

SỞ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ TP.HCM  
TRUNG TÂM THÔNG TIN VÀ THỐNG KÊ KH&CN



## **BÁO CÁO PHÂN TÍCH XU HƯỚNG CÔNG NGHỆ**

Chuyên đề:

### **XU HƯỚNG ỨNG DỤNG DI TRUYỀN PHÂN TỬ TRONG CHỌN GIỐNG GIA SÚC**



***Biên soạn:*** Trung tâm Thông tin và Thống kê Khoa học và Công nghệ

***Với sự cộng tác của:***

- **TS. Chung Anh Dũng**

*Trưởng phòng Nghiên cứu Công nghệ sinh học, Viện Khoa học Kỹ thuật Nông Nghiệp Miền Nam*

- **Ths. Diệp Tấn Toàn**

*Quản lý trại bò sữa công nghệ cao Israel, Trung tâm quản lý và kiểm định giống cây trồng-vật nuôi TP Hồ Chí Minh*

***TP.Hồ Chí Minh, 12/2016***

## MỤC LỤC

<b>I. TỔNG QUAN VỀ ỨNG DỤNG DI TRUYỀN PHÂN TỬ TRONG CÔNG TÁC CHỌN GIỐNG GIA SÚC TRÊN THẾ GIỚI VÀ TẠI VIỆT NAM .....</b>	<b>1</b>
1.1.Khái niệm về phương pháp lựa chọn giống gia súc qua kiểu hình và kiểu gen .....	1
1.2.Tình hình về ứng dụng di truyền phân tử trong công tác chọn giống trên thế giới.....	2
1.3.Những nghiên cứu ứng dụng di truyền phân tử trong công tác chọn giống ở nước ta.....	3
<b>II. PHÂN TÍCH XU HƯỚNG ỨNG DỤNG DI TRUYỀN PHÂN TỬ TRONG CÔNG TÁC CHỌN GIỐNG GIA SÚC TRÊN CƠ SỞ SỐ LIỆU SÁNG CHẾ QUỐC TẾ.....</b>	<b>6</b>
2.1.Tình hình nộp đơn đăng ký bảo hộ sáng chế về ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc theo thời gian.....	7
2.2.Tình hình nộp đơn đăng ký bảo hộ sáng chế về ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc tại các quốc gia.....	9
2.3.Tình hình nộp đơn đăng ký bảo hộ sáng chế về ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc theo chỉ số phân loại sáng chế quốc tế IPC.....	12
<b>III. NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG DI TRUYỀN PHÂN TỬ TRONG CÔNG TÁC CHỌN GIỐNG GIA SÚC CỦA VIỆN KHKT NÔNG NGHIỆP MIỀN NAM .....</b>	<b>14</b>
3.1.Ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc để ngăn ngừa các bệnh di truyền. Kết quả cụ thể, hiệu quả kinh tế, khả năng ứng dụng vào thực tiễn.....	14
3.2.Ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc để nâng cao khả năng sản xuất. Kết quả cụ thể, hiệu quả kinh tế, khả năng ứng dụng thực tiễn..	21
3.3.Ứng dụng công nghệ cao trong chăn nuôi bò sữa và kết quả đạt được tại trại bò sữa công nghệ cao Israel.....	25

# XU HƯỚNG ỨNG DỤNG DI TRUYỀN PHÂN TỬ TRONG CHỌN GIỐNG GIA SÚC

\*\*\*\*\*

## I. TỔNG QUAN VỀ ỨNG DỤNG DI TRUYỀN PHÂN TỬ TRONG CÔNG TÁC CHỌN GIỐNG GIA SÚC TRÊN THẾ GIỚI VÀ TẠI VIỆT NAM

### 1.1. Khái niệm về phương pháp lựa chọn giống gia súc qua kiểu hình và kiểu gen

#### a. Lựa chọn giống gia súc qua kiểu hình (truyền thống và phổ biến)

Lựa chọn qua kiểu hình thông qua sự đo lường các tính trạng quan tâm (sinh sản, tăng trọng, chất lượng thịt...). Kiểu hình được điều chỉnh theo người chăn nuôi và hiệu quả kinh tế, dựa trên chỉ số ước lượng giá trị chăn nuôi (Estimate Breeding Value-EBVs). EBV giúp ước lượng tính trạng của một cá thể sẽ được thể hiện ở thế hệ con cháu như thế nào, nhằm mục đích đưa tính trạng của tất cả cá thể trong đàn hoặc trong giống lên một mặt bằng so sánh đồng nhất để giúp có một quyết định chọn giống phù hợp dựa trên sự so sánh tương đồng (của tính trạng theo dõi) bất chấp hệ thống hay điều kiện sản xuất.

#### b. Lựa chọn giống gia súc dựa trên kiểu gen

Lựa chọn dựa trên kiểu gen gồm:

- Chọn lọc với sự hỗ trợ của marker (marker assisted selection- MAS): Chọn giống dựa trên marker phân tử liên kết với gen quan tâm, marker đóng vai trò gián tiếp.
- Chọn lọc với sự hỗ trợ của gen (gene assisted selection- GAS): Chọn giống trực tiếp trên gen quan tâm, marker đóng vai trò trực tiếp.
- Chọn lọc dựa trên Genomic (Genomic selection-GS)

Lợi ích của lựa chọn giống gia súc dựa trên kiểu gen: làm tăng tính chính xác của chọn lọc thông qua các thông tin liên quan trực tiếp tới kiểu gen, thu hẹp

khoảng cách giữa thế hệ bằng cách chọn lọc sơ các tính trạng khi vật nuôi đang còn trẻ bởi gen cho phép kiểm tra tính trạng không phụ thuộc vào giới tính hay tuổi tác vật nuôi, tăng độ chính xác khi chọn lọc trên những tính trạng khó, giảm quần thể kiểm định/hậu bị do chọn lọc ngay chính kiểu gen.

## **1.2. Tình hình về ứng dụng di truyền phân tử trong công tác chọn giống trên thế giới**

Thuần hóa động vật là một bước thiết yếu trong phát triển chăn nuôi, trong các giai đoạn tiếp theo, công cụ tiến hóa chính là đột biến, chọn giống, thích ứng, cô lập di truyền đã tạo ra một sự đa dạng rất lớn trong quần thể địa phương. Trong các thập niên qua, sự phát triển chăn nuôi tập trung nhiều vào chương trình lựa chọn hiệu quả bằng cách cải thiện di truyền trong một số giống. Sự đa dạng di truyền vật nuôi trong trang trại nhắm vào mức độ biến dị di truyền giữa các giống, chủng, dòng. Duy trì sự đa dạng di truyền là một yêu cầu quan trọng trong chiến lược chăn nuôi tương lai vì vật nuôi phải phù hợp với hệ thống chăn nuôi và thích ứng được với thay đổi của môi trường. Đặc tính di truyền phân tử của các quần thể chăn nuôi đã trở thành một lĩnh vực hoạt động nghiên cứu để trả lời các câu hỏi sau:

1. Tổ tiên của các loài hoang dã và nơi đã diễn ra sự thuần hóa đầu tiên của loài?
2. Thời gian, đặc điểm giống cha mẹ và đa dạng nhiễm sắc thể thể hiện được điều gì về lịch sử tiến hóa và số lượng bầy đàn trong chăn nuôi?
3. Gen nào có liên quan đến kiểu hình?
4. Quản lý sự đa dạng di truyền của giống vật nuôi như thế nào?

Trong khi nhiều tiến bộ kỹ thuật đã được thực hiện thì tiến bộ trong công nghệ gen hiện nay đã mở ra chân trời mới. Ba loại marker di truyền được phân biệt bởi các phạm vi ứng dụng như sau [1]:

- Ti thể DNA (mtDNA): được di truyền từ mẹ cho con cái, có mức biến đổi lớn, và có thể truy xuất từ quần thể đầu tiên trong nội địa (Pellecchia et al. 2007; White et al. 2008)
- Nhiễm sắc thể haplotype Y là marker dòng nội động vật có vú, có thể tiết lộ sự lựa chọn của giống đực
- Biến đổi của nhiễm sắc thể DNA thường: liên kết chặt chẽ nhất với kiểu hình

Dữ liệu phân tử đã làm sáng tỏ về thuần hóa lợn bằng cách truy tìm mtDNA. Nghiên cứu mtDNA ban đầu cho thấy lợn Châu Âu và Trung Quốc đã được thuần hóa một cách độc lập từ phân loài Châu Á và Châu Âu của heo rừng hoang dã (Giuffra al. 2000) nhưng các nghiên cứu sau đó đưa ra ít nhất 7 sự kiện thuần hóa khắp Eurasia (Larson et al.2005) và Đông Á ( Wu et al. 2007). Fang et al (2009) đã nghiên cứu biến thể di truyền trong gen (MC1R) giữa 15 giống hoang dã và 68 giống lợn nội địa từ cả Châu Âu và Châu Á để giải thích tại sao màu lông thay đổi quá nhiều giữa vật nuôi so với tổ tiên hoang dã. Trên khắp thế giới, gần 400 giống đã được khai thác và số lượng giống lớn nhất được tìm thấy ở Châu Âu và Châu Á[2]

Hiện nay, các công ty cung cấp giống gia súc nổi tiếng trên toàn cầu đều đã áp dụng kỹ thuật di truyền phân tử trong chọn và lai tạo giống như: ABS global (Mỹ), PIC (Mỹ), Monsanto (Mỹ), Semex (Canada), Dansire (Đan mạch)...

### **1.3. Những nghiên cứu ứng dụng di truyền phân tử trong công tác chọn giống ở nước ta**

Trong khoảng 40 năm qua, các nhà khoa học đã sử dụng nhiều biện pháp như thay đổi điều kiện chăm sóc, nuôi dưỡng, nâng cao chất lượng thức ăn cũng như các chương trình lai tạo và chọn giống dựa trên các đặc điểm về ngoại hình và các chỉ tiêu sinh lý, sinh hóa. Các biện pháp này cũng đạt được nhiều kết quả nhưng còn nhiều biến động do tốn kém thời gian, độ chính xác không cao, khó kiểm soát các đặc điểm ngoại hình. Chọn lọc di truyền là phương pháp hiệu quả

và chính xác để cải thiện nguồn giống vật nuôi nhằm nâng cao năng suất sản xuất.

Với sự phát triển mạnh mẽ của sinh học phân tử, các kỹ thuật di truyền phân tử đang dần được áp dụng rộng rãi vào công tác chọn giống lợn, bò. Tại Việt Nam, lĩnh vực nghiên cứu về ứng dụng di truyền phân tử còn rất mới, các kết quả nghiên cứu về gen hầu hết chỉ trên đối tượng thực vật: lúa, đỗ tương, ngô... mà chưa có nhiều nghiên cứu trên đối tượng là gia súc.

Việc áp dụng kỹ thuật di truyền phân tử phân lập và mã hóa các gen liên quan đến các tính trạng thịt, sữa ở Việt Nam là cần thiết để phục vụ cho công tác chọn giống, và đã được tham gia nghiên cứu bởi các nhà khoa học từ các phòng thí nghiệm di truyền phân tử-Viện Chăn nuôi, phòng ADN ứng dụng, phòng tế bào sinh sản, phòng di truyền phân tử, viện công nghệ sinh học, viện Khoa học kỹ thuật Nông nghiệp miền Nam, trường Đại học Nông nghiệp I... Những kết quả nghiên cứu này cũng là dữ liệu ban đầu về ứng dụng kỹ thuật gen trên đối tượng là lợn và bò của Việt Nam.

