

GEN KHÁNG BỆNH Ở VẬT NUÔI VÀ TIỀM NĂNG ĐÓNG GÓP TỪ CÁC GIỐNG ĐỊA PHƯƠNG CỦA VIỆT NAM

Disease Resistance Genes in Farm Animals and Potential Contributions of Vietnamese Local Breeds

Nguyễn Bá Tiếp

Khoa Thú y, Trường Đại học Nông nghiệp Hà Nội

Địa chỉ email: nbtiep@hva.edu.vn; tiepthaibinh@yahoo.com

Ngày gửi đăng: 24.08.2011;

Ngày chấp nhận: 20.10.2011

TÓM TẮT

Sự phát hiện phức hợp tương thích mô chính (Major Compatibility Complex) đã tạo cuộc cách mạng trong nghiên cứu ghép tạng và gen kháng bệnh. Vai trò của yếu tố di truyền trong đó có gen kháng bệnh ngày càng được quan tâm trong y học, chăn nuôi, thủy sản và thú y. Nhiều gen kháng các bệnh do vi khuẩn, virus, protozoa, ký sinh trùng đã được phát hiện trên các loài và giống vật nuôi trên khắp thế giới, làm cơ sở cho lai tạo các đàn gia súc, gia cầm kháng bệnh cho các hệ thống chăn nuôi bền vững. Mặc dù sở hữu số lượng lớn các giống gia súc, gia cầm địa phương nhưng nghiên cứu về gen kháng bệnh và phát hiện giống vật nuôi kháng bệnh vẫn là vấn đề mới ở Việt Nam. Do đó, nếu được quan tâm đúng mức, nghiên cứu về gen kháng bệnh trên các giống vật nuôi bản địa của Việt Nam sẽ có đóng góp lớn trong bảo tồn quý gen, sử dụng hiệu quả nguồn gen quý trong phòng và chống bệnh truyền nhiễm nguy hiểm và tạo cơ sở cho việc xây dựng các hệ thống chăn nuôi an toàn.

Từ khóa: Gen kháng bệnh, giống vật nuôi địa phương, Việt Nam, yếu tố di truyền

SUMMARY

The discovery of the Major Compatibility Complex triggered the evolution in transplant of organs and disease resistance research. Roles of genetic factors including disease resistance genes have gained great attention in human medicine, animal husbandry, aquaculture and veterinary medicine. A number of resistance genes to bacteria, viruses, protozoa, and other parasites have been discovered in various farm animal species and breeds around the world, that can be considered to be a resource for creation of disease resistant flocks and herds for sustainable animal husbandry systems. It is reported that Vietnam has a rich local animal breed resource. However, little is known about disease resistance genes and discovery of disease resistance breeds in the country. Therefore, with appropriate care and attention, resistance gene research in Vietnamese local breeds can meaningfully contribute to genetic conservation, effective use of valuable genetic diversity and management of emerging infectious diseases for sustainable animal production systems.

Key words: Animal local breeds, disease resistance gene, genetic factor, Vietnam

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Việt Nam được coi là một trong những cái nôi thuần hóa động vật với tập đoàn gia súc, gia cầm phong phú (Lê Viết Ly, 1994).

Các giống được thuần hóa của chúng ta có khả năng thích ứng tốt với điều kiện thời tiết khí hậu và chế độ dinh dưỡng thấp nhưng có sức đề kháng cao với dịch bệnh. Nhược điểm các giống nội là năng suất thấp nên không

đáp ứng được nhu cầu ngày càng tăng số lượng, chất lượng và đa dạng về sản phẩm. Trong nhiều thập kỷ qua, các chương trình nhập giống ngoại, lai giống, thay giống và ứng dụng kỹ thuật chăn nuôi công nghiệp đã nâng cao hiệu quả chăn nuôi, góp phần phát triển kinh tế đất nước. Tuy nhiên, chăn nuôi công nghiệp tác động không tốt đến môi trường do nhiều nguyên nhân khác nhau trong đó có sử dụng quá mức chất tẩy trùng, dược phẩm và vaccin.

Ứng dụng yếu tố di truyền trong quá trình tạo đàn gia súc, gia cầm kháng bệnh dựa trên các gen kháng bệnh được quan tâm trong nhiều thập kỷ qua. Tập đoàn giống nội phong phú của Việt Nam có thể được xem như đối tượng cho các nghiên cứu khám phá, phát hiện gen kháng bệnh, tạo cơ sở cho sự ra đời của những hệ thống chăn nuôi bền vững, vừa đáp ứng được yêu cầu về sản phẩm vừa giảm thiểu tác động đến môi trường và góp phần giữ được tính đa dạng sinh học, tài sản thiên nhiên vô giá của đất nước.

2. QUẢN LÝ DỊCH BỆNH BỀN VỮNG VÀ VAI TRÒ CỦA YẾU TỐ DI TRUYỀN

Các hệ thống chăn nuôi chịu ảnh hưởng hai nhóm yếu tố chính là nhóm các yếu tố thuộc về bản thân vật nuôi và nhóm yếu tố môi trường. Tác động vào hai nhóm yếu tố này ảnh hưởng đến năng suất chăn nuôi. Bên cạnh các biện pháp dinh dưỡng và bảo đảm điều kiện chuồng nuôi, các biện pháp quản lý dịch bệnh đóng vai trò quan trọng. Cho đến nay, các quy trình phòng bệnh gồm các biện pháp vệ sinh phòng bệnh, dùng vaccin, chẩn đoán và điều trị (trong đó chủ yếu là dùng thuốc hóa học trị liệu), sử dụng các trang thiết bị với mô hình chuồng nuôi

hiện đại và thay đổi về di truyền. Việc lựa chọn áp dụng một hay nhiều biện pháp đều ảnh hưởng đến toàn hệ thống; bất kỳ một biện pháp nào có thể có ảnh hưởng tích cực hoặc ngược lại, giảm hiệu quả của một hoặc nhiều biện pháp khác (Bishop và cs., 2005). Chính vì vậy, các chiến lược phòng chống bệnh không thích hợp không những chỉ thất bại trong khoảng thời gian can thiệp mà còn có thể gây ảnh hưởng lâu dài. Tuy nhiên, cho đến nay, đa số các biện pháp phòng, trị bệnh không mang tính ổn định sinh học, phụ thuộc quá lớn vào các yếu tố ngoài bản thân vật nuôi đặc biệt là các loại thuốc hóa học và vaccin (Bumstead, 1998) trong khi các yếu tố thuộc về bản thân vật nuôi (trong đó có yếu tố di truyền) vẫn nằm ngoài danh mục ưu tiên của đa số các nghiên cứu và đầu tư công nghệ.

