VJS

Science For A Better World

Vietnam Journal of Science

VOL.1, ISS. 1, 2014

Sections 1:
News

Vietnam silicon valley project
An interference of information and communication technology and entrepreneurship

Source: http://www.siliconvalley.com.vn/

Launching on June 4, 2013, Vietnam Silicon Valley (VSV) project powered by Ministry of Science and Technology (MOST) is considered as a commitment by the Vietnamese Government to build a new dynamic and advanced ecosystem for Startups in Vietnam. MOST Minister Nguyen Quan said that science & technology entrepreneurship and start-up businesses are still a relatively new idea for many managers and investors in Vietnam. Moreover, the lack of funding and business experience is still a big challenge for Startups to shape and develop in Vietnam. VSV is expected to be a breakthrough in, not only connecting business with technology owners, but also counseling and sharing experiences. The project seeks to create an ecosystem of innovations and technology commercialization in Vietnam by combining our Vietnamese entrepreneurial spirit and innovative nature with the most successful model of high-tech economic centers in the United State.

The whole process of VSV project consists of 4 steps: application, pre-seed capacity building program, startup accelerator, and the four-month boot camp. Firstly, startups have to apply to this project via online VSV accelerator with a 70-80 questions form. Qualified applicants will be selected for the second step that is a 5-week Pre-seed Capacity Building Program. In this step, startups will be trained in customer development methodology which is building business models as well as communicating their ideas with investors. After that, VSV will provide a 4-month intensive startup accelerator. Finally, about ten or more companies will be carefully chosen and mentored in a four-month boot camp by Vietnam Silicon Valley experts.

In 2014, the program is focused on entrepreneurs seeking to change the Internet, online gaming, mobile applications, ecommerce, e-learning platforms technology applied business and digital media sectors. VSV will invest at least 10,000 USD in each company, provide legal and business consulting, office space, 4 months of intensive top-notch mentorship, incredible perks, and the chance to pitch to angel investors and local and global venture capitalists at the end of the program. In return, they take equity in your business. A demo day will be organized at the end of the business accelerator program. The demo day will be attended by investors and venture funds looking for deals. This is the chance for startups to showcase their prototypes through a 15 minutes demo & pitch.

In order to become a high-income country, Vietnam has to implement technology commercialization. Therefore, VSV is an appropriate model for startups to attract venture capital for the technology sector by presenting their ideas or semi-finished products.

Khue Nguyen (Summarized from siliconvalley.com.vn, vista.vn.

Vietnam - Korea institiute of science and technology: A new dynamic and advanced institute for research & development

As a previous agreement between the Government of Vietnam and the Government of South Korea, the Ministry of Science and Technology of Vietnam (MOST) and Korea Institute of Science and Technology (KIST) organized the third workshop on establishing Vietnam – Korea Institute of Science and Technology (V-KIST) on Mar. 20, 2014. Since the end of 2012, there has been step-by-step planning of the V-KIST project. The comprehensive plan has been completed by MOST and KIST.V-KIST would be the place for Vietnam and South Korea to conduct more cooperation in the field of science and technology. Two main areas of focus in the V-KIST are mechatronics technology and biotechnology in medicine andagriculture.

Korea Institute of Science and Technology (KIST) (Source: http://eng.kist.re.kr)

V-KIST will occupy approximately 200,000 square meters of continuous space in the Hoa Lac Hi-Tech Park with a total budget of 70 million USD, in which South Korea will contribute 35 million USD for infrastructure construction, equipment, consultancy, and training. The whole process of building V-KIST will consist of 3 stages. Stage 1 will be divided into two steps: firstly, establishing the infrastructure and basic research facility (2014-2017); secondly, building additional facilities serving for industries (2016-2020). V-KIST will be continued to expand and develop in stage 2 (2017-2020) before finishing in stage 3 (2034).

Vietnam – Korea Institute of Science and Technology (V-KIST)
(Source: http://www.vista.vn)

According to South Korean experts, V-KIST will offer lavish remuneration and deserved respect for Vietnamese scientists, especially oversea experts having proficient experiences at outstanding institutes or universities in developed countries. As the manner of KIST, scientists working at this institute would have wage level 3 times higher than a normal professor working at National University. Besides, South Korea also will promote a reputable Korean scientist as a co-president for administrating operation of V-KIST.

Khue Nguyen (Summarized from tiasang.com.vn, vista.vn.

Important points of the science and technology act of 2013

The Science and Technology act of 2013 was amended by the National Assembly on 18th June 2013 and went in effect from 1st January 2014 is expected to create several positive innovations for Science and Technology in Vietnam. These are five breakthrough points of the Science and Technology act of 2013.

Source: Vietnam News Agency

1. **Method of investment in Science and Technology**

Besides national funding for R&D, enterprises in general also have to spend a part of pre-tax profits to invest for R&D activities through the establishment of the Science and Technology Development Funds of Businesses (Section 55, 56).

2. **Budget Management and Use for Scientific Research**

(Section 59, 60, 61) The model of the National Foundation for Science and Technology Development (NAFOSTED) allows managers and scientists to manage and use funds in a lump sum to the final product, skipping time-consuming administration processes. With this model of fund, managers can also use the budget to buy scientific or technological products from researchers. This breakthrough provision helps to not only enhance the responsibility of the scientists but also remedy many loopholes of budget management for scientific research activities.

3. **Science and Technology Organization**

In order to knock down any barriers that prevent the practical application of science to commerce and industry, the Ministry of Science and Technology makes it easier to turn new ideas submitted by agencies, organizations or individuals into new research projects. Financial incentives influence researchers to focus more on the applicability of their research.

4. **Function of the Commander of Science and Technology**

Science and Technology Act of 2013 regulates clear authorities and responsibilities of Ministry of Science and Technology in establishing the 5-year plan, proposing funds, managing and controlling effectively national budget for Science and Technology. Other ministries only play an advisory role and coordinate in issues related to their branches.

5. **Policies and Incentives for Scientists**

The revised act specifies a series of preferential policies about salary and subsidies for leading scientists (Section23). Another remarkable point is that talented and qualified young scientists may be appointed to high positions in science and technology organizations. The amended act also specifies many treatment regimens for overseas Vietnamese scientists and international experts participating in research projects in Vietnam (Section24).

Despite its many shortcomings, Science and Technology Act of 2013 is expected to contribute significantly to strengthening the legal framework in management of science and technology as well as shortening the gap between research and practice in Vietnam.

Thu Hien (Summarized from Tia Sang.

Sections 2:
Tech & App

Khái quát tình hình nghiên cứu và ứng dụng công nghệ sinh học tại Việt Nam

Lê Thị Thu Hiền*

*Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam
Số 18 Hoàng Quốc Việt, Nghĩa Đô, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Biên tập bởi Hương Hà, Stanford University, Stanford, California, USA

Độc giả có thắc mắc về bài báo xin liên hệ email: hienlethu@igr.ac.vn, Tel: 844-3791-8014.

Tóm tắt: "Công nghệ sinh học là một lĩnh vực công nghệ cao dựa trên nền tảng khoa học về sự sống, kết hợp với quy trình và thiết bị kỹ thuật nhằm tạo ra các công nghệ khai thác các hoạt động sống của vi sinh vật, tế bào thực vật và động vật để sản xuất ở quy mô công nghiệp các sản phẩm sinh học có chất lượng cao, phục vụ phát triển kinh tế - xã hội và bảo vệ môi trường" (1). Trên thế giới, công nghệ sinh học truyền thống và hiện đại đã có những bước nghiên cứu, phát triển vượt bậc và được ứng dụng rộng rãi trong nhiều lĩnh vực. Ở Việt Nam, các chính sách, đề án, chương trình về công nghệ sinh học trong nông - lâm nghiệp, thủy sản, y tế, công nghiệp và môi trường đã và đang được xây dựng và triển khai thực hiện. Bên cạnh đó, cơ sở hạ tầng phục vụ nghiên cứu và đào tạo nguồn nhân lực về công nghệ sinh học cũng được ưu tiên đầu tư. Trình độ nghiên cứu và ứng dụng công nghệ sinh học với các công nghệ nền được đẩy mạnh. Công nghệ sinh học đã góp phần tạo ra nhiều sản phẩm có giá trị. Trong giai đoạn tới, việc gắn kết chặt chẽ giữa nghiên cứu và triển khai công nghệ sinh học với đầu tư về cơ sở vật chất và đào tạo nguồn nhân lực; tăng cường ứng dụng rộng rãi các nghiên cứu về công nghệ sinh học vào các lĩnh vực của đời sống xã hội; xây dựng và phát triển ngành công nghiệp sinh học sẽ nâng cao mức đóng góp của ngành khoa học này vào sự phát triển kinh tế, xã hội của đất nước.

Abstract: Biotechnology is a high technological field which is based on the combination of life sciences, technical equipments and technical processes. The aim of biotechnology is to establish technologies that can exploit biological activities of microorganisms, plant cells and animal cells. These technologies are applied to produce, at industrial scale, high quality biological products which play an important role in the socio-economic development and the environmental protection. Traditional and modern biotechnologies have been developed and practiced worldwide. In Vietnam, numerous strategies, policies and biotechnological programs in agriculture, forestry, aquaculture, medical technology, industry, and environmental protection are being promulgated and established at the national and regional levels. Building the infrastructure and training human resources for biotechnology are also investment priorities. Research and development standards for biotechnology in basic technology areas are being strengthened. Biotechnology has started to actively contribute to the socio-economic development of Vietnam. Several initiatives are needed to strengthen and increase the contributions of this emerging technology to our socio-economic development. Those initiatives include establishing the infrastructure and the human resources for biotechnology; widely and effectively applying biotechnology in daily life; and establishing and developing the bio-industry.

Công nghệ sinh học | Nghiên cứu và ứng dụng | Việt Nam.

Các cụm từ viết tắt: DNA, deoxyribonucleic acid; GMCs, Genetically Modified Crops

Tổng quan về công nghệ sinh học

Công nghệ sinh học là thuật ngữ được kết hợp bởi 2 từ: sinh học (bio) có nghĩa là sự sống, công nghệ (technology) là kỹ thuật sử dụng để tạo ra những quy trình mới hoặc sản phẩm mới. Như vậy, công nghệ sinh học có thể được hiểu theo nghĩa rộng là sử dụng các kỹ thuật để khai thác những tế bào sống và các phân tử sinh học (như DNA và protein) vào nhiều mặt của đời sống xã hội góp phần cải thiện chất lượng cuộc sống. Khác với tên gọi, công nghệ sinh học phải là một công nghệ đơn lẻ mà là một tập hợp các công nghệ. Ở Việt Nam, các văn bản liên quan đã chỉ rõ: "Công nghệ sinh học là một lĩnh vực công nghệ cao dựa trên nền tảng khoa học về sự sống, kết hợp với quy trình và thiết bị kỹ thuật nhằm tạo ra các công nghệ khai thác các hoạt động sống của vi sinh vật, tế bào thực vật và động vật để sản xuất ở quy mô công nghiệp các sản phẩm sinh học có chất lượng cao, phục vụ phát triển kinh tế - xã hội và bảo vệ môi trường" (1, 2).

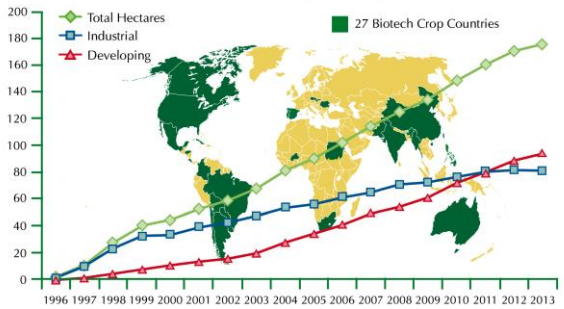
Công nghệ sinh học truyền thống và công nghệ sinh học hiện đại

Công nghệ sinh học truyền thống (traditional biotechnology) đã được sử dụng để tạo ra những sản phẩm có đặc tính riêng biệt như các thực phẩm lên men từ đậu, rượu gạo, bia, xì dầu... Các sinh vật sống (như nấm men, vi khuẩn) hoặc các phân tử sinh học được khai thác để sản xuất đồ uống có cồn, bánh mì, kháng sinh, vaccine, vitamin, enzyme công nghiệp, phụ gia thực phẩm... Đặc biệt, kỹ thuật lai chọn giống truyền thống dựa trên sự đa dạng di truyền tồn tại sẵn trong quần thể đã được sử dụng hàng ngàn năm để chọn tạo các giống cây trồng, vật nuôi mang các đặc tính mong muốn như kháng bệnh, có khả năng chống chịu với điều kiện môi trường khắc nghiệt, tăng sản lượng... Công nghệ sinh học hiện đại (modern biotechnology), ngay từ khi mới ra đời đã được ứng dụng rộng rãi trên nhiều lĩnh vực, ngày càng có những đóng góp đáng kể và tạo ra những ảnh hưởng sâu sắc ở quy mô toàn cầu. Năm 1953, lần đầu tiên cấu trúc của phân tử DNA được khám phá bởi James Watson và Francis Crick. Năm 1972, Jackson và đồng tác giả đã tạo ra phân tử DNA tái tổ hợp đầu tiên. Mười năm sau, dược phẩm tạo ra từ công nghệ DNA tái tổ hợp đã được thương mại. Năm 2003 đánh dấu việc giải mã thành công hệ gen người đầu tiên. Với sự phát triển vượt bậc của công nghệ, các năm tiếp sau mở đầu cho thời kỳ phát triển của các nghiên cứu giải mã toàn bộ hệ gen, các lĩnh vực khoa học omics và các chương trình nghiên cứu liên quan đến khai thác cơ sở dữ liệu hệ gen, tạo ra các sản phẩm khoa học công nghệ có giá trị ứng dụng cao (http://www.genome.gov/) (http://www.nature.com/nbt/index.html).

Công nghệ sinh học ngày nay đã cho phép phát hiện, chẩn đoán nhiều loại bệnh ở mức phân tử; sản xuất nhiều loại thuốc và vaccine mới an toàn hơn; sản xuất nông nghiệp với sản lượng tăng, chi phí giảm, chất lượng môi trường và sức khỏe con người được cải thiện; sản xuất thực phẩm với chất lượng dinh dưỡng cao, không bị hư hỏng, không gây dị ứng... Nhiều công nghệ/ kỹ thuật liên quan hiện đang được ứng dụng rộng rãi trong nghiên cứu và phát triển công nghệ sinh học như: (*i*) Công nghệ gen và công nghệ DNA tái tổ hợp: Biến đổi một vài gen trong hệ gen thực vật, động vật, vi sinh vật theo hướng có lợi; chẩn đoán các bệnh di truyền; nghiên cứu các đặc điểm và những thay đổi hệ gen của sinh vật do tác động của ô nhiễm môi trường, chất độc hóa học... (*ii*) Công nghệ tế bào: Phục vụ chọn, tạo giống mới trong nông – lâm nghiệp, thủy sản và phát triển liệu pháp tế bào trong y tế. (*iii*) Công nghệ enzyme – protein: Phục vụ phát triển công nghiệp thực phẩm, dược phẩm (sản xuất vaccine thế hệ mới và kit chẩn đoán). (*iv*) Công nghệ vi sinh định hướng công nghiệp: Nghiên cứu, đánh giá và ứng dụng tài nguyên vi sinh vật; tạo chủng giống; lên men vi sinh vật. (*v*) Công nghệ sinh học nano: Việc ứng dụng công nghệ nano vào lĩnh vực khoa học sự sống và công nghệ sinh học dẫn đến sự hình thành một lĩnh vực khoa học và công nghệ mới - Khoa học về sự sống ở kích thước nano và công nghệ sinh học nano. Rất nhiều sản phẩm của ngành khoa học mới mẻ này như hạt nano, cảm biến sinh học, microarray đã được nghiên cứu và sử dụng rộng rãi trong các lĩnh vực y dược, sinh học, các ngành công nghiệp thực phẩm và nông nghiệp. (*vi*) Kháng thể đơn dòng: Sử dụng các tế bào của hệ thống miễn dịch để sản xuất kháng thể - protein giúp cơ thể chống lại sự xâm nhập của các tế bào ngoại lai như virus, vi khuẩn…

Một ứng dụng điển hình của công nghệ sinh học hiện đại là việc tạo ra các giống cây trồng công nghệ sinh học/ cây trồng biến đổi gen (Genetically Modified Crops - GMCs) mang những đặc tính mong muốn thông qua kỹ thuật chuyển gen... Năm

2013, 27 quốc gia trên thế giới canh tác đại trà cây trồng công nghệ sinh học (19 quốc gia đang phát triển và 8 quốc gia phát triển), trong đó dẫn đầu là Hoa Kỳ (70,1 triệu hecta), Brazil (40,3 triệu hecta), Argentina (24,4 triệu hecta); Ấn Độ (11 triệu hecta) và Canada (10,8 triệu hecta) . Trong 18 năm (1996 - 2013), diện tích đất canh tác cây trồng công nghệ sinh học trên toàn cầu đã tăng liên tục tới hơn 100 lần (từ 1,7 triệu hecta vào năm 1996 lên 175,2 triệu hecta trong năm 2013) (Hình 1). Điều này cho thấy đối với cây trồng, đây là công nghệ được ứng dụng với quy mô lớn nhất và tốc độ nhanh nhất trên thế giới. Các loại cây trồng công nghệ sinh học được trồng nhiều nhất hiện nay trên thế giới là đậu tương, bông, ngô và cải dầu (3).



Hình 1. Diện tích canh tác các giống cây trồng công nghệ sinh học trên thế giới giai đoạn 1996-2013 (triệu hecta) (James, 2013)

Tình hình nghiên cứu và ứng dụng công nghệ sinh học ở Việt Nam

Ở Việt Nam, ngay từ đầu những năm 1990 cho đến nay, công nghệ sinh học được xem là một trong bốn hướng công nghệ cần ưu tiên phát triển phục vụ sự nghiệp công nghiệp hóa, hiện đại hóa đất nước. Trên cơ sở đó, các đề án, chương trình về công nghệ sinh học cấp quốc gia và ở nhiều bộ ngành, địa phương trong các lĩnh vực nông – lâm nghiệp, thủy sản, y tế, công nghiệp và môi trường đã được xây dựng và triển khai thực hiện với các mục tiêu chính:

- Lĩnh vực nông - lâm nghiệp và thủy sản: Tạo ra các giống mới có năng suất, chất lượng và hiệu quả kinh tế cao; tạo ra các công nghệ sản xuất các chế phẩm chăm sóc và bảo vệ cây trồng, vật nuôi; các công nghệ bảo quản và chế biến nông - lâm - thủy sản nhằm đa dạng hoá và nâng cao chất lượng các sản phẩm xuất khẩu và phục vụ tiêu dùng trong nước.
- Lĩnh vực y tế: Nghiên cứu và phát triển công nghệ sản xuất các vaccine thiết yếu, vaccine thế hệ mới, chế phẩm chẩn đoán và thuốc chữa bệnh.
- Lĩnh vực công nghiệp: Tập trung phát triển và ứng dụng công nghệ sinh học vào mảng công nghiệp chế biến thực phẩm và sản xuất hàng tiêu dùng.
- Lĩnh vực bảo vệ môi trường: Tập trung nghiên cứu, ứng dụng và chuyển giao các giải pháp, chế phẩm công nghệ sinh học trong xử lý ô nhiễm, khắc phục suy thoái và sự cố môi trường (1, 2).

Một số đề án phát triển và ứng dụng công nghệ sinh học trong những lĩnh vực liên quan đang được triển khai thực hiện bao gồm: (*i*) Chương trình trọng điểm phát triển và ứng dụng công nghệ sinh học trong lĩnh vực nông nghiệp và phát triển nông thôn đến năm 2020 (Quyết định số 11/2006/QĐ-TTg ngày 12/1/2007 của Thủ tướng Chính phủ). (*ii*) Đề án phát triển và ứng dụng công nghệ sinh học trong lĩnh vực thủy sản đến năm 2020 (Quyết định số 97/2007/QĐ-TTg ngày 29/6/2007 của Thủ tướng Chính phủ). (*iii*) Đề án phát triển và ứng dụng công nghệ sinh học trong lĩnh vực chế biến đến năm 2020 (Quyết định số 14/2007/QĐ-TTg ngày 25/1/2007 của Thủ tướng Chính phủ). (*iv*) Chương trình quốc gia phát triển Công nghệ cao đến năm 2020 (Quyết định số 2457/QĐ-TTg ngày 31/12/2010 của Thủ tướng Chính phủ). (*v*) Chương trình Khoa học và Công nghệ trọng điểm cấp nhà nước giai đoạn 2011-2015 về Nghiên cứu phát triển và ứng dụng công nghệ sinh học (Quyết định số 3056/QĐ-BKHCN ngày 30/9/2011 của Bộ trưởng Bộ Khoa học và Công nghệ).

Bên cạnh đó, tiềm lực nghiên cứu và triển khai công nghệ sinh học bao gồm hệ thống các cơ quan nghiên cứu và phát triển, hệ thống các phòng thí nghiệm và các trang thiết bị cùng nguồn nhân lực cũng được ưu tiên đầu tư. Hệ thống các cơ quan nghiên cứu và ứng dụng liên quan đến công nghệ sinh học ở nước ta có sự tham gia của nhiều bộ, ngành. Trong đó, Bộ Nông nghiệp và Phát triển Nông thôn, Bộ Y tế, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Bộ Giáo dục và Đào tạo, Đại học Quốc gia Hà Nội, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh có nhiều cơ sở nghiên cứu và triển khai công nghệ sinh học. Các bộ khác (Bộ Khoa học và Công nghệ, Bộ Công an, Bộ Quốc phòng và Bộ Công thương), mỗi bộ có một số đơn vị trực thuộc triển khai nghiên cứu và ứng dụng công nghệ sinh học. Tại Bộ Nông nghiệp

và Phát triển Nông thôn, các nghiên cứu liên quan chủ yếu được tiến hành tại Viện Khoa học Nông nghiệp Việt Nam (http://www.vaas.org.vn) với các viện thành viên như Viện Di truyền Nông nghiệp (http://www.agi.gov.vn), Viện Lúa Đồng bằng sông Cửu Long (http://www.clrri.org), Viện Nghiên cứu Rau quả (http://www.favri.org.vn), Viện Khoa học Kỹ thuật Nông nghiệp miền Nam (http://www.iasvn.org)…; Viện Chăn nuôi (http://www.vcn.vnn.vn); Viện Thú y (http://vienthuy.gov.vn); Viện Cơ điện Nông nghiệp và Công nghệ sau thu hoạch (http://www.viaep.org.vn). Viện Công nghệ sinh học (http://www.ibt.ac.vn), Viện Sinh học nhiệt đới (http://www.itb.ac.vn), Viện Công nghệ môi trường (http://www.iet.ac.vn), Viện Nghiên cứu hệ gen (http://www.igr.ac.vn)… trực thuộc Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (http://www.vast.ac.vn) đã và đang triển khai nhiều nghiên cứu thuộc các lĩnh vực khác nhau của công nghệ sinh học. Nhiều trường đại học, bên cạnh các khoa sinh học/ công nghệ sinh học, còn xây dựng các trung tâm/ viện tham gia đào tạo và nghiên cứu về công nghệ sinh học như: Viện Công nghệ sinh học và Công nghệ thực phẩm (Trường Đại học Bách Khoa Hà Nội); Viện Vi sinh vật và Công nghệ sinh học (Đại học Quốc gia Hà Nội); Viện Nghiên cứu và Phát triển Công nghệ sinh học (Trường Đại học Cần Thơ); Viện Sinh học Nông nghiệp (Trường Đại học Nông nghiệp I Hà Nội); Viện Nghiên cứu Công nghệ sinh học và Môi trường (Trường Đại học Nông Lâm Thành phố Hồ Chí Minh)... Ngoài ra, trong những năm gần đây một số trung tâm, công ty, nhà máy công nghệ sinh học thuộc Sở Nông nghiệp và PTNN tỉnh/ thành phố; hoặc do tư nhân/ nước ngoài đầu tư cũng được thành lập và hoạt động chủ yếu trong lĩnh vực công nghệ sinh học y dược, nông nghiệp (http://www.nk-biotek.com.vn; http://bionet.vn; http://phantichadn.vn; http://hcmbiotech.com.vn). Hệ thống các phòng thí nghiệm trọng điểm quốc gia về công nghệ sinh học đặt tại các viện nghiên cứu/ trường đại học đã được đầu tư xây dựng với mức kinh phí khoảng 3,5 triệu USD/phòng (Quyết định số 850/QĐ-TTg ngày 7/9/2000 của Thủ tướng Chính phủ).

Trình độ nghiên cứu và phát triển công nghệ sinh học với các công nghệ nền (công nghệ gen, công nghệ tế bào, công nghệ enzyme – protein và công nghệ vi sinh) được nâng cao. Nhiều quy trình/ sản phẩm công nghệ sinh học đã được nghiên cứu và phát triển phục vụ sản xuất thuốc và thực phẩm chức năng (4, 5, 6); chẩn đoán bệnh ở người, vật nuôi và cây trồng (7, 8, 9, 10); tạo giống và nhân giống cây trồng (11, 12, 13); phân bón, thuốc trừ sâu sinh học, chế phẩm vi sinh xử lý ô nhiễm môi trường (14, 15)…

Kết luận

Những thành tựu ban đầu đạt được trong lĩnh vực nông - lâm nghiệp, thủy sản, y tế, môi trường đã khẳng định vai trò quan trọng của nghiên cứu và phát triển công nghệ sinh học. Tuy nhiên, công nghệ sinh học hiện đại của Việt Nam vẫn đang ở tình trạng lạc hậu so với các quốc gia trong khu vực và trên thế giới về năng lực nghiên cứu và phát triển, về đầu tư, hợp tác và hội nhập quốc tế, tiếp cận và trao đổi thông tin, các vấn đề liên quan đến quyền sở hữu trí tuệ và chuyển giao công nghệ.

Trong giai đoạn tới, việc gắn kết chặt chẽ giữa nghiên cứu và triển khai công nghệ sinh học với đầu tư về cơ sở vật chất và đào tạo nguồn nhân lực; định hướng và tăng cường ứng dụng rộng rãi và có hiệu quả các nghiên cứu về công nghệ sinh học vào thực tiễn sản xuất và các lĩnh vực của đời sống xã hội; xây dựng và phát triển ngành công nghiệp sinh học này sẽ nâng cao mức đóng góp của ngành khoa học này vào sự phát triển kinh tế, xã hội của đất nước.