Công tác chọn giống bò: chủ yếu chọn lọc qua kiểu hình dựa trên các tính trạng: tăng trọng, tỷ lệ thịt xẻ hay năng suất, chất lượng sữa và một tính trạng sinh sản.

Mô hình thí điểm ứng dụng kỹ thuật di truyền phân tử trong chọn giống bò sữa tại thành phố Hồ Chí Minh là trại trình diễn và thực nghiệm chăn nuôi bò sữa công nghệ cao (gọi tắt là trại bò Israel, Trung tâm quản lý và kiểm định giống cây trồng-vật nuôi TP Hồ Chí Minh, địa bàn xã Phạm Văn Hai, huyện Hoóc Môn). Trại bò Israel là nơi đi đầu trong nghiên cứu, chuyển giao tiến bộ khoa học kỹ thuật nhân nhanh đàn bò nhờ áp dụng nhiều biện pháp lai tạo giống hiện đại và quy trình chăn nuôi tiên tiến của Israel.

Ngoài ra, thành phố cũng đang đồng loạt triển khai nhiều dự án liên quan đến di truyền giống bò sữa theo phương pháp tiên tiến. Ủy ban nhân dân TP HCM cũng đã ký quyết định “ Phê duyệt chương trình phát triển chăn nuôi bò

sữa trên địa bàn TP HCM giai đoạn 2011-2015” tập trung hình thành và phát triển những vùng sản xuất giống chất lượng cao, đẩy mạnh ứng dụng tiến bộ khoa học kỹ thuật công nghệ mới, nhất là công nghệ sinh học để lai tạo giống và nâng cao năng suất, chất lượng và khả năng cạnh tranh.

Công tác chọn giống heo: hiện chỉ có các trại heo sản xuất heo giống quy mô lớn mới áp dụng chọn lọc theo kiểu hình, dựa trên chỉ số chọn lọc (SPI- sow productivity Index, MLI- Material Line Index hay SLI-Sire line Index). Việc ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống mới đang được thử nghiệm và chưa thực sự triển khai như các công ty sản xuất giống nước ngoài.

## II. PHÂN TÍCH XU HƯỚNG ỨNG DỤNG DI TRUYỀN PHÂN TỬ TRONG CÔNG TÁC CHỌN GIỐNG GIA SÚC TRÊN CƠ SỞ SỐ LIỆU SÁNG CHẾ QUỐC TẾ

Kỹ thuật di truyền phân tử cho phép so sánh sự đa dạng di truyền giữa các giống nhằm nâng cao hiệu quả lựa chọn giống vật nuôi so với các kỹ thuật truyền thống

Để quản lý hiệu quả nguồn giống di truyền trong chăn nuôi đòi hỏi cán bộ kỹ thuật phải có kiến thức toàn diện về giống, đặc điểm và sự đa dạng di truyền của các giống.

Theo tổ chức lương thực và nông nghiệp Liên hiệp Quốc (Food and agriculture Organization of the United Nations-FAO) thì mục tiêu quản lý hiệu quả nguồn giống di truyền là một trong bốn lĩnh vực chiến lược ưu tiên của toàn cầu. Tại hội nghị kỹ thuật quốc tế lần đầu tiên về nguồn gen động vật được tổ chức ở Thụy Sĩ vào năm 2007, dự án về nguồn gen động vật đã được thông qua bởi 109 quốc gia. [2]

Tại Việt Nam, các đề tài nghiên cứu về di truyền phân tử trong chọn giống gia súc cũng đã được tiến hành trong những năm gần đây như:

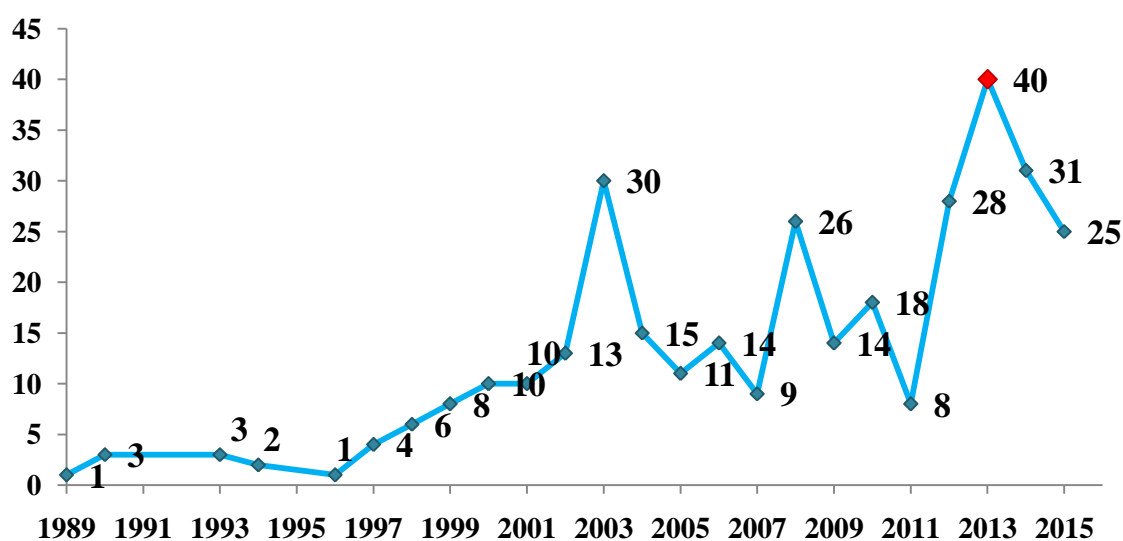
<b>Tên đề tài</b>	<b>Tác giả</b>
Phân tích đa hình ADN trong một số ứng gen kháng bệnh ở lợn nội Việt Nam và phát triển chỉ thị di truyền phân tử hỗ trợ chọn giống lợn kháng bệnh	PGS.TS. Nguyễn Văn Cường, 2014 <i>Viện Công nghệ sinh học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam</i>
Nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật di truyền phân tử trong chọn, tạo giống vật nuôi năng suất cao	PGS.TS. Nguyễn Đăng Vang, 2004 <i>Viện Chăn nuôi- Bộ Nông nghiệp và Phát triển Nông thôn</i>



Trên thế giới, xu hướng ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống vật nuôi được nghiên cứu và ứng dụng từ cuối thập niên 80

## 2.1. Tình hình nộp đơn đăng ký bảo hộ sáng chế về ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc theo thời gian

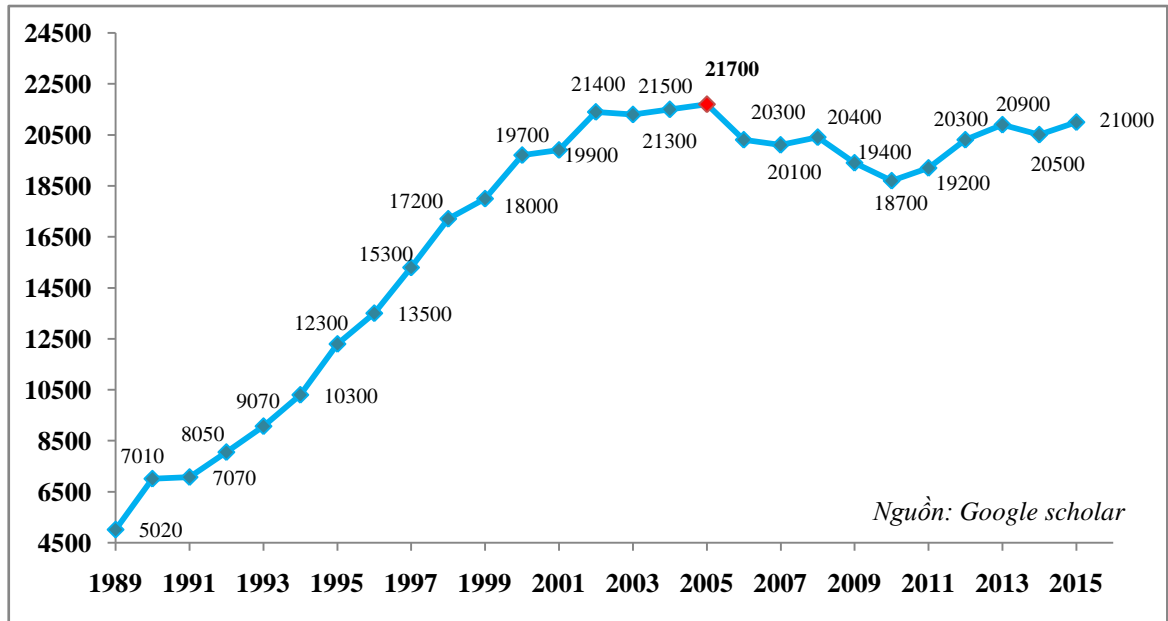
Trên cơ sở dữ liệu sáng chế tiếp cận được, hiện nay, có khoảng gần 350 sáng chế đăng ký bảo hộ về ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc. Năm 1989, có 1 sáng chế đầu tiên về vấn đề này nộp đơn đăng kí bảo hộ tại Mỹ, số lượng sáng chế tăng không liên tục theo từng mốc thời gian và đạt số lượng nộp đơn nhiều nhất là 40 sáng chế vào năm 2013.



*Biểu đồ 1: Tình hình nộp đơn bảo hộ sáng chế về ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc theo thời gian*

Bên cạnh số lượng sáng chế đăng kí, xu hướng về ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc còn được thể hiện rõ qua số lượng bài báo khoa học công bố về vấn đề này theo từng năm.

Dựa trên nguồn dữ liệu Google scholar vào năm 1989 có 5.020 bài báo khoa học công bố về ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc. Số lượng bài báo tăng dần theo thời gian cho đến năm 2005 thì đạt số lượng bài báo công bố nhiều nhất là 21.700 bài báo. Từ 2005 đến 2015 số lượng bài báo không tăng hơn nữa nhưng vẫn đạt được trung bình 20.000 bài báo mỗi năm.

