

Men 2.0 và bia 'như ý'

✧ P. NGUYỄN



Một bước tiến lớn trong lĩnh vực sinh học tổng hợp: lần đầu tiên các nhà khoa học tổng hợp thành công nhiễm sắc thể nhân tạo của sinh vật đơn bào rất gần gũi với chúng ta - nấm men bia, mở ra khả năng thiết kế vi sinh vật "theo yêu cầu" để sản xuất nhiên liệu sinh học, thực phẩm, thuốc men tốt hơn và ... bia ngon hơn.

Nấm men ("yeast", từ tiếng Anh cổ "gist" hay "gyst", có nghĩa là nổi bọt) là sinh vật đơn bào. Trong hơn 1.500 loài nấm men có mặt khắp nơi, cả trên và trong người chúng ta, có một loài rất đặc biệt có tên khoa học là *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*). Ngoài vai trò xa xưa và hết sức quan trọng trong việc làm bánh mì và bia, quá trình trao đổi chất (quá trình lên men) của *S. cerevisiae* còn được công nghệ sinh học hiện đại khai thác để sản xuất thuốc, nhiên liệu, thậm chí còn được dùng để làm sạch dầu tràn.

S. cerevisiae là một trong những sinh vật đầu tiên được giải mã toàn bộ hệ gen vào năm 1996 và đóng vai trò quan trọng trong bước đột phá sinh học tổng hợp trước khi J. Craig Venter tổng hợp hệ gen vi khuẩn đầu tiên vào năm 2009. Cũng với *S. cerevisiae*,

tháng 3 năm nay nhóm nghiên cứu đứng đầu là TS. Jef Boeke thuộc Trung tâm Largone Medical tại Đại học John Hopkins thông báo đã thiết kế và tổng hợp được nhiễm sắc thể (nhân tạo) có đầy đủ chức năng, đây là một phần của dự án Synthetic Yeast 2.0 tập hợp các nhà khoa học tại các viện nghiên cứu trên khắp thế giới.

