng ở 29 nước; 21 nước đang phát triển và 8 nước phát triển. 2012 là năm đầu tiên các nước đang phát triển trồng nhiều BĐG hơn (52%) so với tổng thu hoạch BĐG. 17,3 triệu nông dân đã trồng các giống BĐG; khoảng 90% trong số họ là những nông dân nghèo ở các nước đang phát triển.

Công nghệ BĐG ngày càng được chấp nhận rộng rãi. Từ năm 1996 đến 2011, tổng diện tích trồng BĐG đã tăng 94 lần, từ 17.000 km² lên 1.600.000 km². Năm 2010, 10% đất trồng trọt của thế giới được trồng cây BĐG. Năm 2011, 11 giống chuyển gen khác nhau đã được thương mại hóa trên 160 triệu ha tại 29 nước.

Có một sự nhất trí rộng rãi trên cơ sở khoa học rằng thực phẩm bắt nguồn từ BĐG có tính an toàn đối với sức khỏe con người như các thực phẩm truyền thống.^{[1][2][3][4][5]} Ngoài ra, các giống biến đổi gen còn đưa lại nhiều lợi ích cho môi trường.^[6]

Các rủi ro “tiềm ẩn có thể có” của sinh vật biến đổi gen

Xét cho cùng, lý do quan trọng nhất, nếu không nói là duy nhất, khiến nhiều người phản đối sử dụng sản phẩm BĐG là do mối “nguy hiểm (tiềm ẩn) có thể có của BĐG”. Sau đây là những “mối nguy hiểm” này và vì sao người ta phản đối sử dụng BĐG. Mặc dù chúng có những lợi ích “trông thấy” chắc chắn.

1) *Sinh vật BĐG có thể có các gen kháng thuốc kháng sinh* như tetracyclin, ampicilin, streptomycin... Đó là các gen được đưa vào sinh vật trong quá trình tạo ra giống BĐG, dùng để đánh dấu những tế bào đã tiếp nhận những gen mới đưa vào, phân biệt với các tế bào chưa tiếp nhận các gen này. Người ta tạo ra một đoạn ADN có chứa cả gen đích và gen đánh dấu kháng kháng sinh. Sau đó nuôi tế bào trên môi trường có chứa kháng sinh tương ứng. Những tế bào đã nhận đoạn ADN nói trên sẽ phát triển trên môi trường này, các tế bào còn lại không mọc được. Nhờ vậy, có thể dễ dàng chọn lựa được những tế bào có gen mong muốn; nuôi trên môi trường thích hợp sẽ tạo ra các cây BĐG trưởng thành. Đây là công nghệ tạo giống BĐG dễ dàng nhất và rất phổ biến. Vì có lo ngại về việc gen kháng kháng sinh có thể truyền sang các vi khuẩn gây bệnh trong quá trình nghiên cứu và sử dụng sản phẩm BĐG

nên hiện nay các nhà khoa học đã tìm đến các phương pháp chọn lọc sinh vật BĐG khác nữa. Chẳng hạn, thay gen kháng kháng sinh bằng gen phát sáng huỳnh quang lấy từ con đom đóm hay bằng những gen chịu nhiệt, chịu mặn... Tuy nhiên, ngay cả khi sử dụng gen kháng kháng sinh thì mỗi nguy hiểm cũng gần như bằng không, vì 2 lý do: 1) Về mặt kỹ thuật, gen kháng kháng sinh không dễ được truyền sang sinh vật khác. Xác suất đó rất thấp (-10^9 trong những điều kiện thuận lợi mà con người chủ động tạo ra) và vì vậy trên thực tế có thể coi bằng “0”; 2) Các nhà khoa học tiến tới chỉ dùng ở đây những gen kháng các loại kháng sinh không còn sử dụng trong chữa bệnh nữa.