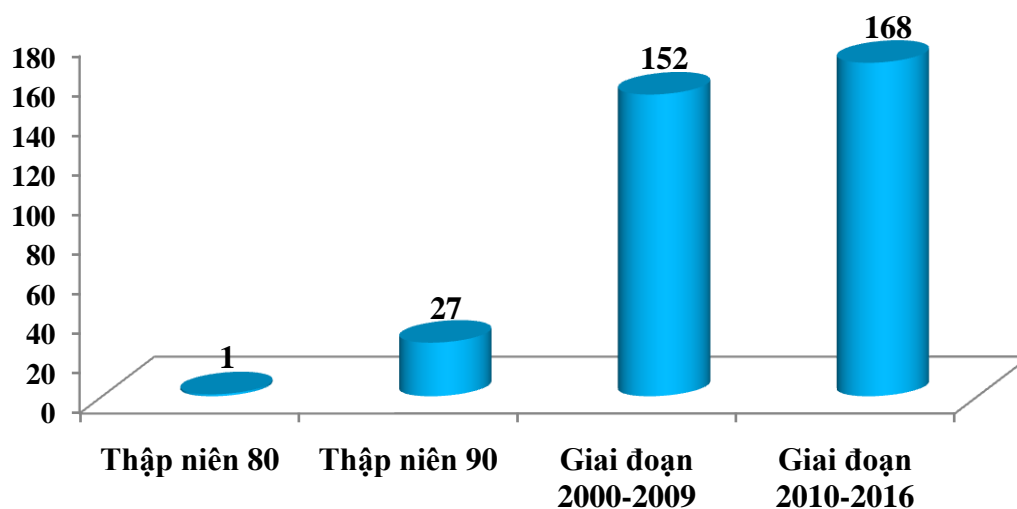


**Biểu đồ 2: Số lượng bài báo khoa học công bố về ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc theo thời gian**

Điều này cho ta thấy xu hướng ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc là chủ đề được thế giới quan tâm cho đến hiện nay.

Sự gia tăng số lượng sáng chế đăng kí về vấn đề này có thể được thấy rõ qua sự phân chia theo từng giai đoạn thời gian như sau:

Thập niên 80 có 1 sáng chế đầu tiên nộp đơn về ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc. Số lượng sáng chế tăng nhanh chóng từ 27 sáng chế ở thập niên 90 tăng lên 152 sáng chế trong giai đoạn 2000-2009 và chỉ trong nửa đầu thập niên giai đoạn 2010-2019 đã có 168 sáng chế. Do từ những năm 90 thì FAO mới mở rộng hoạt động nghiên cứu vào lĩnh vực nguồn gen động vật cho lương thực và nông nghiệp và từ năm 2007 bắt đầu triển khai dự án về nguồn gen động vật toàn cầu [2].



*Biểu đồ 3: Tình hình nộp đơn bảo hộ sáng chế về ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc theo từng giai đoạn*

## 2.2. Tình hình nộp đơn đăng ký bảo hộ sáng chế về ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc tại các quốc gia

Sáng chế đăng kí bảo hộ về ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc được nộp đơn bảo hộ tại 24 quốc gia và 2 tổ chức từ cả 5 châu lục: Châu Á, Châu Mỹ, Châu Úc, Châu Âu và Châu Phi.



*Hình 1: Sự phân bố khu vực có sáng chế nộp đơn bảo hộ về ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống trên thế giới*

**Châu Á:** có 197 sáng chế đăng kí bảo hộ tại 7 quốc gia: Trung Quốc, Hàn Quốc, Nhật Bản, Ấn Độ, Singapore, Israel và Hồng Kông.

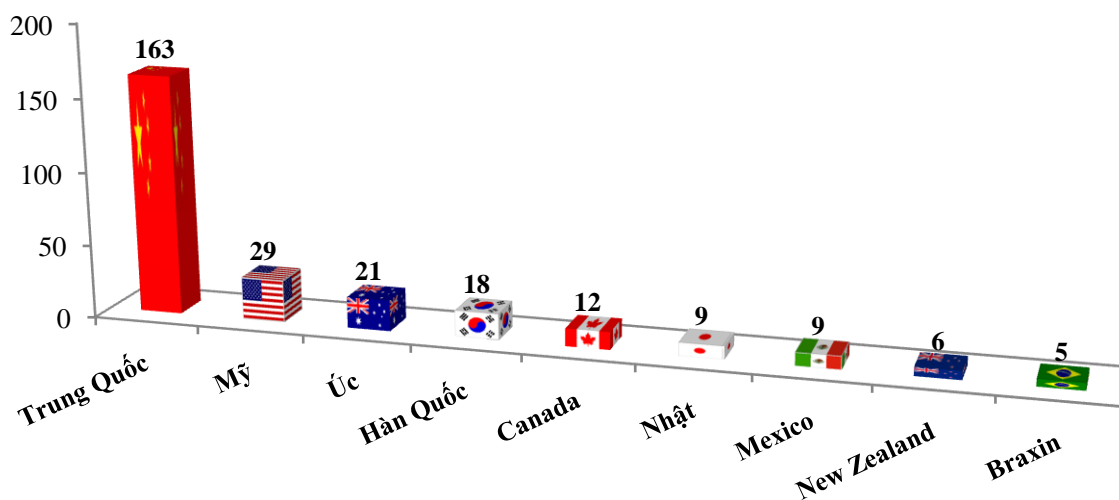
**Châu Mỹ:** có 56 sáng chế đăng kí bảo hộ tại 5 quốc gia: Mỹ, Canada, Mexico, Braxin và Achentina.

**Châu Úc:** có 27 sáng chế đăng kí bảo hộ tại 2 quốc gia: Úc và New Zealand.

**Châu Âu:** có 14 sáng chế đăng kí bảo hộ tại 9 quốc gia: Tây Ban Nha, Hungary, Đức, Anh, Nga, Hà Lan, Czech, Ukraina, Romani.

**Châu Phi:** có 2 sáng chế đăng kí bảo hộ tại quốc gia duy nhất là Nam Phi.

Trong đó, chín quốc gia dẫn đầu về nhận đơn đăng kí bảo hộ sáng chế về nghiên cứu ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc: Trung Quốc (163SC), Mỹ (29SC), Úc (21SC), Hàn Quốc (18SC), Canada (12SC), Nhật (9SC), Mexico (9SC), New Zealand (6SC), Braxin (5SC).



*Biểu đồ 4: Tình hình nộp đơn bảo hộ sáng chế về ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc tại các quốc gia dẫn đầu*

**Trung Quốc:** vào thập niên 90 có một sáng chế đầu tiên nộp đơn, và bắt đầu tăng lên 35 sáng chế giai đoạn 2000-2009, đến giai đoạn 2010-2016 nhận

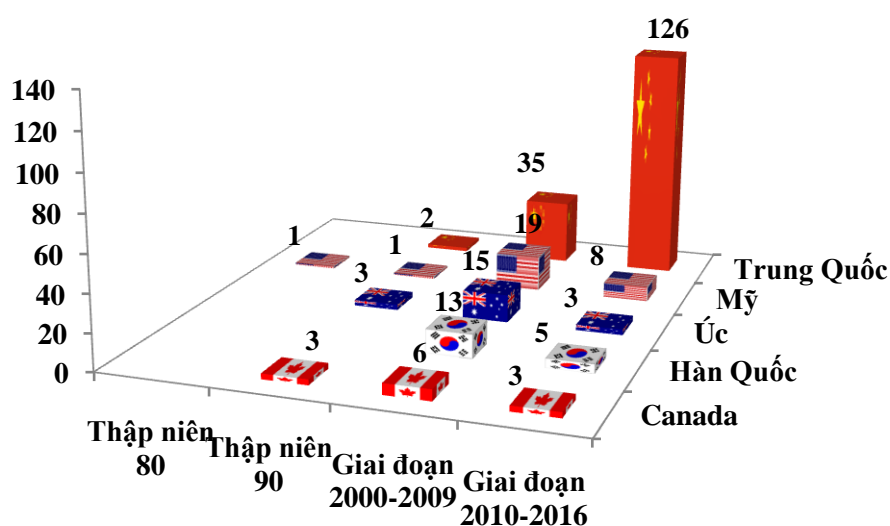
126 sáng chế, ta thấy chỉ trong khoảng nửa thập niên đầu số sáng chế đã tăng vượt trội gấp 3 lần so với giai đoạn 2000-2009.

**Mỹ** là quốc gia có sáng chế nộp đơn đăng kí bảo hộ về di truyền phân tử trong chọn giống gia súc sớm nhất từ thập niên 80, đến thập niên 90 có 3 sáng chế nộp đơn bảo hộ ta nhận thấy không có sự thay đổi nhiều về số lượng, đến giai đoạn 2000-2009 số lượng sáng chế tăng lên gấp 3 lần đạt 15 sáng chế, và giai đoạn 2010-2016 có 8 sáng chế nộp đơn đăng kí bảo hộ về vấn đề này.

**Úc:** có 3 sáng chế nộp đơn đăng kí bảo hộ về di truyền phân tử trong chọn giống gia súc vào thập niên 90, giai đoạn 2000-2009 số lượng sáng chế tăng lên 15 sáng chế, gấp 5 lần so với giai đoạn đầu, giai đoạn 2010-2016 có 3 sáng chế nộp đơn bảo hộ về vấn đề này.

**Hàn Quốc:** vào giai đoạn 2000-2009 mới bắt đầu có sáng chế đăng kí bảo hộ về di truyền phân tử trong chọn giống gia súc và trong giai đoạn này có 13 sáng chế nộp đơn, giai đoạn 2010-2016 có 5 sáng chế nộp đơn.

**Canada:** có 3 sáng chế nộp đơn đăng kí bảo hộ về di truyền phân tử trong chọn giống gia súc vào thập niên 90, giai đoạn 2000-2009 số sáng chế tăng lên 6 sáng chế, giai đoạn 2010-2016, có 3 sáng chế nộp đơn về vấn đề này.

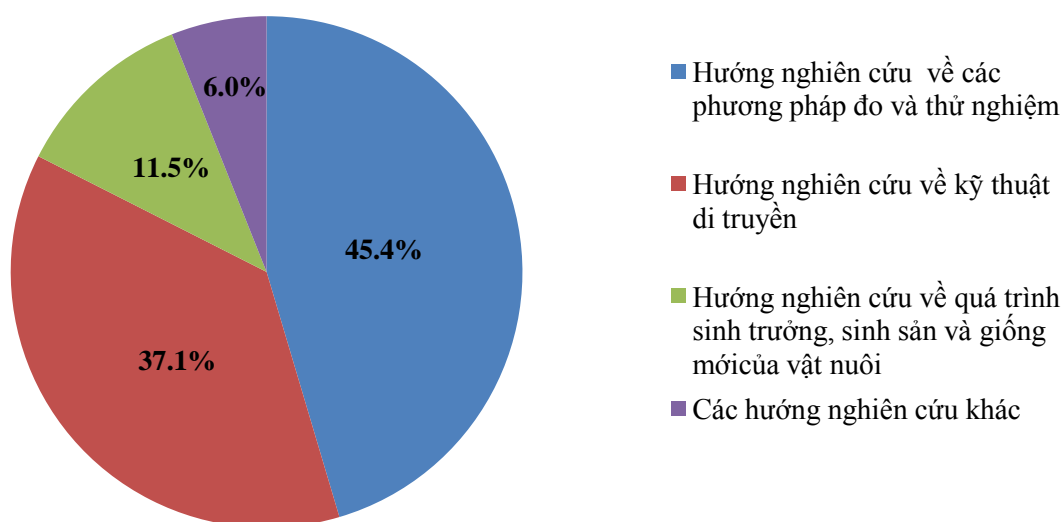


**Biểu đồ 5: Tình hình nộp đơn bảo hộ sáng chế về ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc tại năm quốc gia dẫn đầu theo thời gian**

### 2.3. Tình hình nộp đơn đăng ký bảo hộ sáng chế về ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc theo chỉ số phân loại sáng chế quốc tế IPC

Theo bảng phân loại sáng chế quốc tế IPC, số lượng các sáng chế về ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc tập trung chủ yếu vào các hướng nghiên cứu sau:

- Hướng nghiên cứu về các phương pháp đo hoặc thử nghiệm có sử dụng enzyme hoặc vi sinh vật trong nghiên cứu di truyền phân tử chiếm 45,4% tổng lượng sáng chế
- Hướng nghiên cứu về kỹ thuật di truyền: quá trình phân lập DNA, RNA, kỹ thuật tái tổ hợp AND, các gen mã hóa protein động vật chiếm 37,1% tổng lượng sáng chế.
- Hướng nghiên cứu về quá trình sinh trưởng, sinh sản và giống mới của vật nuôi chiếm 11,5% tổng lượng sáng chế.
- Các hướng nghiên cứu khác chiếm 6% tổng lượng sáng chế



**Biểu đồ 6: Tình hình nộp đơn đăng ký bảo hộ sáng chế về ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc theo chỉ số phân loại sáng chế quốc tế IPC**

Các sáng chế đăng kí bảo hộ về ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc tại 5 quốc gia dẫn đầu hầu hết phân bố vào cả 3 hướng nghiên cứu chính. Số lượng sáng chế đăng kí bảo hộ tại Trung Quốc chiếm đa số ở cả ba hướng nghiên cứu chính.