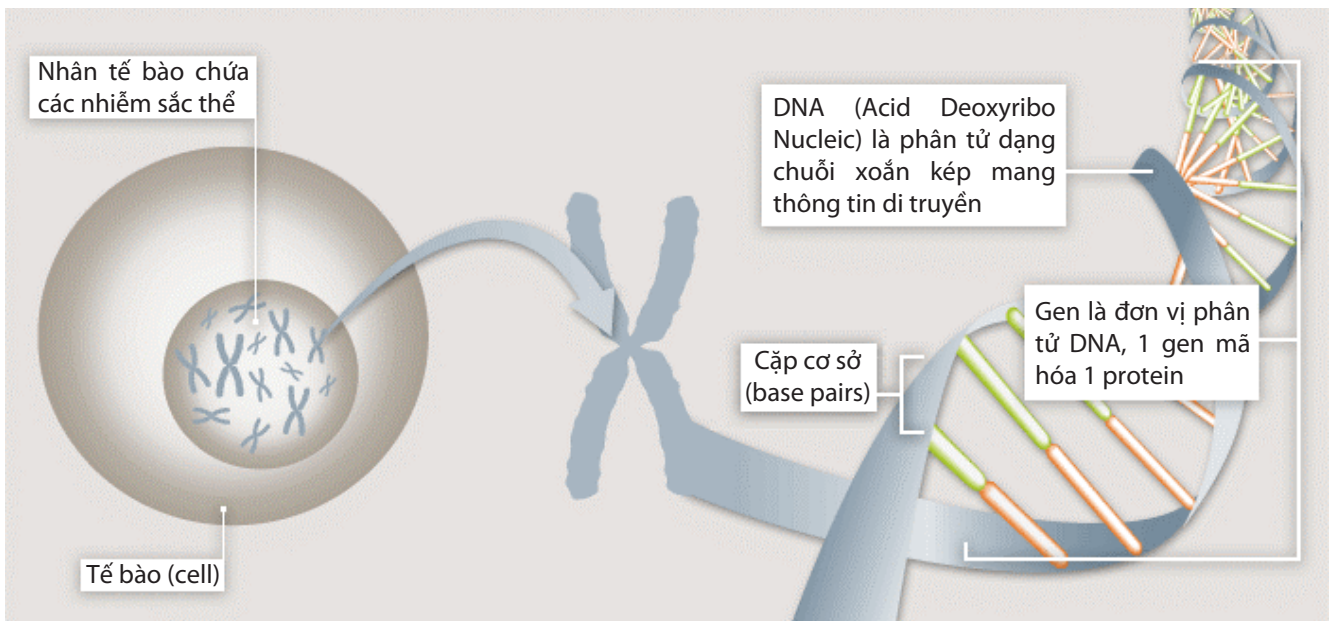
Giữ gen tốt, chèn thêm gen mới

Theo thông tin công bố trên tạp chí Science, nhóm nghiên cứu của TS. Boeke đã thiết kế và tạo bộ gen có khoảng 11 triệu ký tự DNA (tổ hợp 4 ký tự của sự sống - A, C, G và T) được tổng hợp và có trong DNA tự nhiên của nấm men. Lợi dụng sự giống nhau tự nhiên về cấu trúc của sinh

vật, các nhà nghiên cứu tạo ra nhiễm sắc thể mới bằng cách chèn từ từ các đoạn DNA vào tế bào men.

Con người có 23 cặp nhiễm sắc thể, nấm men có 16. Là một dạng sống với các tế bào có nhân, nấm men có họ gần với thực vật và động vật, và có chung 2.000 gen với người.

Mặc dù trước đây đã có các thí nghiệm tạo tế bào sống tổng hợp, trong đó có một dự án năm 2010 thay thế DNA của vi khuẩn bằng DNA sao chép từ người, nhưng dự án của Boeke khác ở 2 điểm quan trọng. Thứ nhất, vi khuẩn có hệ gen nhỏ hơn và đơn giản hơn nhiều so với nấm men có nhiều nhiễm sắc thể khác nhau. Thứ hai, không giống bất kỳ thí nghiệm nào trước đây, nhóm của Boeke thay DNA thiết kế mới không có trong tự nhiên.



Thay vì chỉ sao chép tự nhiên, nhóm của Boeke thay đổi hẳn nhiệm sắc thể, xóa những gen không mong muốn ở một số chỗ, sau đó chèn gen mong muốn vào, tạo nên những khả năng mới không có ở nấm men tự nhiên. Công việc này dự kiến thực hiện mất 7 năm, hiện chỉ mới tạo được một (nhiệm sắc thể thứ 3) trong 16 nhiệm sắc thể của *S. cerevisiae*.

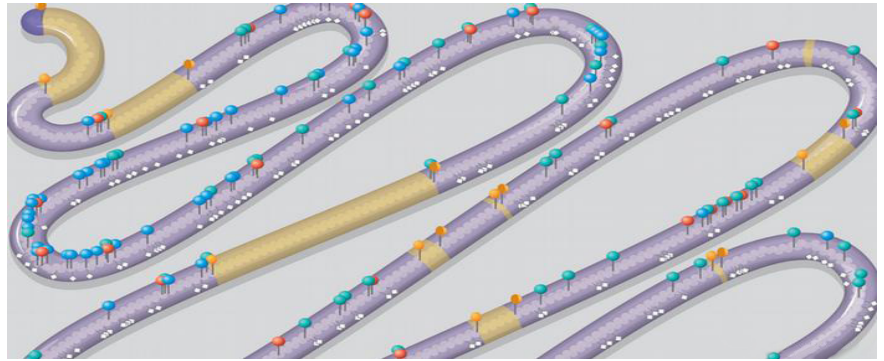
Nhiệm sắc thể tổng hợp, được gọi là synIII, có 273.871 cặp cơ sở DNA, ít hơn nhiều so với bản gốc có 316.617 cặp. Nhóm của Boeke đã thực hiện hơn 500 thay đổi, loại bỏ các phần lặp đi lặp lại của 47.841 cặp cơ sở, bao gồm các cặp được cho là không mã hóa bất kỳ loại protein nào, và các đoạn "nói gen" có thể đột biến ngẫu nhiên. Một số cặp cơ sở khác được thêm vào hoặc thay đổi để đánh dấu DNA là nhân tạo hay tự nhiên.