2) *Sản phẩm BĐG có thể gây dị ứng.* Thật ra dị ứng có từ khi chưa có sinh vật BĐG. Cách đây gần 60 năm, khi mà loài người chưa biết BĐG là gì, chính tác giả của bài này đã bị dị ứng khá nặng, nặng đến mức “nhớ đời”, do một lần ăn canh cua để nguội tại Hà Nội. Ngày nay, khoa học đã tìm ra 8 gen gây dị ứng và vì vậy, hoàn toàn có thể loại bỏ hoặc hạn chế tác hại của chúng ở các sinh vật nói chung, trong đó có sinh vật BĐG.

3) *Sản phẩm BĐG có thể mang độc tố thực vật.* Nhiều thực vật, khi chưa trở thành BĐG đã có thể mang độc tố, như cây lá ngón, cây Hồng Trâu mà gần đây làm 3 em nhỏ chết ở Cao Bằng do ăn nhầm. Tất nhiên, khi tạo sinh vật BĐG nhà khoa học phải tránh lấy những cây đó làm cây chủ. Còn trong quá trình tạo ra sinh vật BĐG, bằng cách nào đó mà cây chủ lại có thêm độc tố thì người ta vẫn có thể kiểm tra xem giống BĐG đó có mang độc tố hay không trước khi đưa vào sử dụng. Trên thực tế, một hệ thống kiểm tra an toàn sinh học như thế đang tồn tại và hoạt động hiệu quả ở nhiều nước, và có thể cả ở nước ta, chỉ cần chúng ta thay đổi tư duy cho phù hợp: coi sinh vật BĐG như các sản phẩm bình thường như nhiều nước đã làm.

Cho đến nay, 610 công trình đã được công bố chứng minh cho tính vô hại của giống BĐG, trong khi không có công trình đủ tiêu chuẩn khoa học nào chứng minh cho điều ngược lại. Trong số 610 công trình đó, đặc biệt đáng chú ý là 2 chương trình quốc tế: 1) Mười năm (2001-2010) nghiên cứu sản phẩm BĐG của châu Âu do EU tài trợ, tổng kết

hơn 130 dự án nghiên cứu trong giai đoạn 25 năm của hơn 500 nhóm nghiên cứu độc lập, cùng đi đến kết luận: sản phẩm BĐG không nguy hiểm hơn các sản phẩm chọn giống cây trồng truyền thống;^[2] và 2) Dự án của FAO, 2004, nghiên cứu công nghệ sinh học nông nghiệp với tiêu đề *Đáp ứng nhu cầu của người nghèo* đã kết luận: “Các giống cây trồng chuyển gen hiện có và các thực phẩm bắt nguồn từ chúng được đánh giá là đủ độ an toàn để có thể ăn và các phương pháp dùng để kiểm tra độ an toàn của chúng là hoàn toàn phù hợp. Các kết luận này thể hiện sự nhất trí với những bằng chứng khoa học được kiểm chứng bởi ICSU (2003) và chúng hoàn toàn khớp với quan điểm của Tổ chức y tế quốc tế (WHO, 2002).^[5]

Hệ thống kiểm tra an toàn sinh học cho sản phẩm BĐG

Văn bản quốc tế quan trọng nhất hiện nay về an toàn sinh học đối với sinh vật biến đổi gen là *Nghị định thư Cartagena về an toàn sinh học*, được ký ngày 15 tháng 5 năm 2000 tại Montreal, Canada, có hiệu lực từ 11 tháng 9 năm 2003. 167 nước đã tham gia, trong đó có Việt Nam. Đây là hiệp định quốc tế về sự an toàn của việc *nghiên cứu, vận chuyển và sử dụng sinh vật BĐG*.

Liên hợp quốc mất 5 năm với 6 hội nghị mới ra được Nghị định thư Cartagena*, vì lập trường các nước rất khác nhau. Các nước *xuất khẩu và nhập khẩu* nhiều sản phẩm BĐG như Mỹ, Canada, Australia, Argentina, Chile và Uruguay muốn có một nghị định thư với những điều khoản tạo điều kiện dễ dàng cho sử dụng và xuất nhập khẩu sản phẩm BĐG. Lập trường của các nước đang phát triển và Châu Âu muốn có một nghị định thư chặt chẽ đảm bảo an toàn tuyệt đối. Lập trường cực đoan nhất là của các tổ chức như “Hoà bình xanh” (Green Peace), “Mạng lưới thế giới thứ 3” (Third World Network), “Mạng lưới Đạo đức di truyền Australia” (Australian GeneEthics Network) v.v... thì đòi cấm tất cả! Cuối cùng, nội dung Nghị định thư đã thông qua, được coi là một thắng lợi của các nước đang phát triển. Nghị định thư gồm 40 điều và 3 phụ lục. Ở đây chỉ xin tóm tắt như sau.