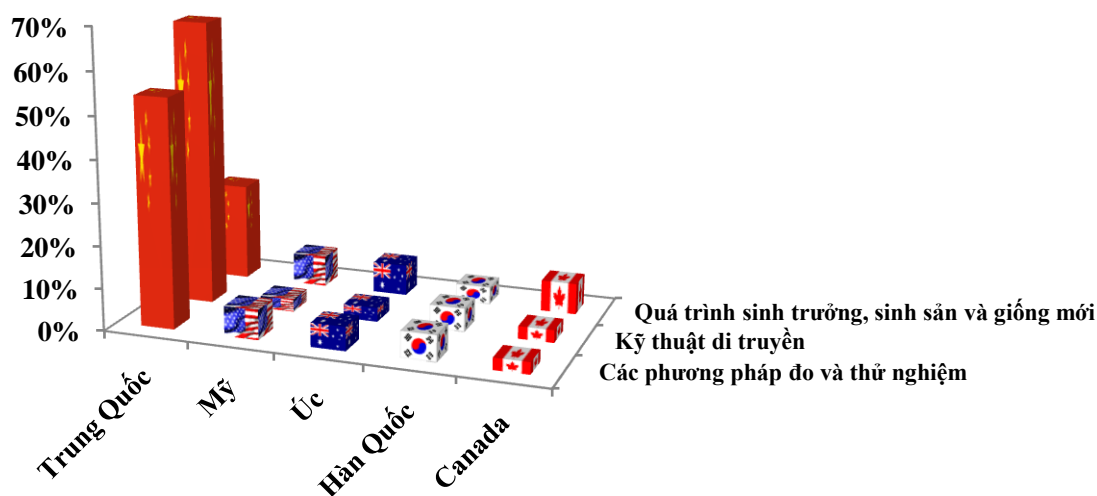
Tại Trung Quốc: tập trung vào hướng nghiên cứu kỹ thuật di truyền.

Tại Mỹ: tập trung vào hướng nghiên cứu các phương pháp đo và thử nghiệm có sử dụng enzym hoặc vi sinh vật trong nghiên cứu di truyền phân tử.

Tại Úc: tập trung hướng nghiên cứu quá trình sinh trưởng, sinh sản và giống mới của vật nuôi.

Tại Hàn Quốc: tập trung vào hướng nghiên cứu các phương pháp đo và thử nghiệm có sử dụng enzym hoặc vi sinh vật trong nghiên cứu di truyền phân tử.

Tại Canada: tập trung vào hướng nghiên cứu quá trình sinh trưởng, sinh sản và giống mới của vật nuôi.



***Biểu đồ 7: Tình hình đăng kí sáng chế bảo hộ ở các hướng nghiên cứu về ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc tại các quốc gia***

### III. NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG DI TRUYỀN PHÂN TỬ TRONG CÔNG TÁC CHỌN GIỐNG GIA SÚC CỦA VIỆN KHKT NÔNG NGHIỆP MIỀN NAM

**3.1. Ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc để ngăn ngừa các bệnh di truyền. Kết quả cụ thể, hiệu quả kinh tế, khả năng ứng dụng vào thực tiễn.**

#### 3.1.1 Các bệnh di truyền trên bò

Theo Gholap (2014) hiện có khoảng 17 bệnh di truyền trên bộ xương, hệ thần kinh, hệ tuần hoàn, da, cơ và mắt của bò. Trong số đó, bệnh BLAD là khá phổ biến trên đàn bò sữa.

- Bệnh di truyền gây ra do những thay đổi trên bộ gen, nên không thể phát hiện bệnh bằng các phương pháp thông thường chỉ có thể phát hiện bằng sinh học phân tử.
- Mặc dù ban đầu tỷ lệ nhiễm bệnh (di truyền) thấp, nhưng sẽ tăng nhanh qua các thế hệ nên gây hậu quả kinh tế lớn.
- Không có phương pháp điều trị cho bệnh di truyền, cách ngăn ngừa là loại bỏ những gia súc mang những đột biến xấu, ảnh hưởng đến sức khỏe và khả năng sản xuất.

**Table-1**

Sr. No.	Specific Tissue	Dairy Cattle	Beef Cattle
1	Skeletal	a. Chondrodysplasia b. Complex Vertebral Malformation c. Osteogenesis Imperfecta d. Osteopetrosis e. Syndactylism	a. Osteopetrosis b. Arachnomelia c. Arthrogryposis Multiplex d. Congenital Contractural Arachnodactyly f. Syndactylism
2	Central Nervous System	a. Weaver Syndrome b. Spinal Dysmyelination c. Spinal Muscular Atrophy	a. Ideopathic Epilepsy b. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis c. Hydrocephalus d. Spastic Paresis
3	Blood	a. BLAD b. Hereditary Zinc Deficiency c. Citrullinemia	Nil
4	Skin	a. Epitheliogenesis Imperfecta b. X-Linked Anhydrotic Ectodermal Dysplasia	a. Hypotrichosis
5	Muscle Function Disorder	Nil	a. Congenital Pseudomyotonia b. Crooked Tail Syndrome
6.	Ophthalmic	a. Anaphthalmos and Microphthalmos b. Congenital Cataract c. Optic Nerve Colobomas	d. Anaphthalmos and Microphthalmos e. Congenital Cataract f. Optic Nerve Colobomas



### 3.1.2 Kết quả nghiên cứu cụ thể ngăn ngừa bệnh di truyền BLAD trên bò

- *Cơ sở khoa học phát sinh bệnh di truyền BLAD trên bò*

BLAD (Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency) là một bệnh di truyền tác động đặc hiệu lên giống bò Holstein (Shuster và ctv, 1992). BLAD được xác định đầu tiên ở bò Holstein – Friesian vào những năm đầu của thập niên 80. Vào năm 1983, một trường hợp nghi ngờ về sự rối loạn chức năng bạch cầu còn gọi là granulocytopathy của con bò cái tơ Holstein được công bố (Hagemoser và ctv, 1983). Đến năm 1987, nhiều trường hợp bệnh liên quan đến rối loạn chức năng bạch cầu cùng với các triệu chứng lâm sàng như hoại tử, viêm phổi, sự gia tăng bạch cầu đáng kể ở những con bê Holstein được công bố từ Nhật (Takahashi và ctv, 1987). Đến năm 1990, người ta đã khám phá ra sự thiếu hụt  $\beta_2$  integrin do bạch cầu tạo ra từ một con bê bị bệnh granulocytopathy và khi đó bệnh này được đặt tên là Bovine Leucocyte adhesion deficiency (BLAD) tương tự như bệnh LAD trên người (Kehrli, 1990).

Bệnh do kiểu gen đồng hợp lặn (autosomal recessive disease) nằm trên nhiễm sắc thể thường gây ra. BLAD làm giảm khả năng miễn dịch của gia súc do sự giảm đáng kể hoặc thiếu hoàn toàn những phức hợp protein  $\beta_2$ -intergrin trên bề mặt bạch cầu. Những protein này có cấu trúc là glyco-protein, có vai trò giúp bạch cầu gắn kết vào thành mạch, di chuyển đến vị trí viêm tấn công tác nhân gây bệnh thông qua phản ứng bám dính giữa tế bào với tế bào hay giữa tế bào với thể nền (tác nhân gây bệnh). Đối với các cá thể mang gene BLAD, các tế bào bạch cầu vẫn có khả năng nhận biết nhưng không có khả năng kết dính với tế bào bị xâm nhiễm, từ đó bạch cầu không có khả năng di chuyển vào bên trong tế bào để tiêu diệt tác nhân gây bệnh. Phức hợp  $\beta_2$ -intergrin còn được gọi là phức hợp protein CD11/CD18, bao gồm hai cấu trúc phụ là cấu trúc  $\beta$  (CD18) và cấu trúc  $\alpha$  (gồm có CD11a, CD11b, CD11c) trong đó cấu trúc CD11c rất cần thiết để giúp cho bạch cầu có thể bám dính và xâm nhập vào bên trong các thể viêm. Việc biểu hiện của integrin cần phải có mối liên hệ nội bào của cả tiểu đơn vị CD11 và CD18, vì vậy việc khiếm khuyết CD18 đã ngăn cản mọi hoạt động

chức năng của integrin (Kishimoto và ctv, 1987). Tình trạng giảm/thiếu khả năng kết dính này của bạch cầu (LAD-Leukocyte Adhesion Deficiency) cũng xảy ra trên người. Nền tảng phân tử của BLAD là một đột biến điểm thay đổi Adenine thành Guanine ở vị trí nucleotide thứ 383 trong gen CD18 mã hóa protein  $\beta_2$ -intergrin, dẫn đến sự thay thế Aspartic acid thành Glycine ở vị trí amino acid thứ 128 (D128G) trong glycoprotein. Những cá thể mang đột biến này sẽ sản sinh CD18 khiếm khuyết. Từ đây, bạch cầu sẽ không hoạt động bình thường nếu không có sự kết hợp của những tiểu phần CD11 và CD18.

Về mặt huyết học, những gia súc này có số lượng bạch cầu trung tính (neutrophil > 100.000) trong máu nhiều hơn bình thường và thay đổi trong công thức bạch cầu. Ngoài ra hàm lượng albumin thấp, globulin cao và các chất creatinin, urea nitrogen và glucose thấp.

