



Một số thành tựu khoa học nổi bật thế giới năm 2018

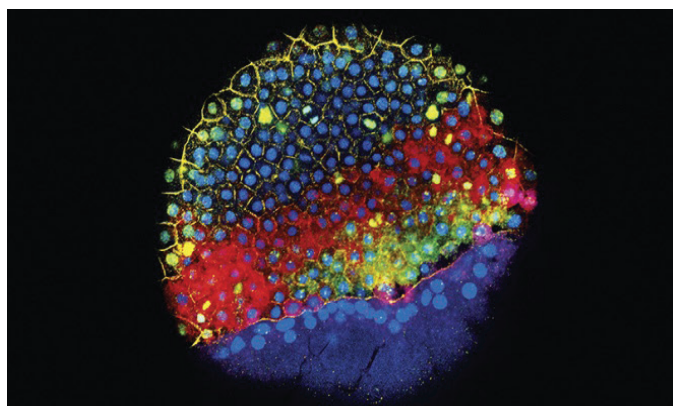
Hàng năm, Tạp chí Science (Hoa Kỳ) đều tổ chức bình chọn những thành tựu khoa học lớn nhất, trong đó có 1 thành tựu được coi là đột phá của năm. Trong năm 2018, nghiên cứu cách ADN định hướng sự phát triển của các tế bào đơn đã tạo ra những thước phim kỳ diệu chưa từng có về việc tế bào đơn phát triển thành những mô phức tạp và các cơ quan của một động vật trưởng thành, được bình chọn là đột phá của năm. Dưới đây, Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam xin giới thiệu về đột phá này và một số thành tựu khoa học nổi bật khác do Science bình chọn.

Sự phát triển từ tế bào

Các công nghệ nghiên cứu về cách ADN định hướng sự phát triển tế bào đơn lẻ được xây dựng dựa trên công trình từng đoạt giải Nobel Y học năm 2002 của nhà khoa học John Sulston (Vương quốc Anh) và các đồng nghiệp. Khả năng phân lập hàng ngàn tế bào riêng lẻ và giải trình tự từng vật liệu di truyền cung cấp cho các nhà nghiên cứu bức tranh toàn cảnh về những ARN được tạo ra trong mỗi tế bào tại thời điểm đó. Và bởi vì các chuỗi ARN đặc trưng cho các gen tạo ra chúng, nên các nhà nghiên cứu có thể thấy gen nào đang hoạt động, giúp xác định chức năng của tế bào.

Kỹ thuật RNA-seq tế bào đơn đã phát triển trong vài năm qua. Nhưng một bước ngoặt đã đến vào năm 2017, khi một nhóm nghiên cứu sử dụng RNA-seq tế bào đơn để theo dõi hoạt động gen trong 8.000 tế bào được chiết xuất tại một thời điểm từ phôi ruồi giấm. Cũng trong khoảng thời gian đó, một nhóm khác đã mô tả hoạt động của 50.000 tế bào từ giai đoạn ấu trùng của giun tròn (*Caenorhabditis elegans*). Dữ liệu chỉ ra các protein, được gọi là các yếu tố phiên mã, đang hướng dẫn các tế bào phân biệt thành các loại chuyên biệt.

Năm 2018, các nhà nghiên cứu đã thực hiện các phân tích sâu rộng hơn về phôi động vật có xương sống. Sử dụng nhiều phương pháp tính toán phức tạp, họ đã liên kết các chỉ số RNA-seq tế bào đơn ở các thời điểm khác nhau để làm rõ hơn việc bật và tắt các bộ gen xác định các loại tế bào hình thành trong các sinh vật. Một nghiên cứu đã phát hiện ra cách một quả trứng cá ngựa được thụ tinh tạo ra 25 loại tế bào; một con ếch được theo dõi các giai



Phôi cá ngựa ở giai đoạn đầu phát triển.