Dù thực hiện một loạt thay đổi, nhiệm sắc thể không mất bất kỳ chức năng nào. Nhiệm sắc thể tổng hợp được tái tạo qua 125 thế hệ, chứng tỏ sự lặp lại ổn định. Phương pháp thay gen từng phần này có thể áp dụng cho các sinh vật phức tạp hơn.

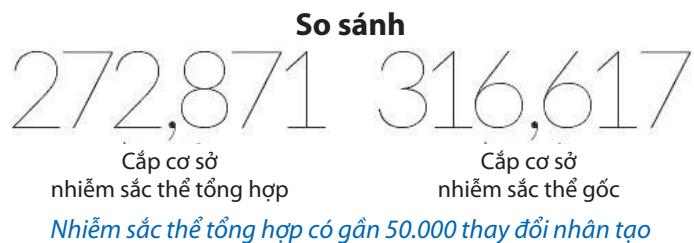
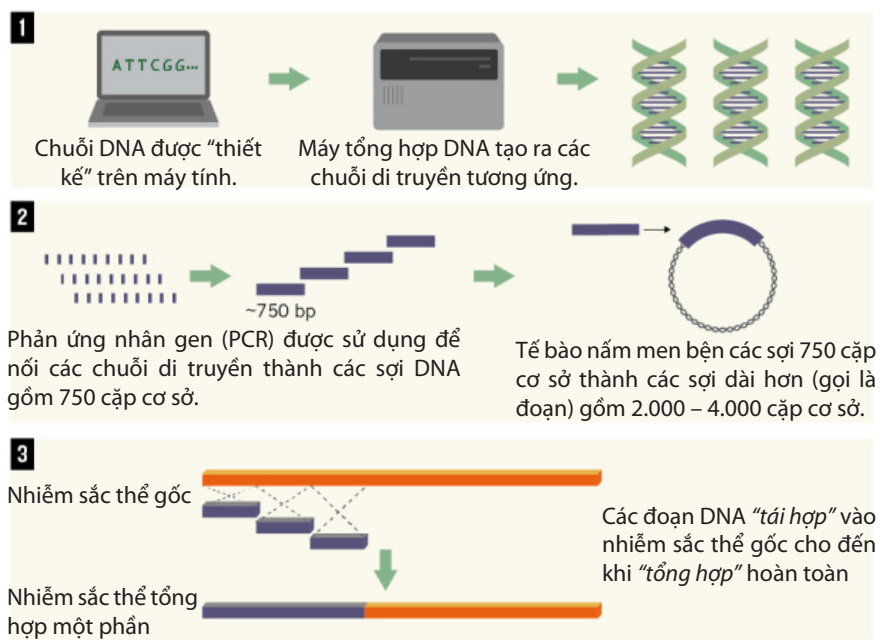
Cải tạo giống nòi

Khả năng thay thế nhiệm sắc thể tự nhiên bằng nhiệm sắc thể thiết kế theo mong muốn có thể dẫn đến nhiều tiến bộ khác. Ví dụ, đã có thí nghiệm cho thấy khả năng đề kháng virus có thể được phát triển bằng cách thay đổi một số mã di truyền. Một khả năng khác là hồi sinh các loài sinh vật đã tuyệt chủng, nếu có được bộ gen đầy đủ của chúng có thể sử dụng kỹ thuật này để thay thế các nhiệm sắc thể tự nhiên trong loài có họ gần còn sống, chẳng hạn sử dụng bộ gen của voi hiện nay để "tổng hợp" voi ma mút.