Bò mang kiểu gen này có những biểu hiện thường xuyên và tái diễn của bệnh lý như: cúm (pneumonia), viêm nướu răng (ulcerative gingivitis) và các bệnh liên quan đến răng miệng (loss of teeth, periodontitis), tiêu chảy (diarrhea), viêm ruột non (enteritis), các vết thương chậm lành (delayed wounded healing), thường xuyên bị nhiễm bệnh do vi khuẩn, bị nhiễm trùng da, viêm dạ dày, viêm đường hô hấp và thể trạng kém. Bê thường chết trong vòng từ 2- 4 tháng tuổi, nếu sống sót sau 2 năm tuổi, khả năng tăng trưởng không cao (stunted growth). Bên cạnh đó, thể mang gen bệnh còn cho chất lượng sữa thấp hơn nhiều so với những cá thể bình thường. Tần suất alen đột biến của bệnh này thì thấp ở giống bò Holstein và mức biểu hiện lâm sàng cũng thấp cho nên người ta giả thiết rằng có thể hầu hết các con bê chết trước khi được chẩn đoán bệnh, có thể chưa tới một năm tuổi. Một số con bò có thể tồn tại hơn hai năm tuổi tuy nhiên năng suất thịt và sữa thấp.

- ***Cơ chế sinh học phân tử của bệnh BLAD***

Cơ chế sinh học phân tử của BLAD là hiện tượng đột biến điểm tại vị trí 383 của gen CD18. Gen CD18, mã hóa protein  $\beta_2$ -intergrin, nằm trên nhiễm sắc thể số 21 (Suomalainen và ctv 1985, 1986) Một đột biến điểm thay thế

Adenin thành Guanine trong phân đoạn cDNA 383bp (GenBank, ACC Y12672) và trong phân đoạn cDNA 488bp (GenBank, ACC M81233). Đột biến này làm thay thế aspartic thành glycine tại vị trí amino acid 128 của protein D128G (hình 1). Chính đột biến này làm mất đi vị trí cắt TaqI của enzym giới hạn và tạo ra vị trí cắt khác là HaeIII. Với PCR-RFLP khuếch đại đoạn gen có chứa vị trí 383 của gen CD18 sẽ cho phép phân biệt giữa những cá thể bị bệnh, mang gen bệnh và những cá thể bình thường (Shuster, 1992).

Sự tổng hợp protein từ gen CD18 bình thường

DNA Strand 5'...ggc tac ccc atc **gac** ctg tac tac ctg ... 3'  
 Amino Acids ...gly tyr pro lle **asp** leu tyr try leu ...

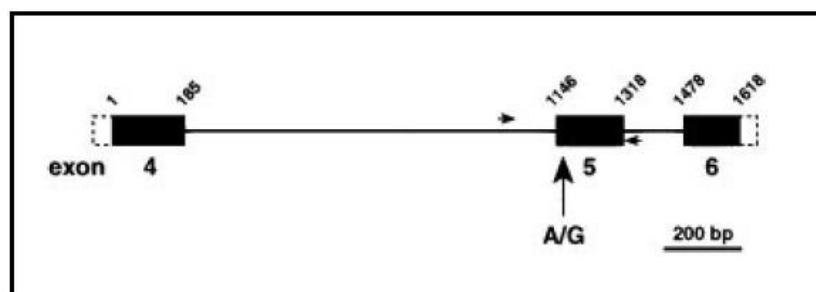
Sự tổng hợp protein từ gen CD18 bị thay đổi - BLAD

DNA Strand 5'...ggc tac ccc atc **ggc** ctg tac tac ctg ... 3'  
 Amino Acids ...gly tyr pro lle **gly** leu tyr try leu ...

Khi nucleotide adenine bị thay thế bởi guanine trong mạch DNA, amino acid aspartic bị thay thế bởi amino acid glycine --> kết quả là bỏ bị BLAD

**Hình 2. Cơ chế đột biến điểm tại vị trí amino acid 128 dẫn đến tình trạng BLAD**

Kriegesmann và ctv đã phân lập một phần đoạn cấu trúc của gen CD18 có chiều dài 1618bp (Gene bank accession number: Y12672) và clone vào trong plasmid PGEM 4Z và sau đó đã giải trình tự để phục vụ cho công tác xét nghiệm bệnh BLAD.



**Hình 3. Phân đoạn 1618 bp của gen CD 18. Đoạn intron được ký hiệu là đường thẳng, đoạn exon được ký hiệu dạng hộp, vị trí primers bắt cặp ký hiệu mũi tên nhỏ và vị trí đột biến gen A/G trên gen CD18.**

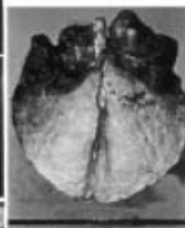
**B. taurus CD18 gene**

ACTGAACTTCACAGGGCAAGGGGAGCCCGACTCCATTTCGCTGTGACACACGAGCGGAGCTGCTGTCAAAG  
GGCTGCCAGCTGATGACATCATGGAACCCAAGAGCCTCGCTGAGACCCGGGACAGCCAGGCGGGCAGTC  
GGAAGCAGCTGTCCACAGGAAGTGACGCTCTACCTGAGACCAGGTAGGCTTGGCTGGCTAGGGGTGGG  
CCGGCCCTAATGGCGCTGTATCCATGTGCCCTGCCCCAGGAGGATGTCCCAACGCCCCATCTGCAGC  
TGGTGCCTAGTCTCGCTTTTAGCAC TGAGTTCTGCGTCC TAAAAAAAAGGGAGAATAAACCATCTGGAAA  
ACACTCCTTATCCCTCTCTCAGAAGATGAGGTATTTTTTGGCTGAGTGAAGGCTGTGATAAGGCCGTAA  
ACTAGAAACACAAGTAAACCTTTGAATCAATGTTGCCACCTGACTTAACCACAGACCGAGGTATAGGAC  
ACAGCTCTCTGTTAGCACTCCAAGAAACATCCTTCAGGAAGGTGGCTTGGTGGAACAGCAGGGGGTTATG  
GTGGATGGCCATGGGCAGGGCTGGGGTAGCCACATGGGGGAGCTGATGCTGGAAGGTGGCTGGCAGAGG|  
GGACTTGATGGTCATGGCTTTGTCGAGCACCAGGCATCTACCTGAGAGCTGGGGACACAGGCTATTTGTA  
TTGACAAGGAAAGAAGTCTTACAAGTGCAGGTGGTGATTAAAGATGACGAGGAGCAGAACTAGGGCAGC  
TGGGATTGAGGAAGTGGGGGGGGGTGCCAGGATGGCCAGGGAGCCCTTTTGGGGCCCTGGCAGTTTGC  
TTAGCAGCTGGTGGTAGAGAAGGCCTTACCAGAGAGACCAGAGAGATAGTAGAATGATTAACAGTGTGAT  
AACATGACACTCTATATCTCTGTATCCAGCACATATGTATCCAGATGTTTCTATGTCAGAACGTGTGCTT  
GCC TGAATGGAATCTGAATAGGCATCC TGATCATATCC ACCAGCATAAGAGAATGGGGAGAGTCTGA  
GGTTCTGAGGCCTGACAAGATGCCATAAGTGCCCATGAACCCCCCCCCACCCCCAGACCAGATAGTACACC  
CTGACTATCTCCAAAATCCTGGCAGGTCAGGCAGTTGCGTTCAACGTGACCTTCCGGAGGGCCAAGGGCT  
ACCCCATCGACCTGTACTACCTGATGGACCTCTCTACTCCATGGTGGATGACCTCGTCAACGTCAAGAA  
GCTGGGGGGTGACCTGCTCCGGGCCCTCAATGGCATCACCGAGTCGGGCCGCTTGGTGAGGCAGCTACT  
CCATCTTCCCCTGAAACCCCAAGCCCCGGTCCCAGGCACCTCTGCACCTCTGCACCCCAAGGGCAGGGCG  
CCAGGCCCTCCCAAGTGCAGGGCCCTTCCATCCCTCTCTGGTAAGAGGCTCACGGCCCTCACGTGTC  
CCCAGGTTTCGGGTCCCTTCTGGACAAGACGGTGTCCCTTCTGTCACACGCACCCCGAGAAGCTGCGG  
AACCCCTGCCCAAC AAGGAGAAGGAGTGCCAGCCCCGTTCCGCTTCAGGCACGTGTTGAAGCTCACTG  
ACAACCTCAAACAGTTCGAGACAGAAGTCTG

**Hình 4. Trình tự gen CD18 (Kriegesmann và ctv, 1997)**

### 3.1.3 Các phương pháp xác định bệnh BLAD trên bò

- **Chẩn đoán lâm sàng**



Tăng tính mẫn cảm với mầm bệnh

Lỗ loét vùng miệng

Viêm phổi

Lỗ loét đường tiêu hoá

Tình trạng bệnh luôn tái diễn

Giảm sức đề kháng bệnh

Vết thương lâu lành

Thể trạng kém

Bê dễ chết non

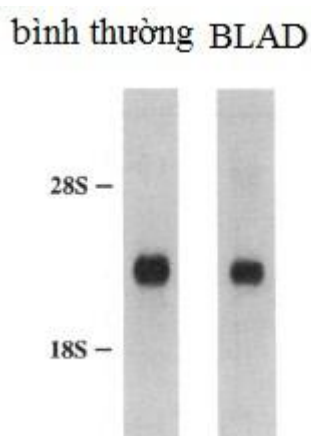
**Hình 5. Các biểu hiện lâm sàng của bò bị bệnh BLAD**

Bò bị bệnh BLAD thường có dấu hiệu hoại tử liên tục và những viêm nhiễm không đau xảy ra ở những mô mềm như màng nhày và thành ruột. Những đặc điểm thường nhận thấy ở những con bò bị bệnh này là sốt, biếng ăn, viêm phổi mãn tính, tiêu chảy mãn tính hay tái đi tái lại nhiều lần, có những

loét lở nghiêm trọng ở màng nhày miệng, bao tử, viêm nướu răng, còi cọc chậm lớn. Một đặc điểm nữa là sự gia tăng bạch cầu liên tục. Qua phân tích sinh hóa trên mẫu huyết thanh ta có thể nhận thấy sự giảm albumin máu, sự gia tăng globulins, sự giảm glucose huyết và protein tổng số của huyết thanh thường đi kèm với việc gia tăng mức độ  $\gamma$ - globulin.

- **Chẩn đoán bằng các phương pháp sinh học phân tử**

- + Phương pháp Northern Blot



**Hình 6. Kết quả phân tích Northern Blot (Shuster và ctv)**

Phương pháp này dựa trên sự phân tích RNA tổng số của tế bào bạch cầu. Các tế bào bạch cầu được phân lập bằng cách ly tâm và sự phân giải các tế bào hồng cầu trong môi trường áp suất thẩm thấu thấp (hypotonic lysis) dùng guanidinium isothiocyanate. Sau đó các RNA tổng số (10 $\mu$ g) được điện di trong agarose 1% có chứa formaldehyde và được chuyển lên màng nylon, được lai với các cDNA CD18 có đánh dấu [ $\alpha$ -  $^{32}$ P]ATP. Dung dịch có chứa 50% formamide, 5X dung dịch Denhardt's, 5X SSPE, 0,5% SDS và quá trình lai được thực hiện ở 42 $^{\circ}$ C qua đêm (1X SSPE bao gồm các thành phần 150mM NaCl, 10mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1mM EDTA, pH7,4). Sau đó màng được rửa hai lần trong dung dịch chứa 6X SSPE, 0,5% SDS ở nhiệt độ 25 $^{\circ}$ C và hai lần trong dung dịch 1X SSPE, 0,5% SDS ở nhiệt độ 37 $^{\circ}$ C.