đoạn đầu phát triển để hình thành cơ quan và thấy rằng một số tế bào bắt đầu chuyên biệt hóa sớm hơn so với suy nghĩ trước đây. Các nhà nghiên cứu khác quan tâm đến việc làm thế nào một số động vật có thể mọc lại chân hoặc toàn bộ cơ thể cũng đã chuyển sang ứng dụng kỹ thuật RNA-seq. Khi nghiên cứu mô hình biểu hiện gen ở giun dẹp thủy sinh planaria (có khả năng tái sinh vô địch dù bị cắt thành từng mảnh), các nhà khoa học phát hiện ra các loại tế bào mới và tần suất xuất hiện khi mỗi mảnh ghép phát triển thành một cá thể. Một nhóm khác truy tìm các gen bật và tắt trong loài kỳ nhông axolotl đã mất một chân trước thấy rằng, một số mô chân trưởng thành trở lại trạng thái phôi thai, sau đó trải qua quá trình tái lập để xây dựng một chi mới. Một nhóm nghiên cứu đã xác định mối quan hệ của hơn 100 loại tế bào trong bộ não cá ngựa; đồng thời sử dụng CRISPR để đánh dấu các tế bào phôi, sau đó phân lập và giải trình tự 60.000 tế bào tại các thời điểm khác nhau để theo dõi gen khi phôi cá phát triển.

Tập đoàn Human Cell Atlas phải mất 2 năm nỗ lực để xác định mọi loại tế bào của con người, trong đó làm rõ cả cách các tế bào phối hợp với nhau để tạo thành các mô và cơ quan. Sự hợp tác của 53 tổ chức và 60 công ty trên khắp châu Âu đang đề xuất khai thác RNA-seq tế bào đơn để tìm hiểu điều gì xảy ra với các tế bào khi tiến triển thành tế bào ung thư, tiểu đường và các bệnh khác. Như vậy, cuộc cách mạng về tế bào mới bắt đầu.

Sứ giả từ một thiên hà xa xôi

Vật lý thiên văn bắt đầu với các hạt tốc độ cao như tia vũ trụ và sóng hấp dẫn - những gợn sóng li ti trong không gian, được bình chọn là đột phá khoa học của năm 2016. Nhưng neutrino, một sứ giả khác từ vũ trụ, là các hạt nhỏ, gần như không có khối lượng nên rất khó phát hiện.

Để “bẫy” các hạt neutrino, các nhà khoa học đã sử dụng 1 km³ băng ở Nam Cực được gắn máy dò ánh sáng để ghi lại ánh sáng mờ nhạt được kích hoạt bởi neutrino. Được biết đến với cái tên IceCube, máy dò hạt khổng lồ đã ghi lại nhiều neutrino trước đó, nhưng không xác định được cụ thể nguồn phát ra nó. Ngày 22/9/2017, một neutrino đã va chạm với một hạt nhân trong băng và các cảm biến ánh sáng đã xác định được chính xác hướng đi của nó.



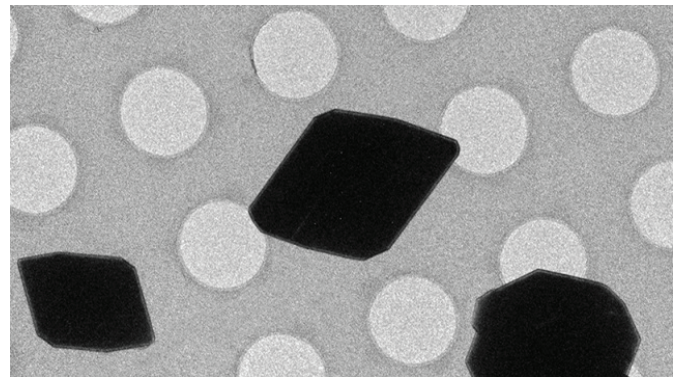
Các máy dò được chôn dưới băng ở Nam Cực ghi lại những tia sáng hiếm hoi được kích hoạt bởi neutrino.

Như các nhà nghiên cứu đã báo cáo vào tháng 7/2018, kính viễn vọng không gian tia Gamma Fermi của NASA đã tìm thấy một nguồn sáng cực mạnh được đặt tên là Blazar ngay tại nơi neutrino xuất hiện. Blazar là trái tim của một thiên hà tập trung quanh một hố đen siêu lớn, đốt nóng khí xoáy

quanh nó, phát ra ánh sáng rực rỡ và bắn ra các hạt. Các nhà nghiên cứu chắc chắn nó là nguồn của neutrino, đánh dấu lần đầu tiên kính viễn vọng xác định được một nguồn phát neutrino ngoài thiên hà.

Xác định cấu trúc phân tử thật đơn giản

Hai nhóm nghiên cứu (một nhóm ở Hoa Kỳ, nhóm kia ở Đức và Thụy Sĩ) đồng thời công bố các bài báo vào tháng 10/2018 tiết lộ một cách mới để xác định cấu trúc phân tử của các hợp chất hữu cơ nhỏ chỉ trong vài phút, thay vì mất vài ngày, cả tuần, thậm chí cả tháng như các phương pháp truyền thống.