Hội nhập kinh tế tạo điều kiện cho các bệnh truyền nhiễm mới xuất hiện, lây lan và gây thiệt hại ở nước ta. Bên cạnh việc tiếp nhận, phát triển các loại vaccin và thuốc thú y cũng như áp dụng các quy trình chăn nuôi hiện đại, một vấn đề cần được chú trọng là sử dụng hiệu quả nguồn gen bản địa cho mục đích nâng cao chất lượng, tính an toàn của sản phẩm chăn nuôi, hạn chế dịch bệnh truyền nhiễm.

Chăn nuôi công nghiệp tác động tích cực đến quá trình nhiễm trùng và phát bệnh truyền nhiễm, vật nuôi chỉ bị mắc một số ít loại bệnh do tuân thủ lịch trình tiêm vaccin, hạn chế sự phát triển và tiếp xúc với vật chủ trung gian truyền bệnh, sử dụng thuốc điều trị và các quy trình khác. Tuy vậy, tính kháng thuốc của vi sinh vật gây bệnh là nguyên nhân làm giảm hiệu quả điều trị của thuốc, tăng nguy cơ nhiễm bệnh và gây thiệt

hại kinh tế (EMEA, 2006). Vi sinh vật gây bệnh (đặc biệt là virus) có khả năng biến đổi rất lớn về di truyền. Các biến thể của virus đã và đang thách thức các chiến lược nghiên cứu, sản xuất và sử dụng vaccine phòng bệnh mà hậu quả cuối cùng là dịch bệnh vẫn xảy ra, gây tổn thất kinh tế (Baxendale, 1996) và ảnh hưởng dây chuyền mang tính tuần hoàn đến đặc tính sinh học của vật nuôi, đặc tính sinh học của sinh vật gây bệnh và sức khỏe con người.

Để phát triển các hệ thống chăn nuôi an toàn và bền vững, các yếu tố thuộc về bản thân vật nuôi mà quan trọng nhất là kiểu gen phải được chú trọng và coi như một biện pháp trong phòng chống dịch bệnh tổng hợp cho vật nuôi. Chính vì vậy các giống vật nuôi mang gen quy định tính dung nạp hay tính kháng bệnh sẽ đóng vai trò then chốt trong các hệ thống này. Chiến lược về sử dụng nguồn gen trong phòng chống bệnh truyền nhiễm đã được Tổ chức Lương thực và Nông nghiệp thế giới (FAO) đề xuất (1999) trong đó có các mục tiêu (i) ổn định tính di truyền, (ii) giảm thiểu biến đổi các đặc điểm di truyền khi đã được thiết lập và (iii) tạo các quần thể có tính kháng với nhiều loại bệnh khác nhau. Chiến lược để đạt được mục tiêu bao gồm (i) chọn giống thích nghi với môi trường, (ii) lai tạo để đưa các gen kháng bệnh vào các giống đã đáp ứng được các mục tiêu mong muốn và (iii) chọn các cá thể có tính kháng bệnh hay tính dung nạp bệnh cao cho mục đích sinh sản.

3. GEN LIÊN QUAN ĐẾN TÍNH DUNG NẠP VÀ KHẢ NĂNG KHÁNG BỆNH

3.1. Khả năng kháng bệnh và gen kháng bệnh

Khả năng kháng tác nhân gây bệnh cho biết khả năng của vật chủ chống lại quá trình nhiễm trùng trong khi tính dung nạp cho biết vật chủ bị nhiễm trùng nhưng tác nhân gây bệnh không thể gây tổn thương hoặc tổn gây thương không đáng kể cho vật chủ. Đã có nhiều nghiên cứu phát hiện mối liên quan giữa yếu tố di truyền với đặc tính dung nạp và khả năng kháng bệnh. Giữa các cá thể trong một quần thể hay giữa các quần thể có thể biểu hiện khác nhau về khả năng kháng hay tính dung nạp (Bishop và cs., 2005). Trong rất nhiều trường hợp, việc xác định gen quy định tính dung nạp hay tính kháng đóng vai trò quyết định trong việc quyết định trong chiến lược quản lý dịch bệnh. Nếu tăng tính dung nạp của quần thể đối với quá trình nhiễm trùng sẽ làm giảm nguy cơ phát bệnh trong quần thể mặc dù tỷ lệ nhiễm không giảm. Lợi dụng tính dung nạp hay kháng bệnh của quần thể cũng có thể giúp ngăn chặn quá trình lây bệnh giữa các quần thể kể cả với các bệnh có khả năng lây sang người.

Việc sử dụng thuốc sát trùng hay kháng sinh làm giảm số lượng tác nhân gây bệnh (vi khuẩn, virus, protozoa...) có thể sẽ tạo các biến đổi di truyền của chúng dẫn đến hiện tượng kháng thuốc. Nếu cân nhắc về tác động hai chiều giữa tác nhân gây bệnh và vật chủ thì rõ ràng có thể ứng dụng yếu tố di truyền của vật chủ để hạn chế số lượng ký trùng gây bệnh. Trên các đối tượng vật nuôi khác nhau, nhiều gen hay nhiều đặc tính di truyền liên quan đến khả năng kháng bệnh đã được phát hiện và công bố.