#### + Phương pháp PCR-RFLP

So với các phương pháp đề cập trên, phương pháp này tỏ ra hữu hiệu trong việc xác định được những cá thể dị hợp tử, cá thể đồng hợp tử trội và đồng hợp tử lặn. Phương này dựa trên sự thiết kế primer gần vị trí 383bp, nơi mà sự đột biến điểm xảy ra thay thế Guanin thành Adenin, sau đó primer này sẽ khuếch đại một đoạn sản phẩm xung quanh vùng này. Sản phẩm PCR tạo ra sẽ được cắt bằng enzym TaqI hay Hae III. Dựa trên kết quả phân cách bằng enzym giới hạn mà ta có thể đánh kiểu gen dị hợp tử (mang alen bệnh), kiểu gen đồng hợp trội (bình thường) và kiểu gen đồng hợp tử lặn (bệnh) đối với bệnh BLAD.

### **3.1.4 Kết quả nghiên cứu của phòng Công nghệ sinh học- Viện Khoa học kỹ thuật Nông nghiệp miền Nam**

Mục tiêu nghiên cứu là ứng dụng kỹ thuật PCR-RFLP để xác định tần suất xuất hiện gen BLAD trong đàn bò sữa tại TP.HCM, để có biện pháp quản lý phù hợp.

Kết quả nghiên cứu: Quy trình ly trích DNA từ máu theo Laura-Lee Boodram (2004), quy trình ly trích DNA từ sữa theo F. d'Angelo và ctv có cải biên theo điều kiện phòng thí nghiệm và quy trình ly trích DNA từ tinh theo Luciana A. Ribeiro có cải biên theo điều kiện phòng thí nghiệm, thích hợp cho việc ly trích DNA để thực hiện kỹ thuật PCR-RFLP đánh giá kiểu gen BLAD. Việc ứng dụng thành công quy trình ly trích DNA, quy trình PCR-RFLP để phân tích xác định kiểu gen BLAD trong các mẫu thu thập được đã tái xác nhận quy trình PCR- RFLP của Kriesgman thích hợp cho đánh giá kiểu gen BLAD trên bò trong điều kiện ở Việt Nam. Từ kết quả phân tích kiểu gen BLAD trên 970 mẫu máu, sữa và tinh đông lạnh đã thu thập được cho thấy:

- ✓ Tỷ lệ bò mang gen BLAD là 0,21% và tần suất xuất hiện gen BLAD là 0,0010 trên số mẫu điều tra.
- ✓ Tỷ lệ bò mang gen BLAD và tần suất xuất hiện gen BLAD chỉ có trên đàn bò lai HF có tỷ lệ máu HF cao  $\geq 87,5\%$  và trên đàn bê.

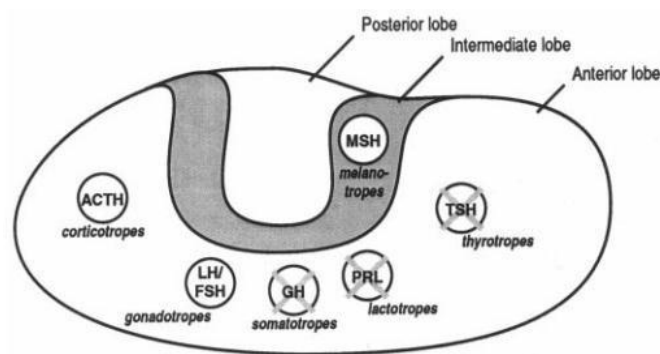
- ✓ Chưa thấy sự xuất hiện của gen BLAD trong tinh đông lạnh của những bò đực giống khảo sát.

### 3.2. Ứng dụng di truyền phân tử trong chọn giống gia súc để nâng cao khả năng sản xuất. Kết quả cụ thể, hiệu quả kinh tế, khả năng ứng dụng vào thực tiễn

#### 3.2.1 Cơ sở khoa học sử dụng kiểu gen PIT-1 trong chọn giống heo

- **Giới thiệu PIT-1**

PIT-1, hay Growth hormone factor 1 (GHF1), biểu hiện chuyên biệt ở thùy trước tuyến yên, chịu trách nhiệm cho sự phát triển và tiết hormone của ba trong số năm loại tế bào nội tiết (Bodner và cộng sự 1988; Ingraham và cộng sự 1988; Li và cộng sự 1990; Lin và cộng sự 1992 lược khảo từ Jacobson và cộng sự, 1997).



**Hình 7. Sơ đồ tuyến yên trưởng thành với các loại tế bào sản xuất hormone chính tương ứng ở mỗi thùy.**

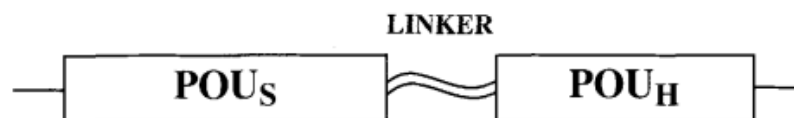
(*Posterior lobe: Thùy sau; Intermediate lobe: Thùy giữa; Anterior lobe: Thùy trước*)

*Dấu chéo (X) trên somatotropes, lactotropes, và thyrotropes cho biết những tế bào này không phát triển ở những cá thể đột biến PIT-1*

PIT-1 thuộc nhóm các protein chứa POU domain, một nhóm protein điều hòa phiên mã có vai trò quan trọng trong sự tăng sinh và biệt hóa tế bào (Mangalam và cộng sự, 1989 lược khảo từ Zhao và cộng sự, 2002). POU domain (các chữ đầu của Pit, Oct, và UNC) là một domain gắn DNA tương

đồng giữa ba nhân tố phiên mã ở động vật có vú, PIT-1, OCT-1, OCT-2, và UNC-86 của giun tròn *Caenorhabditis elegans* (Herr và cộng sự, 1988 lược khảo từ Jacobson và cộng sự, 1997). Đến nay, nhiều thành viên khác của họ POU đã được xác định ở sinh vật đa bào, từ ruồi giấm đến con người. Người ta xếp 15 POU domain genes thành 6 nhóm khác nhau dựa trên sự tương đồng của vùng POU domain, và của cả đoạn nối không bảo tồn. Trong hầu hết trường hợp, chúng có vai trò quan trọng trong sự biệt hóa tế bào.

POU domain gồm hai vùng có tính bảo tồn cao POUS (POU-specific) domain và homeodomain (POUH), được nối bằng một đoạn hay biến đổi (variable linker). Cả hai subdomain đều chứa các helix-turn-helix motif. Đoạn POUS và POUH là hai domain độc lập về cấu trúc, nhưng luôn được tìm thấy cùng nhau và đồng tiến hóa. Cả hai domain POUS và POUH này đều cần thiết cho việc gắn lên DNA.



*Hình 8. Giản đồ POU domain*

Mặc dù những nhân tố POU domain khác nhau có những POU domain tương đồng cao, nhưng những gene mã hóa cho những nhân tố này lại được phân bố trên nhiều nhiễm sắc thể khác nhau. *In vivo*, nhiều protein POU có chức năng điều hòa then chốt quá trình phát triển, có liên kết với hệ thống thần kinh.

- **Chức năng sinh học của PIT-1**

Các nghiên cứu phát sinh cá thể (ontogenic analyses) cho thấy vùng tuyến yên ban đầu có biểu hiện gene PIT-1 tại ngày thứ 14,5 của phôi thai ở chuột là vùng sau đó xuất hiện các loại tế bào sinh hormone như somatotropes, lactotropes và thyrotropes. Trong suốt quá trình phát triển và khi đã trưởng thành, gene PIT-1 tiếp tục biểu hiện, đóng vai trò quan trọng trong sự biệt hóa và tăng sinh của ba loại tế bào này. Ở đây, PIT-1 có vai trò điều hòa phiên mã các gene GH, PRL, và TSH $\beta$  (Andersen và Rosenfeld, 2001). Ngoài ra, PIT-1



còn điều hòa sự phiên mã của gene GHRH-R, và chính gene PIT-1 (Lin và cộng sự, 1992 và Rhodes và cộng sự, 1993 lược khảo từ Zhao và cộng sự, 2002).

- **Ảnh hưởng sinh lý của PIT-1**

Vai trò của PIT-1 trong sự phát triển tế bào và sự tiết hormone đã được chứng minh từ thí nghiệm gây đột biến gene PIT-1 ở chuột và người. Chuột Snell nhỏ bé do đột biến lặn nhiễm sắc thể thường trên gene PIT-1, chuột Jackson không biểu hiện gene PIT-1 do gene này bị biến đổi hoàn toàn cấu trúc (Li và cộng sự, 1990 lược khảo từ Zhao và cộng sự, 2002) mang chứng thiếu hụt hormone tuyến yên kết hợp CPHD. Đột biến ngẫu nhiên gene PIT-1 ở người cũng gây CPHD (Cohen và cộng sự, 1996 lược khảo từ Zhao và cộng sự, 2002). Đột biến ngăn cản sự phát triển và tăng sinh của các tế bào somatotrope, lactotrope, và thyrotrope ở tuyến yên, dẫn đến sự thiếu hụt hoặc vắng mặt các hormone tuyến yên (GH, PRL và TSH- $\beta$  từ đó làm thay đổi sự phát triển và sinh trưởng (Bartke, 1964 lược khảo từ Zhao và cộng sự, 2002).

Nhiều nghiên cứu cho thấy gene PIT-1 có liên quan với tốc độ sinh trưởng, đặc tính thân thịt, và sản lượng sữa của vật nuôi. Gene PIT-1 liên quan đến khối lượng sơ sinh (Yu và cộng sự, 1996 lược khảo từ Zhao và cộng sự, 2002), khối lượng khi cai sữa, tăng trọng trung bình hằng ngày và độ dày mỡ lưng (Yu và cộng sự, 1995 lược khảo từ Zhao và cộng sự, 2002), tỷ lệ nạc/mỡ (Stancekova và cộng sự, 1999 lược khảo từ Zhao và cộng sự, 2002) ở heo.

- **Gen PIT-1 ở heo**

Ở heo, gene PIT-1 nằm trên NST 13, gồm 6 exon và 5 intron (Archibald và cs, 1995), là DNA mạch thẳng gồm 16116 bp (từ vị trí nucleotide 179.453.213 đến 179.469.328). Vùng DNA mã hóa protein PIT-1 heo đã được giải trình tự và công bố trên Genbank (NCBI, gene ID 397325). Gene PIT-1 heo có mức tương đồng cao với gene PIT-1 của những loài khác (người, chuột, bò). Có nhiều dạng cắt nối PIT-1 ở heo:  $\Delta 3\text{Pit}1$  (mất toàn bộ exon 3) chỉ có ở heo,  $\Delta 4\text{Pit}1$  (mất toàn bộ exon 4) và  $\text{Pit}1\beta$  (chèn thêm 26 amino acids vào trước exon 2). PIT-1 heo có thể gắn lên vùng promoter GH và PRL của chuột, cho thấy sự bảo tồn chức năng

của PIT-1 giữa các loài, nhưng  $\Delta 3PIT1$  thì không thể, thậm chí tại nồng độ protein rất cao. Khi trộn PIT-1 và  $\Delta 3PIT1$ ,  $\Delta 3PIT1$  không ảnh hưởng đến khả năng gắn của PIT-1 lên DNA mục tiêu (Yu và cs, 2001).