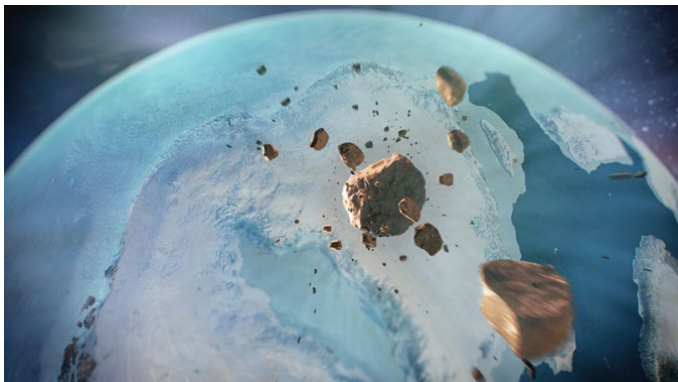
Cấu trúc tinh thể có kích thước micromet (màu đen) được thể hiện trên kính hiển vi điện tử.

Trong nhiều thập kỷ, tiêu chuẩn vàng cho ánh xạ phân tử là kỹ thuật tinh thể học tia X - phương pháp bắn một chùm tia X vào một tinh thể chứa hàng triệu bản sao của một phân tử được xếp theo một hướng chung. Sau đó, các nhà nghiên cứu theo dõi cách tia X bật ra khỏi tinh thể để xác định các nguyên tử riêng lẻ và xác định vị trí của chúng ở trong phân tử. Kỹ thuật này là vô giá để hiểu cách các phân tử sinh học hoạt động và cách các loại thuốc tương tác với chúng, nhưng lại đòi hỏi các tinh thể có kích thước bằng một hạt cát, nên khó thực hiện đối với một số chất. Trong những năm gần đây, các nhà nghiên cứu đã sửa đổi kỹ thuật nhiễu xạ bằng cách thay thế tia X bằng chùm tia điện tử. Chùm electron nhắm vào một tinh thể 2D giống như tấm phân tử sinh học đích, thường là protein. Nhưng trong một số trường hợp, các tấm này xếp chồng lên nhau, tạo ra một tinh thể 3D nên nhiễu xạ electron thông thường không hoạt động, và nó cũng quá nhỏ để sử dụng nhiễu xạ tia X.

Để khắc phục nhược điểm này, hai nhóm nghiên cứu nêu trên đã bắn một chùm electron vào một tinh thể 3D nhỏ đang quay và theo dõi cách thức nhiễu xạ thay đổi theo từng vòng quay nhẹ. Kỹ thuật này tạo ra các cấu trúc phân tử trong vài phút, dù là các tinh thể siêu nhỏ chỉ bằng một phần tỷ kích thước cần thiết cho các nghiên cứu X-quang. Nó đặc biệt phù hợp để lập bản đồ các phân tử nhỏ như hoóc môn và thuốc tiêm năng, có tác động sâu sắc đến nhiều lĩnh vực từ tổng hợp, khám phá dược phẩm mới đến thiết kế đầu dò phân tử để nghiên cứu và theo dõi bệnh.

Va chạm từ kỷ băng hà

Các nhà khoa học đã phát hiện một miệng hố va chạm lớn bên dưới sông băng Hiawatha ở tây bắc Greenland, do một tiểu hành tinh đâm vào. Vết sẹo mà nó để lại là miệng núi lửa rộng 31 km có tên Hiawatha.



Mô hình hóa các mảnh thiên thạch rơi xuống Greenland.

Hiawatha là 1 trong 25 miệng núi lửa lớn nhất trên Trái đất. Mặc dù không thảm khốc như tác động tạo ra hố Chicxulub rộng 200 km ở Mexico đã giết khủng long vào 66 triệu năm trước, nhưng tác động tạo Hiawatha có thể có tác động mạnh mẽ đến khí hậu toàn cầu, bởi lượng nước được giải phóng từ vụ va chạm đổ ra phía bắc Đại Tây Dương có thể khiến nhiệt độ giảm mạnh.