Nghị định thư yêu cầu phải làm gì?

1. Hỗ trợ các quốc gia đang phát triển xây dựng năng lực quản lý CNSH hiện đại;
2. Áp dụng thủ tục thỏa thuận thông báo trước (Advance Informed Agreement procedure - AIA)
3. Xây dựng Trung tâm trung gian thông tin an toàn sinh học (Biosafety Clearing House)

Nghị định thư không yêu cầu làm gì?

1. Nghị định thư không giải quyết các vấn đề an toàn dược phẩm. Vấn đề này được các chuyên gia đề cập đến trong các diễn đàn quốc tế khác.
2. Nghị định thư không yêu cầu dán nhãn BĐG sản phẩm tiêu dùng. Đây là một vấn đề hết sức “nóng” ở nước ta. Đơn giản là dán nhãn để “trao quyền” lựa chọn BĐG cho người tiêu dùng, nghĩa là người tiêu dùng buộc phải trở thành thông thái. Trong khi, ở ta, các nhà quản lý, nhà khoa học được đào tạo bài bản, có trong tay mọi phương tiện lại chưa đủ thông thái để quyết định giúp người tiêu dùng mà lẽ ra trách nhiệm này phải thuộc về chúng ta!
3. Nghị định thư không yêu cầu việc vận chuyển phần lớn hàng hóa phải tuân thủ thủ tục Thông báo trước AIA.

Truyền thông về đề tài biến đổi gen

1. Nói chung và trong bất cứ hoàn cảnh nào, kể cả hoàn cảnh nước ta hiện nay, truyền thông luôn là một *quyền lực lớn*. Trong những năm qua truyền thông nước ta đã trưởng thành nhanh chóng cả về lượng và chất và đã góp phần rất hiệu quả cho việc nâng cao dân trí và giải quyết nhiều vấn đề xã hội. Trong vấn đề ứng dụng sinh vật biến đổi gen vào Việt Nam nói riêng, truyền thông cũng đóng vai trò then chốt. Tuy nhiên, chân thành mà nói, sở dĩ cho đến nay sản phẩm BĐG chưa phát triển ở Việt Nam, truyền thông là một nhân tố trở ngại quan trọng, vì đã dẫn dắt độc giả và khán giả đến một nỗi khiếp sợ sản phẩm BĐG vô căn cứ và không lối thoát.

2. Trong nhiều năm qua, cứ mỗi lần đài báo đưa một thành tựu về công nghệ BDG thì ở cuối bài lại có một đoạn tựa như: *“Tuy nhiên, việc sử dụng các sinh vật biến đổi gen hiện đang còn tranh cãi vì những rủi ro tiềm ẩn có thể có của chúng đối với sức khỏe con người và môi trường”* v.v... Khi được hỏi vì sao cứ phải làm như vậy thì phóng viên thường trả lời *“chúng tôi phải đưa những thông tin trái chiều”*.

3. Trong khi đó các phóng sự TV và báo giấy về “mặt trái” của BDG thì khá dài và khá nhiều. Nhưng lại không thấy *“những thông tin trái chiều”*.

4. Điều đặc biệt đáng quan tâm là Nhà nước ta đã thấy rõ vai trò của công nghệ sinh học nói chung và sinh vật BDG từ rất sớm. Từ những năm cuối của thế kỷ trước Nhà nước đã xác định công nghệ sinh học là 1 trong 4 công nghệ ưu tiên phát triển. Sau đó ưu tiên này đã trở thành Luật công nghệ cao. Thế mà đến nay, khoảng 20 năm đã qua, chúng ta thậm chí vẫn chưa có được khung pháp lý thích hợp để ứng dụng sản phẩm BDG. Vai trò của truyền thông ở đây rõ ràng là âm tính. Truyền thông tác động mạnh mẽ không chỉ vào công chúng mà cả vào các nhà quản lý, những người hoạch định chính sách. Tác động đúng thì hết sức tốt, nhưng ngược lại thì có thể rất tai hại.