Năm 1980, Jean Dausset, Baruj Benacerraf và George Snell cùng được trao giải Nobel Y học và Sinh lý học cho những

nghiên cứu tiên phong về phức hợp gen mã hóa các protein mang tên Phức hợp tương thức mô chính hay Phức hợp hòa hợp chính (Major Histocompatibility Complex; MHC) có chức năng điều khiển đáp ứng miễn dịch với các kháng nguyên khác nhau. Ở động vật, nhiều gen trong nhóm MHC mã hóa cho các phân tử protein bề mặt quyết định việc tiếp nhận hay thải trừ mô ghép từ các cá thể cùng loài hay khác loài và một số protein bề mặt của các tế bào miễn dịch. Thực tế, các nghiên cứu MHC đã được bắt đầu từ những năm 40 với các thí nghiệm thải trừ và dung nạp mảnh ghép trên chuột. Tiếp sau đó MHC của người được phát hiện vào những năm 50. Các gen MHC được phân làm ba lớp trong đó lớp I mã hóa cho các protein có khả năng kết hợp với các peptide, lựa chọn các chuỗi peptide cho trình diện kháng nguyên; lớp II mã hóa các protein kết hợp với peptide và protein trợ giúp quá trình gắn protein MHC của lớp này vào màng tế bào; lớp III mã hóa các protein khác có chức năng biến đổi, trình diện kháng nguyên (như các thành phần bổ thể, các cytokine, các heat shock protein. MHC có thể thực hiện chức năng trình diện kháng nguyên cho tế bào lympho T CD8 và lympho T CD4. Những nghiên cứu về mối liên hệ cũng như vai trò của MHC với khả năng kháng bệnh của động vật có xương sống thực sự nở rộ từ những năm 70 (Lamont và cs., 1987).

3.2. Gen kháng bệnh ở gia cầm

Sau MHC ở chuột, các gen MHC ở gà (hay còn gọi là phức hợp B) là đối tượng thứ hai được phát hiện. MHC của gà nằm trên NST 16 (Jacob và cs., 2000). Các gen liên quan đến khả năng kháng bệnh bạch cầu

(avian leukosis) là một trong những nhóm đối tượng gen kháng bệnh đầu tiên được nghiên cứu ở gia cầm. Nhiều nghiên cứu cho thấy có mối liên hệ giữa MHC ở gà với tính dung nạp hay tính kháng đối với nhiều vi sinh vật gây bệnh như virus gây bệnh bạch cầu (Lamont và cs., 1987; Lamont, 1998), virus gây bệnh viêm thanh khí quản truyền nhiễm (infectious laryngotracheitis) ở gà (Loudovaris và cs., 1991). Gen mã hóa protein đại thực bào kháng tự nhiên (natural resistant macrophage protein -1; Nramp1) là một trong những gen kháng bệnh được quan tâm nhiều nhất. Gen này thuộc họ các gen mã hóa yếu tố vận chuyển cation 2+, ảnh hưởng đến nồng độ các cation này trong endosome và lysosome từ đó ảnh hưởng đến quá trình nhân lên của vi khuẩn. Đây cũng chính là cơ chế tạo khả năng kháng vi khuẩn *Salmonella* của gen này (Lui và cs., 2003). Các gen mã hóa interferon (IFN) đóng vai trò quan trọng trong miễn dịch chống nhiều loại virus khác nhau và là một trong những yếu tố quyết định tính kháng bệnh ở gia cầm (Wei và cs., 2006). Trong những năm gần đây, virus cúm gia cầm đã gây dịch lớn tại nhiều nước trên thế giới trong đó có Việt Nam. Tuy nhiên, nghiên cứu về gen kháng lại virus cúm (myxovirus resistant gene; Mx gene) đã bắt đầu từ hơn một thập kỷ trước (Quan và cs., 2010). Theo Schumacher và cs. (1994), Mx mã hóa 705 axit amin, chứa 14 exon; trình tự gen Mx được xác định đầy đủ bởi Bernasconi và cs. (1995), biến thể thay nucleotide ở vị trí 2032 thuộc exon 14 (G thay cho A) dẫn đến sự thay thế axit amin 631 (serine chuyển thành asparagine) quyết định khả năng kháng virus của gen này (Ko và cs., 2002). Mx được nhiều nhà khoa học quan tâm nghiên cứu trên nhiều giống gà bản địa khác nhau và là gen kháng

virut cúm duy nhất ở gia cầm được phát hiện cho đến nay (Ding và cs., 2006).

Bảng 1. Một số bằng chứng về mối liên quan giữa yếu tố di truyền và khả năng kháng bệnh ở gà

Nguyên nhân	Tên bệnh	Yếu tố di truyền	Tham khảo
Virut Marek (Marek's disease virus)	Marek (Marek's disease)	Các gen MHC	Lamont (1998) Nikolich và cs. (2004)
Virut viêm thanh khí quản truyền nhiễm (infectious laryngotracheitis virus)	Viêm thanh khí quản truyền nhiễm (infectious laryngotracheitis virus)	Các gen MHC	Loudovaris và cs. (1991)
Virut cúm gia cầm (avian influenza viruses)	Cúm gia cầm (avian influenza)	Myxo virus resistance gen (Mx)	Ding và cs. (2006) Tian và cs. (2010)
Virut gây tăng lympho bào (lymphoid-leucosis viruses)	Tăng lympho bào (lymphoid-leukosis)	Các gen MHC	Lamont và cs. (1987); Lamont (1998)
Virut viêm túi truyền nhiễm (infectious bursal disease virus)	Viêm túi truyền nhiễm (infectious bursal disease), Gumboro	Tính cảm nhiễm khác nhau giữa các giống	Hassan và cs. (2004)
Vi khuẩn <i>Salmonella Gallinarum</i> và <i>Salmonella pullorum</i>	Bệnh do <i>Salmonella</i> (Salmonellosis)	Cảm nhiễm khác nhau giữa các dòng; Nrmap1 là ứng viên.	Hachinohe và cs. (1967), Lui và cs. (2003)
Cầu trùng	Cầu trùng (Coccidiosis)	MHC; có thể tạo các dòng kháng bệnh	Johnson và cs. (1982)

Ghi chú: MHC (Major Histocompatibility Complex = Phức hợp phù hợp mô chính); Nrmap1= Natural resistant macrophage protein -1)

Bên cạnh kết quả xác định các gen kháng bệnh, nhiều nghiên cứu cho thấy các giống, các dòng khác nhau có tính miễn cảm khác nhau với nhiều nguyên nhân gây bệnh (vi khuẩn, virus, protozoa, giun sán ký sinh ở gà) và mức độ tổn thương do những nguyên nhân đó. Trong số các bệnh do virus gây ra ở gà, bệnh Newcastle (bệnh do virus Newcastle), bệnh Gumboro (do virus gây viêm túi Fabricius truyền nhiễm) là những bệnh có khả năng tạo thành dịch và gây thiệt hại lớn. Nghiên cứu của Hassan và cs. (2004) cho thấy các giống gà khác nhau có mức độ miễn cảm khác nhau với hai loại virus gây bệnh này, một số dòng gà Leghorn nhiễm virus gây bệnh Gumboro với tỷ lệ chết rất thấp và biến đổi bệnh lý của túi fabricius không đáng kể.