Phân tích các hình ảnh từ radar cho thấy, Hiawatha mới chỉ có trong khoảng 100.000 năm trở lại đây. Các nhà khoa học dự đoán rằng, có thể có một tiểu hành tinh tấn công Trái đất vào khoảng 13.000 năm trước. Điều này giải thích tác động của Younger Dryas, một sự kiện làm mát toàn cầu kéo

dài hàng nghìn năm bắt đầu từ kỷ băng hà cuối cùng. Nó cũng sẽ minh oan cho những người ủng hộ thuyết tác động Younger Dryas gây tranh cãi. Một thập kỷ trước, họ đã đề xuất rằng các tác động từ ngoài Trái đất là nguyên nhân của tình trạng lộn xộn trong hồ sơ khảo cổ và địa chất, nhưng họ chưa thể khẳng định chính xác là từ các miệng núi lửa.

Người con lai thời tiền sử

Mảnh xương của một người phụ nữ sống cách đây hơn 50.000 năm đã tiết lộ mối liên hệ đáng kinh ngạc giữa hai nhóm người cổ xưa. Phân tích ADN từ mảnh xương này (được tìm thấy trong một hang động ở Siberia vào năm 2012) cho thấy, người phụ nữ có mẹ là người Neanderthal và cha là một người Denisovan, nhóm người cổ đại bí ẩn được tìm thấy trong cùng một hang động vào năm 2011.



Mảnh xương được tìm thấy trong một hang động ở thung lũng Denisova.

Trước đây, các nhà nghiên cứu đã biết về người Denisovan, người Neanderthal và con người hiện đại. Các hóa thạch khác được tìm thấy trong hang động Siberia cho thấy các thành viên của cả ba nhóm sống ở đó vào những thời điểm khác nhau. Nhưng phát hiện nêu trên là bằng chứng rõ ràng về mối quan hệ giữa người Denisovan và người Neanderthal. Từ kết quả giải trình tự ADN mẫu xương, các nhà nghiên cứu tại Viện Nhân chủng học tiến hóa Max Planck (Đức) phát hiện bộ gen của người phụ nữ nêu trên phù hợp với người Denisovan và người Neanderthal, với số lượng nhiễm sắc thể gần bằng nhau; ADN ty thể của cô được thừa hưởng gần như hoàn toàn từ người mẹ (người Neanderthal). Vì vậy các nhà nghiên cứu kết luận rằng, cô là con lai thế hệ đầu tiên của một người đàn ông Denisovan và phụ nữ Neanderthal. Nhìn kỹ hơn vào bộ gen cho thấy, cha cô cũng có một số tổ tiên là người Neanderthal.

Trong một phát hiện khác, người phụ nữ có gen Neanderthal gần với gen của người Neanderthal

được tìm thấy ở Croatia hơn so với những người Neanderthal sống ở hang động Denisova (Nga). Điều đó cho thấy, các nhóm người Neanderthal khác nhau đã di cư qua lại giữa Tây Âu và Siberia nhiều lần. Trên đường đi, họ tự do truyền gen của mình cho người ngoài. Nhưng tại sao người Denisovan và người Neanderthal vẫn khác biệt về mặt di truyền? Rào cản địa lý có thể đóng một vai trò, nhưng các nhà nghiên cứu cần mẫu ADN cổ xưa hơn từ các địa điểm khác nhau để hiểu được ảnh hưởng thực sự của các mối liên hệ từ thời tiền sử này.

Phả hệ pháp y

Tháng 4/2018, cảnh sát Hoa Kỳ tuyên bố đã bắt giữ một nghi phạm của vụ án Golden State Killer, gây nên một loạt các vụ hãm hiếp và giết người vào những năm 1970-1980 ở California. Cơ quan điều tra đã xác định người thân của nghi phạm nhờ so sánh hồ sơ ADN được phục hồi từ một trong những hiện trường vụ án với cơ sở dữ liệu ADN phả hệ công khai. Sau đó, phương pháp này đã được sử dụng để làm rõ khoảng 20 vụ án bị đóng băng khác, mở ra một lĩnh vực mới: phả hệ pháp y.