Việc ứng dụng sinh vật BDG vào Việt Nam tại thời điểm này, mặc dù đã mất 20 năm chuẩn bị, như chúng ta thấy, còn rất xa vời và gặp nhiều khó khăn. Do đó, vai trò của truyền thông vẫn hết sức quan trọng. Chúng tôi không nghĩ ở bất cứ đâu và với bất kỳ vấn đề gì, các phóng viên cũng cần theo phương châm *“cần đưa ý kiến đa chiều”*, *“cần sự đồng thuận”* v.v...

Theo chúng tôi việc cần làm là khẳng định được bản chất của vấn đề, phân biệt được cái đúng, cái sai. Cái đúng cần được ủng hộ, khuyến khích, cái sai cần được vạch rõ và khắc phục. Hết sức tránh nhầm lẫn ĐÚNG - SAI, dẫn đến sự bối rối cho cộng đồng trong nhận thức bản chất của vấn đề. Sinh vật BDG, rất tiếc, đã bị truyền thông đặt vào khung cảnh bùng nổ khủng khiếp kéo dài nhiều năm như vậy. Trong một cuộc hội thảo gần đây ở Hà Nội, thậm chí có một nữ phóng viên trẻ hoảng hốt thốt lên: *“Sinh vật BDG vẫn chưa bị cấm à?”*.

5. Khó khăn lớn nhất hiện nay của truyền thông là: 1) Cách tiếp cận vấn đề chưa ổn, và 2) Các phóng viên hiện nay thường rất bận rộn, không có thời gian tìm hiểu kỹ bản chất vấn đề, đặc biệt là sản phẩm BĐG. Để tự mình có thể hình thành một lập trường đúng, trước khi viết và công bố bài ra công luận.

6. Hiện nay xu thế truyền thông trên thế giới về BĐG đã đổi chiều, thuận lợi hơn nhiều cho việc ứng dụng sản phẩm BĐG vào thực tiễn sản xuất (xem phần kết ở dưới). Còn ở nước ta xu thế này tùy thuộc vào sự nỗ lực tự thân và sự đồng hành hiệu quả đến đâu giữa truyền thông và khoa học.

Thay lời kết:

1. Câu chuyện về Mark Lynas

Đây là một câu chuyện dài. Chỉ xin tóm tắt như sau. Mark Lynas sinh năm 1973, là nhà văn, nhà báo, nhà hoạt động tích cực về bảo vệ môi trường. Ông tốt nghiệp Khoa Lịch sử và Chính trị, Đại học Edinburgh. Hiện ông sống ở Oxford, nước Anh ông là tác giả của nhiều cuốn sách nổi tiếng, trong đó cuốn *Six Degrees: Our Future on a Hotter Planet* (2007), đã đoạt giải thưởng danh giá của Hội hoàng gia Anh năm 2008 cho loại sách viết về đề tài khoa học. Điều đặc biệt ấn tượng đối với cả châu Âu và thế giới là ông đã từng là người tổ chức quyết liệt phong trào chống thực phẩm biến đổi gen ở châu Âu vào những năm giữa thập kỷ 90 thế kỷ trước. Thậm chí có cả một thuyết âm mưu chống sinh vật BĐG được coi như nền tảng lý luận cho Phong trào. Thế mà ngày nay ông lại trở thành một ủng hộ viên nồng nhiệt cho sinh vật BĐG nói riêng và công nghệ ADN nói chung.



Trong một bài bình luận tháng 7/2011 ông viết “Hoạt động chống sinh vật BĐG của bản thân tôi đã nguội dần ngay sau khi tôi đọc các tài liệu khoa học. Chắc chắn rằng sức mạnh soi sáng của khoa học là liều

thuộc giải độc tốt nhất cho tính cuồng tín phản khoa học chống lại các cây trồng BĐG, cũng như chống lại bất kỳ thành tựu khoa học nào khác.”