Điều thú vị là khi lai dòng gà cảm nhiễm với dòng có tính kháng, khả năng kháng bệnh được truyền cho đàn con như một tính trạng trội (Bumstead, 1998). Đặc điểm này tương tự với tính kháng virus gây viêm phế quản truyền nhiễm (infectious bronchitis virus) và vi khuẩn *E.coli* (Bumstead và cs., 1989). Các giống gà cũng có mức độ cảm nhiễm khác nhau đối với *Salmonella Pullorum* (Hachinohe và cs., 1967). Với virut gây bệnh Marek, mức độ tạo u do virut khác nhau ở các giống gà (Lakshmanan và cs., 1996). Khả năng kháng bệnh cầu trùng (coccidiosis) cũng có tính di truyền nên các biện pháp chọn giống thích hợp có thể tạo các dòng kháng bệnh này (Johnson và cs., 1982). Một số ví dụ về mối liên hệ giữa các đặc điểm di

truyền với khả năng kháng bệnh ở gia cầm được tóm tắt ở bảng 1.

Bảng 2. Một số gen kháng bệnh ở lợn

Bệnh/nguyên nhân gây bệnh	Gen ứng viên liên quan đến khả năng kháng	Tham khảo
Tiêu chảy ở lợn sơ sinh do vi khuẩn <i>E.coli</i>	Các gen MHC	Bishop (2005)
Tiêu chảy lợn sau cai sữa do vi khuẩn <i>E.coli</i>	Các gen MHC; khả năng kháng có tính trội	Bishop (2005) Bertschinger và cs. (1993)
Hội chứng rối loạn sinh sản và hô hấp ở lợn do virus (porcine reproductive and respiratory syndrome)	Đang trong quá trình xác định, một số gen ứng viên: Interferone-gamma (IFNG), Interleukin 1 beta (IL1B), Interleukin 8 (IL8), Interleukin 12 beta (IL12B).	Petry và cs. (2007) Lunney và cs. (2011)

Ghi chú: MHC, Major Histocompatibility Complex

3.3. Gen kháng bệnh ở lợn

Có thể coi các gen kháng vi khuẩn *E.coli* và virus gây hội chứng rối loạn sinh sản và hô hấp (PRRSV) là những đại diện cho những nghiên cứu về gen kháng bệnh ở lợn hiện nay (bảng 2). Vi khuẩn *E.coli* đóng vai trò quan trọng trong hội chứng tiêu chảy ở lợn sơ sinh và lợn sau cai sữa. Các chủng *E.coli* gây bệnh nhờ khả năng gắn vào các receptor trên tế bào biểu mô niêm mạc ruột. Ở vi khuẩn *E.coli*, yếu tố bám dính F4(K88) có tính đặc trưng gây tiêu chảy ở lợn (Orskov và cs., 1961). Cũng giống như các receptor khác, protein cấu trúc của các receptor tiếp nhận *E.coli* do gen của vật chủ quy định. Một điểm thú vị là receptor tiếp nhận K88 không hiện diện ở tất cả mọi cá thể lợn. Chính vì vậy có thể xác định tính miễn cảm của lợn với *E.coli* thông qua xác định sự có mặt của thụ quan này. Các bộ thử thương phẩm tìm các cá thể không miễn cảm với *E.coli* để đưa vào phối giống đã được thương mại hóa (Efords và Wallgren, 2000). Ngoài ra, gen quy định tính kháng serotype O139:K12(B):H1:F(107) gây bệnh phù đầu lợn cũng được xác định có tính trội (Bertschinger và cs., 1993).

Đối với virus gây hội chứng rối loạn sinh sản và hô hấp ở lợn (PRRSV), các gen liên quan đến miễn dịch như gen mã hóa interleukin-8 (IL8), interferon-gamma

(IFNG) là các gen ứng viên cho khả năng kháng bệnh này. Các nghiên cứu biểu hiện của gen ứng viên, nồng độ huyết thanh của các chỉ thị cytokine... đang được tiến hành trên các giống lợn được gây nhiễm hay tiêm vaccin PRRS. Tại Mỹ, một mạng lưới liên kết nghiên cứu khả năng ứng dụng các yếu tố di truyền của vật chủ trong phòng chống PRRS (the PRRS Host Genetics Consortium) được thành lập với các mục tiêu (1) tìm kiếm các gen của vật chủ quyết định tính kháng hay cảm nhiễm với PRRSV, (2) xác định tính khác biệt về di truyền của vật chủ trong đáp ứng với PRRSV và (3) đánh giá đặc điểm di truyền của các tính trạng kháng hay cảm nhiễm cho thế hệ sau. Vùng NST mang các gen quyết định tính kháng/tính cảm nhiễm; các gen, nhóm gen cùng quy định một tính trạng (quantitative trait loci), các allele và tính đa hình đơn (Single Nucleotide Polymorphisms; SNPs) sẽ được nghiên cứu trong dự này (Lunney và cs., 2011)

3.4. Gen kháng bệnh ở bò

Tương tự các loài khác, phức hợp gen điều khiển đáp ứng miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào của bò nằm trên vùng nhiễm sắc thể với tên gọi MHC (Harris, 1989). Nhiều bằng chứng cho thấy yếu tố di truyền của vật chủ quyết định tính dung nạp hay khả năng kháng bệnh của loài động vật này (bảng 3).