Tài liệu tham khảo chính

1. **Chỉ thị số 50-CT/TW về việc đẩy mạnh phát triển và ứng dụng công nghệ sinh học phục vụ sự nghiệp công nghiệp hóa, hiện đại hóa đất nước, ban hành ngày 04 tháng 3 năm 2005.**
2. **Nghị quyết số 18/CP về phát triển công nghệ sinh học ở Việt Nam đến năm 2010, ban hành ngày 11 tháng 3 năm 1994.**
3. **James C (2013) Global status of commercialized biotech/ GM crops: 2013. *ISAAA Brief* No-46, Ithaca, New York, USA.**
4. **Hoàng Thị Lan Anh, Nguyễn Thị Minh Thanh, Đặng Diễm Hồng (2009) Tách chiết và tinh sạch các acid béo không bão hòa từ sinh khối vi tảo biển dị dưỡng *Schizochytrium mangrovei* PQ6. *Tạp chí Công nghệ Sinh học* 7(3): 381-387.**
5. **Lê Thị Lan Anh, Bùi Khánh Chi, Vũ Minh Đức, Lê Thị Thu Hồng, Lê Văn Trường, Trần Ngọc Tân, Trương Nam Hải (2010) Biểu hiện và tinh chế Interleukin-2 của người trong nấm men *Pichia pastoris*. *Tạp chí Công nghệ sinh học* 8(3): 291-295.**

6. **Nguyễn Bích Thảo, Lương Văn Đức, Nguyễn Thị Phương Hiếu, Đặng Thị Phương Thảo, Trần Linh Thước (2010) Khảo sát và xây dựng quy trình tinh chế hG-CSF (human granulocyte colony stimulating factor) tái tổ hợp. *Tạp chí Công nghệ Sinh học* 8(3A): 791-797.**
7. **Tran The Thanh, Nguyen Thi Minh Phuong, Nguyen Bich Nhi, Phan Van Chi Changes of serum glycoproteins in lung cancer patients (2008). *J Proteomics & Bioinformatics* 1(1): 15-22.**
8. **Nghiêm Ngọc Minh, Nguyễn Văn Bắc, Nguyễn Hữu Cường, Nguyễn Trung Nam, Chu Hoàng Hà, Nguyễn Thái Sơn (2009) Chẩn đoán các chủng vi khuẩn lao kháng rifampicin bằng phương pháp *xác định đột biến trên gen rpoB.* Tạp chí Công nghệ Sinh học 7(2): 251-256.**
9. **Trần Thị Thanh Huyền, Nguyễn Thị Trung, Trương Nam Hải (2010) Ứng dụng phương pháp LAMP phát hiện vi khuẩn *Edwardsiella ictaluri* gây bệnh trên cá tra Việt Nam. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ* 26(4S): 575-581.**
10. **Nguyen HH, Nguyen TH, Vu CD, Nguyen KT, Le BV, Nguyen TL, Nong VH (2012) Novel homozygous p.Y395X mutation in the CYP11B1 gene found in a Vietnamese patient with 11β-hydroxylase deficiency. *Gene* 509(2): 295-297.**
11. **Phạm Thị Vân, Chu Hoàng Hà, Lê Trần Bình, Cây thuốc lá chuyển gen mang cấu trúc RNAi kháng đồng thời hai loại virus gây bệnh khảm. *Tạp chí Công nghệ Sinh học* 7(2): 193-201 (2009).**
12. **Trần Thị Cúc Hòa (2009) Nghiên cứu chọn tạo giống lúa giàu vitamin A ở Việt Nam. *Hội nghị Quốc gia về sinh vật biến đổi gen và quản lý an toàn sinh học*, Nhà xuất bản Khoa học tự nhiên và Công nghệ: 13-18.**
13. **Duong Tan Nhut, Nguyen Phuc Huy, Hoang Xuan Chien, Tran Cong Luan, Bui The Vinh, Lam Bich Thao (2012) *In vitro* culture of petiole longitudinal thin cell layer explants of Vietnamese ginseng (*Panax vietnamensis* Ha et. Grushv.) and preliminary analysis of saponin content. *Int J Appl Biol Pharmaceut Tech*: 178-190.**
14. **Dang Thi Cam Ha, Nguyen Ba Huu, Nghiem Ngoc Minh, Nguyen Nguyen Quang, Tran Nhu Hoa, Dam Thuy Hang, Nguyen Thanh Thuy, Nguyen Ngoc Bao, Application of bioremediation technology for detoxification of herbicide/dioxin and DDT contaminated soils (2007) Proceedings: "9th International HCH and Pesticides Forum for CEECCA countries", Chisinau, Republic of Moldova, Sept. 20-22, 270-274.**
15. **16. Vu VH, Quyen DT, Grosch R, and Nguyen ND (2013) Effectiveness of antagonistic bacterial metabolites to control *Rhizoctonia solani* on lettuces and *Fusarium oxysporum* on tomatoes. *Korean J Microbiol Biotechnol* 41: 1-10.**

Tác giả: TS. Lê Thị Thu Hiền hiện là phó Viện trưởng Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. TS. Hiền đã và đang tham gia vào các hoạt động nghiên cứu liên quan đến lĩnh vực công nghệ sinh học thực vật, đa dạng sinh học hệ gen và mã vạch phân tử; quản lý an toàn sinh học sinh vật biến đổi gen; quản lý sản phẩm trí tuệ và chuyển giao công nghệ ở viện nghiên cứu và trường đại học của Việt Nam.

Khoa học sự sống – góc nhìn khái quát và khuynh hướng phát triển

Phạm B. Yên

Phòng Enzyme học và Phân tích hoạt tính sinh học, Phòng thí nghiệm trọng điểm Công nghệ Enzyme và Protein, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học quốc gia Hà Nội, Việt Nam

Biên tập bởi Hương Hà, Stanford University, Stanford, California, USA

Độc giả có thắc mắc về bài báo xin liên hệ email: cinaus@gmail.com

Tóm tắt: Gần đây, việc sử dụng thuật ngữ "sinh học" truyền thống đang dần dần được thay thế bởi một thuật ngữ mới là "khoa học sự sống". Bài báo này thảo luận về các thuật ngữ này và đưa ra giải thích cho việc sử dụng thuật ngữ mới xuất hiện. Các thành tựu và ứng dụng chính của khoa học sự sống trong các lĩnh vực khác nhau được liệt kê. Một vài công cụ và công nghệ sử dụng trong các ngành khoa học sự sống cũng được đưa vào để minh họa cho sự hỗ trợ đa ngành để dẫn tới sự phát triển nhanh chóng của những nghiên cứu mang tính chất đột phá. Trong phần kết, bài báo tóm lược khuynh hướng phát triển hiện tại và tầm nhìn trong tương lai của khoa học sự sống trên thế giới và ở Việt Nam, chủ yếu dựa vào các tin tức khoa học, báo cáo về khuynh hướng công nghệ sinh học hàng năm và danh sách các đề tài được tài trợ.

Abstract: Recently, the traditionally used term "biology" has been gradually replaced by a new one, "life sciences". This review discussed the terminology and provides an explanation for the use of the latter. Major achievements and applications of life science research in different areas were briefly documented. Several tools and technologies used to study various life science fields were also included to illustrate the interdisciplinary support for rapid development of breakthrough researches. To conclude, the article reviewed important current trends and prospective in life sciences, both worldwide and in Vietnam, mostly based on scientific news, annual biotechnology trend reports and funded grant proposal lists.

Keywords: khoa học sự sống, khuynh hướng, nghiên cứu.

Tổng quan về khoa học sự sống

Hơn hai mươi năm trước, ngành khoa học nghiên cứu về sự sống có tên gọi là sinh học (bắt nguồn từ tiếng Hy Lạp, bios- có nghĩa là sự sống, trong tiếng Hán Việt là sinh, và -logy chỉ ngành khoa học). Gần đây, trên thế giới cũng như ở Việt Nam, việc sử dụng thuật ngữ "khoa học sự sống" thay cho tên gọi "sinh học" đang ngày càng trở nên phổ biến. Có quan điểm cho rằng hai cụm từ này có ý nghĩa tương đương, tuy nhiên, giữa chúng có sự khác biệt rõ nét. Sinh học truyền thống tập trung vào đối tượng là sinh vật và các khía cạnh liên quan trực tiếp đến sự sống. Trong khi đó, khoa học sự sống bao hàm cả những nghiên cứu đa ngành (khoa học môi trường, khoa học thực phẩm, vv.), chứ không bị giới hạn như trong đơn ngành trước đây. Ngoài việc phát triển trên bề rộng, khoa học sự sống phát triển cả theo chiều sâu, ví dụ như trường hợp chuyên ngành ung thư học hay độc học (Hình 1). Sinh học nằm ở vị trí trung tâm, là nguồn cung cấp những kiến thức nền tảng cho sự phát triển không ngừng của các ngành Khoa học sự sống.

Các thành tựu trong khoa học sự sống

Trong những năm cuối của thế kỷ 20 và các năm đầu của thế kỷ 21, những tiến bộ trong khoa học kỹ thuật đã đem đến hàng loạt thành tựu vượt bậc trong khoa học sự sống. Đầu tiên, không thể không kể đến công nghệ DNA tái tổ hợp (Cohen và Boyer, 1973). Đây là tiền đề cho việc tổng hợp insulin chữa bệnh tiểu đường đã được sản xuất thành công và đưa ra thị trường năm năm sau đó. Tiếp theo đó là sự ra đời của cừu Dolly vào năm

1996 đã đánh dấu mốc quan trọng cho công nghệ nhân bản vô tính. Bắt đầu từ những sinh vật đơn giản, năm 2003, dự án giải trình tự hệ gene người đã chính thức hoàn thành và mở ra nhiều ứng dụng trong y sinh học. Năm 1990, Ashanti de Silva là bệnh nhân đầu tiên được chữa trị bằng liệu pháp gene. Viễn cảnh thay thế, sửa chữa những sai hỏng di truyền của người bệnh bằng liệu pháp gene đã trở thành sự thật và dần dần chứng tỏ tiềm năng.

Hình 1: Mối liên quan giữa sinh học truyền thống và các ngành khoa học sự sống.

Nghiên cứu trong khoa học sự sống còn đưa đến những giải pháp xử lý ô nhiễm, tạo ra các vật liệu sinh học mới và góp phần giải quyết vấn đề an ninh lương thực ở nhiều quốc gia. Việc sử dụng màng sinh học (biofilm) là một trong những ứng dụng nổi bật của nghiên cứu vi sinh vật học ứng dụng trong khoa học môi trường nhằm xử lý ô nhiễm. Loại màng đặc biệt này là tập hợp của các loài vi sinh vật khác nhau hình thành trên nhiều loại giá thể từ vô cơ đến hữu cơ. Biofilm được nhiều nghiên cứu chỉ ra là đem lại nhiều lợi ích cho những thành phần cộng sinh trong màng. Những loài vi sinh vật vừa có khả năng tạo biofilm vừa có thể phân hủy các hợp chất gây ô nhiễm đã và đang được thử nghiệm trong việc xử lý nước thải (1). Lĩnh vực vật liệu sinh học cũng đạt được những thành tựu đáng chú ý, điển hình là việc chế tạo ra chất hydrogel từ tơ tằm hoặc tơ nhện có thể sử dụng trong ghép mô (2), thậm chí tơ nhện đã được dùng để phát triển các hệ thống vi điện cơ (3). Sự kết hợp giữa các hạt nano kim loại và thực thể sinh học (kháng thể, DNA) cũng là một hướng đi thu hút khá nhiều sự quan tâm của các nhà khoa học nhằm phát triển các bộ kit phát hiện tác nhân gây bệnh hay xây dựng hệ thống vận chuyển thuốc (4), tạo vaccine (5). Trong số rất nhiều những nghiên cứu trên lĩnh vực khoa học sự sống, có thể nói cuộc Cách mạng Xanh trong nông nghiệp là điểm nhấn có ý nghĩa nhất. Nhờ có các kiến thức nền tảng về di truyền học và thực vật học, nhiều giống cây năng suất cao đã được tạo ra và nhân rộng, góp phần quan trọng trong việc giải quyết nạn đói toàn cầu (6).

Các thành tựu trên cho thấy khoa học sự sống là một ngành có vị trí hàng đầu trong số các ngành khoa học nói chung và có ý nghĩa đặc biệt trong việc góp phần làm cho cuộc sống tốt đẹp hơn. Tuy nhiên chúng ta không thể phủ nhận sự tồn tại của các hệ quả lâu dài cũng như những vấn đề đáng lo ngại đứng trên quan điểm đạo đức sinh học. Nhiều câu hỏi đã được đặt ra như liệu các sinh vật chuyển gene có gây ảnh hưởng tới nguồn gene tự nhiên hay gây hại cho các sinh vật không chuyển gene, liệu nhân bản vô tính có thể áp dụng trên người hay không, vv. Mặc dù đã có các phương pháp kiểm duyệt gắt gao được thiết lập nhằm hạn chế tối đa những ảnh hưởng tiêu cực có thể xảy ra trong tương lai, các nhà khoa học vẫn chưa thể đưa ra câu trả lời xác đáng cho những quan ngại nêu trên, chính vì vậy, sự phát triển của một số ngành khoa học sự sống liên quan cũng phần nào bị hạn chế.

Các công cụ được ứng dụng trong khoa học sự sống

Sẽ là thiếu sót nếu không điểm qua những công cụ đã giúp cho các ngành khoa học sự sống đạt được những thành tựu như ngày nay. Đầu tiên phải kể đến cải tiến trong công nghệ tự động hóa tạo ra công cụ xử lý cùng lúc nhiều mẫu thay vì từng mẫu đơn lẻ, góp phần làm giảm thiểu thời gian của các quy trình, đồng thời tăng tính chính xác, độ lặp lại của thí nghiệm. Nhiều hệ thống làm việc có thể tích hợp với các thiết bị bên ngoài, tạo ra "dòng chảy công việc" liên tục từ đầu vào tới đầu ra mà không cần nhiều sự điều khiển của con người nhờ cánh tay robot và các phần mềm hỗ trợ (7).

Tiếp theo công nghệ tự động hóa là những nghiên cứu xác định hình ảnh, tạo điều kiện cho việc quan sát, theo dõi các tế bào hoạt động trong thời gian thực. Việc sử dụng kết hợp kính hiển vi quang học và kính hiển vi điện tử làm cho việc quan sát các quá trình đang diễn ra trong tế bào đồng thời ghi lại hình ảnh tức thời trở nên dễ dàng hơn trước rất nhiều. Những ứng dụng này có tầm quan trọng trong nghiên cứu về các con đường truyền tín hiệu, chuyển hóa các chất từ đó phát triển các phương pháp chữa trị bệnh.

Bên cạnh các hệ thống kích thước lớn tầm cỡ vĩ mô, trên thế giới hiện còn phát triển các công cụ theo hướng vi mô, cụ thể là ở kích cỡ nano, thường được hiểu là nanometer (nm, bằng 10^{-9} m). Công nghệ nano cho phép vận chuyển những thực thể sinh học hay các phân tử thuốc sử dụng trong chẩn đoán và chữa bệnh. Ưu điểm vượt trội của hạt nano (làm từ vàng, bạch kim, hay sắt oxide bọc silica, vv.) là kích thước nhỏ có thể dễ dàng đi vào tế bào, làm giảm đáng kể chi phí dành cho hóa chất, nguyên vật liệu đi kèm, và đồng thời tăng độ nhạy của các quy trình chẩn đoán với lượng mẫu rất ít. Đây chính là tiền đề cho các nghiên cứu xây dựng mô hình phòng thí nghiệm trên một vi mạch (lab-on-a-chip) gần đây.

Ngoài những tiến bộ trong việc phát triển công cụ điện hóa (thiết bị đo pH, độ dẫn điện, thế oxi hóa khử, nồng độ ion, vv...), các hệ thống xử lý cao cấp (tốc độ, độ phân giải, độ nhạy cao hơn nhiều lần so với trước đây), sự ra đời của các bộ kit đã góp phần không những đẩy nhanh tốc độ (hay số lượng) của các nghiên cứu khoa học sự sống mà còn làm tăng tính chính xác (chất lượng) của những nghiên cứu này.

Khuynh hướng phát triển của khoa học sự sống trên thế giới và ở Việt Nam

Một câu hỏi quan trọng được đặt ra là, với những công cụ hiện đại như trên, các ngành khoa học sự sống sẽ tiếp tục phát triển theo khuynh hướng nào. Các tạp chí chuyên ngành về tiến bộ trong công nghệ sinh học (8), những báo cáo hàng năm về khuynh hướng phát triển của khoa học sự sống là nơi tốt nhất để tìm câu trả lời cho câu hỏi trên. Có thể thấy một khuynh hướng nổi bật là việc phát triển y học cá nhân hóa (personalized medicine) (9) đã, đang và sẽ thu hút sự quan tâm của một lượng đáng kể các nhà nghiên cứu thuộc lĩnh vực khoa học sự sống. Ý tưởng xây dựng phác đồ điều trị bệnh riêng cho từng bệnh nhân dựa vào hiểu biết về genome của mỗi người có lẽ sẽ trở thành hiện thực trong tương lai không xa. Một sự kiện đặc biệt diễn ra mới đây là việc một số nhà đầu tư đã thành lập quỹ tài trợ dành riêng cho những nghiên cứu đột phá thuộc lĩnh vực khoa học sự sống trị giá 3 triệu USD cho mỗi nhà khoa học đạt giải. Lần trao giải đầu tiên diễn ra vào đầu năm 2013 đã trao tặng 33 triệu USD cho 11 nhà khoa học làm nghiên cứu về genome, tế bào gốc, và những bệnh nan y, nhằm kéo dài tuổi thọ và duy trì sức khỏe của con người (10). Cũng nhằm mục tiêu phục vụ cho cuộc sống, một định hướng lớn là tiếp tục phát triển các nghiên cứu về thực phẩm để tạo ra các giống cây trồng, vật nuôi có sản lượng cao, sức chống chịu tốt với những điều kiện khắc nghiệt của môi trường. Tiến sĩ Norman E. Borlaug, người chủ chốt trong việc khởi đầu cuộc Cách mạng Xanh vào thập kỷ 40 và 50 của thế kỷ 20 và đã được trao giải Nobel hòa bình cho những đóng góp của mình cũng chính là người sáng lập ra giải thưởng "Thực phẩm thế giới" để thúc đẩy sự phát triển của ngành Khoa học thực phẩm, một nhánh trong Khoa học sự sống (11). Ngoài những nghiên cứu nhằm phục vụ trực tiếp cho đời sống con người, các nhà khoa học còn đặc biệt quan tâm đến những nghiên cứu để đảm bảo tính bền vững. Đây chính là động lực cho sự ra đời và phát triển mạnh mẽ của khoa học môi trường nhằm mục tiêu giải quyết vấn đề ô nhiễm, hướng tới sự hài hòa giữa con người và thiên nhiên.

Ở Việt Nam, khoa học sự sống đang dần trở thành một phần không thể thiếu trong kế hoạch phát triển khoa học công nghệ chung của cả nước. Theo danh mục đề xuất các đề tài nghiên cứu khoa học công nghệ thuộc ngành hóa dược năm 2014 (12) và danh sách những đề tài trong lĩnh vực khoa học sự sống được tài trợ bởi quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia (NAFOSTED) (13), rất nhiều đề tài đặt ra mục tiêu là có được sản phẩm tách chiết từ các đối tượng động thực vật. Đặc trưng của Việt Nam là một nước cận nhiệt đới với nền sản xuất nông nghiệp phát triển, là nguồn cung cấp dược liệu thiên nhiên, nông sản phong phú. Việc xây dựng các quy trình tách chiết những hợp chất có dược tính (ví dụ: allicin làm thuốc trừ sâu từ tỏi, cholic acid nhằm điều trị sỏi mật và bệnh

gan từ mật bò, vv…) là một khuynh hướng phù hợp với điều kiện trong nước và trên thực tế đã có nhiều sản phẩm được đưa ra thị trường (14). Sản xuất vaccine cũng là một khuynh hướng phát triển đáng chú ý (15). Tuy nhiên, để theo kịp với thế giới, Việt Nam cũng cần đầu tư vào những ngành nghiên cứu cơ bản thuộc lĩnh vực khoa học sự sống mà không quá chú trọng vào việc phải có sản phẩm mang tính thương mại.

Tài liệu tham khảo:

1. **Biofilm và ứng dụng trong xử lý nước thải. http://www.rwlwater.com/promising-biofilm-technology-for-wastewater-treatment/**
2. **Drury JL, Mooney DJ (2003) Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications. *Biomaterials* 24(24):4337–4351.**
3. **Bai J (2006) Regenerated spider silk as a new biomaterial for microelectro-mechanical systems ((MEMS) applications (Master thesis).**
4. **Hubbell JA, Chilkoti A (2012) Nanomaterials for drug delivery. *Science* 337(6092):303-305.**
5. **Li X, Gao J, Yang Y, Fang H, Han Y, Wang X, Ge W (2013) Nanomaterials in the application of tumor vaccines: advantages and disadvantages. *Onco Targets Ther* 6:629-634.**
6. **Cuộc Cách mạng Xanh. http://www.ifpri.org/sites/default/files/pubs/pubs/ib/ib11.pdf**
1. **7.New tools enable life science breakthroughs. http://www.laboratoryequipment.com/articles/2012/12/new-tools-enable-life-science-breakthroughs**
7. **Recent Biotechnology Advances Articles. http://www.journals.elsevier.com/biotechnology-advances/recent-articles/**
8. **Life science trends 2013. www.labautopedia.org/mw/images/LifeScienceTrends2013.pdf**
9. **New Breakthrough Prize Awards Millions to Life Scientists http://news.sciencemag.org/scienceinsider/2013/02/new-breakthrough-prize-awards-mi.html**
10. **Giải thưởng Thực phẩm thế giới. http://www.worldfoodprize.org/**
11. **Danh mục đề xuất đề tài khoa học công nghệ 2014. http://www.vinachemia.gov.vn/files/HoaDuoc/DANH_MUC_DE_XUAT_2014.doc**
12. **Danh sách đề tài nghiên cứu cơ bản được tài trợ năm 2012 của NAFOSTED. http://www.nafosted.gov.vn/uploads/news/2013_02/danh-muc-dot-1_2012.pdf**
13. **Một số sản phẩm sử dụng các hoạt chất tách chiết từ thảo dược Việt Nam. http://www.inpc.ac.vn/?q=vi/content/m%E1%BB%99t-s%E1%BB%91-s%E1%BA%A3n-ph%E1%BA%A9m-ti%C3%AAu-bi%E1%BB%83u**
14. **Một số sản phẩm vaccine tiêu biểu được sản xuất ở Việt Nam. http://vabiotech.com.vn/?act=info&id=8**

About the author: Yen Pham received her PhD degree in Biochemistry and Molecular Biology/ Enzymology from the Department of Biochemistry and Biophysics, University of North Carolina at Chapel Hill in 2009 with a paper published in Molecular Cell in 2007 as first author. She finished her postdoctoral training in 2011 at the same institution working on molecular evolution of the tryptophanyl-tRNA synthetase. Since September 2011, she has been employed to work at the Key Laboratory of Enzyme and Protein Techlology (KLEPT). Dr. Pham worked on various research projects including one involving nanomaterials. Her most recent grants focus on detection of gene mutations in Acute Myeloid Leukemia (AML) patients and production of several recombinant enzymes essential for Helicobater pylori survival and colonization for screening of novel antibacterial drugs.

Cây trồng biến đổi gien: Những thành tựu và nguy cơ

Phạm Tùng Anh[1]

[1.] *Trung tâm công nghệ di truyền ứng dụng, Khoa thổ nhưỡng và cây trồng, trường đại học tổng hợp Georgia, Thành phố Athens, Bang Georgia, Mỹ*

* Mọi thắc mắc về bài viết xin liê hệ email: anhtpham7@gmail.com

Abstract: Genetic modification has been utilized extensively in many economically important cash crops in order to improve yields, disease resistance, food quality, and other agronomical traits. Plants carrying advantageous and desired phenotypes which have not seen in nature were achieved in laboratory in a short time, providing both producers and end-users with a lot of benefits. However, there also have been great concerns about the safety and effects of these engineered plants toward ecosystem, biodiversity, and most importantly consumer's health. This review discussed some notable achievements in the production of GM plants, how genetically modified (GM) plants were regulated in the U.S., and summarized existing evidence about possible impacts of the GM plants and their products to nature and humans. Although the value of GM plants is undeniable, the negative effects of GM plants in some case are confirmative but in other circumstances have not yet completely determined or falsely understood. In order to make the best use of GM plants and its products, both creators and consumers must be aware and take into consideration all these factors.

Tóm tắt: Với mục đích tăng năng xuất, tăng khả năng phòng chống các loại sâu bệnh cũng như đáp ứng các đòi hỏi cao về chất lượng sản phẩm cây trồng, công nghệ biến đổi gien đã được áp dụng trên nhiều loại cây trồng chủ đạo có giá trị kinh tế cao và đã thu được nhiều thành tựu mang tính đột phá. Cây trồng chuyển gien (CTCG) đã mang lại nhiều lợi ích cho cả các nhà sản xuất và người tiêu dùng. Tuy nhiên bên cạnh đó còn có rất nhiều quan ngại về mức độ an toàn đối với sức khỏe con người cũng như các ảnh hưởng khác của CTCG đối với sự đa dạng sinh học và hệ sinh thái. Bài viết này tổng kết sơ lược một số thành tựu nổi bật về công nghệ chuyển gien trên cây trồng cũng như quy trình kiểm duyệt ngặt nghèo quá trình thươn mại hóa CTCG ở Hoa Kỳ. Một vài tác động tiêu cực đã được tìm thấy nhưng nói chung các nhà khoa học đang cần nhiều thời gian và tiền bạc hơn nữa để chứng minh và hiểu rõ hơn nữa các tác hại của CTCG nhằm khai thác tối đa các lợi ích của chúng.

Từ khóa: Cây trồng chuyển gien | kiểm duyệt GMO | thực phẩm biến đổi gien.

Lời mở đầu

Trong quá trình tiến hóa hàng triệu năm, con người đã cố gắng thuần hóa thiên nhiên, chọn lọc và tạo ra những cây trồng có ích để duy trì và phát triển sự sống của con người. Thế nhưng - một kỷ nguyên mới về sinh học đã mở ra kể từ năm 1973, khi Herbert Boyer và Stanley Cohen là những người đầu tiên tạo ra sinh vật biến đổi gien (hay viết tắt là GMO từ chữ tiếng Anh - genetically modified organism) bằng cách chuyển các gien kháng kháng sinh vào plasmid của vi khuẩn *E.coli*[1]. Khi áp dụng trên cây trồng, công nghệ biến đổi gien đã trở nên thành công hơn bao giờ hết bởi nó đã phá vỡ ngăn cách của tự nhiên để tạo ra những giống cây trồng có nhiều đặc điểm ưu việt không hề có trong tự nhiên trước đây. Nhưng chính quá trình này cũng đặt con người đứng trước câu hỏi: đột phá này là tốt hay xấu, liệu nó có phải là thành tựu kì diệu cứu thế giới thoát khỏi dịch bệnh và nạn đói trong tương lai, hay chỉ là một thứ công nghệ có ích nhất thời nhưng lại có thể gây tác hại lớn cho con người và thiên nhiên. Bài viết này không đi sâu vào vấn đề kĩ thuật của công nghệ biến đổi gien cũng như thể hiện quan điểm cá nhân đối với cây trồng và thực phẩm biến đổi gien, mà chỉ tổng hợp các ý kiến của cả hai phía đối lập về ưu điểm cũng như tác hại của cây trồng và thực phẩm biến đổi gien để người đọc tự rút ra câu trả lời cho chính mình.

Về mặt định nghĩa chung, sinh vật biến đổi gien là những sinh vật (ngoại trừ con người) có cấu trúc gien thay đổi không theo cách thức tự nhiên như giao phối hay tái tổ hợp cấu trúc DNA. Công nghệ biến đổi gien cho phép chuyển một

gien mong muốn của một sinh vật này sang một sinh vật khác và nhờ đó sinh vật nhận được gien sẽ có được tính trạng mới mà trước đó nó không có.

Ảnh 1. Minh họa của ngô biến đổi gien.
Nguồn: www.foodylife.com

Tại sao đôi khi phải phát triển cây trồng biến đổi gien mà không dùng cách thức lai tạo tự nhiên?

1. Quá trình chọn tạo giống theo cách thông thường đòi hỏi thời gian lâu, tốn kém và việc tính trạng tạo ra không bền vững lại khá phổ biến, nhất là đối với các tính trạng do nhiều gien quy định như chịu hạn hay năng xuất. Đây là điều các nhà sản xuất hạt giống cây trồng đều không mong muốn. Nguyên nhân là trên nhiễm sắc thể, đôi khi gien có lợi (ví dụ gien kháng bệnh) lại ở gần gien có hại (ví dụ gien năng xuất thấp, hạt nhỏ). Khi cho giao phối giữa hai cá thể theo phương thức tự nhiên đòi hỏi nhà chọn giống phải lai liên tục nhiều thế hệ (7-9 thế hệ), hoặc phải tạo một quần thể rất lớn (hàng chục nghìn cá thể) mới có thể loại bỏ hoàn toàn gien xấu và giữ lại gien tốt. Trong khi đó kĩ thuật di truyền cho phép chuyển chỉ một hoặc vài gien có ích vào gien của một sinh vật khác trong vòng một thế hệ. Do vậy rút ngắn thời gian và tạo ra hiệu quả tức thời.

2. Công nghệ biến đổi gien phá vỡ ranh giới tự nhiên ngăn cách các giống loài, chẳng hạn vi khuẩn và ngô đương nhiên không thể lai tạo với nhau. Nhưng chúng ta có thể chọn một gien có ích của vi khuẩn và chuyển sang cho cây ngô, giúp cây ngô có một đặc tính mới có ích như chống bị sâu ăn lá.

3. Tính trạng do lai tạo tự nhiên thường không ổn định và đôi khi không thể thực hiện lai tạo bằng con đường tự nhiên (các gien quy định một tính trạng nhưng ở quá gần nhau trên cùng một nhiễm sắc thể nên khó xảy ra tái tổ hợp)[2].

Ảnh 2. So sánh giữa ngô Bt và ngô thường
Nguồn: npr.org

Một số thành tựu tiêu biểu của công nghệ phát triển cây trồng biến đổi gien.