### **3.2.2 Kết quả nghiên cứu của Phòng Công nghệ sinh học, Viện Khoa học kỹ thuật Nông nghiệp miền Nam liên quan đến gen PIT-1**

Mục tiêu của nghiên cứu này là (1) Xác định được tần suất gen PIT-1 trên đàn heo giống nuôi tại các trại heo lớn (2) Xác định sự liên quan giữa kiểu hình (tính trạng sinh trưởng và tính trạng chất lượng thịt) với kiểu gen PIT-1 (3) Xác định công thức lai cụ thể cho đàn heo giống trong các trại tham gia khảo sát để tạo ra đàn heo thương phẩm mang gen PIT-1 có lợi.

Để đạt được mục tiêu trên, đề tài đã thực hiện ba nội dung nghiên cứu gồm (1) Xây dựng quy trình xác định kiểu gen PIT-1, dựa trên tính đa hình tại vị trí nucleotide 179466112 trong vùng intron 3 và nucleotide 179467897 trong vùng intron 4, bằng PCR-FRLP với 2 enzyme cắt là MspI và RsaI. Từ đó, xác định tần suất allele và kiểu gen PIT1/MspI và PIT1/RsaI trên 211 mẫu lông heo và tinh dịch. (2) Tìm sự liên quan giữa các kiểu gen PIT-1 với các tính trạng tăng trọng, chất lượng thịt heo (Tỷ lệ mỡ giắt, dày mỡ lưng, dày thịt lưng) trên 120 heo thí nghiệm, nhằm xác định kiểu gen PIT-1 ảnh hưởng tốt hơn lên các tính trạng này, và (3) Đề xuất các công thức ghép đôi giao phối để tăng tần suất các kiểu gen PIT-1 có lợi trên đàn heo thương phẩm, từ đó tăng năng suất và chất lượng thịt heo.

Đề tài đã đạt những kết quả sau:

- Xây dựng quy trình PCR-RFLP để xác định kiểu gen PIT-1 (tại vùng intron 3 bằng enzyme MspI và vùng intron 4 bằng enzyme RsaI) từ mẫu lông heo hay mẫu tinh dịch.
- Xác định tần suất kiểu gen PIT1/MspI là 0,04 (CC) – 0,18 (CD) và 0,78 (DD), tần suất kiểu gen PIT1/RsaI là 0,05 (AA) – 0,85 (AB) trên 211 mẫu khảo sát. Trong đàn heo khảo sát, các kiểu gen PIT1/MspI và PIT1/RsaI

hiện không ở trạng thái cân bằng theo Hardy-Weiberg.

- Trong số 120 heo đã xác định kiểu gen PIT1/MspI, những heo với kiểu gen có allele C đã đạt mức tăng trọng cao hơn, nhưng chất lượng thịt lại hơi thấp hơn, chủ yếu trên tỷ lệ mỡ giắt và chưa thấy ảnh hưởng trên dày mỡ lưng và dày thịt lưng.
- Đã đề xuất 3 công thức ghép đôi giao phối để tạo ra đàn heo thương phẩm có kiểu gen PIT1/MspI ảnh hưởng tốt lên tăng trọng, chất lượng thịt hay cả hai chỉ tiêu này.

### **3.2.3 Kết luận**

Việc xác định chính xác tính đa hình ở các vị trí nucleotide (kiểu gen – genotype) làm cơ sở khoa học để tìm sự liên quan giữa kiểu gen với tính trạng quan tâm (năng suất, chất lượng thịt, sinh sản...). Từ đó giúp quyết định kiểu gen nào có lợi cho công tác chọn giống heo.

Từ kiểu gen có lợi cho công tác chọn giống có thể tiến hành quyết định chọn giống sớm hơn, giúp:

- Giảm quần thể đưa vào đánh giá, chọn lọc.
- Giảm chi phí chọn giống.
- Tăng độ chính xác của công tác chọn giống.
- Tăng cường hiệu quả chọn giống.

Viện ứng dụng DTPT vào công tác chọn giống để cải thiện, nâng cao năng suất gia súc là hiệu quả và cần thiết.

## **3.3. Ứng dụng công nghệ cao trong chăn nuôi bò sữa và kết quả đạt được tại trại bò sữa công nghệ cao Israel**

### **3.3.1 Công nghệ mới được chuyên giao và ứng dụng**

- **Phân khu thức ăn:** hoạt động từ ngày **20/12/2012**

- + Ngày 20/12/2012: làm thức ăn ủ chua với nguyên liệu là thân cây bắp.
- + Ngày 20/12/2012: Bắt đầu sử dụng khẩu phần thức ăn hỗn hợp hoàn

chính (TMR) với các nguyên liệu sẵn có tại trại (chưa sử dụng khẩu phần do chuyên gia đề nghị).

+ Ngày 10/01/2013: Thức ăn TMR với khẩu phần do chuyên gia đề nghị và thức ăn mới là bắp ủ chua (tăng dần từ 16,2 - 41,3% TMR) + tỉ lệ sử dụng các loại vitamin rất cao (0,9% TMR) mục tiêu để cải thiện thể trạng và khả năng sinh sản của đàn bò nèn.

### **Phần mềm Feeding Management**

Quản lý dữ liệu số lượng từng loại nguyên liệu sử dụng trên từng nhóm bò hàng ngày.

### **Phần mềm Ration All**

Chọn lựa nguyên liệu và tính toán khẩu phần thức ăn cho từng nhóm bò

- **Phân khu sữa:** hoạt động từ ngày **15/01/2013**

- + Trước ngày 15/01/2013: vắt sữa bằng máy đơn

- + Từ ngày 15/01- 04/8/2013: vắt sữa bằng hệ thống Afi-milk, 02 lần/ngày.

- + Từ ngày 05/8/2013 đến nay: vắt sữa bằng hệ thống Afi-milk, 03 lần/ngày.

Hệ thống Afi-farm

→ Quản lý chi tiết thông tin từng cá thể bò,

→ giúp phát hiện bò lên giống

→ Cài đặt tự động hóa các quy trình thú y, kiểm tra sức khỏe từng cá thể

- **Quy trình làm mát cho bò**

Từ ngày **07/02 – 30/4/2013**, làm mát tại khu vắt sữa 04 lần/ ngày đêm;

Từ ngày **01/5 – 31/12/2013**: làm mát tại khu vắt sữa 5 - 6 lần/ ngày đêm và vận hành hệ thống quạt thông gió tại khu chuồng. Mỗi lần làm mát trong 45 phút (1 phút phun nước + 4 phút quạt mát/ chu kỳ) theo quy trình do chuyên gia đề nghị, phù hợp với tình hình chăn nuôi thực tế tại trại để đạt được hiệu quả cao nhất.

Từ ngày **01/10/2013 đến nay**: vận hành thêm hệ thống quạt-phun sương tại vị trí bò đứng ăn (05 lần/ ngày đêm); 60 – 90 phút/lần.

- **Công tác huấn luyện, đào tạo**

Tiếp tục công tác huấn luyện, đào tạo, chuyển giao kỹ thuật theo chương trình dự án. Trong 3 năm, đã có 15 lượt chuyên gia Israel đến tổ chức huấn luyện các chuyên đề về kỹ thuật chăm sóc nuôi dưỡng bò hậu bị; về dinh dưỡng, thú y, giống và các giải pháp cải thiện nguồn thức ăn thô xanh cho bò sữa. Các lớp huấn luyện về thú y và gieo tinh đặc biệt chú trọng phần kỹ năng thực hành, đã góp phần đào tạo nâng cao trình độ cho đội ngũ cán bộ kỹ thuật có trình độ chuyên môn và tay nghề cao góp phần cho việc đạt các mục tiêu của dự án.

Ngoài các cán bộ kỹ thuật đang làm việc cho dự án, đối tượng tham gia các lớp huấn luyện, chuyển giao kỹ thuật thường xuyên được mở rộng cho các cán bộ kỹ thuật Khuyến Nông, Thú y đang công tác ở các đơn vị, các Công ty có liên quan lĩnh vực bò sữa, và một số hộ chăn nuôi bò sữa với quy mô lớn được tiếp cận với các thông tin, kỹ thuật tiên tiến nhằm góp phần nâng cao hiệu quả chuyển giao công nghệ chăn nuôi bò sữa một cách hiệu quả hơn.

Ngoài ra, trại trình diễn và thực nghiệm chăn nuôi bò sữa công nghệ cao Israel cũng là nơi giao lưu, chia sẻ kinh nghiệm, học tập của nông dân, các nhà đầu tư quan tâm đến lĩnh vực chăn nuôi bò sữa, nơi nghiên cứu của các nhà khoa học, đặc biệt là các giảng viên Trường Đại học Nông lâm thành phố và là môi trường thực hành tốt cho các sinh viên yêu thích ngành nghề này. Kết quả từ năm 2013 - 2015 đã có 50 đoàn khách tham quan với khoảng 1.200 lượt người và 15 lượt sinh viên của các trường Trung cấp, Đại học chuyên ngành chăn nuôi, thú y trên địa bàn thành phố tham gia thực hiện các khóa luận tốt nghiệp.

Trung tâm cũng đã thành lập Tổ tiếp nhận và chuyển giao công nghệ được chuyên gia huấn luyện trực tiếp hàng tuần để từng bước nắm vững công nghệ. Song song đó, trại bò sữa Israel đã từng bước biên soạn các tài liệu theo chuyên đề và đang tiếp tục cập nhật, hoàn chỉnh thành tài liệu, cẩm nang và chuẩn bị cho hoạt động chuyển giao kỹ thuật trong thời gian tới.

### 3.3.2 Một số kết quả bước đầu đạt được trong giai đoạn 2013 – 2016

- **Cơ cấu đàn**

Đến cuối cuối năm 2016, tổng đàn bò sữa hiện nay là 230 con, tăng 10,43% so với đầu năm 2016, trong đó cái vắt sữa là 91 con, có 17 con đang khai thác sữa lứa 4 (chiếm 18,68 %), 27 con đang khai thác lứa thứ 3 (chiếm 29,67 %), 17 con đang khai thác sữa lứa 2 (chiếm 18,68%), 29 con khai thác sữa lứa 1, 41 con cạn sữa, còn lại là bò tơ chữa, hậu bị và bê tơ lờ. Tổng số bò mang thai dự kiến sinh sản đến tháng 11/2016 là 63 con, trong đó có 17 con là tơ chữa. Như vậy đến cuối tháng 11/2016 Trại đã đạt mục tiêu dự án với tổng đàn >200 con, trong đó có 60% cái sinh sản.