Các trang web ADN như Ancestry và 23andMe chứa hàng triệu hồ sơ có thể được sử dụng để tìm người thân từ các mẫu ADN được chia sẻ, nhưng cảnh sát cần có sự cho phép của tòa án mới có thể tiếp cận chúng. Trong vụ án Golden State Killer, các nhà chức trách đã chuyển sang một cơ sở dữ liệu trực tuyến công khai, không rườm rà có tên là GEDMatch, được điều hành bởi hai nhà phả hệ nghiệp dư ở Texas và Florida (Hoa Kỳ), nơi mọi người đều có thể gửi kết quả xét nghiệm ADN. Các nhà điều tra đã tải lên hồ sơ ADN của nghi phạm thu được từ bộ dụng cụ hiếp dâm vào cơ sở dữ liệu này và tìm thấy một số người thân ở xa của hung thủ. Sau đó họ đã sử dụng các hồ sơ công khai để xây dựng những cây gia phả lớn, đồng thời đưa ông Joseph James DeAngelo 73 tuổi vào diện nghi vấn vì là người có tuổi và địa điểm phù hợp với một số tội ác của Golden State Killer. Nhờ kết quả kiểm tra, đối chiếu ADN (ADN hiện trường vụ án trùng khớp với ADN của DeAngelo), cảnh sát đã xác định và bắt giữ sát thủ Golden State, chính là Joseph James DeAngelo.

Mùa thu năm 2018, các nhà di truyền học báo

cáo rằng 60% người Hoa Kỳ gốc châu Âu (chiếm hầu hết người dùng trang web tổ tiên) sẽ có anh em đời thứ ba hoặc gần hơn trên cơ sở dữ liệu với 1 triệu mẫu của GEDMatch. Tuy nhiên, với các nhà đạo đức học thì những cuộc tìm kiếm gia đình này sẽ xâm phạm quyền riêng tư của mọi người, đồng thời vẫn có khả năng xác định nhầm nghi phạm.

Thuốc làm “im lặng” gen được lựa chọn

Một loại thuốc dựa trên cơ chế làm “im lặng” gen gọi là can thiệp ARN (ARNi) đã được chấp thuận lưu hành theo quy định trong năm 2018. Đây là tín hiệu tốt cho một nhóm thuốc mới nhắm vào một số gen để chống lại các bệnh di truyền nghiêm trọng.

20 năm trước, 2 nhà di truyền học của Hoa Kỳ đã phát hiện ra rằng các phân tử ARN ngắn có thể phá vỡ sự dịch mã của gen bằng cách gắn vào ARN thông tin mang thông điệp gen đến bộ phận tạo protein tế bào. Kết quả này đã mang lại cho họ Giải thưởng Nobel, nhưng những nỗ lực để biến nó thành thuốc còn gặp nhiều trở ngại. Đến năm 2008, các nhà nghiên cứu tại Công ty Dược phẩm Alnylam (Cambridge, Hoa Kỳ) đã đưa ra giải pháp tạo một hạt nano lipid bảo vệ ARN làm im lặng gen và đưa nó đến gan, hy vọng nó có thể ngăn bệnh amyloidosis (bệnh thoái hóa tinh bột) di truyền. Nhưng hạt nano này đã không giải phóng đủ ARN vào tế bào gan để đánh bại gen cho các bệnh nhân khác nhau. Sau đó, một công thức mạnh hơn đã được thử nghiệm ở người, đó là thuốc tiêm tĩnh mạch Onpattro. Nó đã được thông qua bởi các nhà quản lý của Hoa Kỳ và EU trong năm 2018 và tung ra thị trường với giá niêm yết 450.000 USD/năm.

Alnylam đang phát triển một cách tiếp cận tương tự với các mô mục tiêu ngoài gan, chẳng hạn như mắt và hệ thần kinh trung ương. Làm cho ARN tích lũy trong một số mô nhất định (bao gồm cả tim) sẽ là một thách thức, nhưng thành công nêu trên của Alnylam đã mở ra những tiềm năng to lớn.

Mở cửa sổ phân tử vào thế giới nguyên thủy

Năm 2018, các nhà khoa học đã phát hiện dấu vết phân tử từ các sinh vật sống cách đây hơn nửa tỷ năm, làm sắc nét hơn bức tranh về thế giới bí ẩn đã sinh ra một số động vật đầu tiên của trái đất, và đưa lĩnh vực cổ sinh vật học phân tử tiến thêm hàng trăm

triệu năm. Họ đã phát hiện dấu vết của các phân tử chất béo trong một số hóa thạch kỳ lạ nhất được biết đến, dạng sống bí ẩn được gọi là Ediacarans và bằng chứng về phân tử của bọt biển xuất hiện từ rất lâu trước khi chúng có trong hồ sơ hóa thạch.