Công nghệ biến đổi gien đã đạt được nhiều thành tựu bởi quá trình tạo ra cây trồng chuyển gien có những đặc tính quý (như tính chịu hạn, tính đề kháng với thuốc trừ sâu, và khả năng kháng sâu bệnh) được rút ngắn, cá thể biến đổi gien có đặc tính mong muốn và ổn định trong thời gian dài. Dưới đây chỉ là vài số thành tựu tiêu biểu có tính ứng dụng cao:

Về mặt kháng sâu bệnh: cây biến đổi gien Bt kháng sâu hại lá. Sâu hại lá là một trong số các sâu bệnh chủ yếu của cây trồng. Nếu không sử dụng thuốc trừ sâu, năng xuất của cây trồng sẽ bị giảm, nhưng sử dụng thuốc trừ sâu sẽ làm tăng chi phí sản xuất, đẩy giá thành của sản phẩm lên cao, ngoài ra gây tác hại đến môi trường và ảnh hưởng sức khỏe của người tiêu dùng. Nhưng các cây biến đổi gien Bt (ngô Bt, bông Bt, đậu tương Bt,…) có thể kháng lại sâu hại lá vì chúng có chứa protein của một loại vi khuẩn *Bacillus thuringiensis*. Loại vi khuẩn này tiết ra các protein là độc tố nhưng chỉ có tác dụng trên với một số loài sâu hại lá chính mà không ảnh hưởng tới các loại côn trùng, động

vật cũng như con người. Vì vậy, cây biến đổi gien Bt có thể mang lại nhiều lợi ích như giảm thiểu việc sử dụng thuốc trừ sâu, giảm giá thành và đảm bảo năng xuất cho người nông dân cũng như sức khỏe cho người tiêu dùng (giảm nguy cơ có lẫn thuốc trừ sâu trong thực phẩm)[3, 4].

Về mặt dinh dưỡng: bệnh mù mắt do thiếu vitamin A là bệnh thường gặp ở các nước thế giới thứ ba. Theo báo cáo của tổ chức y tế thế giới (WHO), hàng năm ước tính trên thế giới có 500,000 trường hợp mù mắt do thiếu vitamin A và 2 triệu người chết vì các biến chứng do thiếu vitamin A. Các nhà khoa học của Viện công nghệ cây trồng-viện khoa

học liên bang Thụy Sĩ đã tạo ra giống gạo vàng có chứa hàm lượng cao chất beta-carotene (vitamin A) bằng công nghệ biến đổi gien[5]. Ước tính là 72 gram gạo này sẽ cung cấp 50% lượng vitamin A hàng ngày của trẻ 1-3 tuổi. Điều đáng quý hơn nữa là giống gạo vàng này được phát triển cho nông dân ở những nước nghèo trên thế giới và công nghệ này được phát triển không nhằm mục đích thu lợi nhuận nên sẽ được sử dụng miễn phí. Hiện nay, viện này đang có kế hoạch nghiên cứu làm tăng hàm lượng sắt có trong giống gạo vàng nói trên.

Ảnh 3. Gạo thường (trái) và gạo biến đổi gien có nhiều vitamin A nên có màu vàng đậm (phải).
Nguồn: goldenrice.org

Một ví dụ khác là công ty giống cây trồng Pioneer-Dupont ở Mỹ cũng đã phát triển thành công một giống đậu tương có thành phần acid béo trong dầu đậu tương giống như của dầu ô liu (là loại dầu thực vật rất tốt cho sức khỏe con người). Với chi phí rẻ hơn nhưng chất lượng lại tương đương với dầu ô liu, kết quả này đã đem lại nhiều lợi ích cho cả người tiêu dùng và các ngành công nghiệp sử dụng và chế biến dầu đậu tương [6, 7]. Điều này vô cùng có ý nghĩa đối với các nước đã phát triển vì hiện nay bệnh béo phì hay tim mạch đang là vấn nạn của những nước này chứ không phải là nạn đói hay nạn suy dinh dưỡng. Việc ra đời dầu đậu tương có thành phần tốt như dầu oliu nhưng giá rẻ hơn sẽ giúp tạo ra một chế độ dinh dưỡng và các thực phẩm chế biến sẵn có lợi cho sức khỏe của người tiêu dùng cũng như làm giảm chi phí chăm sóc y tế cho cộng đồng của toàn xã hội.

Ảnh 4. Dầu đậu tương biến đổi gien có thành phần acid béo giống dầu ô liu.
Nguồn: pioneer.com

Về cây cảnh: một loại hoa hồng tím đã được tạo ra bằng cách chuyển một cấu trúc bao gồm bốn loại gien khác nhau cùng lúc trong đó có gien delphinidin vốn tạo ra màu xanh trong một loài hoa khác[8]. Điều này mang lại nhiều lợi nhuận cho các nhà sản xuất hoa hồng do người tiêu dùng rất ưa chuộng loại hoa hồng tím với màu sắc chưa từng có này.

Ảnh 5. Hoa hồng biến đổi gien có màu tím.
Nguồn:http://www.valentine.gr

Về mặt y học: vắc xin và thuốc thường đòi hỏi chi phí cao để sản xuất và bảo quản[9]. Các nhà khoa học đã tạo ra giống khoai tây và cà chua biến đổi gien có chứa vắc xin. Các vấn đề về vận chuyển, bảo quản hay quản lý các vắc xin có trong các loại củ quả sẽ trở nên dễ dàng và kinh tế hơn nhiều so với phương thức truyền thống.

Kiểm duyệt cây trồng biến đổi gien ở Mĩ: một quá trình lâu dài và tốn kém.

Mặc dù cây trồng biến đổi gien có thể nhanh chóng được tạo ra trong phòng thí nghiệm, nhưng để thương mại hóa chúng là quá trình vô cùng tốn kém. Ở Mĩ, việc thẩm định độ an toàn của sinh vật biến đổi gien do một hoặc cả ba cơ quan là Cục kiểm định thực phẩm và dược phẩm Mĩ (FDA), Cơ quan Giám định Sức khỏe Động vật và Thực vật của Bộ Nông nghiệp Mĩ (APHIS), và Cơ quan Bảo vệ Môi trường (EPA) chịu trách nhiệm. Chi phí cho toàn bộ quá trình này chỉ tính riêng ở Mĩ dao động từ 20 đến 30 triệu đô la[10]. Muốn được cấp phép trồng cây biến đổi gien ở một nước khác đương nhiên công ty hạt giống phải tiếp tục thực hiện các quá trình kiểm duyệt của nước đó, và do lẽ đó tổng chi phí để trồng đại trà cây trồng biến đổi gien trên toàn thế giới ước tính gấp 5-6 lần con số này. Cũng vì lí do này mà chỉ có một số cây trồng quan trọng có thể thực sự thu lại lợi ích kinh tế như ngô, đậu tương, bông... mới được các công ty hạt giống chọn để phát triển thành cây biến đổi gien. Theo báo cáo của FDA, trong năm 2012, bông chuyển gien chiếm tới 94% diện tích tổng số bông được trồng, đậu tương và ngô chuyển gien cũng chiếm tỉ lệ cao như trên với con số tương ứng là 93% and 88%[11].

Vì sao quá trình kiểm định cây trồng lại tốn kém đến vậy? Lấy ví dụ ở nước Mĩ, bất kì sinh vật biến đổi gien nào cũng đều được coi là sinh vật có hại cho đến khi cá nhân hoặc công ty phát triển sinh vật này thực hiện mọi thủ tục đề ra bởi các cơ quan kiểm định và từ đó cung cấp được số liệu chứng minh là sinh vật biến đổi gien đó có độ an toàn giống sinh vật không biến đổi gien cùng loại. Chẳng hạn để chứng minh độ an toàn của bất kì cây biến đổi gien nào, công ty hạt giống của Mỹ phải thực hiện các bước được quy định bởi FDA như sau[12]:

1. Chuẩn bị đưa cây trồng biến đổi gien vào quá trình kiểm định.
2. Trồng cây biến đổi gien đó trong vòng 3 năm ở ít nhất là 21 địa điểm đại diện cho những vùng địa lí trồng nhiều giống cây này.
3. Cây trồng biến đổi gien sẽ được đánh giá về mặt kiểu hình (độ nảy mầm, chiều cao cây…), cả cây và hạt sẽ được đánh giá hàm lượng của các chất khoáng, chất xơ, chất béo, protein, axit amin, …Và trong mọi thí nghiệm kiểm tra, cây biến đổi gien và cây không biến đổi gien đối chứng phải có sự giống nhau và sai số phải dưới 1%.
4. Phân tích phân tử về toàn bộ cấu trúc gien chuyển vào trong sinh vật bao gồm sự ổn định của cấu trúc này qua ít nhất là bốn thế hệ.
5. Phát triển các xét nghiệm ELISA và các thí nghiệm kiểm chứng để xác nhận sự có mặt của protein được tổng hợp bởi các gien đã được đưa vào sinh vật biến đổi gien.
6. Đánh giá cấu trúc, chức năng và hoạt tính của protein tạo ra bởi các gien được đưa vào.
7. Đánh giá độ an toàn của protein tạo ra bởi gien được đưa vào: khả năng gây dị ứng, độc tính và khả năng tiêu hóa các protein này không chỉ trên chuột mà còn trên nhiều gia súc, gia cầm. Các thí nghiệm về độc tính của các loại protein biến đổi gien thường được tiến hành trên chuột và gà với ba loạt thí nghiệm: 42 ngày (thí nghiệm về mặt dinh dưỡng), 90 ngày (độc tính thường), 14 ngày (độc tính cao). Khả năng gây dị ứng của protein biến đổi gien được phân tích theo tiêu chuẩn của FDA đề ra năm 1994 và tiêu chuẩn của FAO/WHO năm 2001.

8. Đánh giá ảnh hưởng của cây biến đổi gien đến môi trường còn được thể hiện ở việc đánh giá tác hại của cây biến đổi gien đến khoảng 60 loại sinh vật có trong môi trường có trồng cây biến đổi gien ví dụ như giun đất, các loài bướm, chim, ong, v.v..

Ảnh 6. Khoai tây biến đổi gien được thí nghiệm trên chuột.
Nguồn: Wayne Parot

Sau khi tổng hợp toàn bộ các số liệu từ tất cả các thí nghiệm như trên, tùy vào loại sinh vật biến đổi gien mà một hoặc cả ba cơ quan kiểm định sẽ đưa ra quyết định dỡ bỏ lệnh cấm đối với sinh vật biến đổi gien đó. Một cây trồngbiến đổi gien chỉ được cấp phép để được thương mại hóa khi có đủ bằng chứng cho thấy nó không gây ra các vấn đề về sức khỏe và môi trường, có hàm lượng dinh dưỡng và có các giá trị nông nghiệp tương đương với cây trồng cùng loài không bị biến đổi gien.

Những tác hại có thể có của cây trồng và thực phẩm biến đổi gien:

Cuộc tranh luận giữa những người ủng hộ và phản đối cây trồng biến đổi gien và thực phẩm có nguồn gốc từ cây trồng biến đổi gien đã và vẫn đang tiếp diễn. Những tranh luận của cả hai phía, phía ủng hộ và phía phản đối chủ yếu trên các vấn đề sau: độc hại cho môi trường, có hại cho sức khỏe của con người, và ảnh hưởng đến kinh tế.

1. Ảnh hưởng đến môi trường: đa số các thí nghiệm khoa học trong vấn đề này đều chưa mang lại kết luận cuối cùng. Rất nhiều thí nghiệm đã được thực hiện, nhưng chúng không cho kết quả đồng nhất, và vì thế mỗi phía đều dùng những số liệu có lợi cho mình. Ngay cả khi những tiêu cực của việc sử dụng cây trồng biến đổi gien đã được phát hiện, thì cũng luôn có những biện pháp có thể được thực hiện nhằm giảm thiểu những tác động này. Sau đây là những tác hại có thể có đến môi trường của cây trồng chuyển gien:

- Những tác động không lường trước của cây biến đổi gien đối với các sinh vật khác vốn không phải là đối tượng chính của nó: vấn đề này cũng đã được nghiên cứu và các báo cáo đều không cho một đáp số chung Một nghiên cứu công bố năm 1999 đã cho thấy phấn hoa của ngô Bt vốn để ngăn ngừa sâu cắn lá lại làm tăng tỉ lệ chết của sâu của loài bướmbông tai *D. plexippus* [13]. Thức ăn chính của loài sâu này là cây cỏ sữa *A. syriaca* chứ không phải là ngô. Tuy nhiên, tỉ lệ tử vong của sâu của loài bướm bông tai ở xung quanh khu vực trồng ngô Bt cao hơn so với ở khu vực trồng ngô không biến đổi gien đối chứng đã khiến nhóm nghiên cứu nói trên đưa ra giả định là phấn hoa của ngô Bt bị phát tán theo gió, bay lên và đậu trên cây cỏ sữa và gây ngộ độc cho sâu của loài bướm *D. plexippus*. Tuy nhiên những báo cáo sau này đều cho thấy sự tăng trưởng và phát triển của loài bướm nói trên cũng như cộng đồng vi sinh vật có trong môi trường gần nơi trồng ngô Bt là không có sự khác biệt so với nơi trồng các loại ngô không biến đổi gien[14, 15].

- Giảm hiệu quả của việc dùng thuốc trừ sâu: các nhà khoa học lo ngại rằng việc sử dụng cây trồng có chất Bt sẽ góp phần tạo ra loại côn trùng kháng lại chất Bt và điều này đã được ghi nhận bởi một số công trình nghiên cứu gần đây[16-18].

- Tạo ra loại cỏ kháng thuốc diệt cỏ: có thể các loại cỏ sẽ lai tạo chéo với các giống cây biến đổi gien và kháng lại thuốc diệt cỏ. Một vài loại cỏ kháng thuốc diệt cỏ đã được phát hiện tại bang Georgia, Mĩ. Nguyên nhân của việc này được cho rằng khi người nông dân dùng một lúc nhiều loại thuốc diệt cỏ có độc tính cao cùng với các phương pháp diệt trừ cơ học (nhổ, cuốc) dẫn đến việc phát triển gien kháng thuốc trên cỏ chậm lại. Khi dùng cây biến đổi gien, do chỉ cần dùng một loại thuốc diệt cỏ là glyphosate (một loại thuốc không có tính độc hại cao bằng các loại thuốc khác) mà không dùng thêm các phương pháp cơ học đã tạo cơ hội để cỏ dại phát triển tính kháng rất nhanh đối với thuốc diệt cỏ [19].

- Gien được chuyển vào cây biến đổi gien sẽ phát tán và nhiễm tạp các cây dại trong tự nhiên. Vào năm 2001, có một báo cáo khoa học cho thấy

gien chuyển vào ngô Bt đã được phát hiện ở một số loại ngô dại ở Mê-hi-cô, nơi có số lượng cây ngô dại đa dạng nhất trên thế giới. Tuy nhiên, những khe hở trong phương pháp và kết quả của nghiên cứu này đã được phân tích [20, 21] và các thí nghiệm sau đó đều không tìm thấy gien được chuyển vào ngô Bt trong ngô dại[22]. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy các cây trồng có khả năng phát tán hạt phấn và lai tạo tự nhiên với cây khác cùng loài. Do đó, gien được chuyển vào trong cây biến đổi gien đã được tìm thấy trong cây dại trong tự nhiên trong bán kính từ 10 m đến 3,8 km[23]. Tuy nhiên, khả năng này phụ thuộc vào từng loại cây, điều kiện môi trường và đặc điểm của hạt phấn của từng loại cây[17].

2. *Ảnh hưởng lên sức khỏe con người*: đa số các tài liệu nghiên cứu cho thấy thực phẩm biến đổi gien có nguồn gốc từ cây trồng biến đổi gien không có hại đến sinh trưởng và phát triển của các động vật chiếm đa số [24]. Tuy nhiên, con số này chỉ phổ biến đối với cộng đồng nghiên cứu khoa học, mà lại không đến được đại chúng. Tiêu biểu như một công trình tổng hợp các nghiên cứu về sinh vật biến đổi gien được tài trợ bởi liên minh châu Âu trong gần 25 năm cho thấy rằng chưa có một bằng chứng khoa học xác thực cho thấy sinh vật biến đổi gien thực sự gây hại cho môi trường và sức khỏe của người sử dụng thực phẩm biến đổi gien[25]. Ngoài ra, hơn 600 bài báo khoa học nghiên cứu về tác hại của GMO đã được tổng hợp ở trang web: http://www.biofortified.org/genera/studies-for-genera/. Tất cả đều cho thấy không thấy có vật liệu ADN lạ từ cây trồng biến đổi gien ở trong cơ thể của các vật nuôi ăn các thức ăn biến đổi gien, và do vậy, thực phẩm biến đổi gien không thể gây ra tác hại nào cho người sử dụng. Một nghiên cứu tổng hợp gần đây nhất vào năm 2012 của các nhà khoa học Anh và Pháp, đăng trên tạp chí Thực phẩm và Chất độc hóa học, trong đó xem xét gần 12 thí nghiệm ngắn hạn và dài hạn (từ chín tháng cho đến hai năm), và gần 12 thí nghiệm khác nghiên cứu từ hai đến năm thế hệ động vật ăn các thực phẩm biến đổi gien, đã chứng minh được rằng cây trồng biến đổi gien có hàm lượng dinh dưỡng tương đương với các cây trồng bình thường và hoàn toàn an toàn trong chế biến thực phẩm và thức ăn chăn nuôi[26]. Mặc dù có những khác biệt nhỏ được phát hiện, nhưng chúng nằm trong giới hạn cho phép và không gây ra các tác hại nào về mặt sinh học[24].

Trong khi đó, giới truyền thông và những người phản đối GMO luôn bỏ qua thông tin từ giới khoa học mà chỉ chọn ra một số nhỏ các báo cáo về tác hại của việc sử dụng thực phẩm biến đổi gien để minh chứng cho luận điểm của mình. Những bài báo này luôn báo cáo các con số cho thấy sự khác nhau giữa thực phẩm biến đổi gien và nhóm đối chứng trên động vật thí nghiệm mà đôi khi không chú ý rằng sự khác nhau này có thực sự khác biệt về thống kê, hay những khác biệt này có nằm ngoài ngưỡng cho phép hay không, hoặc có thể gây hại vì về mặt sinh/hóa học hay không lại là một điều hoàn toàn khác. Tiêu biểu có thể kể đến hai kết quả nghiên cứu vốn được sử dụng nhiều bởi những người phản đối thực phẩm chuyển gien. Nghiên cứu thứ nhất của nhà khoa học Pusztai ở Anh chứng minh là đường tiêu hóa của các con chuột thí nghiệm ăn khoai tây biến đổi gien có xuất hiện các rãnh và tổn hại về mô[27]. Tuy nhiên, bài báo này đã được hai hội đồng khoa học khác nhau thẩm định chỉ ra nhiều thiếu sót và chứng minh rằng nó không đủ chứng cứ khoa học và có độ tin cậy không cao. Khoai tây biến đổi gien được dùng cho nghiên cứu này do chính nhà khoa học này tạo nên mà không phải là loại khoai tây được phát triển bởi các công ty giống cây trồng, vốn phải trải qua quá trình kiểm định lâu dài và tốn kém hàng triệu đô la. Hơn nữa, số liệu của nghiên cứu này cũng được cho là sơ sài và quan trọng nhất là không cho thấy được sự khác nhau thật sự có ý nghĩa thống kê. Bài báo thứ hai được công bố vào năm 2011 đã kết luận rằng chất Bt đã được tìm thấy trong mẫu máu của nhiều phụ nữ và thai nhi ở một bệnh viện ở Quebec, Canada. Kết quả này được quy cho là do ăn thực phẩm từ ngô biến đổi gien Bt, điều này đã làm dấy lên sự lo lắng của người tiêu dùng cũng như cơn thịnh nộ của những người chống lại thực phẩm biến đổi gien[28]. Tuy nhiên, tổ chức tiêu chuẩn thực phẩm của Úc và New Zealand đã chỉ ra các thiếu sót trong lập luận và nghiên cứu của các tác giả bài báo này. Thứ nhất, việc quy kết là hàm lượng chất Bt trong máu của phụ nữ ở trong nghiên cứu này là do ăn ngô biến đổi gien Bt là thiếu căn cứ khoa học. Chất độc Bt vốn còn được dùng nhiều trong các chất trừ sâu phổ biến (Delfin, Dipel) phun trên nhiều loại cây rau khác nhau như khoai tây, cà chua, súp lơ, dưa hấu, … và thậm chí được phép sử dụng trên các loại thực phẩm được dán nhãn "hữu cơ/sạch". Do vậy việc tìm thấy hàm lượng Bt trong máu không thể kết luận là do liên quan tới

việc ăn ngô biến đổi gien khi mà chưa phân tích kĩ càng chế độ ăn uống và dinh dưỡng của người tham gia nghiên cứu để phân biệt được hàm lượng Bt trong máu là do ăn ngô Bt hay do ăn các rau quả có phun thuốc chứa Bt. Hơn nữa, để tích tụ hàm lượng Bt như trong nghiên cứu này, một con người phải tiêu thụ một lượng ngô gấp nhiều lần so với khẩu phần ăn của một người bình thường.

3. Ảnh hưởng đến kinh tế, xã hội: mặc dù cây trồng biến đổi gien được quảng cáo là sẽ giúp người nông dân giảm được chi phí cho thuốc trừ sâu và có năng xuất cao hơn, trong thực tế, những người nông dân lại bị lệ thuộc vào công ty hạt giống vì mỗi năm họ buộc phải mua giống mới mà không thể sử dụng lại hạt thu từ vụ trước[29]. Nguyên nhân là vì hạt giống biến đổi gien mà họ mua năm đầu tiên từ các công ty hạt giống sẽ không thể thụ phấn ở các vụ mùa tiếp theo. Đối với người nông dân của các nước thứ ba, chi phí đắt đỏ của giống cây chuyển gien và sự lệ thuộc vào công ty hạt giống sẽ khiến sức hấp dẫn của cây trồng chuyển gien giảm đi. Thêm vào đó, các công ty này luôn tuyên truyền rằng chỉ có cây trồng biến đổi gien mới có thể giúp con người sản xuất ra đủ lượng thực phẩm để nuôi dân số thế giới, vốn đang tăng lên với mức độ chóng mặt. Tuy nhiên, năng xuất trồng trọt còn chưa cao của các nước thứ ba không hẳn là chỉ vì thiếu hạt giống tốt mà còn do nhiều yếu tố khác như tình trạng thiếu phân bón, máy móc, đất đai cằn cỗi, và trình độ quản lí còn yếu kém[29]. Mặt khác, nguyên nhân gây ra nạn đói ở các nước thứ ba cũng không phải chỉ do thiếu thực phẩm mà còn do các vấn đề kinh tế xã hội như tham nhũng hoặc quá trình phân phối thực phẩm không công bằng khiến cho những người nghèo không thể tiếp cận được với nguồn thức ăn này.

Kết luận

Đối với các nhà công nghệ sinh học, GMO là một trong những thành tựu kì diệu của ngành công nghệ sinh học, là một trong những phương tiện giúp giảm bớt áp lực về nguồn thực phẩm và thuốc men do tình trạng dân số thế giới đang gia tăng với tốc độ chóng mặt. Cây trồng và thực phẩm biến đổi gien quả thực đã mang lại nhiều lợi ích như giảm thiểu những cái chết không đáng có vì thiếu dinh dưỡng, hoặc giảm nguy cơ nhiễm độc do sử dụng thực phẩm có mầm bệnh. Đồng thời giúp cây trồng có khả năng đề kháng với sâu bệnh tốt hơn và quan trọng nhất là có năng xuất cao hơn. Tuy mọi sự so sánh đều là tương đối, nhưng sự so sánh về mức độ lợi, hại của cây trồng/thực phẩm chuyển gien với cây trồng/thực phẩm hữu cơ có phần nào giống với sự so sánh giữa chiếc xe đạp và chiếc xe ô tô. Mặc dù xe đạp mang lại nhiều lợi ích như rất có lợi cho sức khỏe của con người hay thân thiện với môi trường nhưng tốc độ lại chậm và chở được ít người và hàng hóa. Trong khi đó ô tô lại xả ra khí thải gây ô nhiễm môi trường, có hại cho sức khỏe con người nhưng lại đi nhanh hơn và chuyên chở số lượng người và hàng hóa nhiều hơn so với xe đạp. Rõ ràng là ô tô vẫn là những phương tiện giao thông ưu việt không thể thiếu trong xã hội hiện nay. Cái mà con người đang làm không phải là tìm cách loại bỏ ô tô vì lý do gây ô nhiễm của nó mà tìm cách chế tạo ra những dòng xe chạy bằng điện hoặc điện-xăng nhằm hạn chế tối đa khả năng xả ra khí thải của các dòng xe dùng nhiên liệu hóa thạch như hiện nay. Tóm lại, bên cạnh những mặt có lợi, một vài tác động tiêu cực của cây trồng biến đổi gien đến môi trường đã được phát hiện, và chúng ta cần phải tiếp tục nghiên cứu để biết rõ và có giải pháp giảm thiểu những tác hại đó. Biết rõ tính chất để khai thác mặt tốt và giảm thiểu tác động của mặt xấu của cây trồng chuyển gien chính là cách sử dụng khôn ngoan và có lợi nhất.

Tài liệu tham khảo

1. Government, U.S. Advances in Biotechnology and Genetic Engineering : Implications for the development of new biological warfare Agents by U.S. Government (U.S. Defense Dept., 2011).
2. Bernardo, R. Breeding for quantitative traits in plants. (Stemma press Woodbury, 2002).
3. Carpenter, J.E. Peer-reviewed surveys indicate positive impact of commercialized GM crops. *Nat Biotech* 28, 319-321 (2010).
4. Hellmich, R.L. & Hellmich, K.A. Use and Impact of Bt Maize. *Nature Education Knowledge* 3, 4 (2012).
5. Potrykus, I. Golden Rice and Beyond. *Plant Physiology* 125, 1157-1161 (2001).
6. http://www.plenish.com/
7. Buhr, T. et al. Ribozyme termination of RNA transcripts down-regulate seed fatty acid genes in transgenic soybean. *The Plant Journal* 30, 155-163 (2002).
8. Katsumoto, Y. et al. Engineering of the Rose Flavonoid Biosynthetic Pathway Successfully Generated Blue-Hued Flowers Accumulating Delphinidin. *Plant and Cell Physiology* 48, 1589-1600 (2007).

9. Awale, M.M. et al. Transgenic Plant Vaccine: A Breakthrough in Immunopharmacotherapeutics. *Vaccines and Vaccination* 3, 5 (2012).
10. McElroy, D. Sustaining Agrobiotechnology Through Lean Times. *Nature Biotechnology* 21, 996-1002 (2003).
11. http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCM352193.pdf. FDA's role in regulating safety of GE foods (2013).
12. http://www.fda.gov/Food/FoodScienceResearch/Biotechnology/default.htm. FDA's Biotechnology Policy.
13. Losey, J.E., Rayor, L.S. & Carter, M.E. Transgenic pollen harms monarch larvae. *Nature* 399, 214-214 (1999).
14. Saxena, D. & Stotzky, G. Bacillus thuringiensis (Bt) toxin released from root exudates and biomass of Bt corn has no apparent effect on earthworms, nematodes, protozoa, bacteria, and fungi in soil. *Soil Biology and Biochemistry* 33, 1225-1230 (2001).
15. Sears, M.K. et al. Impact of Bt corn pollen on monarch butterfly populations: A risk assessment. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98, 11937-11942 (2001).
16. Gassmann AJ, P.-M.J., Keweshan RS, Dunbar MW. Field-Evolved Resistance to Bt Maize by Western Corn Rootworm. *PLoS ONE* 6(7), e22629 (2011).
17. Lemaux, P.G. Genetically Engineered Plants and Foods: A Scientist's Analysis of the Issues (Part II). *Annual Review of Plant Biology* 60, 511-559 (2009).
18. Tabashnik, B.E., Brevault, T. & Carriere, Y. Insect resistance to Bt crops: lessons from the first billion acres. *Nat Biotech* 31, 510-521 (2013).
19. Owen, D.K. Herbicide resistance in weeds: what is the Nature of the Problem? National Summit on Strategies to Manage Herbicide-Resistant Weeds: Proceedings of a Symposium. (The National Academies Press, 2012).
20. Kaplinsky N et al. communications arising: maize transgene results in Mexico are artefacts. *Biodiversity* 416, 601 (2002).
21. Metz, M. & Futterer, J. Biodiversity (Communications arising): Suspect evidence of transgenic contamination (see editorial footnote). *Nature* 416, 600-601 (2002).
22. Ortiz-García, S. et al. Absence of detectable transgenes in local landraces of maize in Oaxaca, Mexico (2003–2004). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102, 12338-12343 (2005).
23. Reichman, J.R. et al. Establishment of transgenic herbicide-resistant creeping bentgrass (Agrostis stolonifera L.) in nonagronomic habitats. *Molecular Ecology* 15, 4243-4255 (2006).
24. Key, S., Ma, J.K.-C. & Drake, P.M. Genetically modified plants and human health. *Journal of the Royal Society of Medicine* 101, 290-298 (2008).
25. Commission publishes compendium of results of EU-funded research on genetically modified crops. http://europa.eu/rapid/press-release_IP-10-1688_en.htm.
26. Snell, C. et al. Assessment of the health impact of GM plant diets in long-term and multigenerational animal feeding trials: A literature review. *Food and Chemical Toxicology* 50, 1134-1148 (2012).
27. Ewen, S.W.B. & Pusztai, A. Effect of diets containing genetically modified potatoes expressing Galanthus nivalis lectin on rat small intestine. *The Lancet* 354, 1353-1354 (1999).
28. Fedoroff, N. & Brown, N. in Chapter 9. Poisoned rats or poisoned wells in Mendel in the Kitchen: A Scientist's View of Genetically Modified Foods (Joseph Henry Press, Washington, D.C., 2004).
29. Royal Society UK. Review of data on possible toxicity of GM potatoes. royalsociety.org/Review-of-data-on-possible-toxicity-of-GM-potatoes/PDF file. Accessed Dec 6 2008. *Annual Review Plant Biology* 59:771–812. (1999).
30. Aris, A. & Leblanc, S. Maternal and fetal exposure to pesticides associated to genetically modified foods in Eastern Townships of Quebec, Canada. *Reproductive Toxicology* 31, 528-533 (2011).
31. Azadi, H. & Ho, P. Genetically modified and organic crops in developing countries: A review of options for food security. *Biotechnology Advances* 28, 160-168 (2010).