Bảng 3. Một số bằng chứng về mối liên quan giữa yếu tố di truyền với khả năng kháng bệnh ở bò

Nguyên nhân gây bệnh	Bệnh	Yếu tố di truyền	Tham khảo
Bệnh bạch cầu do virus (bovine leukosis virus)	Bệnh bạch cầu bò (bovine leukosis)	Các gen MHC	Harris (1989)
Virus lở mồm long móng (FMD virus)	Lở mồm long móng (FMD)	Các gen MHC	Sharifadeh và Doshti (2011)
Vi khuẩn phó lao (Paratuberculosis bacterium)	Phó lao (paratuberculosis)	Nramp là gen ứng cử viên	Feng và cs. (1996)
Vi khuẩn lao (tuberculosis bacterium)	Bệnh lao (tuberculosis)	Nramp là gen ứng cử viên	Kardamideen và cs. (2011)
Vi khuẩn gây viêm vú	Viêm vú (mastitis)	Marker chọn các cá thể kháng bệnh	Youngerman và cs. (2004)
Tiên mao trùng (trypanosoma evansi)	Tiên mao trùng (trypanosomosis)	Có giống bò dung nạp với bệnh	Bishop, 2002
Ve (tick)	Ve	Kết hợp dung nạp và kháng bệnh	Martinez và cs. (2006)

Ghi chú: FMD, Foot and Mouth Disease; MHC, Major Histocompatibility Complex; Nrmap, Natural resistant macrophage protein

Viêm vú là một trong những bệnh gây thiệt hại kinh tế lớn cho chăn nuôi bò sữa nên nghiên cứu mức độ miễn cảm hay khả năng kháng của cá thể bò với bệnh này được nhiều nhà khoa học quan tâm. Cho đến nay, các gen liên quan đến quá trình viêm trong bệnh viêm vú là những gen chỉ thị giúp lựa chọn bò sữa có mức cảm nhiễm thấp với bệnh. Các allele trong phức hợp MHC, các cytokine và cytokine receptor, Nramp1 đã được xem như các chỉ thị phân tử cho lựa chọn cá thể kháng viêm vú trong đó gen chemokine (C-X-C motif) receptor 1 (CXCR1) và chemokine (C-X-C motif) receptor 2 (CXCR2) nằm trên NST số 2 là chỉ thị điển hình (Youngerman và cs, 2004). CXCR 1 và CXCR2 mã hóa các chemokine receptor bề mặt của bạch cầu đa nhân trung tính (các neutrophil). Sự nhận diện các chemokine bởi những receptor này có tác dụng hoạt hóa các neutrophil, tăng cường

hóa ứng động và cả khả năng thực bào của bạch cầu (Peveri và cs., 1988). Trình tự ARN thông tin, đa hình gen CXCR2 và mối liên quan giữa đa hình gen này với bệnh viêm vú thể lâm sàng và cận lâm sàng đã được xác định (Youngerman và cs, 2004).

Theo Untalan và cs. (2007), MHC còn được gọi là phức hợp kháng nguyên bạch cầu bò (bovine leukocyte antigen complex; BoLA complex). Khả năng kháng ngoại ký sinh trùng của loài nhai lại này cũng được xác định dựa trên các allele chỉ thị MHC class II (BoLA-DRB3) ở vị trí 23q21 trên NST 23 (Martinez và cs., 2006, Untalan và cs., 2007) và nhóm gen quy định cùng tính trạng kháng ve trong phức hợp MHC (Martinez và cs., 2006).

Theo thống kê của FAO, đến năm 2007, 17 giống bò đã được khẳng định là có khả năng kháng hay dung nạp tiên mao trùng; 17 giống kháng hay dung nạp với ve ký sinh; 9 giống với bệnh bạch cầu bò.

4. GEN KHÁNG BỆNH TIỀM NĂNG TỪ CÁC GIỐNG VẬT NUÔI ĐỊA PHƯƠNG

4.1. Các giống vật nuôi địa phương

Lợn Việt Nam gồm các giống bụng sệ (như lợn Móng Cái, Lang Hồng ở vùng đồng bằng bắc bộ) và các giống khác (Molenat và Thong, 1991; Lê Viết Ly, 1999; Lemke, 2000). Nhiều giống lợn hình thành từ quá trình lai giống hàng thập kỷ như lợn Ba Xuyên và lợn Thuộc Nhiêu, lợn trắng Phú Khánh. Các giống có tính trạng mong muốn là tỷ lệ nạc cao (đặc điểm của giống ngoại) và kháng bệnh tốt (đặc điểm của các giống địa phương). Các giống khác có lợn Mường Khương, Mini (Vân Pa), lợn Mẹo hay lợn Bản, lợn H'Mông, Táp Ná, Tong Con, Ha Bắc, Sơn Vi, Cỏ, Sóc, Tuy Hòa, Nghĩa Bình, Quảng Trị, Ba Tri gần như được tạo một cách tự nhiên ở cả ba miền Bắc, Trung, Nam (Molenat và Thong, 1991; Át lát vật nuôi, viện Chăn nuôi quốc gia). Kết quả phân tích đa hình DNA ty thể cho thấy có mối liên hệ giữa lợn Việt Nam và các giống lợn nuôi châu Á và lợn hoang dã Nhật Bản (Hongo và cs., 2002) và khẳng định quá trình thuần dưỡng vật nuôi, mối liên quan về nguồn gốc giống và xa hơn nữa là sự giao lưu giữa các dân tộc từ xa xưa. Lợn Mường Khương, lợn Cỏ, lợn Mẹo, Táp Ná Na và Móng cái) có mức đa hình đơn, đa allel và mức dị hợp tử cao hơn các giống nhập ngoại Landrace, Pietrain và Đại bạch (Thuy và cs., 2006). Tính đa dạng này mang đặc thù địa lý đến phạm vi làng, bản. Đặc biệt, các allele có giá trị của thành phần bổ thể cuối cùng (terminal complement component), một thành phần tạo sức đề kháng tự nhiên, cũng được tìm thấy với tần số cao hơn ở lợn Mường Khương so với các giống ngoại Landrace và Pietrain (Do, 2010).