Hóa thạch của Dickinsonia chứa dấu vết của các phân tử giống như cholesterol, một dấu hiệu của đời sống động vật.

Các nhà nghiên cứu tại Đại học Quốc gia Úc đã tự hỏi liệu họ có thể trích xuất các manh mối hóa học từ một số hóa thạch đặc biệt, mặc dù đã 550 triệu năm tuổi, vẫn giữ được một số bộ phận trông giống như vật liệu hữu cơ. Những hóa thạch này đến từ một vách đá trên bờ biển Trắng ở tây bắc nước Nga.

Các nhà nghiên cứu lần đầu tiên thử nghiệm ý tưởng trên một bộ sưu tập hóa thạch Ediacaran nhỏ, tròn gọi là Beltanelliformis. Họ đã loại bỏ màng ra khỏi đá, hòa tan nó và sử dụng sắc ký khí ghép khối phổ để tìm kiếm các phân tử hữu cơ bên trong. Họ đã tìm thấy mức độ cao của các loại hopanes trong các phân tử được xác định là khuẩn lạc của vi khuẩn lam, kết quả này được công bố vào tháng 1/2018. Từ thành công đó, họ tiếp tục thử kỹ thuật trên hóa thạch của sinh vật Dickinsonia có hình bầu dục và dài khoảng 0,5 m, một trong những loài Ediacaran nổi tiếng nhất. Vào tháng 9/2018, nhóm nghiên cứu đã báo cáo rằng hóa thạch Dickinsonia chứa dấu vết của các phân tử giống như cholesterol, một dấu hiệu của đời sống động vật. Điều đó phù hợp với các bằng chứng khác chứng minh Ediacaran là một trong những động vật xuất hiện đầu tiên trên Trái đất.


Vào tháng 10/2018, một nhóm nghiên cứu khác đã tìm thấy dấu vết của các phân tử mà ngày nay

chỉ được tạo ra bởi bọt biển trong các lớp đá có từ 660-635 triệu năm tuổi. Phát hiện cho thấy bọt biển, một dạng khác của đời sống động vật, có thể đã tiến hóa sớm hơn 100 triệu năm so với hóa thạch lâu đời nhất của chúng.

Các tế bào sắp xếp nội dung của chúng như thế nào

Làm thế nào để nhiều tác nhân trong một tế bào kết hợp với nhau cùng thực hiện một chức năng quan trọng? Câu trả lời là những giọt chất lỏng xuất hiện ở khắp mọi nơi trong tế bào.

Năm 2017, 2 bài báo trên Tạp chí Nature đã cho thấy các giọt protein lỏng trong nhân tế bào giúp thu gọn các vùng trong bộ gen, làm im lặng các gen bên trong. Năm 2018, 3 bài báo trên Tạp chí Science đã chỉ ra một vai trò thậm chí còn quan trọng hơn của việc protein tách pha lỏng - lỏng. Nó không chỉ thúc đẩy các phản ứng sinh hóa quan trọng, mà còn đẩy nhanh quá trình chuyển mã di truyền từ ADN sang ARN, bước đầu tiên trong việc tạo ra các protein mới ngưng tụ thành các giọt gắn vào ADN. Các vấn đề chi tiết vẫn cần được làm rõ, nhưng những nghiên cứu này cho thấy vai trò của việc tách pha, giúp giải mã bí ẩn về nguyên tắc tổ chức trong tế bào để kiểm soát sự biểu hiện của gen.

Các nhà sinh học đang tìm hiểu về cách hình thành những giọt protein lỏng. Một số loại protein kèm theo các dải spaghetti-like tương tác để kích hoạt sự ngưng tụ. Nhưng khi quá trình này diễn ra, chất lỏng có thể trở thành gel và đông cứng lại, hình thành các loại cốt liệu nhìn thấy trong các bệnh thoái hóa thần kinh như xơ cứng cột bên teo cơ. Một bài báo trên Tạp chí Science vào tháng 3/2018 cho thấy, điều này xảy ra khi các protein như vậy được loại trừ không đúng cách. Vào tháng 4/2018, 4 bài báo trên Tạp chí Cell đã hé lộ các biện pháp khả thi để hòa tan các tập hợp độc hại và đang cố gắng tạo ra một loại thuốc điều trị bệnh thoái hóa thần kinh 

Nguyễn Mạnh Quân

(Lược dịch theo www.sciencemag.org)