Về tác giả. Phạm Tùng Anh tốt nghiệp tiến sĩ tại đại học Missouri, Hoa Kỳ năm 2011 và hiện làm việc sau tiến sĩ tại đại học Georgia. Nghiên cứu của cô tập trung ở lĩnh vực chọn tạo giống sử dụng công nghệ sinh học, lập bản đồ gen kháng bệnh và nâng cao chất lượng dầu thực vật của cây đậu tương.

Sections 3:
Research & Review

Basic understanding about cancer and the importance of a national surveillance and research program in Vietnam

Mai N. Tran[1] and Russell R. Braeuer[2]

From [1]the Department of Biotechnology, School of Biotechnology, Vietnam National University Ho Chi Minh City International University, Ho Chi Minh City, Vietnam

[2]The Department of Cancer Biology, the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX 77054.

Edited by Huong Ha, Stanford University, Stanford, California, USA

To whom correspondence should be addressed: Department of Biotechnology, School of Biotechnology, Vietnam National University Ho Chi Minh City International University, Ho Chi Minh City, Vietnam. Tel.: 848-3724-4270, Ext: 3233/3332; Email: tnamai@hcmiu.edu.vn

Abstract: While infectious diseases were a major concern in the world during the 20th century, cancer has become the most dangerous health problem of the 21st century. Treatment of infectious diseases and overall health has improved drastically over the past century, leading to prolonged life spans. However, with an aging world population, the incidence rates of cancer in developed and developing countries have increased. In general, cancer is the disease of uncontrolled generation of abnormal cells in the body. The genetically unstable nature of cancer cells allows them to become highly resistant to treatment. One of many tools to combat this problem is cancer patient surveillance. The United States of America and other developed countries are now collecting clinically relevant information about each and every patient. This data can be correlated with disease progression, treatment efficiency, environmental factors, or other variables. Scientific researchers in those countries have access to and analyze clinical samples for genetic mutations and gene expression profiling to identify other molecules of interest and compare it with disease stage and survival. The proper surveillance system of cancer patients is a powerful tool that must be used to understand the disease and improve cancer therapy and patient survival. Therefore, generating a successful surveillance system for cancer patients in developing countries such as Vietnam will have a profound effect on cancer control and potentially identify new ways to treat Vietnamese citizens.

Tóm tắt: Trong khi bệnh truyền nhiễm là mối lo ngại chính của thế giới trong thế kỉ 20 thì bệnh ung thư là vấn đề sức khoẻ nguy hiểm nhất của thế kỉ 21. Những phương pháp chữa trị bệnh truyền nhiễm và sức khoẻ tổng quát của con người đã được cải thiện rất nhiều trong thế kỉ vừa qua, tuổi thọ của con người vì thế cũng được nâng cao. Tuy nhiên, với dân số thế giới ngày càng già đi, tầng suất bệnh ung thư ở các nước phát triển và đang phát triển cũng tăng lên. Một cách tổng quát, bệnh ung thư là do sự sinh trưởng không kiểm soát được của những tế bào bất thường trong cơ thể. Sự bất ổn định của bộ gene của những tế bào ung thư giúp chúng có tính kháng cao với các liệu pháp chữa trị. Một trong những biện pháp để giải quyết vấn đề này là việc tầm soát bệnh nhân ung thư. Mỹ và các nước phát triển khác đang thu thập những thông tin lâm sàng của từng bệnh nhân càng nhiều càng tốt. Những thông tin này có thể được đối chiếu với tiến trình bệnh, hiệu quả của liệu pháp, các yếu tố môi trường và những yếu tố ảnh hưởng khác. Những nhà nghiên cứu khoa học ở các nước này có điều kiện để tiếp cận và phân tích những mẫu lâm sàng để tìm kiếm những đột biến gene và khảo sát biểu hiện gene để xác định những phân tử có tiềm năng và so sánh biểu hiện gene của những phân tử đó với cấp độ bệnh và tỉ lệ sống sót. Vì vậy một hệ thống tầm soát hợp lý cho bệnh nhân ung thư là một công cụ hữu dụng cần thiết để hiểu về bệnh và cải thiện liệu pháp chữa trị và tỉ lệ sống sót cho bệnh nhân. Do đó, tạo ra một hệ thống tầm soát cho bệnh nhân ung thư ở các nước đang phát triển như Việt Nam sẽ đem đến những hiệu quả tốt cho việc kiểm soát bệnh ung thư và tiềm năng phát hiện những biện pháp chữa trị mới thích hợp cho người Việt.

General information about cancer

Cancer is a disease of aberrant genetic alterations that triggers the uncontrolled proliferation of abnormal cells within organs of the body. As a result, the organs malfunction, generating serious health problems and/or become deleterious to the patients. More importantly, cancer cells from one organ can spread to other organs in the body through the blood and lymphatic systems, a process termed metastasis. In fact, the majority of cancer patients die due to metastases. (1-5)

Cancer cells originate from normal cells in which the mutation of critical genes induces the accumulation of more mutations and the deregulation of several genes, thus generating genetic instability. Genetic instability and proliferation of cancer cells result in a tumor that consists of multiple cells with different genetic materials. Selection pressure from the microenvironment surrounding the tumor results in the formation of cancer cells that have the growth advantage and the ability to survive in any hostile microenvironment. Some tumors do not progress further than a mass of cells and are considered **benign.** Benign tumors only localize within the primary lesion, do not spread to other organs, and do not come back once removed. **Malignant** tumors, on the other hand, are cancerous. Malignant cancer cells invade nearby tissue and metastasize to distant organ sites (1-5).

Cancer can develop in any organ throughout the body and is named for the organ or the type of cells where it originated (1, 3). In general, cancerous tumors are classified into two main types: solid tumors and liquid tumors. Solid tumors are tumors of solid tissues, consisting of two types: **carcinomas** and **sarcomas**. Carcinoma is the cancer of the epithelium lining inside and outside of the organ (5). Sarcoma is the cancer of connective tissues such as fat, bone, tendons and any type of tissues that connect, support and surround organs in the body (5, 6). Liquid tumors are tumors of the blood and lymphatic systems, consisting of **leukemia, lymphoma** and **myeloma** (5). Leukemia disperses as single cell population in the blood stream (7). Lymphomas start out as liquid tumors but usually aggregate to form solid tumor mass in the lymph nodes, spleen, bone marrow and other sites (8). Myelomas also form tumors in the bone marrow (9) (Figure 1).

There are multiple factors involved in cancer occurrence and development, including genetic background, and outside factors such as nutrition, personal habits, and the environment. Outside factors are classified into voluntary factors such as bad personal habits (cigarette smoking, and alcohol consumption), fatty diet, and sexual behavior and involuntary factors such as UV exposure, polluted air and contaminated drinking water (5).

There are five main therapies for cancer treatment: chemotherapy, radiotherapy, surgery, and targeted therapy. Chemotherapy and radiotherapy are the use of cytotoxic antineoplastic drugs or high-energy radiation, respectively; to eliminate cancer cells mainly by causing DNA damage, triggering a self-destruction program called **apoptosis** in cancer cells. These cytotoxic effects of chemo - and radiotherapy may also create mutations in normal cells that eventually can lead to cancer (10, 11). As a result, these therapies should be prescribed with consideration. Surgery is the oldest form of cancer treatment. Surgery is applied to remove the whole tumors, either cancerous or precancerous tumors, from patients to cure or prevent cancer. Patients can undergo surgery by itself or in combination with other cancer therapies. Targeted therapy is the newest form of treatment that is developed based on human knowledge about the molecular aspect of cancer biology. Targeted therapy is the use of small molecule inhibitors or antibodies to block the activity of critical protein molecules involved in the growth, spread and death avoiding machinery of cancer (12). The main advantage of targeted therapy is that they focus to the specific cellular and molecular changes of cancer cells; therefore, it may be more effective and less harmful to normal cells than chemotherapy and radiotherapy. However, drugs for targeted therapy are only available for some specific types of cancer and usually very expensive. Examining the expression

of specific genes that are important for cancer progression in patient specimen biopsies can categorize patients and select the best therapeutic regimen. The most effective treatment however is early detection as this always brings greater chances of cancer cure. Maintaining frequent health examinations is a good way to prevent cancer.

The power of cancer surveillance and research in America

Before the proper amount of funding and research can be allocated for a given disease, the given society must first fully determine the detrimental effect of the disease on the population. Therefore, roper surveillance as well as the facilities needed for surveillance have to be established. According to the American cancer society website, cancer surveillance is defined as "the ongoing, timely, and systematic collection and analysis of information on new cancer cases, extent of disease, screening tests, treatment, survival, and cancer deaths" (13). These data are collected by many different systems and registries throughout America (13). Population-based registries collect the information from multiple reporting facilities within the given region of the United States (13). This can then be used to analyze the incidence rates, survival, and deaths. Also, cancer incidence rates among specific geographic regions, jobs, gender, ethnic groups, age, and its association with risk factors including infectious diseases such as HPV and Hepatitis B, tobacco smoking, and sun exposure are collected.

These data are then gathered across America and is published by agencies such as the National Center for Health Statistics (NCHS) by the Center for Disease Control and Prevention (CDC) and the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute (NCI) (Table 1). As publicly open data, it can then be analyzed, summarized, and published by professionals to discuss the overall incidence of cancer within the population (14), or this information can be used to focus on a specific event and its association with cancer. For example, thanks to cancer surveillance, we know that approximately 228, 190 new lung cancer cases and another 118,080 deaths will occur during 2013 (14). Data collection of smokers vs. non-smokers suggests that 85% of lung cancers are associated with smoking (15). With this information, we now know that lung cancer is one of the most prevalent cancers in America and we can propose that if Americans stop smoking lung cancer prevalence will be drastically reduced and overall health will improve.

Although the association of lung cancer with smoking is a perfect example for attacking cancer prevention by simply knowing the population's life habits, genome and molecular analysis over the past decade have taken cancer surveillance to the next level. For example, women in America who are born with the mutation of a specific gene called *BRCA1* have a much higher chance of developing breast cancer (16). Therefore, women who possess this mutation should be watched much more closely and screened more often than women with the normal *BRCA1 gene*. Other variables, such as race and ethnicity, are also considered to determine whether a specific race is more likely to have the *BRCA1* mutation. One study of Hispanic women in the southwest region of the United States who have personal or familial history of breast cancer had a 25% prevalence of the *BRCA1* gene deletion, therefore, *BRCA1* mutations in Hispanic women should be screened as vigorously as in other ethnicities (17). Analysis of cancer cell specific genetic mutations that are not found in normal cells has also become an important tool for cancer treatment by revealing new potential molecular targets for targeted therapy. At the turn of the century, by studying the protein coding portion of genes in numerous melanoma cell cultures and primary tumors collected from patients, it was discovered that the gene *BRAF* is mutated in approximately 60% of melanoma (skin cancer) patients (18). The mutated gene leads to an activated BRAF protein that enhances melanoma growth and metastasis. Targeting specifically the mutant BRAF protein and not the wild type BRAF protein in normal cells with small molecular inhibitors such as vemurafenib has proved advantageous. However, current data shows that melanoma patients relapse after 6-7 months of treatment (19). Nonetheless, this is a step in the right direction, and the addition of other small molecular inhibitors targeting other genes could improve survival.

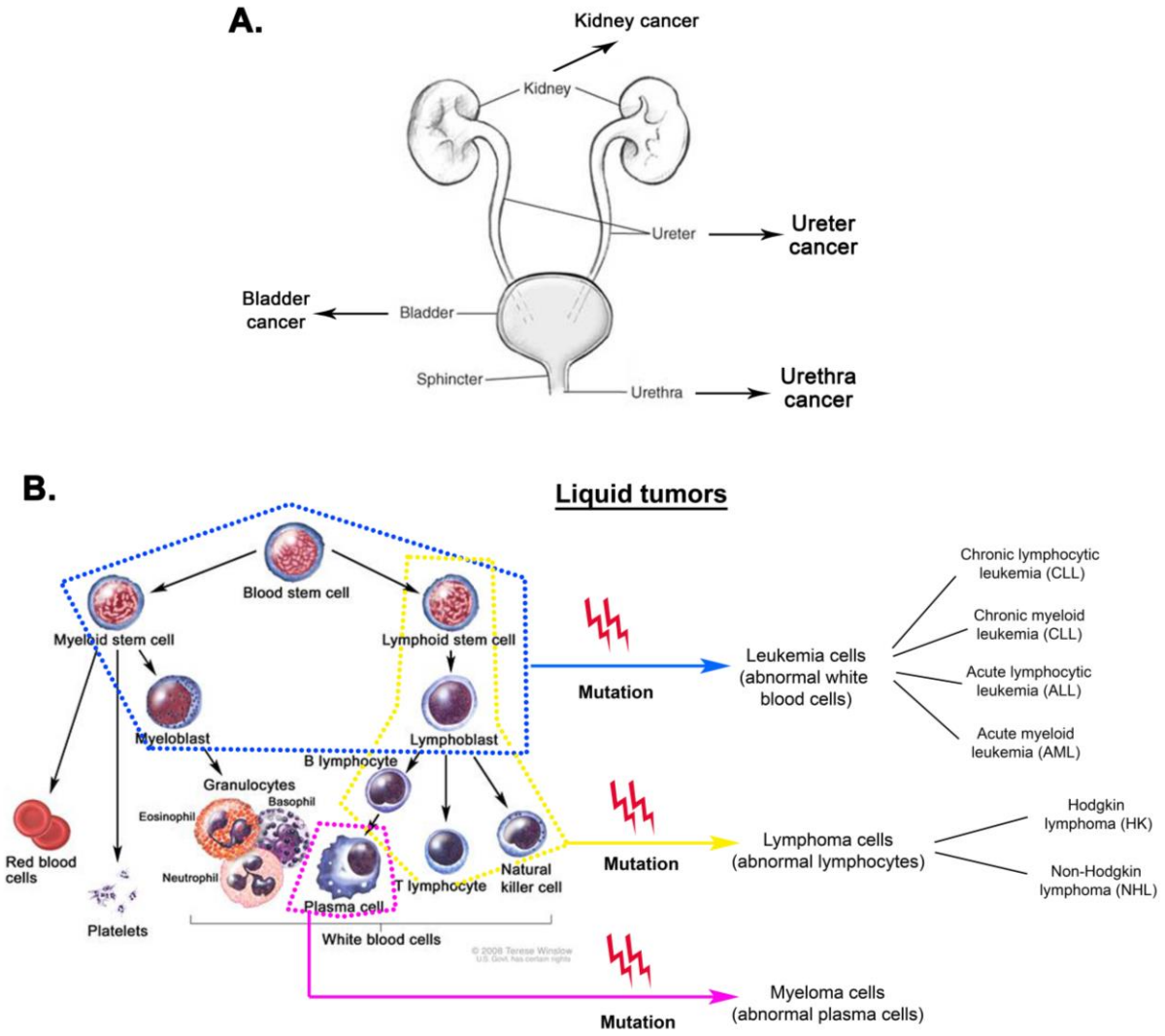


Figure 1: Solid and liquid tumors. **A.** Carcinoma of the urinary system. Cancer can occur anywhere along the urothelium, an epithelial layer lining the urinary tract. Cancer of the urothelium is referred to as urothelial carcinoma. (*Adapted from National Kidney and Urologic Diseases Information website).* **B.** Types of liquid tumors and their origins. Mutations of different cells in the hematopoietic system generate different types of leukemia, lymphoma and myeloma. *(© 2008 Terese Winslow, U.S. Govt. has certain rights).*

Through the cooperation and collaboration of several research scientists, doctors, departments, hospitals, registries, cities, and states cancer surveillance has become a reliable and absolutely necessary tool in combating the disease. The discoveries mentioned above could not have been accomplished without surveillance, and future discoveries will rely on these data. Currently the cancer genome atlas (TCGA) project is collecting large amounts of patient data on many different cancers. This information will be another powerful tool and will be available for all scientists and medical hospitals to further identify new targets for cancer therapy.

Cancer status in Vietnam

While the 20th century is the century of infectious diseases, the 21st is the century of cancer, heart diseases and other non-infectious diseases. This is the fact not only in developed countries but also in developing countries including Vietnam, albeit

specific diseases still require a tremendous amount of attention. In Vietnam, even though cancer has been considered as a major health problem since the 1990s (20), it only became a social concern in the 2000s. There are two main sources for cancer statistics, the Hanoi Cancer Registry, established in 1987, is the data source for the North of Vietnam, and the Ho Chi Minh City Cancer Registry, established in 1990, is the data source for the South of Vietnam. The Cantho Cancer Registry, established in 2001, is another data source for the South. The age standardized rate (ASR) of all site cancer incidence in males and females in three periods of time, 1993-1998, 2001-2004, and 2006-2007, demonstrates an increasing trend in cancer incidence in the whole country, from $151.1/10^5$ (1993-1998) to $160.0/10^5$ (2006-2007) for males and from $106.8/10^5$ to $143.9/10^5$ for females (21). This increasing trend can be explained by multiple reasons including polluted environment, tobacco smoking, spreading of infectious diseases, as well as advances in cancer diagnosis and social awareness of the disease. During the three time periods, lung is always the most common cancer site in males, followed by stomach and liver (21). In females, cancer of the cervix was the most common in 1993-1998; however, breast cancer is now the most common type, followed by cervical and lung cancer (Table 2) (21). The high incidence of lung cancer in both males and females is mainly due to the high consumption of tobacco in Vietnam. In 1995, 73.4% of male and 3.9% of female Vietnamese are smokers (22). This "smoking culture" leads to multiple diseases for the respiratory system including cancer. Liver cancer is ranked 3rd in males and 8th in females for cancer incidence. Hepatitis B virus (HBV) infection is a strong risk factor for liver cancer and a high prevalence of HBV infection has been reported in 8.8 to 19.0% of adult Vietnamese (23, 24). Similar to other developing countries, Vietnam still has poor social awareness of nutritional hygiene as well as sexual transmitted diseases (STDs) such as HPV infection. This is one of the explanations for high stomach and cervical cancer incidence in VN.

Males	**Incidence[1]**	**Females**	**Incidence[1]**
Prostate	152	Breast	123.8
Lung and Bronchus	74.3	Lung and Bronchus	51.9
Urinary Bladder	36.6	Colorectal	291
Colorectal	36.1	Uterine Corpus	23.6
Melanoma of the Skin	27.4	Thyroid	18.2

[1] The incidence is per 100,000 men or women and are age-adjusted to the 2000 US std population.

Table 1. Top 5 Most Prevalent Cancers in the United States (2006-2010). The 5 most prevalent cancers in men and women within the United States are shown. Prostate and Breast cancer have the highest incidence. The prostate and uterine corpus (endometrial cancer) are gender specific. Although men can have breast cancer, the vast majority of breast cancer patients are women. Colorectal and Lung cancer are highly prevalent in both genders. Data is according to the SEER Cancer Statistics Review (1975-2013).

Males	**2006-2007 Incidence[1]**	**Females**	**2004-2006 Incidence[1]**
Lung and Bronchus	27.3	Breast	32.80
Stomach	23.0	Cervix Uteri	16.25
Liver	21.98	Lung and Bronchus	10.5
Colorectal	10.15	Stomach	10.1
Pharynx	8.74	Colorectal	8.5

[1]The incidence is per 100,000 men or women. Data was collected and published by Vuong et al. 2010

and was age-adjusted on the basis of the world standard population.

Table 2. Top 5 Most Prevalent Cancers in Vietnam.
The 5 most prevalent cancers in men and women within Vietnam are shown. The most prevalent cancer in women is Breast cancer. Cancers of the liver and gastrointestinal tract are highly prevalent (liver cancer is the 6th most prevalent cancer in women).

The rise in cancer incidence has not gone unnoticed in Vietnam. The Vietnamese government has been fostering cancer prevention and treatment programs in Vietnam since the 1990s with the tobacco control program in 1989, HBV vaccination in the extended program of immunization for newborns in Hanoi and Ho Chi Minh City since 1997, public education on nutrition and nutrition hygiene as well as safe sex and sexual transmitted diseases, introduction of the PAP test for cervical cancer and STDs prevention, and a breast cancer screening program in the late 1990s to early 2000s(25). Currently, Vietnam has five cancer specific hospitals and cancer specialized departments in more than 20 general hospitals throughout the country. However, these facilities poorly fulfill the high demand of cancer care in Vietnam due to the limited and outdated instruments and the lack of trained oncologists. The economic difficulties hinder cancer research that requires large amounts of funding and a long-term investment. Despite the effort of cancer education from the government to the Vietnamese citizens, social awareness of the disease is still very poor.

Conclusion

Cancer and its intrinsic complicated biology is inevitably a great challenge for disease control and prevention. Although there are cancer registries in Ho Chi Minh City and Hanoi, there is still a need for a more systematic registry that encompasses not only two of the largest cities in Vietnam, but also the surrounding communities and towns. An improved and consistent surveillance system in all participating clinics and hospitals would be advantageous. Therefore, data from different registries could be more easily combined for the surveillance of cancer in all of Vietnam. These registries should include prevalence of cancer in different genders, age, location, and their correlation with risk factors. A more progressive approach would also be to identify significant genetic alterations in these cancers, compare them with the data of developed countries, and determine if current known treatment modalities are available for Vietnamese cancer patients. If not, exome analysis (analysis of the protein coding genes), gene copy, and gene expression analysis would be a good start to discover new genes that are critical for the development of cancer in Vietnamese individuals. With a better understanding of the incidence of cancer within the population, it's correlation with viral infections, smoking, or genetic aberrations, scientists and health professionals can lead the way with new discoveries and improved clinical advice to prevent and treat cancer patients in Vietnam.

References

1. **Simon H-U, Haj-Yehia A, & Levi-Schaffer F (2000) Role of reactive oxygen species (ROS) in apoptosis induction. *Apoptosis* 5(5):415-418.**
2. **Anonymous (Metastatic Cancer. (National Cancer Institute).**
3. **Anonymous (2006) *What you need to know about cancer* (National Institutes of Health), (Institute NC).**
4. **Hanahan D & Weinberg RA (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. (Translated from eng) *Cell* 144(5):646-674 (in eng).**
5. **Weinberg RA (2007) *The biology of cancer* (Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC).**
6. **World Bank (**
7. **Anonymous (2008) *What you need to know about Leukemia* (National Institutes of Health), (Institute NC).**
8. **Anonymous (2008) *What you need to know about Non-Hodgkin Lymphoma* (National Institutes of Health), (Institute Nc).**
9. **Anonymous (2008) *What you need to know about Multiple Myeloma* (National Institutes of Health), (Institute NC).**
10. **Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, & Campbell H (2008) Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. (Translated from eng) *Bull World Health Organ* 86(5): 408-416 (in eng).**
11. **Anonymous (2007) Chemotherapy and You: Support for People With Cancer. (National Cancer Institute).**

12. **Anonymous (2012) Targeted Cancer Therapies. (National Cancer Institute).**
13. **Anonymous (2012) Cancer Surveillance Programs in the United States. (American Cancer Society).**
14. **Siegel R, Naishadham D, & Jemal A (2013) Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians* 63(1): 11-30.**
15. **Warren GW & Cummings KM (2013) Tobacco and lung cancer. *American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO. American Society of Clinical Oncology. Meeting* 2013: 359-364.**
16. **Easton DF, Ford D, & Bishop DT (1995) Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *American journal of human genetics* 56(1): 265-271.**
17. **Weitzel JN*, et al.* (2013) Prevalence and type of BRCA mutations in Hispanics undergoing genetic cancer risk assessment in the southwestern United States: a report from the Clinical Cancer Genetics Community Research Network. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31(2): 210-216.**
18. **Davies H*, et al.* (2002) Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 417(6892): 949-954.**
19. **Sosman JA*, et al.* (2012) Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *The New England journal of medicine* 366(8): 707-714.**
20. **Ngoan le T (2006) Cancer mortality in a Hanoi population, Viet Nam, 1996-2005. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP* 7(1): 127-130.**
21. **Vuong DA, Velasco-Garrido M, Lai TD, & Busse R (2010) Temporal trends of cancer incidence in Vietnam, 1993-2007. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP* 11(3):739-745.**
22. **Dai Xuan Pham NHD, Hoang Trong Truong, Jenkins C. (1995) A tobacco use prevalence survey. *Vietnam: a tobacco epidemic in the making*, Hanoi), pp 45-66.**
23. **Duong TH, Nguyen PH, Henley K, & Peters M (2009) Risk factors for hepatitis B infection in rural Vietnam. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP* 10(1):97-102.**
24. **Nguyen VT, McLaws ML, & Dore GJ (2007) Highly endemic hepatitis B infection in rural Vietnam. *Journal of gastroenterology and hepatology* 22(12): 2093-2100.**
25. **Anh PT & Duc NB (2002) The situation with cancer control in Vietnam. *Japanese journal of clinical oncology* 32 Suppl: S92-97.**

About the author: Dr. Mai Tran received her PhD in Cancer Biology/Health Sciences from the University of Texas – MD Anderson Cancer Center in 2013. She is interested in transcriptional control, markers for cancer progression and metastasis, and the biology of bladder cancer. Her PhD thesis is about the role of p63, a transcription factor, in bladder cancer. After finishing her PhD, Dr. Mai Tran returned to Vietnam, her home country, and is now a faculty of the Department of Biotechnology, School of Biotechnology, Vietnam National University Ho Chi Minh City International University.

Tìm hiểu phân tích tính trạng số lượng ở thực vật thông qua bài báo tìm ra gene ảnh hưởng đến năng suất lúa

Nguyễn Viết Cường,

Khoa Di truyền chọn giống cây trồng, Đại học Cornell, Bang New York, Hoa Kỳ.

Biên tập bởi Hương Hà, Stanford University, Stanford, California, USA

Mọi thắc mắc về bài viết xin liên hệ cvn6@cornell.edu

Tóm tắt: Ở cây trồng, các tính trạng nông học quan trọng như năng suất thường là các tính trạng số lượng chịu ảnh hưởng của nhiều gene khác nhau và ảnh hưởng của môi trường. Đối với các tính trạng này việc xác định các locus điều khiển tính trạng (Quantitative Trait Locus-QTL- mapping) được dựa trên việc phân tích kiểu gene và kiểu hình ở các quần thể phân li và áp dụng các công cụ thống kê nhất định. Bài phân tích này giới thiệu sơ qua một phương pháp QTL mapping cơ bản thông qua một nghiên cứu về năng suất lúa.

Abstract: In crop plants, important agronomical traits like yield are quantitative traits influenced by many genes and by the environment. The identification of quantitative trait loci (QTL mapping) for these traits is based on analyzing genotypes and phenotypes in segregating populations and applying appropriate statistical tests. This article briefly introduces a basic QTL mapping method applied in a study of rice yield.

Phân tích QTL| chỉ thị phân tử | tách dòng gene | năng suất

Giới thiệu

Sinh học thực vật là một ngành khoa học dựa nhiều vào các phương pháp và kỹ thuật và việc nắm chắc các phương pháp và kỹ thuật này sẽ giúp nghiên cứu được nhiều vấn đề cụ thể khác nhau. Trong bài tóm lược này tôi không định tổng hợp các kết quả nghiên cứu mà muốn mượn một bài báo xuất sắc (1) để giới thiệu sơ qua một phương pháp phân tích tính trạng số lượng ở thực vật.

Ashihaki *et al* (1) khảo sát sự khác biệt về năng suất ở hai giống lúa và bằng việc phân tích kiểu hình và kiểu gene của quần thể tạo ra từ hai giống này đã tìm ra được chính xác những gene liên quan đến năng suất, một trong những tính trạng quan trọng nhất ở cây trồng.