Tháng giêng năm 2013 giảng bài cho hội nghị nông nghiệp Oxford, khi đề cập đến việc ông chuyển biến từ một người tổ chức phong trào phản đối thực phẩm BĐG ở châu Âu thành một ủng hộ viên cho công nghệ này, ông nói: “... năm 2008, tôi còn vương vào một bài viết lê thê cho tờ Guardian nhằm tấn công khoa học BĐG, mặc dù lúc đó tôi chưa hề thực hiện một nghiên cứu khoa học nào về đề tài này và sự hiểu biết của tôi rất hạn chế. Tôi chưa bao giờ đọc một bài tổng quan nghiêm túc về công nghệ sinh học hay về khoa học thực vật...”. Ông đã xin lỗi về việc đã bỏ nhiều đêm tham gia phá hoại các cuộc thử nghiệm đồng ruộng của cây trồng BĐG và tuyên bố rằng ông đã hoàn toàn sai lầm khi phản đối BĐG.^{[16][17]}

Ngày 29 tháng 4 năm 2013 tại đại học tổng hợp Cornell, Mark Lynas nói: “Tôi cho rằng cuộc tranh luận về BĐG là thất bại lớn nhất của sự giao tiếp khoa học trong suốt nửa thế kỷ qua. Hàng triệu, cũng có thể là hàng tỷ con người đã trở nên tin tưởng một cách chắc chắn vào thuyết âm mưu chống BĐG, một học thuyết đã tạo ra nỗi hoảng sợ và sự hiểu nhầm về cả một hệ thống công nghệ lớn chưa từng thấy trên quy mô toàn cầu”.

“Giờ đây tôi tin rằng nhiều người đã chết một cách vô ích vì những sai lầm mà chúng tôi đã phạm phải khi gây nên nỗi khiếp sợ đối với sản phẩm BĐG (ý nói những người chết đói vì thiếu ăn do canh tác lạc hậu, trong khi thế giới đã có sản phẩm BĐG). Vì thế, chỉ nói xin lỗi rồi bỏ qua là chưa đủ. Một sự đền bù nào đó cần được thực hiện.” ông nói.

2. *Một ước muốn*: Giả như các nhà báo ở ta cũng làm được như Mark Lynas thì chắc chắn việc ứng dụng sinh vật BĐG ở Việt Nam sẽ rất nhanh chóng và hiệu quả, đáng góp phần quan trọng vào công cuộc hiện đại hóa nền nông nghiệp nước nhà và nâng cao vượt bậc đời sống của người nông dân đang rất khó khăn và chiếm tới hơn 70% dân số của cả nước.

**Tác giả bài viết này là đại diện của Việt Nam ở các hội nghị nói trên.*

Tài liệu tham khảo

1. American Association for the Advancement of Science (AAAS), Board of Directors (2012). *Legally Mandating GM Food Labels Could Mislead and Falsely Alarm Consumers*.
2. *A decade of EU-funded GMO research (2001-2010) (PDF)*. Directorate-General for Research and Innovation. Biotechnologies, Agriculture, Food. European Union. 2010. doi:10.2777/97784. ISBN 978-92-79-16344-9.
3. Ronald, Pamela (2011). “Plant Genetics, Sustainable Agriculture and Global Food Security”. *Genetics***188** (1): 11–20. doi:10.1534/genetics.111.128553.
4. American Medical Association (2012). *Report 2 of the Council on Science and Public Health: Labeling of Bioengineered Foods*.
5. FAO, 2004. *State of Food and Agriculture 2003–2004. Agricultural Biotechnology: Meeting the Needs of the Poor*.
6. Andrew Pollack for the New York Times. April 13, 2010 *Study Says Overuse Threatens Gains From Modified Crops*.
7. Lederberg J, Tatum EL (1946). „Gene recombination in *E. coli*“. *Nature***158** (4016): 558. Bibcode:1946Natur.158..558L. doi:10.1038/158558a0.
8. Bock, R. (2010). “The give-and-take of DNA: horizontal gene transfer in plants”. *Trends in Plant Science***15** (1): 11–22. doi:10.1016/j.tplants.2009.10.001. PMID 19910236. edit.
9. Morgante, M.; Brunner, S.; Pea, G.; Fengler, K.; Zuccolo, A.; Rafalski, A. (2005). “Gene duplication and exon shuffling by helitron-like transposons generate intraspecies diversity in maize”. *Nature Genetics***37** (9): 997–1002. doi:10.1038/ng1615. PMID 16056225. edit.
10. Monroe D. (2006). “Jumping Genes Cross Plant Species Boundaries”. *PLoS Biology***4** (1): e35. doi:10.1371/journal.pbio.0040035. edit.