Hơn 10 giống gà bản địa có mặt ở khắp các địa phương trong cả nước đóng vai trò

quan trọng trong việc giữ và bảo tồn nguồn gen. Bên cạnh các giống phổ biến như gà Ri (ở Miền Bắc), Ta Vàng và Tàu Vàng (ở Miền Nam) còn có các giống được nuôi cho các mục đích đặc biệt như gà Chọi, gà Tre, gà Ấc ... Với chỉ thị phân tử, Granevitze và cs. (2007) đã chứng minh tính đa dạng di truyền của gà H'mông và các giống gà khác nuôi tại các tỉnh phía Bắc. Gà Hà Giang cũng có mức đa allele hơn các giống gà thương phẩm và có mối quan hệ di truyền với gà rừng (Berthouly và cs., 2009). Theo đánh giá của mạng lưới quốc tế phát triển chăn nuôi gia cầm nông hộ (International Network for Family Poultry Development; INFPD) thuộc Tổ chức Lương thực và Nông nghiệp thế giới (FAO), nhìn chung các giống gà bản địa có khả năng tăng trọng thấp nhưng sức đề kháng cao với các vi sinh vật, ký sinh trùng gây bệnh.

Bốn giống bò địa phương đã được xác định tại Việt Nam là Bò U Đầu Rìu, Bò Vàng, bò Châu Đốc và bò H'Mông (Võ Văn Sự, 2004). Qua phân tích đa hình đơn của gen xác định giới tính trên NST Y (SRY gene) và DNA ty thể kết hợp với đánh giá kiểu hình, Berthouly và cs. (2010) đã cho thấy có khả năng đã xuất hiện con lai giữa Bò H'Mông và Bò Vàng.

Ngoài các giống gà, lợn, bò nội, Việt Nam còn có nhiều giống vật nuôi khác là Trâu Việt Nam, Ngựa Việt Nam, dê Cỏ, dê Bách Thảo, thỏ (thỏ xám và thỏ đen), hươu Sao, cừu Phan Rang, chó Phú Quốc. Việt Nam cũng sở hữu các giống gia cầm như Vịt Cỏ, Vịt Mốc, Vịt Bầu Bền, Vịt Bầu Quỳ, Vịt Bạch Tuyết, Vịt Kỳ Lừa, Vịt Đốm, Chim Bò Câu. Theo danh mục các giống vật nuôi nội địa của Viện Chăn nuôi quốc gia, hiện chúng ta có 13 giống lợn, 15 giống gà, 7 giống vịt, 3 giống ngỗng địa phương. Các giống địa phương được hình thành từ lâu đời trong điều kiện sản xuất nông nghiệp chăn nuôi

kết hợp với trồng trọt phù hợp với từng vùng sinh thái và theo hướng sản xuất kiêm dụng (Đặng Vũ Bình, 2005).

4.2. Tiềm năng từ nguồn gen vật nuôi của Việt Nam

Những bằng chứng khoa học cho thấy Việt Nam sở hữu tập đoàn giống vật nuôi đa dạng, phong phú. Những giống vật nuôi địa phương này đã từng đóng vai trò chủ đạo trong phát triển chăn nuôi của đất nước trước khi các chương trình nhập và lai giống được tiến hành. Các nghiên cứu di truyền học phân tử bước đầu cho thấy các giống địa phương của Việt Nam sở hữu mức độ đa dạng cao về kiểu gen, biểu hiện qua tính đa allele, đa hình đơn... Với các công nghệ giống, công nghệ gen hiện đại, việc đưa các gen kháng bệnh vào các giống đáp ứng đủ các yêu cầu về năng suất hoàn toàn có thể thực hiện được. Chính vì vậy đây rõ ràng là một nguồn nguyên liệu di truyền tiềm năng cho các hệ thống chăn nuôi trong tương lai, mà theo nhiều nhà khoa học trong và ngoài nước đó là những nguồn gen quý khó có thể đánh giá hết giá trị. Trong khi trên thế giới, hàng trăm giống vật nuôi kháng một hay nhiều bệnh trong đó có hàng chục giống của Châu Á đã được công bố (FAO, 2007), Việt Nam vẫn chưa có giống kháng bệnh nào được xác định.. Do đó, nghiên cứu gen có khả năng kháng bệnh, phát hiện và công bố các giống có khả năng kháng bệnh, trước hết là kháng các bệnh truyền nhiễm nguy hiểm, gây thiệt hại kinh tế như cúm gia cầm, hội chứng rối loạn sinh sản và hô hấp ở lợn, lở mồm long móng sẽ có ý nghĩa và lợi ích to lớn, cả trước mắt và lâu dài.

5. KẾT LUẬN

Các loài vật nuôi sở hữu nhiều gen mã hóa các yếu tố kháng lại hầu hết các nhóm tác nhân gây bệnh truyền nhiễm và ký sinh trùng trong đó nhóm các gen kháng

bệnh do vi khuẩn và virus được quan tâm hơn cả. Ở Việt Nam, nhiều thập kỷ lai tạo và thay thế giống đã tác động nhất định đến đặc tính của các giống địa phương. Cho đến nay, phát hiện các gen kháng bệnh trên các giống nội còn là vấn đề mới. Hầu hết nghiên cứu ở về nguồn gen bản địa của Việt Nam tập trung vào phân tích biểu hiện kiểu hình và sâu hơn là phân tích đa hình gen nhằm xác định sự đa dạng di truyền của các giống. Trong khi nhiều bệnh truyền nhiễm nguy hiểm vẫn còn là thách thức cho chăn nuôi thì việc tìm kiếm các gen kháng bệnh của các giống nội cần được quan tâm. Với phương pháp nghiên cứu hiện đại, việc xác định sự có mặt, đặc điểm, mức biểu hiện của gen kháng bệnh trên các giống đặc hữu có thể thực hiện được. Hơn nữa, đưa gen kháng bệnh vào các giống đáp đã đáp ứng được yêu cầu về năng suất cũng hoàn toàn khả thi. Chính vì vậy, nghiên cứu gen kháng bệnh không những góp phần nâng cao giá trị của các giống địa phương, tạo cơ sở cho việc xây dựng các chương trình quản lý dịch bệnh bền vững và các hệ thống chăn nuôi an toàn trong tương lai mà còn đóng góp cho phát triển nghiên cứu và ứng dụng di truyền học miễn dịch (immunogenetics) tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Ất lát vật nuôi, Viện chăn nuôi quốc gia. Địa chỉ truy cập: http://www.vcn.vnn.vn/Main.aspx?MNU=1065&chitiet=2843&Style=1&search=XX_SEARCH_XX
- Baxendale W. (1996). Current methods of delivery of poultry vaccines. In poultry immunology (Davison T.F., Morris T.R. and Payne L.N., eds) Carfax Publishing company, Abingdon, UK, 375-387.
- Bernasconi D., Schultz U, and Staeheli P. (1995). The interferon-induced Mx protein of chicken lack antiviral activity. J. Interferon Cytokine Res. 15, 47-53.
- Berthouly C., Leroy G., Nhu Van T., Hoang Thanh H., Bed Horn B., Trong Nguyen B., Vu Chi C.,