Tính đến 2016 trại đã có >200 con bê được sinh ra từ các dòng tinh bò sữa cao sản Israel do chuyên gia khuyến cáo sử dụng, trong đó có 2 cặp bê cái được sinh ra trong năm 2014 và 18 bê từ dòng tinh giới tính. Trọng lượng bê sơ sinh trung bình đạt trên 35 kg/con (cao hơn 16% so với trọng lượng bình quân bê sơ sinh tại các hộ chăn nuôi là 30 kg/con), tỉ lệ nuôi sống bê qua các năm 2013 - 2016 đạt trên 98% và đạt tốc độ tăng trưởng rất tốt. Dự kiến đến đầu năm 2017, nhóm bò hậu bị từ dòng tinh Israel sẽ bắt đầu vào giai đoạn khai thác sữa với kết quả năng suất sữa cao hơn đàn bò nền hiện nay.

- **Khả năng sản xuất sữa**

- ✓ **Sản lượng sữa khai thác**

Tổng sản lượng sữa khai thác tăng dần qua các năm: năm 2013 đạt **269 tấn**; năm 2014 đạt **538 tấn** (tăng 100% so với năm 2013), năm 2015 đạt **592 tấn** (tăng 11% so với năm 2014) và dự kiến đến cuối năm 2016 đạt (**722 tấn tăng 18%** so với năm 2015)

- ✓ **Năng suất sữa**

Năng suất sữa bình quân của đàn khai thác sữa ngày càng được cải thiện qua các năm: năm 2013 năng suất sữa bình quân đạt 15,6 kg/con/ngày (trung bình với 45 bò vắt sữa); năm 2014 năng suất sữa bình quân đạt 22,15

kg/con/ngày (trung bình với 66 bò vắt sữa), năm 2015 đạt 21,55 kg/con/ngày (trung bình 70 bò vắt sữa); **cao hơn gấp 1,39 lần** so với năng suất sữa bình quân đàn bò sữa thành phố 15,5 kg/con/ngày và đến 05/2016 đạt 21,80 kg/con/ngày (trung bình 95 bò vắt sữa).

Kể từ khi vận hành, áp dụng đồng bộ các biện pháp kỹ thuật do các chuyên gia Israel chuyển giao (từ tháng 01/2013 đến nay), năng suất sữa trung bình của đàn bò khai thác sữa tăng liên tục. Cụ thể:

+ Khi chưa áp dụng kỹ thuật công nghệ Israel (trước tháng 01/2013): Năng suất sữa bình quân đạt 8,5 kg sữa/con/ngày, nguyên nhân do đàn bò vận động nhiều trong khu chuồng nuôi lớn nhưng dinh dưỡng chưa đáp ứng được nhu cầu, thiếu hệ thống làm mát;

+ Qua 3 tháng nuôi dưỡng, áp dụng kỹ thuật của chuyên gia Israel (từ tháng 01/2013) với chế độ vắt sữa 2 ca, ghi nhận vào tháng 3/2013: Năng suất sữa bình quân tăng lên 14,9 kg/con/ngày; tháng 6/2013: đạt 15,3 kg/con/ngày;

+ Từ ngày 05/08/2013: Áp dụng vắt sữa 3 ca, năng suất sữa bình quân đạt 17,3 kg/con/ ngày, trong đó, nhóm có năng suất sữa trên 20kg/con/ngày chiếm 35% đàn cái vắt sữa (đàn cái vắt là 56 con).

+ Năm 2014, năng suất sữa bình quân đạt **22,15 kg/con/ngày, cao hơn gấp 1,42 lần** (so với năng suất sữa bình quân đàn bò sữa thành phố là 15,6 kg/con/ngày); **cao hơn 1,58 lần**(so với năng suất bình quân của cả nước là 14,1kg/ con/ngày).

+ Năm 2015 đạt 21,55 kg/con/ngày (trung bình 70 bò vắt sữa); **cao hơn gấp 1,43 lần** (so với năng suất sữa bình quân đàn bò sữa thành phố 15,5 kg/con/ngày).

+ Đến tháng 11/2016 đạt 22,80 kg/con/ngày (trung bình 91 bò vắt sữa).

Năng suất trung bình của đàn khai thác sữa tăng dần so với cùng kỳ qua các năm 2013 - 2016, cao nhất vào các thời điểm tháng 1 và 2 trong năm do ảnh hưởng thời tiết mát mẻ nên năng suất sữa có thể tăng 5 - 8% so với năng suất

sữa trung bình của đàn khai thác sữa trong cả năm. Cụ thể, vào thời điểm tháng 1 - 2/2015, năng suất sữa bình quân đạt **24,4 kg/con/ngày**, tăng cao hơn 7,7% so với cùng kỳ năm 2014 (22,32 kg/con/ngày), thời tiết nắng nóng năm 2015 đến trễ hơn (vào giữa tháng 3) và kéo dài đến cuối tháng 5 là nguyên nhân chủ yếu làm cho năng suất sữa bình quân của đàn khai thác sữa giảm mạnh trong hai tháng 4 và 5/2015. Bên cạnh đó, thời tiết nắng nóng cũng ảnh hưởng giảm độ ngon miệng do bị ảnh hưởng “*stress nhiệt*”. Đến tháng 11/2016 đạt 22,80 kg/con/ngày do hiện tại các bò khai thác sữa lứa 3 và 4 tăng, các bê sinh ra từ dòng tinh Israel được nuôi dưỡng tại Trại đang vào giai đoạn khai thác sữa, phù hợp với điều kiện khí hậu, chăm sóc dinh dưỡng tại Trại đã góp phần ổn định được năng suất sữa trung bình là 22.80 kg/con/ngày với 91 con khai thác sữa.

Một nguyên nhân khác có ảnh hưởng rất lớn đến hoạt động sản xuất của trại trong năm nay là nguồn thức ăn thô xanh (với diện tích 06 ha đồng cỏ) không đủ đáp ứng nhu cầu cho tổng đàn bò hiện nay, khẩu phần thức ăn của bò khai thác sữa thường xuyên bị hạn chế làm ảnh hưởng đến năng suất và chất lượng sữa khai thác.

Tính đến cuối năm 2016, trại có 48.35% số bò đang khai thác sữa ở lứa thứ 2

#### ✓ *Lũy kế kết quả năng suất sữa theo chu kỳ*

+ Năng suất trên 25 kg/con/ngày, đạt 18 con, chiếm 19,78% đàn khai thác sữa;

+ Năng suất trên 30 kg/con/ngày, đạt 15 con, chiếm 16,48% đàn khai thác sữa;

\* Bình quân đỉnh sữa lứa 1 đạt 28.04 kg. Con cao nhất lứa 1 có đỉnh sữa đạt 33,4 kg (ở ngày thứ 25 chu kỳ sữa), thời gian khai thác sữa ở đỉnh cao kéo dài khoảng 80-90 ngày;

\* Bình quân đỉnh sữa lứa 2 đạt 31.09 kg. Con cao nhất lứa 2 có đỉnh sữa đạt 38,8 kg (ở ngày thứ 31 chu kỳ sữa), thời gian khai thác sữa ở đỉnh cao kéo dài khoảng 60-80 ngày;



- Sản lượng sữa bình quân lứa 1: năm 2013 đạt 5.317 kg (tương đương 17,43 kg/con/ngày); năm 2014 đạt 5.518 kg (tương đương 18,09 kg/con/ngày) và năm 2015 đạt 6.296 kg/con/chu kỳ 305 ngày, tương đương 20,64 kg/con/ngày (cao hơn năm 2013 là 18,4% và năm 2014 là 14,1%), năm 2016 đạt 6357 kg/con/chu kỳ 305 ngày, tương đương 20,84 kg/con/ngày (cao hơn năm 2013 là 19,5%, năm 2014 là 15,2% và năm 2015 là 0,97%). Đỉnh sữa bình quân của bò lứa 1 cũng được cải thiện qua các năm: 18,5 kg (năm 2013); 23,37 kg (năm 2014); 25,2 kg (năm 2015) và 28,04 kg (năm 2016).

- Sản lượng sữa bình quân lứa 2: năm 2014 đạt 6.305 kg (tương đương 20,67 kg/con/ngày), năm 2015 đạt 6.755 kg/con/chu kỳ 305 ngày, tương đương 22,15 kg/con/ngày (tăng 450 kg/chu kỳ so với năm 2014) và cao hơn lứa 1 là 459 kg/chu kỳ. Lượng sữa bình quân đạt 33,6 kg (cao hơn năm 2014 là 30,3 kg) và năm 2016 đạt 7.084 kg/con/chu kỳ 305 ngày, tương đương 23,23 kg/con/ngày (tăng 779 kg/chu kỳ so với năm 2014, tăng 329 kg/chu kỳ so với năm 2015) và cao hơn lứa 1 là 727 kg/chu kỳ. Đỉnh sữa bình quân đạt 31,09 kg. Thời gian khai thác sữa ở đỉnh cao kéo dài > 60 ngày, lâu hơn so với các hộ dân chỉ đạt khoảng 30 ngày. Hiện nay, một số cá thể đang sản xuất lứa 3 với năng suất dự kiến khi kết thúc chu kỳ khai thác là 7.600 – 7.800 kg/con/chu kỳ 305 ngày với trung bình đỉnh sữa đạt trên 35 kg. Hiện nay, một số cá thể đang sản xuất lứa 3 với năng suất dự kiến khi kết thúc chu kỳ khai thác là 7.600 - 7.800 kg/con/chu kỳ 305 ngày với trung bình đỉnh sữa đạt trên 35 kg.

### ✓ *Chất lượng sữa*

Năm 2016 các chỉ tiêu thu mua của Vinamilk thay đổi (chủ yếu do tăng chất lượng sữa) làm ảnh hưởng đến giá thành của sữa nguyên liệu đầu ra ở giai đoạn đầu trong năm 2016 (giá sữa từ tháng 05/2016 đến nay đều đạt giá thu mua cao nhất là 14.000 VNĐ). Để cải thiện vấn đề này cần tiếp tục cải thiện chất lượng khẩu phần thức ăn, đặc biệt là nguồn thức ăn thô xanh chất lượng cho nhóm bò khai thác sữa. Chất lượng sữa (vật chất khô và hàm lượng béo trong) trung bình đạt 8,37 - 8,56%; béo > 3,5 %. Riêng chỉ tiêu béo trong sữa luôn đạt

cao hơn tiêu chuẩn thu mua của Công ty Vinamilk; trung bình số lượng tế bào soma trong sữa thấp hơn 400.000 tế bào/ml.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Molecular tools and analytical approaches for the characterization of farm animal genetic diversity*, J. A. Lenstra, L. F. Groeneveld, H. Eding, J. Kantanen, J. L. Williams, P. Taberlet, E. L. Nicolazzi, J. So Ikner, H. Simianer, E. Ciani, J. F. Garcia, M. W. Bruford, P. Ajmone-Marsan and S. Weigend, Stichting International Foundation for Animal Genetics, 2012
2. *Genetic diversity in farm animals – a review*, L. F. Groeneveld, J. A. Lenstra, H. Eding, M. A. Toroş, B. Scherf, D. Pilling, R. Negrini, E. K. Finlay, H. Jianlin, E. Groeneveld, S. Weigend and The Globaldiv Consortium, International Society for Animal Genetics, *Animal Genetics*, 41 (Suppl. 1), 6–31, 2010
3. *Nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật di truyền phân tử trong chọn, tạo giống vật nuôi năng suất cao* / Viện Chăn nuôi; Nguyễn Đăng Vang. - 2004. - 115 tr.