11. Feschotte, C.; Osterlund, M. T.; Peeler, R.; Wessler, S. R. (2005). "DNA-binding specificity of rice mariner-like transposases and interactions with Stowaway MITEs". *Nucleic Acids Research***33** (7): 2153. doi:10.1093/nar/gki509. PMC 1079968. PMID 15831788. edit.
12. Cordaux, R.; Udit, S.; Batzer, M.; Feschotte, C. (2006). "Birth of a chimeric primate gene by capture of the transposase gene from a mobile element". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America***103** (21): 8101–8106. Bibcode: 2006PNAS..103.8101C. doi:10.1073/pnas.0601161103. PMC 1472436. PMID 16672366. edit.
13. Long, M.; Betrán, E.; Thornton, K.; Wang, W. (2003). "The origin of new genes: glimpses from the young and old". *Nature reviews. Genetics***4** (11): 865–875. doi:10.1038/nrg1204. PMID 14634634. edit.
14. Chen, Z. (2010). "Molecular mechanisms of polyploidy and hybrid vigor". *Trends in Plant Science***15** (2): 57–71. doi:10.1016/j.tplants.2009.12.003. PMC 2821985. PMID 20080432. edit.
15. Hoisington D, Khairallah M, Reeves T, Ribaut JM, Skovmand B, Taba S, Warburton M (1999). "Plant genetic resources: What can they contribute toward increased crop productivity?". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America***96** (11): 5937–43. Bibcode:1999PNAS...96.5937H. doi:10.1073/pnas.96. 11.5937. ISSN 0027-8424. PMC 34209. PMID 10339521.
16. Predieri, S. (2001). *Plant Cell, Tissue and Organ Culture***64** (2/3): 185–210. doi:10.1023/A:1010623203554. edit.
17. Duncan, R. (1996). *Tissue Culture-Induced Variation and Crop Improvement***58**. pp. 201–200. doi:10.1016/S0065-2113(08)60256-4. edit.

NHÀ XUẤT BẢN
ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI

16 Hàng Chuối - Hai Bà Trưng - Hà Nội

Giám đốc - Tổng Biên tập: (024) 39715011
Hành chính: (024)39714899; Fax: (024) 39724736
Kế hoạch và hợp tác xuất bản: (024) 39728806
Biên tập: (024) 39714896

Chịu trách nhiệm xuất bản: Giám đốc - Tổng biên tập: TS. PHẠM THỊ TRÂM

Biên tập: TRỊNH THỊ THU HÀ

Chế bản: PHẠM HIỂN - NGUYỄN XUÂN HÙNG

Trình bày bìa: NGUYỄN NGỌC ANH

Họa sĩ thiết kế hình ảnh: LÊ MINH NGUYỆT

DI TRUYỀN HỌC
NHỮNG VẤN ĐỀ NGUYÊN LÝ VÀ THỰC TIỄN

Mã số: 1K-19 ĐH2019

In 200 bản, khổ 17 x 24 cm tại Công ty TNHH In Thanh Bình

Địa chỉ: Số 432, đường K2, Cầu Diễn, Nam Từ Liêm, Hà Nội

Số xác nhận ĐKXB: 3359 - 2019/CXBIPH/02 - 258/ĐHQGHN, ngày 26/8/2019

Quyết định xuất bản số: 19 KH-TN/QĐ - NXB ĐHQGHN, ngày 08/10/2019

In xong và nộp lưu chiểu năm 2019.