Năng suất là một tính trạng số lượng phức tạp. Về cơ bản nó là tổng hợp của nhiều tính trạng khác nhau. Năng suất có hệ số di truyền thấp, ảnh hưởng lớn bởi các yếu tố môi trường. Năng suất được tính là số tấn/hecta. Ở cây ngũ cốc hạt nhỏ như lúa, năng suất có thể được tính là tích số giữa số lượng hạt lúa trên cây và trọng lượng hạt. Năng suất là một đặc tính mang tính quần thể vì trong thực tế sản xuất tính trạng này luôn được so sánh trên một diện tích sản xuất với hàng nghìn cây chứ không chỉ trên một cá thể đơn lẻ, song nghiên cứu trên quy mô nhỏ sẽ là bước khởi đầu để khảo sát đại trà trên diện tích lớn hơn. Để tăng năng suất, các nghiên cứu thường tập trung vào tăng số lượng hạt lúa trên một bông và số bông trên cây.Đây đều là các đại lượng có thể đo đếm được một cách chính xác, một điều kiện hết sức quan trọng trong phân tích di truyền số lượng, bởi nếu không có được phương pháp xác định chính xác kiểu hình tính trạng cần nghiên cứu thì dù có áp dụng các kĩ thuật phân tích phân tử và thống kê sau này, kết quả tìm ra cũng sẽ không phản ánh đúng bản chất di truyền của tính trạng.

Phương pháp xác định locus tính trạng số lượng

Như đề cập ở trên, năng suất là một tính trạng số lượng, sự khác biệt về năng suất không phải do sự phân li của một hoặc hai gene mà là do sự phân li

của rất nhiều gene, với ảnh hưởng của mỗi gene là nhỏ. Tính trạng số lượng không phân li thành các nhóm cụ thể do đó ta không thể đơn giản chỉ sử dụng các nguyên lí di truyền Mendel để nghiên cứu. Thay vào đó, giải pháp cho nghiên cứu các tính trạng này là xác định vị trí các locus của tính trạng số lượng dựa trên marker phân tử (QTL mapping). Ở thực vật, có hai phương pháp chính trong QTL mapping: 1) Sử dụng các quần thể tạo ra từ các phép lai được kiểm soát (ví dụ như quần thể F2, quần thể lai trở lại...) 2) Sử dụng các quần thể tự nhiên, giao phấn tự do không kiểm soát (phương pháp này còn được gọi là lập bản đồ kết hợp - association mapping). Phương pháp 1) phù hợp cho các loài có vòng đời ngắn, dễ lai tạo và tạo nhiều hạt ở thế hệ sau, đồng thời có phương thức tính toán đơn giản hơn. Phương pháp 2) có lợi thế là không phải tạo ra quần thể phân li, phù hợp cho các loài giao phấn, vòng đời dài và có thể phân tích được nhiều allele cùng một lúc. Tuy vậy phương pháp 2) có nhiều yếu tố gây nhiễu do sự giao phấn và chọn lọc không được kiểm soát và phép thống kê phức tạp hơn. Ở đây, Ashihaki *et al* (1) sử dụng phương pháp 1) với quần thể được tạo ra từ phép lai hai bố mẹ. Việc phân tích thống kê kiểu gene và kiểu hình của các cá thể ở quần thể phân li sẽ giúp tìm ra các vùng trên nhiễm sắc thể có thể có liên quan với tính trạng cần nghiên cứu. Kết quả thống kê cũng cho biết được sự ảnh hưởng mạnh hay yếu của vùng nhiễm sắc thể đó với tính trạng để có các nghiên cứu tiếp theo. Các yêu cầu cho QTL mapping từ các quần thể lai có kiểm soát được liệt kê ở bảng bên. Hiện nay, các kỹ thuật xác định kiểu gene và giải trình tự nhanh chóng đã giúp cho việc lập bản đồ phân tử và xác định kiểu gene các cá thể dễ dàng hơn.

Các yêu cầu cho QTL mapping từ các quần thể lai có kiểm soát

- Có các marker phân tử (trung hòa, đồng trội)
- Có bản đồ di truyền liên kết phân tử
- Các quần thể có sự "mất cân bằng liên kết" (linkage disequilibrium - LD). LD có thể được hiểu một cách đơn giản là khi biết kiểu gene của một locus có thể suy ra được kiểu gene của locus khác - thường là do nằm cạnh nhau trên nhiễm sắc thể
- Có phương pháp đo lường kiểu hình tính trạng tin cậy
- • Có phương pháp thống kê /phần mềm để xác định sự liên kết giữa marker và tính trạng

Ashikari *et al*(1) chọn hai bố mẹ là hai giống lúa khác nhau về năng suất, một giống thuộc dòng lúa ôn đới *japonica* có năng suất không cao nhưng chất lượng tốt, tạo ra loại gạo Koshihikari (gạo được dùng trong sushi) và một giống lúa nhiệt đới *indica* có năng suất cao hơn nhưng chất lượng không cao bằng, tạo ra loại gạo Habataki. Điểm cần chú ý ở đây là ngoài việc các tác giả chọn hai giống có năng suất khác nhau nhưng cũng đồng thời có sự khác biệt về nguồn gốc và khu vực phân bố nhất định (*japonica* và *indica*) để có nhiều đa hình về trình tự DNA giữa hai bố mẹ, tạo thuận lợi cho thiết kế marker phân tử cho phân tích sau này. Thêm vào đó, hai giống bố mẹ được chọn là các giống lúa thương phẩm nên kết quả nghiên cứu có thể áp dụng cho sản xuất dễ dàng hơn.

Song song với năng suất (cụ thể là số lượng hạt trên bông lúa và số bông trên cây), các tác giả cũng nghiên cứu một tính trạng nữa là chiều cao cây vì hai giống bố mẹ có chiều cao cây khác nhau. Trong lịch sử chọn giống lúa, giống thấp cây IR8 (Viện nghiên cứu lúa thế giới (IRRI)) giúp cây đứng thẳng, không bị nghiêng đổ. Đặc điểm này giúp cây phát triển và quang hợp tốt hơn khi được chăm bón tốt, giúp tăng năng suất cây trồng. Giống thấp cây này có thể coi là cơ sở cho "cuộc cách mạng xanh" ở châu Á những năm 60 của thế kỉ 20.

Từ hai giống bố mẹ trên, việc tiếp theo là tạo ra các quần thể phân li từ hai bố mẹ. Quần thể phân li có thể ở thế hệ F2 hay thế hệ lai trở lại. Ở đây Ashikari *et al*(1)đã tạo ra một quần thể khá đặc biệt để bắt đầu nghiên cứu là quần thể backcross inbred lines (BIL)- lai trở lại cận giao tái tổ hợp. Quần thể này được tạo ra bằng cách thế hệ F1 được lai trở lại với một trong hai bố mẹ, ở đây là giống *japonica* Koshihikari,thay vì tự thụ phấn. Sau đó sử dụng phương pháp một hạt một thế hệ (single seed descent) để chọn ra các dòng ở các thế hệ tiếp theo, đến thế hệ F7 khi gần như hệ gene của các dòng đã ở trạng thái đồng hợp tử. Vì sao tác giả lại tạo ra quần thể này? Như đã đề cập ở trên, tính trạng năng suất có ảnh hưởng lớn từ môi trường, và tính trạng này thường được xác định thông qua giá trị trung bình trên nhiều cá thể chứ không phải một cá thể. Việc tạo ra các dòng đồng hợp tử như vậy giúp họ có thể lặp lại được việc đo năng suất ở thế hệ tiếp theo (trồng nhiều cây hơn) để có được số liệu đáng tin cậy về năng suất mà

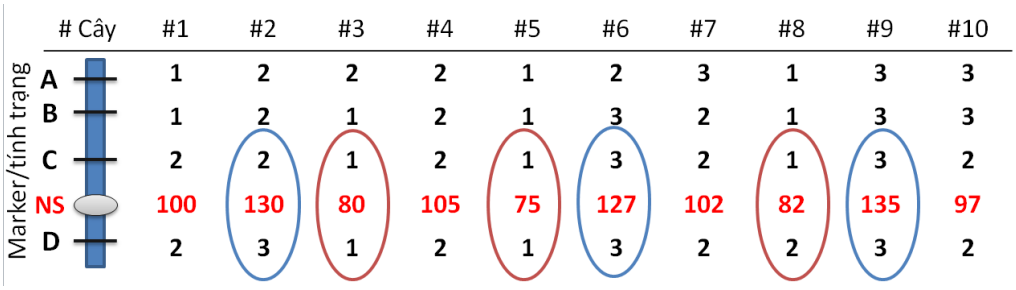
vẫn giữ nguyên được kiểu gene của cây cần đánh giá. Quá trình tạo ra các dòng BIL này cũng giúp họ tạo được các dòng gần đẳng gene (nearly isogenic lines) để tiện lợi cho việc cô lập chính xác gene sau này. Hơn thế nữa, do đây là các dòng đồng hợp tử nên có thể trồng để nghiên cứu nhiều kiểu hình khác nhau nhưng chỉ cần xác định kiểu gene một lần, thuận lợi cho việc hợp tác nghiên cứu về sau.

Các tác giả sử dụng 96 dòng BIL để tiến hành phân tích QTL. Yêu cầu tiếp theo là phải có được một bộ các marker phân tử trên toàn hệ gene và lập bản đồ liên kết các marker đó trên quần thể đang phân tích. Việc lập bản đồ liên kết về bản chất là dựa trên hiện tượng phân li, liên kết gene và tái tổ hợp ở quần thể phân li đang phân tích để xác định vị trí các marker trên nhiễm sắc thể. Trước hết ta cần có các marker phân tử, thể hiện sự đa hình về trình tự DNA giữa hai hệ gene bố và mẹ. Các đa hình DNA thường được dùng cho phân tích bản đồ gene gồm: 1) Sai khác về một nucleotide (Single Nucleotide Polymorphisms – SNPs), 2) Đa hình do mất hoặc chèn thêm nucleotide (deletion/insertion), 3) Đa hình do thay đổi số bản sao của các trình tự lặp lại liên tiếp (như microsatellites...). Đây là đều là các loại đa hình có thể xác định được dựa trên phương pháp PCR và cắt enzyme giới hạn thông dụng trong các phòng thí nghiệm. Như đã đề cập ở trên, hai dòng lúa bố mẹ trong nghiên cứu này thuộc hai nhóm *japonica* và *indica*. Hai nhómnày có sự cách li trong lịch sử và nghiên cứu cho thấy có nhiều đa hình DNA. Thêm vào đó, trình tự lúa nhóm *japonica* đã được giải mã tại thời điểm tiến hành nghiên cứu nên việc phát triển bộ marker phân tử giữa hai nhóm giống này trên toàn hệ genome là điều có thể làm được.

Ashikari *et al*(1) chọn phân tích 200 marker trải đều trên 12 nhiễm sắc thể của lúa. Sau khi đã có các marker và xác định được kiểu gene của từng cây trong quần thể phân tích, họ dùng các công cụ tính toán để có thể lập nhóm liên kết và tính khoảng cách di truyền giữa các marker. Về cơ bản, quá trình này gồm hai phép tính: 1) xác định sự phân li độc lập hay sự liên kết giữa 2 marker, 2) nếu có sự liên kết thì xác định trật tự và khoảng cách của các marker dựa trên tần số trao đổi chéo. Với số lượng marker lớn lên tới hàng trăm, thậm chí hàng nghìn việc tính toán bằng tay là không thể. Hiện nay có nhiều phần mềm giúp ta việc tính toán này, có thể kể đến các chương trình thông dụng như Mapmaker, Joinmap hay r/QTL.

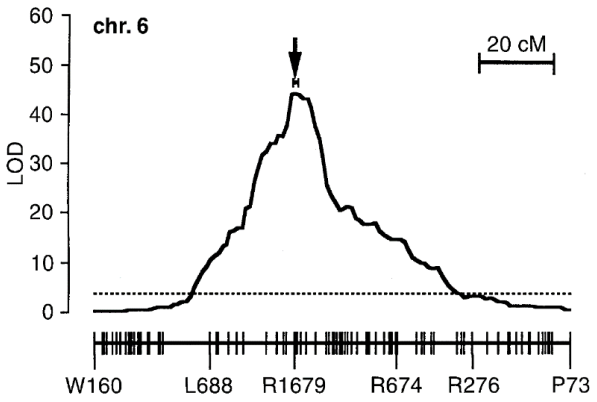
Sau khi đã xác định được kiểu gene của từng cá thể trong quần thể phân tích và lập được bản đồ gene liên kết, việc tiếp theo là xác định giá trị kiểu hình tính trạng nghiên cứu trên từng cá thể. Khi đã có số liệu kiểu gene và kiểu hình, câu hỏi đặt ra lúc này là liệu có sự liên quan giữa từng vị trí marker trên bản đồ với kiểu hình tính trạng nghiên cứu. Đối với các quần thể phân li dựa trên việc lai 2 bố mẹ như trong bài báo đang phân tích thì, về bản chất, đó là việc kiểm tra xem liệu có sự sai khác một cách có ý nghĩa thống kê về kiểu hình của các cá thể mang allele từ bố so với các cá thể mang allele từ mẹ ở một vị trí marker nhất định (Hình 1). Có nhiều phương pháp để kiểm tra việc này nhưng phương pháp cơ bản nhất là kiểm tra bằng phép toán t-student hoặc phân tích phương sai (ANOVA).

Trên thực tế phương pháp phân tích QTL phổ biến được dùng là phương pháp interval mapping (dò tìm theo đoạn) (2), ước lượng vị trí QTL giữa hai marker và sử dụng phép thống kê là giá trị ODDs (viết dưới dạng logarithm of ODDs - LOD). Giá trị ODDS là tỉ số giữa xác suất sự kiện 1 (H_1) trên xác suất sự kiện 2 (H_2). Ví dụ: Ta tham gia vào trò chơi tung đồng xu và đặt cược sự xuất hiện mặt sấp, người chủ trò tung 10 lần liên tiếp nhưng đều là mặt ngửa! Liệu có sự gian lận ở đây? Xác suất để một "đồng xu" có hai mặt đều là mặt ngửa (người chủ trò đã gian lận) tung 10 lần liên tiếp là mặt ngửa (H_1) là $(1)^{10}=1$. Xác suất để một đồng xu có hai mặt (sấp và ngửa, tức là đồng xu thật) tung 10 lần liên tiếp là mặt ngửa (H_2) là $(0.5)^{10} = 10^{-3}$. Giá trị ODDS ở đây sẽ là $H_1/H_2 = 1000$ và LOD là 3, có nghĩa là khả năng người chủ trò sử dụng đồng xu có hai mặt đều là mặt ngửa (gian lận) cao hơn gấp 1000 lần khả năng sử dụng đồng xu có hai mặt sấp và ngửa (đồng xu thật).



Hình 1. **Ví dụ về sự liên kết giữa marker với tính trạng** (NS-Năng suất). Cây đồng hợp tử về allele của mẹ được kí hiệu 1, cây đồng hợp tử về allele của bố, 3, cây dị hợp tử, 2. A,B,C,D là các marker. Ở 2 marker C và D, các cây mang allele của bố, 3, có năng suất cao hơn các cây có mang allele của mẹ, 1, thể hiện có sự liên kết giữa gene và tính trạng. Sự sai khác về kiểu hình này có thể kiểm tra bằng phép tính t - student hay ANOVA.

Một điểm cần chú ý trong phân tích QTL đó là số lượng các phép kiểm tra như trên. Trong mỗi phép thử, nếu ngưỡng tin cậy được chọn là giá trị $p \leq 5\%$ để kết luận có sự sai khác có ý nghĩa thống kê thì vì nhiều marker được sử dụng nên sẽ có nhiều phép thử và lúc đó xác suất để 1 phép thử ngẫu nhiên có giá trị $p \leq 5\%$ là rất lớn (dương tính giả - false positive). Do đó cần phải dùng các kỹ thuật thống kê hiệu chỉnh, ví dụ như phương pháp Bonferonni, Benjamini – Hochberg FDR hay hoán vị (permutation) để chọn một ngưỡng giá trị p thích hợp.Trong phân tích QTL bằng phương pháp interval mapping, thường thì với giá trị LOD từ 3 trở lên, khả năng tại vị trí QTL đó có liên quan đến tính trạng cần quan tâm là cao (Hình 2).

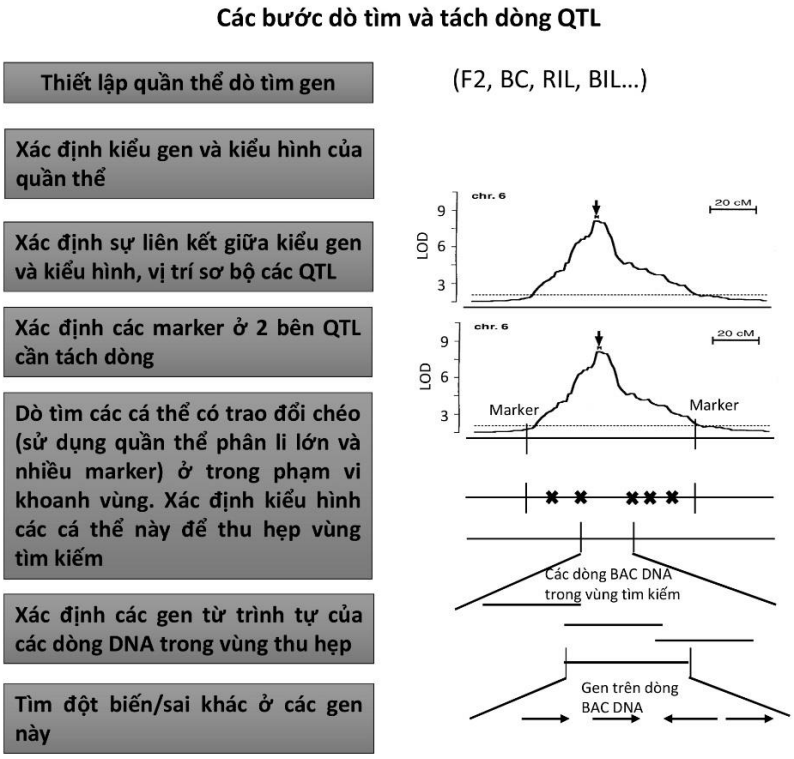


Hình 2. Giá trị LOD được dựng dọc theo chiều dài nhiễm sắc thể với vị trí các marker. Hình thể hiện một đỉnh QTL với giá trị LOD =46. Đường gạch đứt đoạn thể hiện ngưỡng LOD =3 thường được dùng để xem xét sự liên kết giữa marker và tính trạng. Hình được trích dẫn Yano *et al* (3)

Các tác giả xác định được 5 QTL cho số lượng hạt trên bông và 4 QTL cho chiều cao cây. Đối với tính trạng số lượng hạt trên bông, giá trị LOD dao động từ 1.5-9. Một giá trị nữa trong phân tích QTL cần được chú ý là giá trị R^2 hay PVE (Phenotypic variance explained - phần trăm giải thích sự khác biệt kiểu hình tại vị trí QTL đó). Giá trị này có thể tính từ phép phân tích phương sai ANOVA đề cập ở trên. Không ngạc nhiên khi QTL Gn1 có giá trị LOD =9 cũng có giá trị R^2 cao nhất: 44%, Cả hai giá trị LOD và R^2 cho QTL này là rất lớn, có thể dễ dàng phân biệt được các nhóm kiểu hình khác nhau (QTL này làm tăng số lượng hạt tới 92 hạt). Do đó, xác suất có gene trong vùng QTL này ảnh hưởng đến tính trạng là rất cao. (LOD = 9, khả năng có QTL cao hơn 10^9 lần so với khả năng không có QTL). Đối với tính trạng chiều cao cây, các tác giả cũng xác định được một QTL lớn là Ph1 (LOD = 6.5, R^2 = 30%). QTL này nằm trong vùng gene "cách mạng xanh" *semi-dwarf1* đã được phân lập và giải trình tự (4). Đọc trình tự cho thấy đúng là Habataki, giống được chọn làm bố trong phép lai này, có đột biến mất đoạn ở gene này. Kết quả này có thể coi như tiêu chuẩn so sánh cho thấy thí nghiệm QTL ở đây là chính xác.Có một điểm thú vị là giống Koshihikari với cây cao và số lượng hạt ít hơn nhưng có 1 QTL tăng chiều cao cây và 3 QTL giảm chiều cao, 4 QTL tăng số lượng hạt trên bông và 2 QTL giảm số lượng hạt. Có thể thấy số QTL làm tăng hay giảm tính trạng kiểu hình không phản ánh kiểu hình tính trạng cuối cùng của cá thể. Trên thực tế, các QTL sẽ tương tác với nhau để tạo ra tính trạng.

Như vậy từ toàn bộ hệ genome với 12 nhiễm sắc thể, bằng kĩ thuật QTL mapping, các tác giả đã

khoanh vùng các vị trí có thể có liên quan đến tính trạng cần nghiên cứu. Để tiếp tục tìm ra chính xác gene ảnh hưởng, họchọn QTL có giá trị lớn nhất để phân lập. Bước tiếp theo này gọi là fine mapping, xác đinh vị trí QTL chính xác đến cụ thể từng gene. Để thuận tiện và tăng chính xác cho quá trình tìm vị trí gene ở độ phân giải cao, các tác giả phát triển dòng đẳng gene (nearly isogenic line -NIL) cho vị trí QTL cần nghiên cứu bằng cách lai lại nhiều lần với một trong hai bố mẹ và sử dụng marker phân tử để chọn lọc. Các dòng gần đẳng gene này giúp tạo sự đồng nhất cho quần thể phân li, giảm hiện tượng tương tác gene ảnh hưởng đến việc đo đạc kiểu hình (Mendel hóa tính trạng số lượng). Các dòng này được dùng làm bố mẹ để tạo mới một quần thể F2. Phân tích nhanh bằng cách sử dụng 96 cây F2 từ dòng đẳng gene NIL-Gn1 các tác giảxác định được trên thực tế có tới 2 QTL Gn1a và Gn1b ở vùng này. QTL Gn1a được xác định chính xác nằm trong khoảng 2 marker R3192 và C12072S, do đó được chọn để tách dòng. Ngoài ra, vùng Gn1a này cũng đã xác định được bản đồ vật lí với các dòng BAC chứa toàn bộ vùng có 2 marker ở trên (hình 2G trong Ashikari *et al*(1)). Với việc trình tự hệ gene lúa đã được giải mã cộng với xác định chính xác khoảng cách vật lí giữa 2 marker giúp việc xác định gene trở nên dễ dàng hơn vì có thể thiết kế được rất nhiều marker và biết được trật tự của chúng trong vùng cần phân tích. Bài toán lúc này sẽ là sử dụng một quần thể phân li lớn với nhiều marker trong vùng phân tích để xác định các cá thể có trao đổi chéo, so sánh với kiểu hình để dần dần thu hẹp độ lớn vùng cần tìm kiếm. Ở đây các tác giả sử dụng tới hơn 13000 cây F2, song cũng cần chú ý là các tác giả không cần xác định kiểu hình trên toàn bộ 13000 cây mà chỉ trên các cây có hiện tượng trao đổi chéo. Khi độ lớn của vùng tìm kiếm càng nhỏ, tỉ lệ trao đổi chéo sẽ rất thấp và cần nhiều cá thể để có xác suất tìm ra cây có trao đổi chéo trong vùng nhỏ đó (1cM tương đương với tỉ lệ 1% trao đổi chéo ở giao tử và 1cM nhiều khi vẫn là 1 vùng lớn có thể chứa tới vài chục gene). Các tác giả đã thu hẹp được vùng có thể liên quan đến tính trạng với độ lớn chỉ là 6.3 kb và chỉ có 1 gene trong khoảng này, gene cytokinin oxidase *OsCKX2*. Hình 3 tóm lược các bước cơ bản trong xác định và tách dòng QTL.



Hình 3. Sơ đồ các bước dò tìm và tách dòng QTL. BC: quần thể lai trở lại. RIL: Recombinant inbred lines - quần thể cận giao tái tổ hợp. BIL: Backcross inbred line - quần thể lai trở lại cận giao tái tổ hợp.

Liệu đã kết luận được là gene này ảnh hưởng đến tính trạng? Để chứng minh điều này đòi hỏi các tác giả cần tìm thêm nhiều allele của gene này và so sánh tính trạng giữa chúng. Nếu có thể các tác giả cũng cần tạo ra các cây chuyển gene làm tăng hay giảm biểu hiện của gene này để xem có thay đổi tương ứng về kiểu hình hay không. Ashikari *et al* đã tiến hành tìm thêm nhiều giống có các allele khác nhau, đồng thời cũng tạo cây chuyển gene và thể hiện rõ rằng việc tăng hay giảm biểu hiện của gene *OsCKX2* ảnh hưởng đến số lượng hạt. Các kết quả này đã chứng minh được sự khác biệt về biểu hiện của gene này chính là bản chất di truyền của QTL đang nghiên cứu. Các tác giả cũng tiến hành thêm 1 bước nữa là áp dụng gene này cho chọn giống, kết hợp cả với allele làm thấp cây và đã cho thấy việc áp dụng vùng nhiễm sắc thể chứa locus Gn1 làm tăng số lượng hạt trên cây tới 30%. Có một điểm cần chú ý ở đây là ở locus Gn1, dạng allele cho năng suất cao xuất phát từ dòng *indica*, và có thể chỉ có lợi khi chuyển vào dòng *japonica*. Do đó đối với các nước trồng lúa *indica* như Việt Nam việc áp dụng QTL này có thể sẽ chưa có nhiều lợi ích.

Kết luận

Tóm lại đây là một nghiên cứu hoàn chỉnh về xác định gene cho một tính trạng khó là năng suất lúa. Với việc thiết kế thí nghiệm chính xác và tiến hành các phương pháp nghiên cứu cẩn thận, công phu đã giúp nhóm nghiên cứu thành công. Bài báo đã thiết lập một tiêu chuẩn cao để các nghiên cứu về di truyền tính trạng số lượng hướng tới.

Đối với Việt Nam, nước ta có nhiều giống cây trồng quý đặc hữu có các tính trạng nông học và chất lượng cao. Việc phân lập gene dựa trên các phương pháp di truyền và sinh học phân tử như ở đây không những nâng cao hiểu biết về các quá trình sinh học ở sinh vật mà còn đóng góp trực tiếp cho việc chọn tạo giống cây trồng có định hướng một cách chính xác. Các tiến bộ kỹ thuật hiện nay đã giúp giảm giá thành việc xác định kiểu gene nhiều lần và là một lợi thế chúng ta cần nắm bắt. Việc quan trọng nhất vẫn sẽ là bảo tồn các nguồn gene quý trong các trung tâm giống cây trồng quốc gia, và thiết kế các thí nghiệm để lai tạo các quần thể và khảo sát kiểu hình, tìm ra gene hay chỉ thị phân tử hữu ích để áp dụng vào sản xuất.

Tài liệu trích dẫn

1 **Ashikari M, *et al.* (2005) Cytokinin oxidase regulates rice grain production. *Science* 309(5735):741-745.**

2 **Lander ES & Botstein D (1989) Mapping Mendelian factors underlying quantitative traits using RFLPlinkage maps. *Genetics* 121(1):185-199.**

3 **Yano M, *et al.* (1997) Identification of quantitative trait loci controlling heading date in rice using a high-density linkage map. *Theoretical and Applied Genetics* 95(7):1025-1032.**

4 **Sasaki A, *et al.* (2002) Green revolution: a mutant gibberellin-synthesis gene in rice. *Nature* 416(6882):701-702.**

Đọc thêm

5. **Tanksley SD (1993) Mapping polygenes. *Annual Review of Genetics* 27:205-233.**
6. **Yano M (2001) Genetic and molecular dissection of naturally occurring variation. *Current Opinion in Plant Biology* 4(2):130-135**.

Lời cảm ơn: Tác giả xin cảm ơn Quỹ Giáo dục Việt Nam VEF đã tài trợ một phần cho nghiên cứu này

Về tác giả: Nguyễn Viết Cường nhận bằng tiến sĩ về di truyền thực vật tại đại học Cornell, New York, Hoa Kỳ năm 2014. Tác giả nghiên cứu về di truyền cà chua, cụ thể là tìm ra các gene ảnh hưởng đến quá trình phát triển và chín quả và các gene làm tăng chất lượng và giá trị dinh dưỡng ở cà chua.

Phản ứng tách phân mảnh

Tung Hoang[1] and Gregory Dudley[1]

[1] *Khoa Hoá và Sinh hoá, Trường Đại học Florida State, Tallahassee, Florida, USA.*

Biên tập viên: Lâm Thiều, Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg, Virginia, USA

* Độc giả có thắc mắc về bài báo xin liên hệ email: *gdudley@chem.fsu.edu*

Tóm tắt: Hiểu biết về những phản ứng cơ sở trong hoá học có ý nghĩa thiết yếu để có thể áp dụng chúng cho những chuyển hoá cần thiết hay để sáng tạo ra phản ứng mới. Ở đây chúng tôi tổng kết phản ứng tách phân mảnh với các điểm nhấn về lịch sử, cơ chế phản ứng và các ứng dụng trong tổng hợp hữu cơ. Trong số các ứng dụng đa dạng này, phản ứng tách phân mảnh cho hiệu quả tốt nhất trong việc tổng hợp các hệ vòng cỡ trung bình, thường khó được điều chế qua các phương pháp khác.