Tất nhiên, tổng hợp nhiệm sắc thể nấm men chỉ là bước khởi đầu. Nhiệm sắc thể của nấm men chỉ có khoảng 300.000 cặp cơ sở, tổng cộng có khoảng 12-13 triệu cặp, trong khi nhiệm sắc thể của động vật như người có hơn 48 triệu cặp cơ sở, tổng cộng có hơn 3 tỷ cặp. Ngoài ra cũng cần thực hiện các thay đổi liên quan



Hình minh họa nhiệm sắc thể, các đoạn màu vàng được loại bỏ, các vị trí đánh dấu bằng kim ghim màu và chấm trắng được thay đổi mã di truyền để tạo ra nhiệm sắc thể tổng hợp.



đến giới tính (đực và cái) nếu đối tượng là động vật hoặc thực vật cấp cao. Đây là những thách thức nhưng không phải không có giải pháp.

Tương lai xa, con người sẽ có thể chèn "siêu gen" vào con cái của mình, tạo cho chúng khả năng kháng bệnh, hấp thụ oxy tốt hơn hoặc có khả năng miễn nhiễm với bệnh tiểu đường, HIV, v.v... Nhân loại sẽ đổi thay. Một kịch bản thật hấp dẫn!

Nghe có vẻ xa vời. Nhưng hãy điểm lại, bộ gen đầu tiên được giải mã vào giữa những năm 1990. Chục năm sau, nhiệm sắc thể đầu tiên được tổng hợp - một loại vi khuẩn có tên gọi là Synthia. Nhưng chỉ mất 5 năm các nhà khoa học đã thực hiện bước nhảy vọt: tổng hợp sinh vật đơn bào đầu tiên - nấm men. Tốc độ khám phá ngày càng nhanh và những việc tưởng chừng như viễn tưởng ngày càng gần hiện thực hơn.



Và bia “nhury”

Gần gũi hơn, các kỹ thuật trộn gen được phát triển trong dự án trên có thể được sử dụng để tạo ra những chủng nấm men mới và phát triển các loại thực phẩm cũng như thuốc men mới (một số loại thuốc chống sốt rét và trị bệnh gan được phát triển từ nấm men), đặc biệt là phát triển những loại bia mới – thức uống hết sức phổ biến.

Cho dù là bia tươi hay đóng chai, chua hay đắng, màu sậm hay sáng, tất cả đều có điểm chung đó là được lên men nhờ *S. cerevisiae*. Hiện nay có hơn 300 chủng nấm men khác nhau được sử dụng tạo nên hương vị bia đa dạng. Nhưng trong số các chủng nấm

men thương mại, không có loại nào được biến đổi gen.

Có lúc người ta đặt nhiều kỳ vọng vào nấm men biến đổi gen có thể tạo nên những hương vị mới, bia ít calo hoặc độ cồn thấp hơn. Nhưng những cố gắng đều không cho kết quả như mong đợi. Tuy nhiên, với khả năng tổng hợp được nấm men “nhury”, nếu biết được những gen nào cho mùi vị khác nhau thì sẽ có thể sản xuất được những loại bia mới có mùi vị độc đáo chưa từng có.

Hiện hai nhóm nghiên cứu tại White Labs (Mỹ) và phòng thí nghiệm di truyền ở Bỉ đang lập cây phả hệ di truyền đầu tiên cho nấm men bia và các loại bia. Hai phòng thí nghiệm này đã giải mã chuỗi DNA của hơn 240

chủng nấm men bia từ khắp nơi trên thế giới, kết hợp với mẫu từ các nhà máy bia tên tuổi. Bằng cách so sánh hơn 12 triệu phân tử tạo nên DNA của mỗi chủng nấm men, các nhà nghiên cứu sẽ có thể biết không chỉ hai chủng nấm men có liên quan mật thiết ra sao mà còn có thể trả lời câu hỏi quan trọng khác: cách chúng tạo nên hương vị bia.

Cho đến gần đây, ngành công nghiệp sản xuất bia vẫn khá dè dặt với việc sử dụng các kỹ thuật di truyền và sinh học phân tử để cải thiện các chủng nấm men bia, và công chúng hiện cũng không mấy thiện cảm với bất cứ thứ gì biến đổi gen. Hy vọng bia “tổng hợp” trong tương lai có thể sẽ làm cho người ta thay đổi suy nghĩ. □