- Monicat F., Tixier-Boichard M., Verrier E., Maillard J-C, and Rognon X. (2009). Genetic analysis of local Vietnamese chicken provides evidences of gene flow from wild to domestic populations. *BMC Genetic* 10:1 (8pp)
- Berthouly C., Maillard J. C., Pham Doan L., Nhu Van T., Bed Horn B., Leroy G., Hoang Thanh H., Laloë D., Bruneau N., Vu Chi C., Nguyen Dang V., Verrier E. and Rognon X. (2010). Revealing fine scale subpopulation structure in the Vietnamese H'mong cattle breed for conservation purpose. *BMC Genetics*, 11:45 (10pp).
- Bertschinger H. V., Stamma M. and Vögeli P. (1993). Inheritance of resistance to edema disease in the pig: Experiments with an *Escherichia coli* strain expressing fimbriae 107. *Veterinary Microbiology* 35(1-2), 78-89.
- Bishop S. C., Jong M. D. E., Gray D. (2002). Opportunities for incorporating genetic elements into the management of farm animal diseases: policy issues. Commission on genetic resources for Food and Agriculture, FAO, Rome, 36pp.
- Bishop S. C. (2005). Disease resistance: Genetics. In Pond WG, Bell AW, editors. *Encyclopedia of animal science*. New York: Marcel Dekker, Inc, 288-290.
- Bumstead N., Huggin M. B., and Cook J. K. A. (1989). Genetic differences in susceptibility to a mixture of avian infectious bronchitis virus and *Escherichia coli*. *Br. Poult. Sci.* 30, 39-48.
- Bumstead N. (1998). Genetic resistance to avian viruses. *Rev.sci.tech. Off.int. Epiz* 17(1), 249-255.
- Đặng Vũ Bình (2005). Giáo trình Giống vật nuôi. http://www.hua.edu.vn:85/cnts/index.php?option=com_content&task=view&id=579&Itemid=310
- Ding Z. Z., Miao X. Y. and Su S. D. (2006). The advance of study on anti-avian influenza in transgenic chicken. *China Anim. Husbandary Vet. Med.* 33, 41-43.
- Do V. A. K. (2010). Valuable alleles of the terminal complement components for natural disease resistance in Muong Khuong pig. *Journal of Science and Development*, Hanoi Uni. of Agriculture 8(Ens.Iss.2), 231-236.
- Edford-Lilja. I. and Wallgren P. (2000). *Escherichia coli* and *Salmonella diarrhoea* in pigs. Breeding for resistance in Farm Animals, 2nd edition (eds.Axford R.F.E, Bishop S.C., Nicholas F.W. and Owen J.B. CABI Publishing, Wallingford, 253-267.
- EMA (European Medical Agency). Reflection paper on the use of fluoroquinolones in food-producing animals in the European Union: Development of resistance and impact on human and animal health. Địa chỉ truy cập: <http://www.fidm.nl/54601/EMA-CVMP-reflection-paper-fluoroquinolones-food-producing-animals-EU-20060501.pdf>. Truy cập ngày 19 tháng 10 năm 2011.
- Feng J., Li Y., Hashad M., Schurr E., Gross P., Adams L. G. and Templeton J. W. (1996). Bovine natural resistance associated macrophage protein 1 (Nramp1) gene. *Genome Research* 6, 956-964.
- FAO (2007). The state of the world's animal genetic resources for food and agriculture. Section E: Animal genetic resources and resistance to disease, 101-112. Địa chỉ truy cập: <http://www.fao.org/docrep/010/a1250e/a1250e00.htm>. Truy cập 19 tháng 10 năm 2011.
- Granevitze Z., Hillel J., Chen G. H., Cuc N. T. K., Feldam M., Eding H., Weigend S. (2007). Genetic diversity within chicken population from different continents and management histories. *Anim Genet* 38, 576-583.
- Hachinohe Y., Mikami H., Tsutsumi Y., Okada I. and Shimizu H. (1967). Studies on genetic resistance to pullorum disease in chicks. *Journal Faculty of Agriculture Hokkaido University, Sapporo* 55 pt2, 144-159.
- Harris A. L. (1989). Disease resistance and immune response genes in cattle: Strategies for their detection and evidence of their existence. *Journal of Dairy Science* 72, 1334-1348.
- Hassan M. K., Afify M. A. and Aly M. M. (2004). Genetic resistance of Egyptian chicken to infectious bursal disease and Newcastle disease. *Tropical Animal Health and Production* 36 (1), 1-9.
- Hongo H., Ishiguro N., Watanabe T., Shigehara N., Anazaki T., Long V. T., Binh D. V., Tien N. T., and Nam N. H. (2002). Variation in mitochondrial DNA of Vietnamese pigs: relationship with Asian domestic pigs and Ryukyu wild boar. *Zoology Science* 19:1329-1335.