Abstract: Understanding fundamental reactions in chemistry is critical essential in order to apply them for designed transformations or to invent new reactions. Here, fragmentation reactions are reviewed with emphasis on their history, mechanism and applications in organic synthesis. Among the variety of applications, fragmentation is most powerful in the synthesis of medium-sized ring systems that are difficult to prepare via alternate routes.

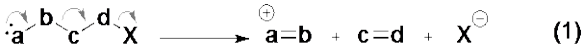
Từ khoá:

Giới thiệu

Tổng hợp hữu cơ là một ngành xương sống của hoá học có ứng dụng rộng rãi trong nhiều khoa học liên ngành khác như khoa học vật liệu, sinh hoá, y học và đặc biệt là trong điều chế dược phẩm. Một trong các chủ đề nghiên cứu trọng điểm của tổng hợp hữu cơ là nghiên cứu tạo liên kết giữa nguyên tử các bon với một nguyên tử các bon khác (liên kết C-C) hoặc tạo liên kết giữa nguyên tử các bon với nguyên tử của nguyên tố khác thường gặp trong các sản phẩm hữu cơ như oxi, nitơ, lưu huỳnh và các halogen ... Tuy nhiên không phải lúc nào việc tạo liên kết giữa hai nguyên tử theo một yêu cầu nhất định cũng có thể được thực hiện một cách trực tiếp. Trong tuyệt đại đa số các trường hợp, khó có thể tạo ra một liên kết nếu như không phá vỡ một liên kết khác. Một trong các trường hợp phá vỡ liên kết này là phản ứng tách phân mảnh, trường hợp đặc biệt của phản ứng tách, một trong các phản ứng cơ sở của hoá học hữu cơ. Trong bài viết này chúng tôi sẽ tổng kết về phản ứng tách phân mảnh, trong đó nhấn mạnh các ví dụ quan trọng và phân tích về các chiến thuật, chiến lược được sử dụng trong các ví dụ. Để xem kĩ hơn, bạn đọc có thể tham khảo các bài viết tổng kết khác về phản ứng tách phân mảnh.[1]

Lược sử và định nghĩa

Phản ứng tách phân mảnh được gặp nhiều nhất là ở trong nghiên cứu về phổ khối, trong đó ion phân tử của chất mẫu bị phá vỡ, thường là theo cơ chế gốc tự do với các phản ứng đồng ly, ít khả năng kiểm soát và do đó, ít có ứng dụng trong tổng hợp hữu cơ. Trong khi đó phản ứng tách phân mảnh theo cơ chế dị ly đã được chú ý nghiên cứu và ứng dụng. Cụ thể trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ, theo định nghĩa của Grob2, người đã nghiên cứu phản ứng tách phân mảnh một cách hệ thống thì phản ứng tách phân mảnh là phản ứng phân cắt dị ly trong đó phân tử chất phản ứng bị phân tách thành ba phân mảnh trở lên (phương trình phản ứng 1).



(1)

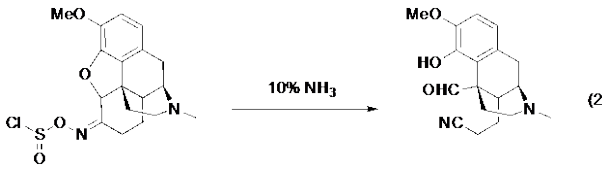
Hình 1: Phản ứng tách phân mảnh

Cùng với việc đưa ra định nghĩa cho phản ứng tách phân mảnh, Grob cũng đưa ra tên gọi cho hai trong ba phân mảnh được tạo thành sau phản ứng. Trong bài này, chúng tôi cũng sẽ dùng cách gọi của Grob cho các phân mảnh electrofuge (a=b), nucleofuge (X) và đề nghị sử dụng cách gọi phần giữa không no cho nhóm c=d. Hậu tố "fuge" có gốc từ tiếng Latinh fugere, có nghĩa là "bay đi", có thể

liên hệ với các thuật ngữ thường gặp khác là electrophile và nucleophile có hậu tố "phile" nghĩa là 'ưa thích". Chú ý là về mặt bản chất, nucleofuge hoàn toàn giống với nhóm rời đi trong phản ứng thế và phản ứng tách, nhưng việc gọi tên là nhóm rời đi không phù hợp trong trường hợp này, vì tuỳ theo góc nhìn mà có thể tìm thấy hai nhóm rời đi trong phản ứng tách phân mảnh: nucleofuge tách ra khỏi phần giữa không no và phần không no tách ra khỏi electrofuge.

Trong trường hợp phản ứng tách phân mảnh mở vòng, khi đó electrofuge được nối với phần giữa không no tạo thành vòng và sau phản ứng vòng này bị phá vỡ nhưng hai phần vẫn còn nối với nhau; khi đó phản ứng sẽ cho ít hơn 3 sản phẩm. Hoặc các phản ứng trong đó có thể có nhiều hơn 5 trung tâm phản ứng, như 7 trung tâm, 9 trung tâm (xem thêm chi tiết ở phần sau, mục 1.2 cơ chế phản ứng hoặc để xem ví dụ phản ứng Eschenmoser, mục 2.2.2) và sau phản ứng tạo thành nhiều hơn 3 sản phẩm, nhưng vẫn được xếp vào phân loại phản ứng tách phân mảnh.

Theo như tìm hiểu của chúng tôi trên các nghiên cứu đã được công bố, phản ứng đầu tiên có thể xếp loại phù hợp với định nghĩa của phản ứng tách phân mảnh ngày nay là phản ứng Beckman (xem mục 2.2.4): là phản ứng phân huỷ của oxim để tạo thành nitril. Một trong các ứng dụng sớm nhất và được biết đến nhiều nhất của phản ứng Beckman là trong nghiên cứu phân tích cấu trúc của morphine3 (Phản ứng 2-Hình 2) bằng phương pháp phân huỷ từng phần vào khoảng đầu thế kỉ 20. Khi đó, cơ chế của các phản ứng này vẫn chưa được làm rõ và do đó chưa có liên hệ gì với phản ứng tách phân mảnh.

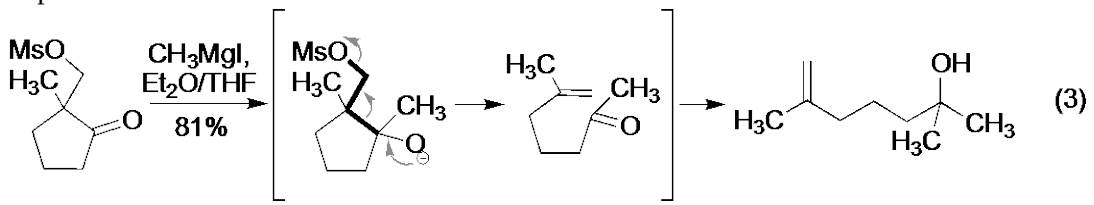


Hình 2: Phản ứng Beckman trong phân tích cấu trúc morphine

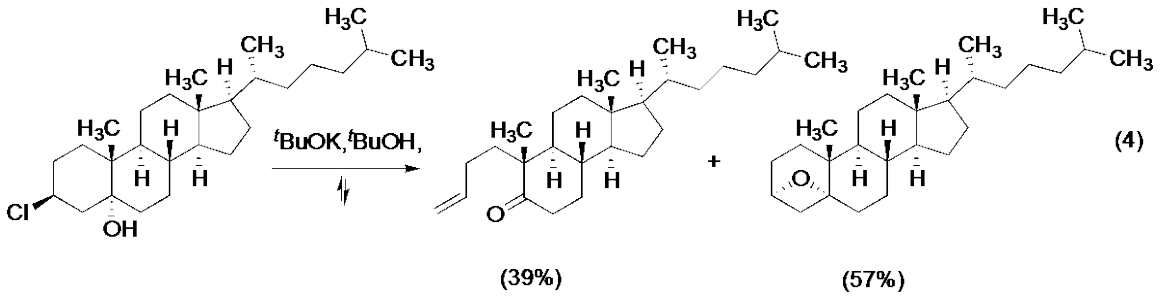
Trong cùng khoảng thời gian đầu thế kỉ 20, một số phản ứng tách phân mảnh theo cơ chế cacbocation[4], trong đó sản phẩm của phản ứng thường là khó kiểm soát, chỉ được nhắc đến như là phản ứng phụ trong các quá trình khác đã được báo cáo một cách riêng lẻ, và chưa có hệ thống. Cho đến năm 1952 thì Eschenmoser lần đầu tiên giới thiệu một phản ứng trong đó chất phản ứng được thiết kế với đầy đủ các thành tố để tham gia vào phản ứng tách phân mảnh[5] (Phản ứng 3- Hình 3). Trong công bố này của Eschenmoser, ông cũng liệt kê một danh sách tổng kết các phản ứng với cơ chế tương tự đã từng được xuất bản trước đó một cách độc lập.

Ngay sau đó, hàng loạt các nghiên cứu trong lĩnh vực đã công bố những kết quả quan trọng, phải kể đến như: Henbest lần đầu tiên khẳng định yêu cầu đối song trong sắp xếp hình học của các liên kết bị phá vỡ trong những nghiên cứu phân huỷ steroid[6] (Phản ứng 4-Hình 4).

Grob bắt đầu với những nghiên cứu trong phản ứng tách 1,4 của dihalogen vòng[7], và sau đó mở rộng ra là hàng loạt những nghiên cứu toàn diện và hệ thống về cơ chế phản ứng[8]. Vì những đóng góp này mà tên ông đã được dùng để gọi tên cho phản ứng tách phân mảnh. Những nghiên cứu quan trọng trong lĩnh vực này tiếp theo gồm có: công bố đầu tiên về trường hợp tách mở rộng vòng của Stork trong điều chế *cis*-cyclooctene[9] và ngay sau đó là các nghiên cứu hệ thống của Wharton về phản ứng tách phân mảnh của 1,3 diol[10] trong mở rộng vòng đã đưa đến việc lấy tên Wharton cho phản ứng tách phân mảnh của lớp các dẫn xuất 1,3-diol[11]. Marshall giới thiệu việc sử dụng hợp chất của boron, dithian hoặc malonate như là electrofuge[12] đã mở rộng khả năng lựa chọn các chất phản ứng phù hợp với từng điều kiện khác nhau. Và Corey áp dụng phản ứng tách phân mảnh vào trong tổng hợp toàn phần của caryophylene[13]... Trên đây chỉ là những điểm nhấn trong lịch sử phát triển của lĩnh vực nghiên cứu được người viết chọn lọc lại, chắc chắn là đã không thể đề cập hết đến nhiều nghiên cứu khác do khuôn khổ bài viết.



Hình 3: Phản ứng tách phân mảnh của Eschenmoser



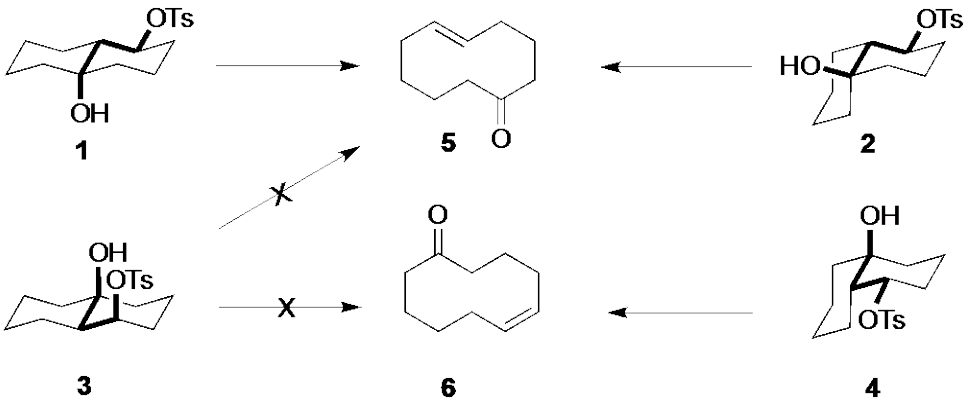
Hình 4: Phản ứng phân huỷ steroid của Henbest

Cơ chế phản ứng

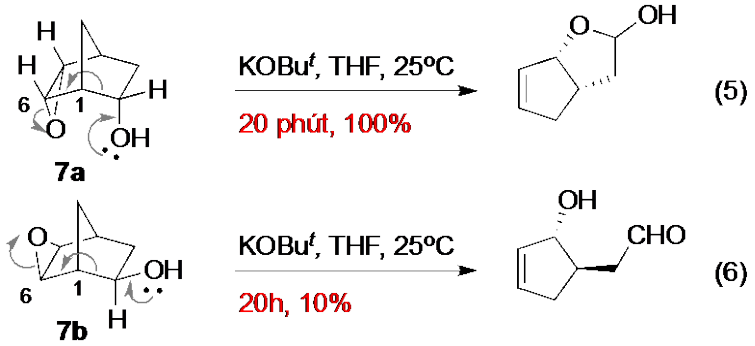
Trong phần định nghĩa chúng tôi đã đề cập sơ lược đến cơ chế phản ứng để tiện cho việc phân loại một cách hệ thống phản ứng. Phản ứng tách phân mảnh có thể xảy ra theo cơ chế đồng thời hoặc từng bước. Các phản ứng tách phân mảnh đi qua trung gian mang điện âm thường đi theo cơ chế đồng thời trong khi các phản ứng tách phân mảnh đi qua trung gian mang điện dương thường đi theo cơ chế từng bước.

Phần lớn các phản ứng tách phân mảnh đi theo cơ chế đồng thời và có trung gian điện âm nên nhóm phản ứng này đã được nghiên cứu chi tiết hơn cả[8]. Ví dụ như trong phản ứng ở phương trình 1, phản ứng có 5 trung tâm và cả năm trung tâm này cùng tham gia trong trạng thái trung gian khi liên kết đôi giữa a=b, c=d được hình thành cùng lúc với liên kết đơn giữa b-c và d-X bị phá vỡ. Điều kiện tốt nhất cho phản ứng là khi chất phản ứng có thể xoay tới trạng thái lập thể có cấu hình riêng sao cho hai liên kết bị phá vỡ ở vị trí đối song. Khi đó các orbitan liên kết và orbitan phản liên kết của chúng có thể tương tác với nhau một cách hiệu quả nhất. Wharton đã dùng bốn đồng phân lập thể của decalindiol monotosylat để nghiên cứu làm sáng tỏ hiệu ứng này (Hình 5)[14].

Cả hai đồng phân **2** và **4** của *cis*-decalindiol monotosylat đều có thể tham gia phản ứng tách phân mảnh để tạo thành các sản phẩm tương ứng là **5** và **6**. Trong khi đó chỉ có đồng phân **1** của *trans*-decalindiol monotosylat là có thể phản ứng tạo ra sản phẩm **5**. Đồng phân **3** có cấu trúc không thể đạt được cấu hình đối song giữa các liên kết cần phá vỡ, nên không phản ứng. Cũng tương tự như phản ứng tách, khi các liên kết bị phá vỡ ở vị trí đối song là điều kiện thuận lợi nhất cho phản ứng xảy ra. Nhưng trong trường hợp cấu trúc của chất phản ứng có cấu hình riêng cố định và không thể thoả mãn yêu cầu đối song giữa các liên kết cần phá vỡ thì phản ứng sẽ không xảy ra, như trong trường hợp trên hoặc chỉ xảy ra nếu các liên kết đó có thể đạt vị trí đồng phẳng. Holton đã chỉ ra sự quan trọng của yếu tố đồng phẳng của các liên kết cần phá vỡ trong khi nghiên cứu phản ứng tách phân mảnh của hai đồng phân endo và exo epoxi alcohol[15]. Trong khi đồng phân endo **7a** có thể tham gia phản ứng tách phân mảnh đi qua trạng thái chuyển tiếp có cấu hình syn, với các liên kết bị phá vỡ nằm ở vị trí đồng phẳng (phương trình 5-Hình 6) thì đồng phân exo **7b** hầu như không phản ứng (phương trình 6-Hình 6) do các liên kết tương ứng nằm ở vị trí tương tự như vị trí gauche trong phép chiếu Newman dọc liên kết trục giữa chúng (C_1-C_6) và do đó các orbitan của chúng tương tác với nhau kém hiệu quả.



Hình 5: Sơ đồ nghiên cứu cơ chế phản ứng tách phân mảnh của Wharton.



Hình 6: Yếu tố đồng phẳng của các liên kết cần phá vỡ tromg phản ứng tách phân mảnh của hai đồng phân endo và exo epoxi alcohol.

Phản ứng tách phân mảnh theo cơ chế cacbocation xảy ra từng bước và có thể theo thứ tự tuỳ theo liên kết giữa nucleofuge hay electrofuge với phần giữa bị phá vỡ trước. Thường gặp nhất là trường hợp nucleofuge rời đi trước và tạo thành cacbocation trong bước đầu tiên, ion hoá. Tiếp theo sau đó là phản ứng ngược của phản ứng Prins, (Hình 7)[16]. Do có sự tham gia của cabcocation và phản ứng Prins nên chất tham gia phản ứng theo cơ chế này thường dẫn đến sự raxemic hoá.

Ứng dụng trong tổng hợp hữu cơ

Trong quá trình tổng hợp hữu cơ, người nghiên cứu thường muốn tạo thành liên kết để xây dựng dần nên phân tử sản phẩm cuối. Vì vậy mà phản ứng tách phân mảnh, được hiểu theo nghĩa là sẽ cắt nhỏ phân tử chất phản ứng thành từng phần, thoạt nhìn có vẻ như sẽ là bất lợi cho mục đích xây dựng phân tử, thay vì phá vỡ nó. Như vậy phản ứng tách phân mảnh chủ yếu được sử dụng trong hai trường hợp: một là để xây dựng nên các nhóm chức cơ sở ban đầu, hai là để phá vỡ liên kết một cách chiến lược bởi vì tổng hợp khó có thể thực hiện qua cách khác, ví dụ như trong các trường hợp phản ứng mở vòng, hoặc phản ứng mở rộng vòng. Trong phần này chúng tôi sẽ sắp xếp các ứng dụng chọn lọc của phản ứng tách phân mảnh theo sản phẩm của phản ứng tạo thành.

Phản ứng tách phân mảnh tạo liên kết đôi

+ Phản ứng của các dẫn xuất mạch hở

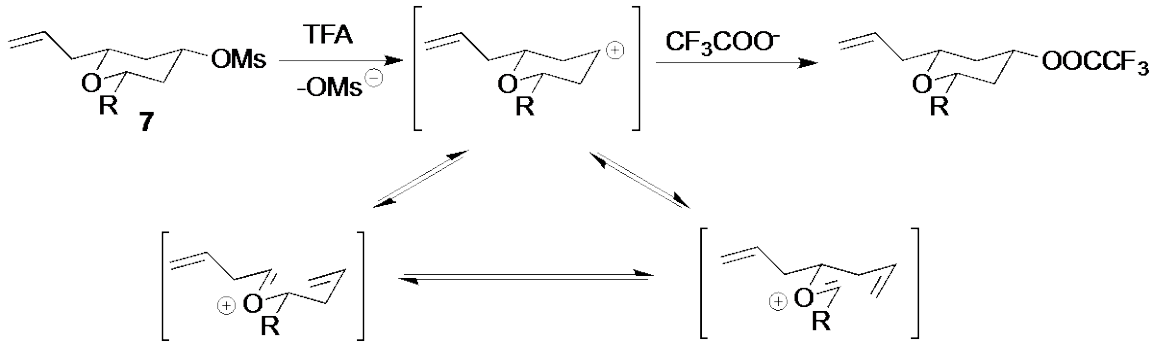
Một số các nhóm bảo vệ như troc cacbonat[17], troc cacbamat hoặc nhóm trimethylsilyl ethyl sunfonamit[18], ... có cơ chế giải bảo vệ là phản ứng tách phân mảnh. Ở đây xin giới thiệu một phản ứng hữu ích trong đó Amos Smith sử dụng phản ứng tách phân mảnh của chất phản ứng không vòng kết hợp với phản ứng decacboxyl hoá của 2,3-dibromocacboxylic axit để tạo thành hợp chất **8**, một chất trung gian thường gặp trong nhiều tổng hợp hữu cơ[19].

+Phản ứng tách phân mảnh mở vòng

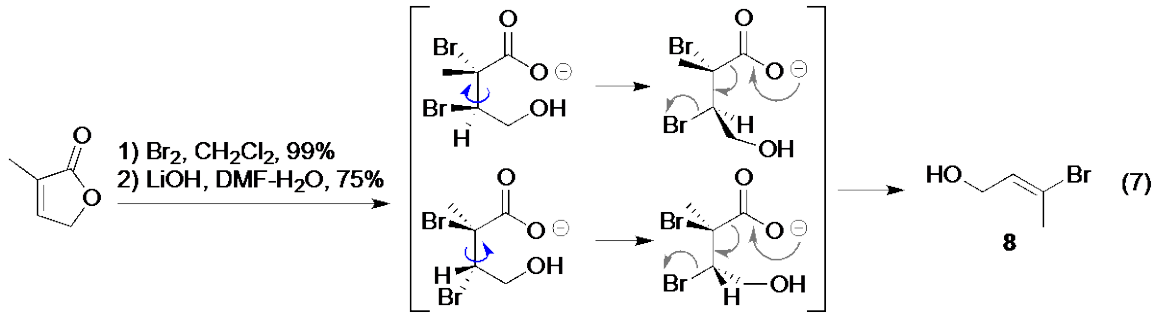
Các vòng ba hoặc vòng bốn có xu hướng mở vòng dễ dàng hơn vòng năm, vòng sáu là do sức căng của các vòng nhỏ nên cũng tham gia vào phản ứng tách phân mảnh mở vòng dễ dàng hơn. Nghiên cứu của Eschenmoser[5] cũng tập trung chủ yếu vào các dẫn xuất vòng năm cạnh. Các nghiên cứu sau đó cũng chỉ ra rằng vòng sáu cạnh khó tham gia phản ứng tách phân mảnh mở vòng hơn vòng năm cạnh do có các phản ứng cạnh tranh khác. Trong một nghiên cứu gần đây Luton[20] đã sử dụng nhóm hút electron như là ester hoặc cacbonyl ở vị trí cácbon thứ hai trên vòng bên cạnh keton để giúp làm bền hoá trạng thái chuyển tiếp của anion trong phản ứng tách phân mảnh nhằm tăng tốc độ phản ứng và đã thành công trong việc nâng cao hiệu suất của phản ứng tách phân mảnh đối với vòng sáu (phương trình 8-Hình 9). Đáng chú ý là cũng trong nghiên cứu này, tác giả đã chỉ ra rằng các dẫn xuất của iot tham gia phản ứng cho hiệu quả cao hơn dẫn xuất của brom và mesylat chứng tỏ rằng cũng có sự tham gia của nhóm nucleofuge trong giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng.

+ Phản ứng tách phân mảnh mở rộng vòng:

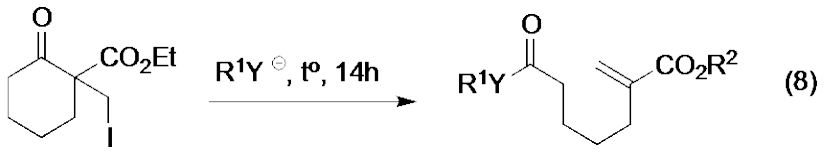
Do sự khó khăn của việc tổng hợp các vòng cỡ trung bình, phản ứng tách phân mảnh tỏ ra có ích đặc biệt và có lợi thế hơn hẳn so với các phương pháp khác để tạo cỡ vòng này. Đã có rất nhiều nghiên cứu đặt nền móng chi tiết cho việc tạo thành các hệ vòng cỡ nhỏ. Do đó nếu có thể sắp xếp các nhóm chức vào vị trí hợp lý để các hệ vòng này tham gia phản ứng tách phân mảnh thì sẽ rất thuận lợi trong việc tổng hợp các vòng lớn hơn, cỡ trung bình. Một số các ví dụ kinh điển của tổng hợp toàn phần rơi vào nhóm này. Trong phần trên chúng tôi đã đề cập tổng hợp toàn phần tạo nên caryophylene của Corey vào năm 1963. Gần đây Corey đã cải thiện tổng hợp này[21], để tạo ra sản phẩm bất đối xứng của caryophylene đi qua dienone bất đối xứng **10**, lần đầu tiên giới thiệu một alken vòng bất đối xứng và ứng dụng của nó trong tổng hợp hữu cơ (Hình 10).



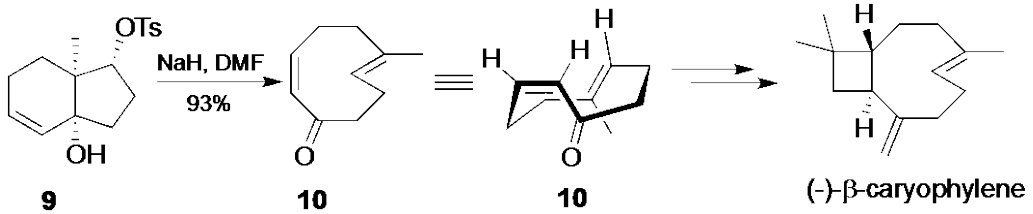
Hình 7: Phản ứng Prins, phản ứng Prins ngược và phản ứng tách phân mảnh theo cơ chế cacbocation



Hình 8: Một ví dụ phản ứng tách phân mảnh của chất phản ứng không vòng kết hợp với phản ứng decacboxyl hoá.



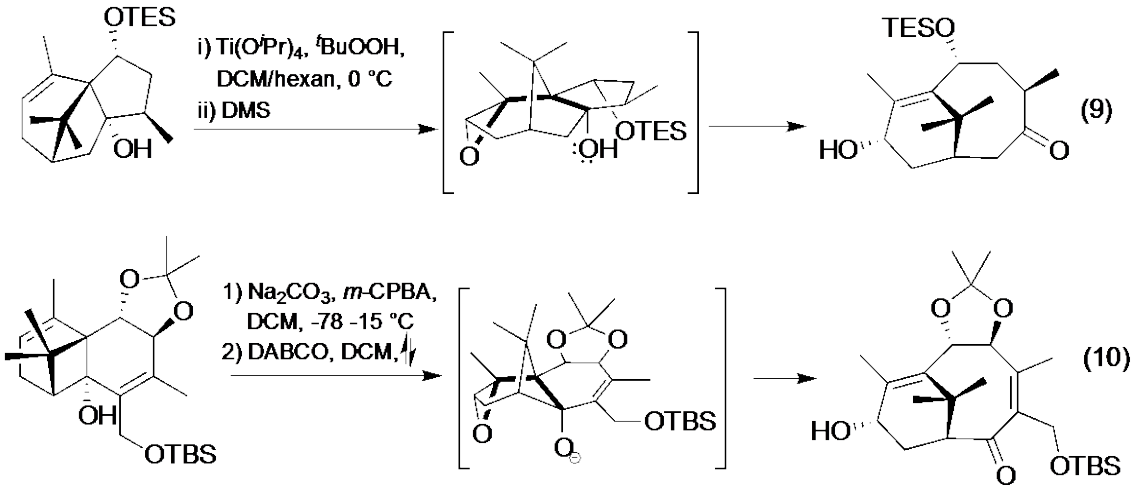
Hình 9: Nghiên cứu mở vòng sáu bằng phản ứng tách phân mảnh của Luton



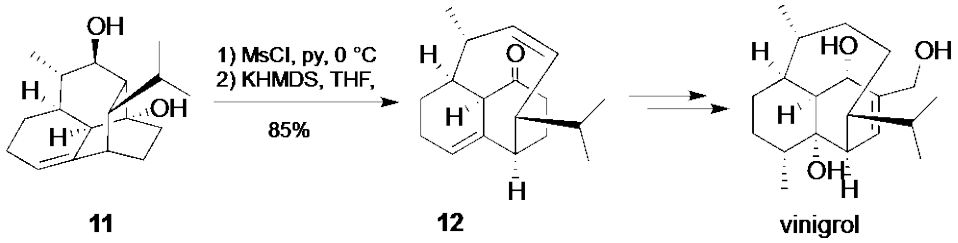
Hình 10: Sơ đồ ứng dụng phản ứng tách phân mảnh để điều chế alken vòng bất đối xứng trong tổng hợp bất đối xứng toàn phần (-)-β-caryophylene của Corey

Taxol và quá trình theo đuổi nghiên cứu tổng hợp toàn phần của nó có đóng góp sâu rộng trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Ở hai trong số các tổng hợp toàn phần của taxol, phản ứng tách phân mảnh đã được Holton[22] (phương trình 9- Hình 11) và Wender[23] (phương trình 10- Hình 11) dùng để xây dựng hệ vòng 8 ở trung tâm của phân tử, ngưng tụ cùng với một hoặc một số các vòng xung quanh. Điều thú vị là trong cả hai tổng hợp này, các tác giả đều dùng chất phản ứng là một hệ epoxi-ancol.

Một ví dụ gần đây là tổng hợp toàn phần vinigrol[24] của Baran, trong đó nhấn mạnh sự hữu ích của phản ứng tách phân mảnh khi các phương pháp khác gặp rất nhiều khó khăn để xây dựng cấu trúc sản phẩm. Đối với vinigrol, hàng loạt các nghiên cứu và công bố của Paquette đã chỉ ra rằng việc tạo liên kết C-C để làm cầu nối hai đỉnh của hệ vòng decalin trong phân tử này là rất khó khăn và nhóm nghiên cứu của họ đã thử rất nhiều cách khác nhau nhưng đều thất bại[25]. Chiến lược của Baran là trước hết dùng phản ứng Diel-Alder nội phân tử để tạo ra một hệ 4 vòng hợp nhất như trong **11**, sau đó dùng phản ứng tách phân mảnh để cắt đứt một vòng trong số đó, tạo ra hợp chất **12** có hệ 3 vòng hợp nhất giống như cấu trúc phân tử vinigrol (Hình 12).



Hình 11: Phản ứng tách phân mảnh trong tổng hợp toàn phần Taxol của Holton (9) và Wender (10)



Hình 12: Sơ đồ tổng hợp toàn phần vinigrol của Baran dùng phản ứng tách phân mảnh để thiết kế cầu ansa trong hệ vòng rất khó điều chế qua cách khác.

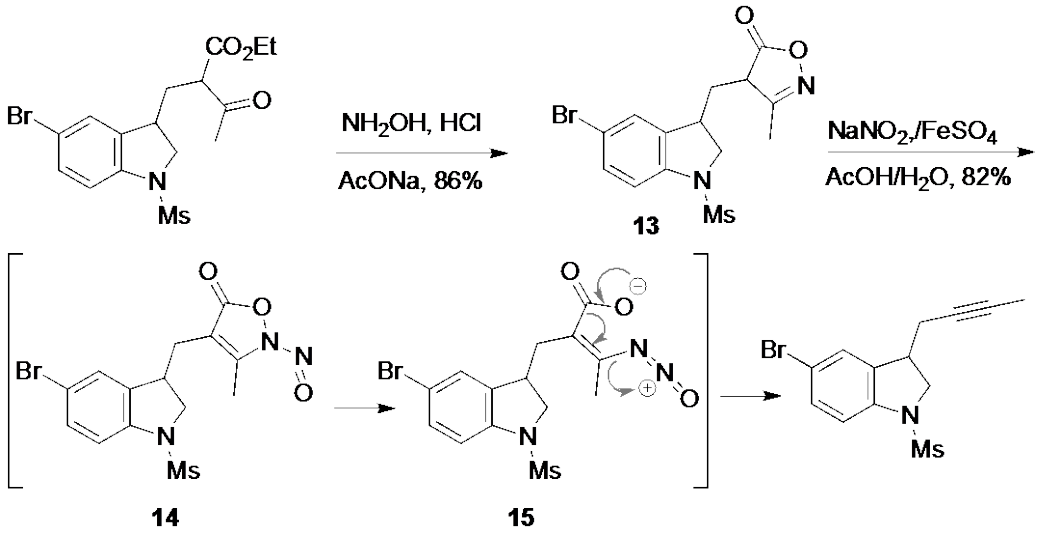
Phản ứng tách phân mảnh tạo liên kết ba

Trong khi đã có rất nhiều các ví dụ áp dụng phản ứng tách phân mảnh để tạo thành liên kết đôi, thì lại không có nhiều như vậy các ứng dụng trong việc sử dụng phản ứng tách phân mảnh để tạo liên kết ba. Nguyên nhân có lẽ là vì yếu tố enthalpy, hơn là entropy. Vì vậy mà hầu hết các phản ứng tách phân mảnh tạo liên kết ba đều cần có các nhóm rời đi rất tốt (halogen, triflate, sunfonate), hoặc các liên kết bền hơn trong phân tử sản phẩm (như CO_2, N_2, N_2O) để đền bù lại năng lượng tiêu hụt và làm động lực cho phản ứng. Một phương pháp thông dụng đó là kết hợp phản ứng tách phân mảnh với phản ứng decacboxyl hoá, và như vậy trong số sản phẩm phụ sẽ có CO_2 với các liên kết bền của nó.

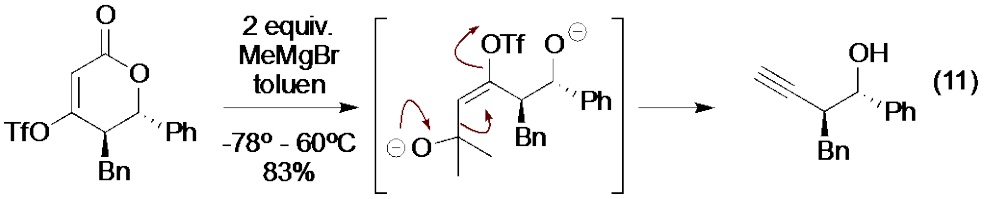
+ Phản ứng của các dẫn xuất mạch hở:

Trong các ví dụ có dùng độ bền của CO_2 và N_2 để thúc đẩy phản ứng, có trường hợp N_2O đã được Zard[26] sử dụng trong phương pháp điều chế ra alkyn trong mạch từ β-keto este, đi qua dẫn xuất isoxazolinone. Phản ứng có một cơ chế thú vị trong đó vòng isoxazolinone trong **13** được oxi hoá bởi hỗn hợp natri nitơrit và sắt (II) sunphat trong môi trường axit sẽ tạo ra sản phẩm nitroso **14** và sau khi **14** ion hoá thành **15** thì ion lưỡng cực này tự động tham gia phản ứng decacboxyl và tách phân mảnh để tạo thành CO_2, N_2O và alkyn sản phẩm (Hình 13).

Trong một báo cáo gần đây, Dudley công bố phương pháp điều chế homopropargyl alcohol từ dẫn xuất vinyl triflate[27] (phương trình 11-Hình 14). Mặc dù chất phản ứng ban đầu ở dạng vòng, nhưng sau khi đương lượng đầu tiên của nucleophil được phản ứng thì vòng này bị phá vỡ tại liên kết C-O và ở dạng mạch hở. Đương lượng tiếp theo của nucleophil tiếp tục thêm vào nhóm cacbonyl để chuẩn bị cho phản ứng tách phân mảnh, mà trong trường hợp này sản phẩm phụ là acetone, bởi vì nuclephil được dùng là methyl lithium.



Hình 13: Sơ đồ một ví dụ tách phân mảnh của dẫn xuất mạch hở bởi Zard.



Hình 14: Điều chế homopropargyl alcohol từ dẫn xuất vinyl triflate

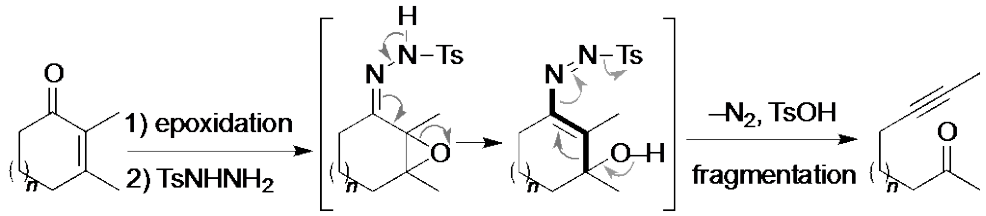
+Phản ứng tách phân mảnh mở vòng:

Trong nhóm phản ứng này, phản ứng Eschenmoser-Tanabe[28] là phản ứng được nghiên cứu rất kỹ và đã có nhiều ứng dụng nhất. Năm 1967, Eschenmoser[27a] công bố phản ứng này ở trên tạp chí Angewante Chimie và chỉ vài tháng sau thì Tanabe[27b] cũng công bố nghiên cứu tương tự, một cách độc lập, trên tạp chí Tetrahedron Letters. Chất tham gia phản ứng này là epoxi sunfonylhydrazone, chất này có thể dễ dàng điều chế từ một keton không no thông qua hai phản ứng epoxi hoá và hydrazone hoá liên tiếp. Cơ chế phản ứng khá đặc biệt, trong đó có sự tham gia của 9 trung tâm, thay vì 7 trung tâm phản ứng như thường gặp và có sự sắp xếp lại các electron qua 9 trung tâm này theo hai hướng đi và về.

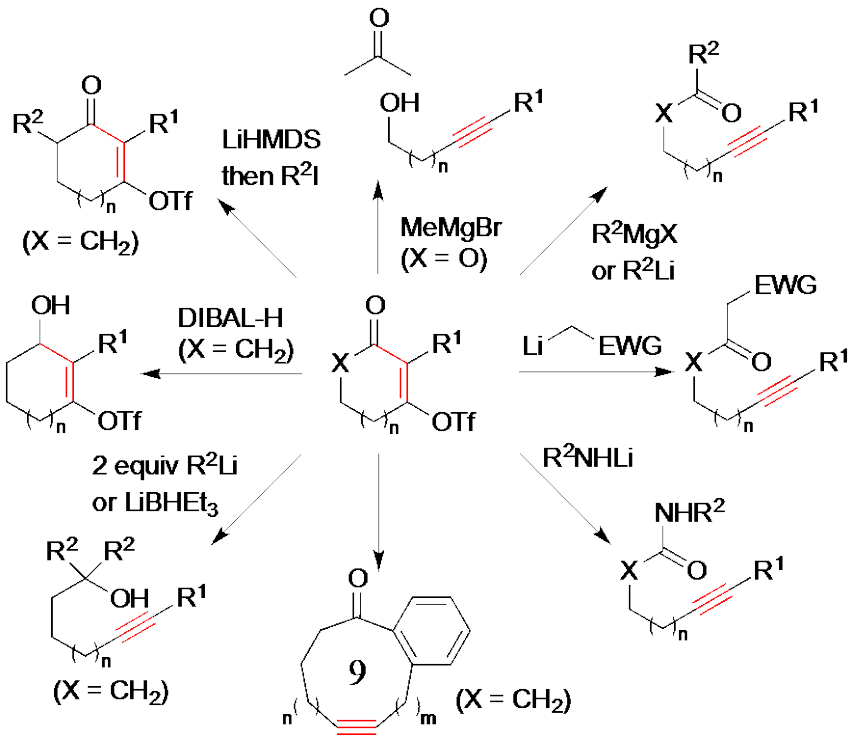
Do phản ứng được thúc đẩy bởi sức căng của vòng epoxi trong lần sắp xếp lại electron thứ nhất và lại có sự giải phóng phân tử nitơ rất bền vững, cùng với sự tham gia của nucleofuge là anion của một axit sunfonic hữu cơ cho nên phản ứng thường xảy ra ngay cả trong các trường hợp mà điều kiện khác gặp khó khăn. Nhờ các lợi thế này nên phản ứng đã được dùng rất nhiều trong tổng hợp hữu cơ bởi vì cả hai nhóm chức alkyn và cacbonyl đều là những nhóm chức thông dụng có thể tham gia chuyển hoá khác để đạt đến sản phẩm mong muốn. Trong một thời gian dài, phản ứng Eschenmoser-Tanabe chi phối suy nghĩ của các nhà hoá học hữu cơ mỗi khi họ muốn điều chế liên kết ba.

Dudley sử dụng triflate, là nhóm rời đi tốt nhất, để làm nucleofuge và đã áp dụng phương pháp này để điều chế alkyn gắn với các nhóm chức khác như là keton, amide, alcol, alkene và các nhóm chức khác[29] tuỳ theo loại nucleophil được sử dụng (Hình 16). Nhóm nghiên cứu của Dudley đã ứng dụng phản ứng này trong tổng hợp toàn phần của một số hợp chất tự nhiên, trong đó cắt giảm tổng số bước tổng hợp so với các phương pháp trước đó đã sử dụng, ví dụ như trong các tổng hợp của palmerolide, illudol, hirsutene[30], ...

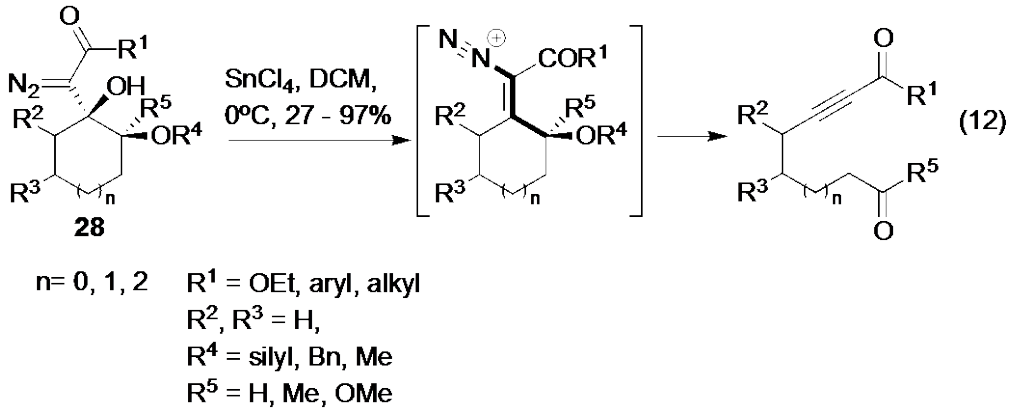
Sau công bố của Dudley sử dụng triflate làm nucleofuge ít lâu, Brewer[31] đã sáng tạo trong việc sử dụng nitơ phân tử với mục đích tương tự. Chất phản ứng ban đầu từ một hợp chất diazo được ion hoá với $SnCl_4$ tạo thành chất trung gian vinyldiazen để có thể tham gia phản ứng tách phân mảnh (Phản ứng 12- Hình 17).



Hình 15: Phản ứng tách phân mảnh mở vòng Eschenmoser-Tanabe

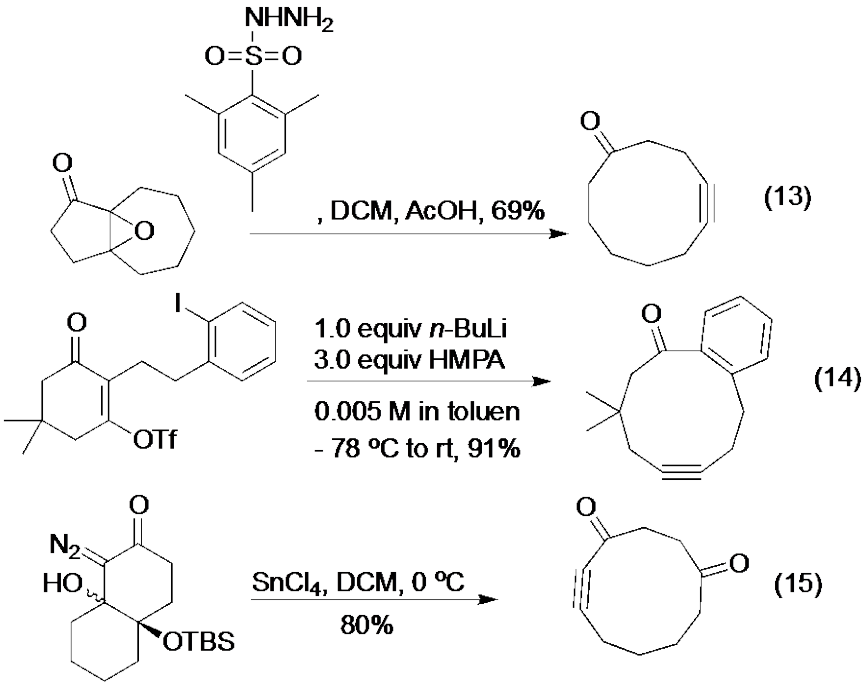


Hình 16: Ứng dụng trong tổng hợp hữu cơ của phản ứng tách phân mảnh dẫn xuất vinyl triflate



Hình 17: Ứng dụng của Brewer trong việc sử dụng nitơ phân tử làm nucleofuge.

+ Phản ứng tách phân mảnh mở rộng vòng:
Tất cả các điều đã được thảo luận ở trên đối với phản ứng tạo alken vẫn hầu hết ứng dụng được cho phản ứng tạo alkyn. Tuy nhiên do các phản ứng của alkyn chưa được nghiên cứu và ứng dụng nhiều như alken, cộng với bất lợi về mặt năng lượng khi tạo ra alkyn nói chung, và nhất là alkyn ở trong vòng (do cấu tạo hình học thẳng của alkyn) nên có không quá nhiều các ứng dụng của phản ứng tách phân mảnh tạo alkyn trong tổng hợp hữu cơ như đối với alken. Và cả ba phương pháp tạo alkyne ở trên vừa nêu: phản ứng Enschenmoser-Tanabe,[27] nghiên cứu của Dudley[32] và nghiên cứu của Brewer[33] đều có thể và đã được sử dụng trong mở rộng các vòng ngưng tụ để điều chế vòng cỡ trung bình (phương trình 13, 14, 15- Hình 18).

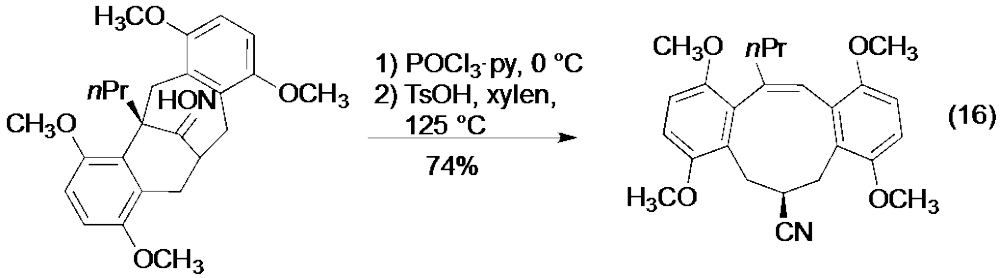


Hình 18: Ví dụ của phản ứng tách phân mảnh trong mở rộng vòng.

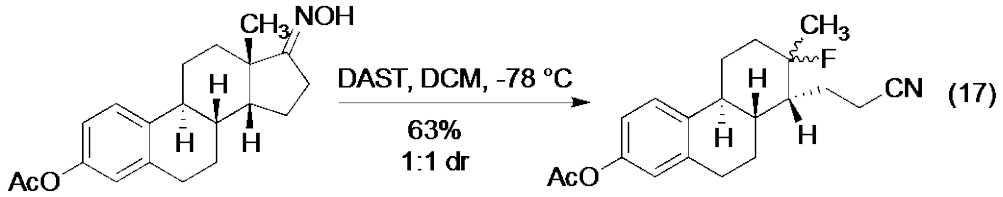
+ Phản ứng Beckmann:

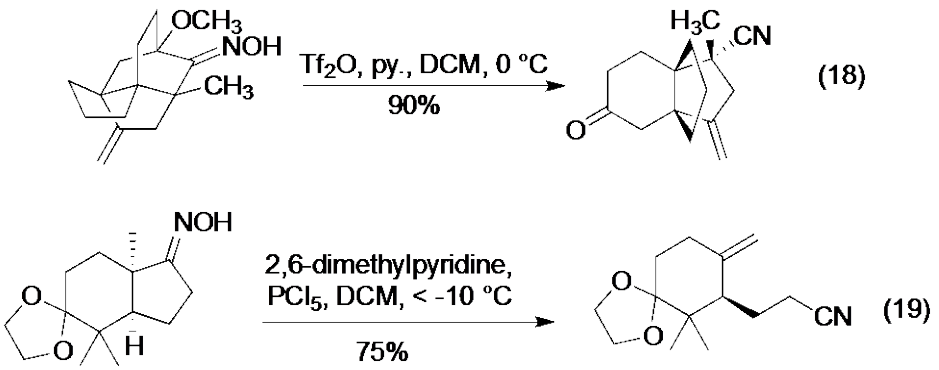
Chuyển hoá của dẫn xuất oxim để tạo ra nitril (có liên kết ba C≡N) được gọi là phản ứng Beckmann, hay phản ứng tách phân mảnh Beckmann. Grob là người đầu tiên chỉ ra rằng cơ chế của phản ứng Beckmann có liên hệ chặt chẽ với phản ứng tách phân mảnh. Và phản ứng đã được ứng dụng trong điều chế alken nối với nitril. Một trong các ứng dụng đầu tiên trong tổng hợp toàn phần là ở tổng hợp axit (±)-byssochlamic của Stork[34] (phương trình 16-Hình 19).

Các ví dụ gần đây của phản ứng Beckmann được diễn giải ở phương trình từ 17 đến 19 (Hình 20), bạn đọc có thể xem thêm về phản ứng Beckmann trong một bài tổng kết gần đây của Hu.[35]



Hình 19: Ứng dụng của phản ứng tách phân mảnh Beckmann trong tổng hợp toàn phần axit (±)-byssochlamic.





Hình 20: Các ví dụ của phản ứng Beckmann.

Bên cạnh các nghiên cứu về phản ứng tách phân mảnh tạo ra nối đôi và nối ba, các nhóm nghiên cứu của Cramer[36] và Williams[37] cũng đã có những công bố độc lập trong việc sử dụng phản ứng tách phân mảnh để điều chế alen.

Tầm nhìn

Những ví dụ đầu tiên của phản ứng tách phân mảnh đã xuất hiện khá lâu, thậm chí đến hàng thế kỉ trước. Cùng với thời gian, phản ứng đã được nghiên cứu khá kĩ lưỡng về cơ chế cũng như có nhiều các ứng dụng trong tổng hợp hữu cơ. Tuy nhiên cũng có thể nhận thấy rằng cho đến gần đây vẫn còn có các nghiên cứu mới được công bố cả về phương pháp và về các ứng dụng. Có lẽ các ví dụ về ứng dụng tốt nhất của phản ứng tách phân mảnh trong tổng hợp hữu cơ nằm ở nhóm các phản ứng mở vòng và mở rộng vòng, như đã chỉ ra ở trên. Phản ứng tách phân mảnh có thể bị coi là cách gián tiếp để xây dựng cấu trúc trong tổng hợp hữu cơ, nhưng các ví dụ trên cũng cho thấy rõ ràng rằng nếu có một chiến lược phù hợp thì phương pháp này lại tỏ ra có ưu thế và hiệu quả hơn hẳn các phương pháp khác.

Tài liệu tham khảo:*

* Để đảm bảo tính chính xác, chúng tôi giữ nguyên tên tiếng anh của các tài liệu tham khảo, các tạp chí và sử dụng mẫu trích dẫn của hiệp hội hoá học Mỹ.

[1] a) Weyerstahl, P.; Marschall, H. Fragmentation reactions. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Elmsford, NY, 1991; Vol. 6, pp 1041–1070. b) Prantz, K.; Mulzer, J. *Chem. Rev.* 2010, *110*, 3741–3766. c) Drahl, M. A.; Manpadi, M.; Williams, L. J. C–C Fragmentation: origins and recent applications. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, in press, DOI: 10.1002/anie.201209833. d) Hoang, T.; Dudley, G. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed 2.

[1] Grob, C. A.; Schiess, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1967, *6*, 1-15.

[1] Schöpf, C. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1927, *452*, 211-267.

[1] a) English, J., Jr.; Brutcher, F. W., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, *74*, 4279-4282; b) Zimmerman, H. E.; English, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, *76*, 2285-2290; c) Zimmerman, H. E.; English, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, *76*, 2291-2294; d) Zimmerman, H. E.; English, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, *76*, 2294-2300

[1] Eschenmoser, A.; Frey, A. *Helv. Chim. Acta* 1952, *35*, 1660-1666.

[1] (a) Clayton, R. B.; Henbest, H. B. *Chem. and Ind.* 1953, 1315-1316 (b) Clayton, R. B.; Henbest, H. B.; Smith, M. *J. Chem. Soc.* 1957, 1982-1993.

[1] Grob, C. A.; Baumann, W. *Helv. Chim. Acta* 1955, *38*, 594-610.

[1] Grob, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1969, *8*, 535-546.

[1] Stork, G.; Landesman, H. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, *78*, 5129-5130.

[1] Wharton, P. S. *J. Org. Chem.* 1961, *26*, 4781-4782.

[1] Caine, D. *Org. Prep. Proc. Int.* 1988, *20*, 1-51.

[1] Marshall, J. A. *Synthesis* 1971, 229-235.

[1] a) Corey, E. J.; Mitra, R. B.; Uda, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, *85*, 362-363; b) Corey, E. J.; Mitra, R. B.; Uda, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, *86*, 485-492.

[1] Wharton, P. S.; Hiegel, G. A., *J. Org. Chem.* 1965, *30*, 3254.

[1] Holton R. A., Kenedy R. M. *Tetrahedron Lett.* 1984, *25*, 4455-4458.

[1] Jasti, R.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* 2006, *8*, 2175-2178.

[1] Lee, C. B.; Chou, T.-C.; Zhang, X.-G.; Wang, Z.-G.; Kuduk, S. D.; Chappell, M. D.; Stachel, S. J.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* 2000, *65*, 6525-6533.

[1] Barlett, K. N.; Kolakowski, R. V.; Katukojvala, S.; Williams, L. J. *Org. Lett.* 2006, *8*, 823-826.

[1] Cho, C.-G.; Kim, W.-S.; Smith, A. B., III *Org. Lett.* 2005, *7*, 3569-3572.

[1] Hierold, J.; Hsia, T.; Lupton, D. W. *Org. Biomol. Chem.* 2011, *9*, 783-792.

[1] Larionov, O. V.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, *130*, 2954-2955.

[1] a) Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H.-B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.;

Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, *116*, 1597-1598; b) Holton, R. A.; Kim, H.-B.; Somoza, C.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, *116*, 1599-1600.

[1] a) Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Gränicher, C.; Houze, J. B.; Jänichen, J.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Mucciaro, T. P.; Mühlebach, M.; Natchus, M. G.; Paulsen, H.; Rawlins, D. B.; Satkofsky, J.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E.; Tomooka, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, *119*, 2755-2756; b) Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Houze, J. B.; Krauss, N. E.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Natchus, M. G.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, *119*, 2757-2758.

[1] Maimone, T. J.; Shi, J.; Ashida, S.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, *131*, 17066-17067.

[1] a) Paquette, L. A.; Guevel, R.; Sakamoto, S; Kim, I. H.; Crawford, J. *J. Org. Chem.* 2003, *68*, 6096 – 6107; b) Paquette, L. A.; Efremov, I.; Liu, Z. S. *J. Org. Chem.* 2005, *70*, 505 – 509; c) L. A. Paquette, L. A.; Efremov, I.; *J. Org. Chem.* 2005, *70*, 510 – 513; d) Paquette, L. A.; Liu, Z. S.; Efremov, I. *J. Org. Chem.* 2005, *70*, 514– 518.

[1] Boutillier, P.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* 2001, 1304-1305.

[1] Tummatorn, J.; Dudley, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, *130*, 5050–5051.

[1] (a) Eschenmoser, A.; Felix, D.; Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta* 1967, *50*, 708–713. Tanabe, M.; Crowe, D. F.; Dehn, R. L. *Tetrahedron Lett.* 1967, 3943–3946.

[1] (a) Kamijo, S.; Dudley, G. B. *J. Am. Chem. Soc*. 2006, *128*, 6499–6507 (b) Lisboa, M. P.; Hoang, T. T.; Dudley, G. B. *Org. Synth.* 2011, *88*, 353–363.

[1] (a) Lisboa, M. P.; Jones, D. M.; Dudley, G. B. *Org. Lett*. 2013, *15*, 886–889. (b) Jones, D. M.; Lisboa, M. P.; Kamijo, S.; Dudley, G. B. *J. Org. Chem*. 2010, *75*, 3260–3267. (c) Hoang, T.T; Dudley, G.B. *Org. Lett.* 2013, *15*, 4026-4029. (d) Jones, D. M.; Kamijo, S.; Dudley, G. B. *Synlett* 2006, 936-938.

[1] (a) Draghici, C.; Brewer, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, *130*, 3766-3767 (b) Bayir, A.; Draghici, C.; Brewer, M. *J. Org. Chem.* 2010, *75*, 296-302.

[1] Tummatorn, J.; Dudley, G. B. *Org. Lett.* 2011, *13*, 1572–1575.

[1] Tsvetkov, N. P.; Bayir, A.; Schneider, S.; Brewer, M. *Org. Lett.* 2012, *14*, 264–267

[1] Stork, G.; Tabak, J. M.; Blount, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, *94*, 4735-4737.

[1] Wang, C.; Jiang, X.; Shi, H.; Lu, J.; Hu, Y.; Hu, H. J. Org. Chem. 2003, *68*, 4579-4581.

[1] Saget, T.; Cramer, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, *49*, 8962–8965.