- INFPDE-Conference: The Bangladesh model and other experiences in family poultry development: village poultry production in Vietnam. Địa chỉ truy cập: http://www.fao.org/ag/againfo/themes/en/infpd/documents/econf_bang/asia2.html. Truy cập 19 tháng 10 năm 2011.
- Jacob J.P., Milne S., Beck S, Kaufman J. (2000). The major and a minor class II beta-chain (BL-B) gene flank the tapasin gene in the B-F/B-L region of the chicken major histocompatibility complex. *Immunogenetics* 51, 138-147.
- Johnson L.W., Edgar S. A. (1982). Responses to prolonged selection for resistance and susceptibility to acute cecal coccidiosis in the auburn strain single comb white leghorn. *Poult.Sci.* 61(12), 2344-2355.
- Kardarmideen H. N., Ali A. A., Thomson P. C., Muller B, Zimsstagg J. (2011). Polymorphisms of the SLC11A1 gene and resistance to bovine tuberculosis in African Zebu cattle. *Animal Genetics* doi:10.1111/J1365-2052.2011.02203.x.
- Ko J. H., Jin H. K., Asano A., Takada A., Ninomiya A., Kida H., Hokiyaama H., Ohara M., Tsuzuki M., Nishibori M., Mitzutani M., Watanabe T. (2002). Polymorphisms and differential antiviral activity of the chicken Mx gene. *Genome Research* 12(4), 527-530.
- Lakshmanan N., Kaiser M. G. and Lamont S. J.(1996). Marek's disease resistance in MHC congenic lines from Leghorn and Fayoumi breeds. In current research on Marek's disease. Proceeding of the 5th international symposium, East Lansing, Michigan 7-11 September, 57-62
- Lamont S. C., Bolin C. and Cheville N. (1987) Genetic resistance to fowl cholera is linked to the major histocompatibility complex. *Immunogenetics* 25, 284-289.
- Lamont S. J. (1998). The chicken major histocompatibility complex and disease. *Rev. Sci. Technol* 17: 128-142
- Lemke U. (2000). Characterisation of a model for conservation of autochthonous pig breeds on smallholder farms in North Vietnam. Project report for GTZ/Sectoral Project: Tropical ecology support program, TOEB. Stuttgart Germany.
- Lê Viết Ly (1994). Bảo tồn nguồn gene vật nuôi - một nhiệm vụ cấp bách giữ gìn môi trường sống. Kết quả nghiên cứu bảo tồn gene vật nuôi ở Việt Nam. NXB Nông nghiệp, Hà Nội, 5-20.
- Lê Viết Ly (1999). Chuyên khảo bảo tồn gen vật nuôi ở Việt Nam. NXB Nông nghiệp, Hà Nội.
- Loudovaris T., Yoo B. H., and Fahey K. J. (1991). Genetic resistance to infectious laryngotracheitis in inbred lines of White Leghorn chicken. *Avian Pathology* 20(2), 357-361.
- Lui W., Kaiser M. G., and Lamont S. J. (2003). Natural resistance associated macrophage protein 1 gene polymorphisms and response to vaccine against or challenge with *Salmonella enteritidis* in young chicks. *Poult. Sci.* 82(2), 259-266.
- Lunney J. K., Steibei J. P., Reecy J. M., Fritz E., Rothschild M. F., Kerrigan M., Tribble B., Rowland R. R. (2011). Probing genetic control of swine responses to PRRSV infection: current progress of the PRRS host genetics consortium. *BMC Proceedings* 5(Suppl 4):S30 (5pp).
- Martinez M.L., Machado M.A., Nascimento C.S., Silva M.V., Teodoro R.L., Furlong J., Prata M.C., Campos A.L., Guimarães M.F., Azevedo A.L., Pires M.F., Verneque R.S.,(2006) Association of BoLA-DRB3.2 alleles with tick (*Boophilus microplus*) resistance in cattle. *Genet Mol Res.* 5(3), 513-524
- Molenat M. and Thong T. T. (1991). La production porcine au Viet Nam et son amelioration. *WAR* 68, 26-36.
- Nobel organization, truy cập tại website nobelprize.org
- Orskov I., Orskov F., Sojka W. J., Leach J. M., (1961). Simultaneous occurrence of *E.coli* B and Lantigen in strains from diseased swine: Influence of cultivation temperature. Two new *E.coli* Kantigens: K87 and K88. *Acta. Pathol. Microbiol. Scand.* 53, 404-422.
- Petry D. B., Junney J., Boyd P., Kuhar D., Blankenship E. and Johnson R. K. (2007). Differential immunity in pig with high and low responses to porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection. *Journal of animal science* 85, 2075-2092.
- Peveri P., Walz A., Dewald B. And Baggioloni M. (1988). A novel neutrophil-activating factor produced by human polymorphonuclear

- leukocytes. *Journal of Experimental Medicine* 181, 1547-1559.
- Quan T. Z., Wei W. X., Min S., Yan Y. H., Bing C. G., Wie R. L. and Chun L. B. (2010). Analysis of antiviral resistant Mx gene locus in fifteen Chinese indigenous chicken breeds. *Journal of Animal and Veterinary Advance* 9(2), 402-405.
- Schumacher B., Bernasconi D., Schulltz U., and Staeheli P. (1994). The chicken Mx promoter contains an ISRE and confers interferon inducibility to a reporter gene in chick and monkey cells. *Virology* 203(1), 144-148
- Sharifzadeh A. and Doshti A. (2011). Polymorphisms of BoLA-DRB3.2 gene in Iranian native cattle by using PCR-RFLP method. *Journal of Cell and Animal Biology* 5(3), 47-52.
- Thuy N. T. D., Melchinger-Wild E., Kuss A. W., Cuong N. V., Bartenschlager H. and Geldermann H. (2006). Comparison of Vietnamese and European pig breeds using microsatellites. *Journal of Animal Science* 84, 2601-2608.
- Untalan P. M., Pruett J. M., Steelman C. D. (2007). Association of the bovine leukocyte antigen major histocompatibility complex class II DRB3*4401 allele with host resistance to the Lone Star tick, *Amblyomma americanum*. *Veterinary Parasitology* 145(1-2), 190-195.
- Wei Q., Peng G. Q., Jin M. L., Zhu Y. D., Zhou H. B., Gue H. Y., and Chen H. C. (2006). Cloning, prokaryotic expression of chicken interferon-alpha gene and study on antiviral effect of recombinant chicken interferon. *Chinese J. Biotechnol.* 22, 737-743
- Youngerman S. M., Saxton A. M., Oliver S. P., and Pighetti G. M. (2004). Association of CXR2 polymorphisms with subclinical and clinical mastitis in dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 87, 2442-2448.