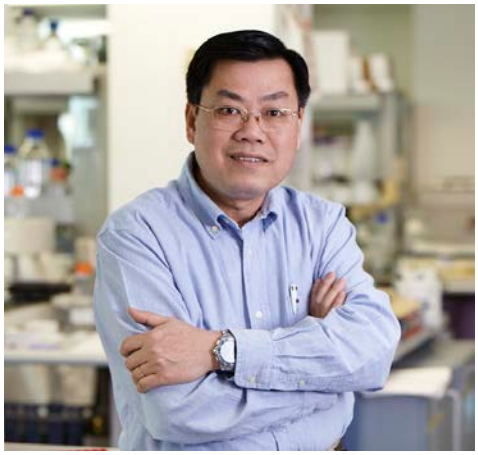
[1] Kolakowski, R. V.; Manpadi, M.; Zhang, Y.; Emge, T. J.; Williams, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, *131*, 12910–12911.

Về tác giả: Hoàng Thanh Tùng sinh ở Hạ Long một thành phố nhỏ nằm ở vùng đông bắc Việt Nam, thành phố được biết đến với bãi biển đẹp và hàng ngàn những hòn đảo nhỏ trên vịnh Hạ Long. Tùng chú ý đến hoá học từ cảm hứng của cô giáo dạy hoá cấp ba, sau đó bắt đầu theo học chương trình cử nhân hoá học tại ĐHQG Hà Nội và lấy bằng cử nhân năm 2006. Năm 2009 Tùng được nhận học bổng VEF để đi học tiến sĩ tại đại học bang Florida. Hiện tại, Tùng đang làm việc và nghiên cứu với giáo sư Gregory Dudley trong lĩnh vực tổng hợp toàn phần các hợp chất tự nhiên có hoạt tính sinh học.

Giáo sư Gregory Dudley nhận bằng cử nhân tại đại học bang Florida năm 1995 và bằng tiến sĩ tại học viện công nghệ bang Massachusetts năm 2000 dưới sự hướng dẫn của giáo sư Rick Danheiser. Sau khi hoàn thành nghiên cứu hậu tiến sĩ được tài trợ bởi quỹ học bổng của NIH với giáo sư Samuel Danishefsky tại Học viện nghiên cứu ung thư Sloan-Kettering, ông quay trở lại đại học bang Florida và bắt đầu sự nghiệp giảng dạy ở đây dưới chức danh giáo sư thử việc từ năm 2002. Giáo sư Dudley được đề bạt chức danh phó giáo sư với biên chế dài hạn từ năm 2008 và bắt đầu nhận chức vụ phó chủ nhiệm khoa Hoá học từ năm 2012. Chương trình nghiên cứu hiện tại của ông có mục tiêu đóng góp cho quá trình điều chế dược phẩm bằng những kiến thức nền tảng của tổng hợp hữu cơ. Phản ứng tách phân mảnh có vị trí quan trọng đặc biệt trong những nghiên cứu của ông trong thời gian gần đây.

Sections 4:
Portrait of Scientist

GS.TS. Nguyễn Văn Tuấn:
"Con đường khoa học có nhiều điều thú vị."



Giáo sư Nguyễn Văn Tuấn là một nhà nghiên cứu loãng xương nổi tiếng trên thế giới với hơn 250 công trình nghiên cứu khoa học được đăng tải trên các tạp chí y khoa và khoa học quốc tế. Ông hiện đang là Principal Fellow (1) đứng đầu một lab chuyên nghiên cứu về di truyền và dịch tễ học loãng xương thuộc Viện Nghiên cứu Y khoa Garvan (Úc), là giáo sư y khoa của Đại học New South Wales, là giáo sư xuất sắc của Đại học Công nghệ Sydney, và là giáo sư thỉnh giảng của Đại học Khon Kaen (Thái Lan) và Đại học Tôn Đức Thắng. Ông bảo vệ thành công hai bằng tiến sĩ tại Đại Học Sydney (chuyên ngành thống kê dịch tễ học) và Đại Học New South Wales (chuyên ngành y khoa). Ông có kinh nghiệm làm nghiên cứu tại nhiều nước như Thuỵ Sỹ, Anh, Mĩ, Na Uy, Thái Lan, và hợp tác với hơn 30 viện, bệnh viện và nhiều trường đại học trên thế giới. Giáo sư Tuấn rất nổi tiếng trong nước với nhiều bài phỏng vấn, sách báo và nhiều công trình nghiên cứu khoa học có giá trị cho nghiên cứu, đào tạo tại Việt Nam. Ông là một trong 15 nhà khoa học được trao giải thưởng "Vinh danh Nước Việt" vào năm 2005.

Với kinh nghiệm làm việc tại nhiều quốc gia khác nhau, giáo sư có thể cho biết những thuận lợi và khó khăn khi làm việc trong một môi trường quốc tế đòi hỏi tính chuyên môn cao?

Tôi nghĩ đối với khoa học, việc làm việc ở nhiều nước khác nhau sẽ cho chúng ta một viễn cảnh luôn tươi mới và có nhiều cơ hội tiếp cận với sự phát triển của chuyên ngành. Mỗi một lab hay nhóm nghiên cứu tôi đi qua hoặc có hợp tác đều cho tôi một vài ý tưởng, và một số bài học về cách tổ chức cũng như văn hoá khoa học. Thật ra, tôi cũng có những đóng góp về nhiều khía cạnh cho những lab mà mình từng ghé qua. Do đó, tôi lúc nào cũng khuyến khích nghiên cứu sinh của mình tìm cơ hội làm việc với những nhóm nghiên cứu khác nhau thay vì làm cùng một vị trí một thời gian quá dài. Ngoài ra, việc ghé qua và làm việc ở nhiều nơi cũng là những cơ hội phát triển nghề nghiệp, và nhất là học về kĩ thuật mới. Vì vậy mà tôi nghĩ rằng được làm việc trong một môi trường quốc tế, tiếp cận với nhiều nền khoa học khác nhau là một điều thuận lợi chứ không phải khó khăn.

Giáo sư có thể cho biết động lực nào đưa ông đến với con đường nghiên cứu khoa học và đặc biệt là chuyên ngành loãng xương mà ông đang theo đuổi bây giờ?

Trước khi đến với khoa học, khi còn trẻ tôi là một phụ tá trong nhà bếp ở bệnh viện mà tôi đang làm việc hiện giờ. Sau đó là phụ tá cho một bác sĩ nổi tiếng ở đây về quản lí và phân tích dữ liệu. Tôi thấy việc phân tích dữ liệu trong khoa học cũng rất hấp dẫn đối với mình, vì nó kích thích suy nghĩ và tìm tòi cái mới, nhưng lúc đó tôi không được đào tạo bài bản nên có khi … bí. Thế là tôi quyết định trở lại con đường học vấn và hoàn thành bằng tiến sĩ đầu tiên, và tôi tự nghĩ mình đã nắm vững kĩ thuật. Nhưng sau khi tham gia nhiều hội thảo, tôi thấy kĩ thuật vẫn chưa đủ, và nghĩ mình phải trở thành một nhà khoa học chuyên nghiệp, chứ không phải người hỗ trợ cho nhà khoa học, và do đó tôi quyết định theo học tiếp và tôi đã hoàn tất luận án tiến sĩ về ảnh hưởng của các yếu tố di truyền trong loãng xương. Có thể nói tôi là người may mắn, vì gặp được những người thầy rất tài, rất tốt và đáng mến. Họ là những chuyên gia số 1 trên thế giới, họ đã động viên và tạo điều kiện cho tôi rất nhiều. Trong thời gian học bằng tiến sĩ thứ hai, tôi may mắn được theo học với một người thuộc vào bậc thầy của thầy, và ông đã cho tôi độc lập theo đuổi hướng nghiên cứu do tôi chọn (vì lúc đó tôi không

phải là nghiên cứu sinh mới vào nghề). Tôi công bố hơn 10 bài báo trong vòng 5 năm, trong đó có những bài được trích dẫn hơn 800 lần. Với những công trình có ảnh hưởng lớn như thế và với uy danh của lab cũng như của thầy, tôi trở thành một "tên tuổi" trong chuyên ngành loãng xương khá nhanh so với các đồng nghiệp khác. Bây giờ nhìn lại, tôi thấy môi trường khoa học tinh hoa và người thầy tốt đóng vai trò rất quan trọng trong sự thành công của một cá nhân nhà khoa học.

Con đường nghiên cứu khoa học của giáo sư khá thú vị, ông có thể chia sẻ với đọc giả của VJS những kỉ niệm vui buồn, ý nghĩa nào làm ông nhớ và tâm đắc trong sự nghiệp của mình?

Người làm khoa học có những nỗi khổ riêng. Họ thường là những người khá cô đơn, vì khi theo đuổi những đề tài chuyên môn hẹp họ có rất ít người chia sẻ. Họ phải cạnh tranh trên bình diện toàn cầu vì nói cho cùng hoạt động khoa học không có biên giới, mà cạnh tranh về ý tưởng hay để được ghi nhận "người tiên phong" thì thường rất ác liệt. Nhà khoa học phải phấn đấu và vượt lên đám đông để được đồng nghiệp công nhận. Ở một vị trí cao, nhà khoa học còn phải đau đầu với việc tìm tài trợ cho nghiên cứu và để giữ gìn nhóm nghiên cứu tồn tại. Nói chung, những nỗi khổ này ít ai biết, và do đó tôi nghĩ các nhà khoa học thường ít nói và cô đơn cũng có lí do của họ.

Cá nhân tôi cũng có vài kỉ niệm vui buồn. Đôi khi có những công trình mà tôi rất tâm đắc lại không có nhiều ý nghĩa trong cộng đồng, và ngược lại, có những công trình tôi không "mặn mà" mấy nhưng lại trở nên nổi tiếng. Có khi tôi cũng bực mình khi đi dự hội nghị người ta nói về công trình của mình mà lờ qua tác giả! Trong sự nghiệp của mình, tôi cũng có nhiều kỉ niệm rất thú vị và … buồn cười. Như trong một lần ngồi tán gẫu với bạn bè cũng là nhà khoa học, bỗng nhiên có một cô gái có vòng một "cực khủng" đi ngang qua; bạn tôi khẳng định vitamin D có vai trò hết sức quan trọng trong "vấn đề" này. Thật ra, tôi nghĩ đó chỉ là lời nói đùa. Thế mà từ đó chúng tôi thảo luận và bắt đầu tiến hành nghiên cứu trên quần thể những người sinh đôi và cho kết quả rất khả quan về một marker chu chuyển xương. Từ công trình đó, chúng tôi theo đuổi một công trình tiếp nối về mật độ xương, và cuối cùng công trình của chúng tôi được chấp nhận đăng trên tạp chí *Nature*. Đó cũng là một kỉ niệm hết sức thú vị.

Sắp tới giáo sư có dự án đặc biệt nào không? Được biết giáo sư có nhiều hoạt động xã hội tại Việt Nam, ông có thể chia sẽ thêm về vấn đề này?

Tôi đang viết một đề cương nghiên cứu mới về nguyên nhân của bệnh loãng xương theo phương pháp mới, hi vọng đề án sẽ được chấp nhận. Còn về hoạt động xã hội thì tôi chẳng có hoạt động gì cả; những việc tôi làm ở Việt Nam chỉ tập trung vào 3 lĩnh vực chính là nghiên cứu khoa học, giáo dục và đào tạo. Về khoa học, tôi đã hợp tác với nhiều đồng nghiệp ở Việt Nam trong hơn 15 năm qua, và đã công bố trên 30 bài báo khoa học trên các tập san y khoa quốc tế, một số tập san thuộc vào loại hàng đầu trong chuyên ngành. Mới đây, chúng tôi mới thành lập một nhóm nghiên cứu về cơ xương khớp ở Đại Học Tôn Đức Thắng với định hướng tập trung vào những nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu cơ bản tại Việt Nam. Đây là lần đầu tiên chúng tôi hợp tác thành lập một nhóm nghiên cứu bài bản như vậy tại Việt Nam, trong tương lai gần sẽ tiến tới thành lập những cơ sở nghiên cứu cơ bản và lâm sàng. Nhóm hiện nay có bảy người, mặc dù chỉ mới thành lập nhưng đã mang lại nhiều kết quả khả quan.

Một lĩnh vực khác tôi rất quan tâm là nâng cao năng lực nghiên cứu cho đồng nghiệp Việt Nam. Trong 15 năm qua, tôi đã thực hiện hàng trăm seminar và trên 20 workshop ở khắp mọi miền Việt Nam, mỗi workshop kéo dài từ 3 đến 15 ngày, và thường có trên 100 người tham dự. Các workshop này tôi tập trung vào phương pháp nghiên cứu khoa học, kĩ năng phân tích dữ liệu, kĩ năng viết và công bố bài báo khoa học, v.v. Những lớp tập huấn này giúp ích cho khá nhiều bạn trong việc chuẩn bị cho nghiên cứu và làm nghiên cứu sinh ở nước ngoài. Ngoài ra, tôi còn phối hợp với các đồng nghiệp trong nước tổ chức các hội nghị khoa học về loãng xương cấp quốc gia và quốc tế.

Tôi quan tâm đến tình hình nghiên cứu khoa học và giáo dục trong nước. Do đó, tôi đóng góp khá nhiều bài báo về hai lĩnh vực này trên báo chí phổ thông, một số bài thật ra là những phân tích nghiêm chỉnh về đo lường khoa học. Tôi đã viết và xuất bản 12 cuốn sách ở Việt Nam. Sách của tôi bao gồm nhiều lĩnh vực như chất độc da cam,

loãng xương, bàn về y tế và y khoa, phương pháp nghiên cứu, kĩ năng nghiên cứu, chất lượng giáo dục đại học, v.v. Những cuốn sách này cũng nhận được sự quan tâm của công chúng, có cuốn được tái bản 3 lần và chiếm giải. Nói chung, đây là những việc làm có thể xem là bên lề, nhưng nó đem lại nhiều niềm vui cho tôi.

Giáo sư có thể cho đọc giả biết về những nhận định của mình về tình hình nghiên cứu ở Việt Nam hiện nay nói chung và về lĩnh vực y học nói riêng?

Về tình hình nghiên cứu khoa học hiện nay tại Việt Nam, nói thật là tôi thấy có rất nhiều vấn đề cần phải giải quyết hay cải cách. Từ việc chọn đề tài, phân bổ ngân sách nghiên cứu, tiến hành nghiên cứu và cả đầu ra, tôi thấy tất cả đều có vấn đề. Cách chọn đề tài nghiên cứu có phần không đúng với chuẩn mực khoa học. Những đề án quan trọng tiêu tốn nhiều ngân sách nhà nước được phân bổ cho những người không có năng lực thật sự trong khi những người có năng lực thật sự lại không được lựa chọn. Tôi lấy ví dụ những đề tài như nghiên cứu về tăng chiều cao người Việt bằng việc thay đổi gen tiêu tốn rất nhiều tiền nhưng ý nghĩa thiết thực của nó không cao. Kinh phí nghiên cứu được cung cấp không công bằng. Kinh phí thật sự cho nghiên cứu không nhiều và xảy ra rất nhiều tiêu cực. Rồi đến vấn đề nghiệm thu, công trình được xếp vào ngăn tủ và không có được những bài báo quốc tế có giá trị. Tuy nhiên, tôi cũng thấy có những mảng hơi sáng trong việc quản lí nghiên cứu khoa học ở Việt Nam như là Quĩ NAFOSTED, bước đầu mang lại nhiều bài báo khoa học cho Việt Nam. Ở nhiều lĩnh vực khoa học, có thể nói rằng khoa học Việt Nam mang tính lệ thuộc, bởi vì phần lớn nghiên cứu đều do người nước ngoài chủ trì và người Việt chỉ đóng vai trò khiêm tốn. Đó là một điều rất đáng quan tâm.

Sinh viên Việt Nam tại nước ngoài được đánh giá là rất chăm chỉ, cần cù tuy nhiên khả năng sáng tạo lại không cao? Ông có lời khuyên nào cho sinh viên Việt Nam để nâng cao tính cạnh tranh với sinh viên các nước khác?

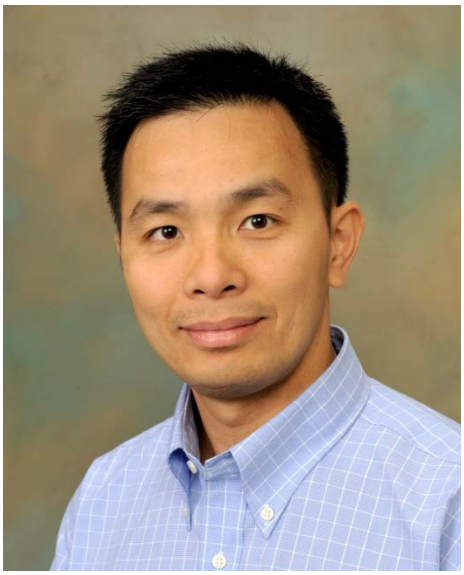
Nhiều người ở Việt Nam nghĩ rằng sinh viên Việt Nam rất thông minh, hay chẳng kém bất cứ sinh viên nào ở các nước phương Tây. Tôi cũng muốn tin như thế, nhưng chứng cứ thì hình như không có. Tôi nghĩ nếu chỉ lấy vài trường hợp xuất sắc ra làm ví dụ thì e rằng không phản ảnh đúng tình hình chung. Sự thật là nhiều sinh viên Việt Nam khi ra nước ngoài học tập cũng gặp nhiều khó khăn, thậm chí thua kém các sinh viên khác. Trong nghiên cứu khoa học, tôi thấy sinh viên Việt Nam thường gặp phải một số khó khăn tiêu biểu như thiếu đào sâu suy nghĩ về chủ đề nghiên cứu, có ý nghĩ bỏ cuộc khi gặp vấn đề, kém tiếng Anh (kể cả viết và diễn thuyết), và kĩ năng tranh luận trong khoa học. Do đó, tôi nghĩ sinh viên Việt Nam mình cần cố gắng đào sâu suy nghĩ. Việc học tập hiện nay ở Việt Nam vẫn còn nặng tính đọc chép và thiếu kĩ năng phát hiện vấn đề và tự giải quyết vấn đề. Tôi có hướng dẫn nghiên cứu một vài em sinh viên Việt Nam, ban đầu các em có vẻ quen với việc cầm tay chỉ việc. Tôi nói với các em rằng ở bên này tất cả các công việc đều phải độc lập còn người thầy chỉ giúp định hướng nghiên cứu là chính thôi. Sau một thời gian các em cũng quen với cách làm việc và đạt được nhiều kết quả rất tốt. Do đó tôi tin là nếu sinh viên Việt Nam muốn cạnh tranh tốt thì cần phải rèn luyện tư duy độc lập, hiểu sâu vấn đề và kĩ năng giao tiếp trong khoa học.

Xin trân trọng cảm ơn giáo sư.

Thực hiện: Tâm Trần.

(1) "Principal Fellow" là một chức danh khoa học cao cấp thuộc vào nhóm tinh hoa (elite) của Úc.

PGS. Ngô Vũ:
"Tôi nhìn thấy tiềm năng và niềm đam mê khoa học ở các bạn sinh viên trẻ."



"Tôi nhìn thấy tiềm năng và niềm đam mê khoa học ở các bạn sinh viên trẻ." Nếu đặt các bạn trong một môi trường học tập và nghiên cứu khoa học tốt thì tôi không nghi ngờ gì về thành công của các bạn sau này" - Phó giáo sư (Assistant professor) Ngô Vũ, hiện đang nghiên cứu tại Trung tâm nghiên cứu và điều trị ung thư City of Hope - California của Viện Ung Thư Quốc Gia Hoa Kỳ trải lòng về quá trình học tập và nghiên cứu trên đất Mỹ và những chia sẻ về con đường đi đến thành công của mình.

Quá trình hoạt động khoa học và lĩnh vực nghiên cứu
PGS. Ngô Vũ nghiên cứu về ung thư máu, đặc biệt là quá trình tế bào B (một loại tế bào trong hệ miễn dịch) phát triển thành tế bào ung thư. Sử dụng kĩ thuật RNAi trên các dòng tế bào ung thư và mô hình chuột thí nghiệm, phó giáo sư cho rằng việc khám phá các con đường truyền tín hiệu bất thường trong tế bào ung thư sẽ giúp chúng ta xác định mục tiêu phân tử để phát triển thuốc chữa trị căn bệnh hiểm nghèo này.

2010 - present, Assistant Professor, Division of Hematopoietic Stem Cell and Leukemia Research, Beckman Research Institute of City of Hope, Duarte, CA
2007 - 2010, Staff Scientist, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, M.D.
2006 - 2007, Research Fellow, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD
2001 - 2006, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, Postdoctoral Fellow
2001, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, Biomedical Sciences, Ph.D.
1994, University of California, Berkeley, Berkeley, CA, Molecular Cell Biology, B.A.

Các giải thưởng:
2014, Gabrielle's Angel Foundation For Cancer Research Award
2012, American Society of Hematology Scholar Award
2012, Stop Cancer Award
2012, Margaret E. Early Medical Research Award
2011, Tim Nesvig Lymphoma Fellowship Award
2004 - 2006, National Institute of Health Cancer Research Training Award
2001 - 2004, Damon Runyon Cancer Research Postdoctoral Fellowship

Anh có thể giới thiệu qua đôi nét về bản thân và con đường đến với khoa học cũng như chuyên ngành ung thư anh đang theo đuổi.

Phó giáo sư Ngô Vũ: Sự thích thú mỗi khi tìm ra những điều mới mẻ và niềm đam mê lớn dần qua những năm tháng học tập ngành sinh học phân tử - tế bào đã đưa tôi đến với sự nghiệp nghiên cứu khoa học. Tôi chọn ngành khoa học y sinh, đặc biệt là về tế bào miễn dịch và ung thư tế bào bạch cầu với mong muốn đóng góp cho lợi ích sức khoẻ của cộng đồng. Tôi hi vọng một ngày nào đó chúng ta có thể tìm ra phương pháp chữa trị hữu hiệu cho căn bệnh mà hiện nay vẫn chưa có trị liệu nào phát huy hiệu quả toàn diện.

Anh có thể chia sẻ những thuận lợi và khó khăn cũng như những kinh nghiệm khi học tập ở xứ người.

Rào cản ban đầu đối với các du học sinh Việt Nam khi sang Mỹ học tập đó là ngôn ngữ. Tuy nhiên bạn sẽ có cơ hội tiếp xúc, học tập và làm việc trực tiếp với người bản xứ, và môi trường thuận lợi này sẽ giúp bạn vượt qua rào cản ngôn ngữ nhanh chóng.

Về việc học tập và nghiên cứu, ngoài việc hoà nhập vào môi trường mới, phương pháp học tập mới, cách tiếp cận vấn đề mới, các bạn cũng nên lựa chọn nhóm nghiên cứu và giáo sư hướng dẫn một cách cẩn thận vì đây sẽ là cánh cửa giúp bạn hướng đến con đường sự nghiệp sau này. Chủ đề nghiên cứu, quy mô phòng thí nghiệm, chất lượng công bố quốc tếcủa người hướng dẫn và tinh thần cộng tác với các nhóm nghiên cứu khác là các yếu tố cũng nên được cân nhắc.

Trong quãng thời gian họat động khoa học vừa qua, có những kỷ niệm nào là đáng nhớ nhất với anh?

Tôi nghiên cứu sâu về các con đường tín hiệu ở tế bào miễn dịch và ung thư. Các tín hiệu giữa các tế bào thường là phức tạp và muốn giải mã được thì cần đặt chúng vào môt bối cảnh tổng thể để tìm hiểu chứ không thể chỉ tìm hiểu từng tín hiệu riêng biệt. Lúc ấy các phương pháp nghiên cứu bộ gene (genomics) cũng mới vừa ra đời, nhưng chưa có một phương pháp nào thích hợp để xác định cùng một lúc chức năng của nhiều gene trong mạng lưới này. Tôi đã tự mình phát triển một phương pháp sử dụng thư viện phân tử RNA can thiệp (RNA interference), một kỹ thuật làm giảm thể hiện của gen. Ý tưởng này nảy sinh sau một thời gian tìm đọc các bài báo liên quan trong giai đoạn đang làm nghiên cứu sinh sau tiến sĩ (postdoctoral fellow). Một buổi trưa nọ vừa ăn trưa vừa đọc một bài báo, có một dòng chữ lướt qua đánh trúng ngay vào câu hỏi mà bấy lâu nay tôi chưa tìm được câu trả lời. Lúc ấy tôi chạy vào văn phòng giáo sư hướng dẫn và chia sẻ những gì vừa đọc. Một khoảnh khắc không lâu sau đó, chúng tôi nhìn nhau và biết là kiến thức mới này có thể giúp tôi tìm ra giải pháp cho đề án. Tôi nhớ những kỉ niệm như vậy giống như là những giây phút "eureka" của mình. Ngay hôm sau tôi bắt tay vào làm thí nghiệm theo hướng mới này và các câu hỏi tôi đặt ra được trả lời không lâu sau đó. Đề tài nghiên cứu đó ảnh hưởng đến cả chuỗi hoạt động nghiên cứu của tôi về sau. Một bài học ở đây là đừng ngần ngại tìm tòi sáng chế các công cụ và phương pháp mới vì những cơ hội này sẽ giúp bạn tích luỹ thêm nhiều kĩ năng nghiên cứu mới.

Anh đánh giá thế nào về tình hình nghiên cứu khoa học ở Việt Nam. Anh có lời khuyên nào cho các bạn sinh viên, nghiên cứu sinh đi sau trên con đường nghiên cứu khoa học.

Có thể nói nền khoa học ở Việt Nam đánh giá qua số lượng và chất lượng các tạp chí khoa học hay tầm ảnh hưởng của các tạp chí này vẫn còn khiêm tốn và phát triển chậm hơn so với các nước trong khu vực như Singapore hay Thái Lan. Việt Nam cần thời gian, nhân lực và tài chính và các chính sách khuyến khích phát triển khoa học để xây dựng một môi trường học thuật, hạ tầng cơ sở, va văn hoá khoa học thi mới theo kịp với các nước có nền khoa học phát triển như, Singapore, Hàn Quốc, Nhật Bản và các nước phương Tây như Hoa Kỳ.

Mặc dù đang làm việc tại Hoa Kỳ, tôi cũng có một vài cơ hội giúp các bạn trẻ có mong muốn theo đuổi sự nghiệp nghiên cứu khoa học như viết thư giới thiệu và ủng hộ khi các bạn nộp đơn vào các trường, viện nghiên cứu. Làm việc cùng các bạn sinh viên Việt Nam, tôi nhìn thấy tiềm năng và niềm đam mê khoa học ở các bạn. Nếu đặt các bạn trong một môi trường học tập và nghiên cứu khoa học tốt thì tôi không nghi ngờ gì về thành công sau này trên con đường các bạn đã chọn.

Một lời khuyên cho các bạn sinh viên là khi các bạn có điều kiện học tập và nghiên cứu trong một môi trường tiên tiến như ở Hoa Kỳ, ngoài chuyện phát triển kĩ năng làm khoa học, các bạn cũng nên trau dồi văn hoá khoa học, chẳng hạn như học cách tìm hiểu sâu vào một câu hỏi và dùng bằng chứng khách quan trong suy luận. Các bạn chính là nguồn lực con người quan trọng trong sự phát triển nền khoa học ở Việt Nam.

Anh có ý kiến, nhận xét gì về dự án Vietnam Journal of Science (VJS) mà cộng đồng nghiên cứu sinh và học giả VEFFA đang thực hiện?

Tôi cho rằng đây là một dự án rất có ý nghĩa và cho thấy tâm huyết của các học giả, du học sinh Quỹ giáo dục Việt Nam (VEF) đối với nước nhà.

Nếu giai đoạn đầu tạp chí nhắm tới đối tượng độc giả phổ thông thì có một lưu ý là chủ đề các bài viết làm sao để phục vụ lợi ích cộng đồng hơn là những bài viết nghiêng về khoa học thuần tuý. Giai đoạn sau hướng đến đối tượng độc giả là nhà khoa học thì có thể chú trọng các bài báo nghiên cứu về sự liên kết hay so sánh tình hình một vấn đề (dịch tễ học, các phát minh có ứng dụng…) giữa trong nước và trên thế giới để các nhà khoa học trên thế giới có thể truy cập, phục vụ việc nghiên cứu giúp đỡ cộng đồng.

Chắc chắn bước đầu tạp chí sẽ gặp rất nhiều khó khăn nhưng với ý tưởng và năng lực từ các bạn cộng với việc tham khảo ý kiến, đề nghị hay giúp đỡ từ các nhà khoa học có tên tuổi thì có thể đạt đến những thành công nhất định.

Xin trân trọng cảm ơn anh.

Thực hiện: Hoa Phan.

Vietnam Journal of Science Project
Science for a better world

News about our project and more detail information could be found in our website vietnamjs@org.com….

Comprised and presented by: Huong Ha, Mai Tran, Lam Thieu, Liem Phan
© Vietnam Journal of Science 2013
@ Design by: Ofoxdesign - ofoxdesign88@gmail.com