

TỔNG QUAN MỘT SỐ ĐỘNG VẬT SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU KHOA HỌC



Th.S. Phí Thị Lan
PTN Nghiên cứu và Ứng
dụng Tế bào gốc, trường Đại
học Khoa học Tự Nhiên,
ĐHQG, tp HCM

MỞ ĐẦU

- Trước công nguyên động vật đã được sử dụng trong các thí nghiệm.
- Động vật sử dụng trong khoa học không chỉ để Nghiên cứu phát triển thuốc mà còn trong giải phẫu.
- **RAUDOLF BUCHHEIM** thành lập phòng thí nghiệm dược lý đầu tiên năm 1849 tại Đức.
- **IVAN PAVLOV** là nhà khoa học nổi tiếng với các thí nghiệm trên chó những năm 1800.



TẠI SAO CÁC NHÀ KHOA HỌC LẠI SỬ DỤNG ĐỘNG VẬT TRONG NGHIÊN CỨU?

- Cơ thể động vật là một hệ thống sống phức tạp chứa đựng các tế bào, các mô và cơ quan. Mô hình động vật cũng có khả năng tác động và phản ứng với kích thích, đem lại cho các nhà nghiên cứu một bức tranh hoàn chỉnh về sự hoạt động thông qua hệ thống sống và mở ra những ý tưởng về sự kích thích tương tự trên con người.
- Về mặt sinh lý, động vật cũng có nhiều điểm tương đồng với con người và cũng chịu tác động của hơn 200 vấn đề về sức khỏe giống con người.



TẠI SAO CÁC NHÀ KHOA HỌC LẠI SỬ DỤNG ĐỘNG VẬT TRONG NGHIÊN CỨU?

- Động vật có vòng đời ngắn cho phép nghiên cứu toàn bộ đời sống của chúng.
- Các yếu tố môi trường dễ kiểm soát, do đó duy trì điều kiện thí nghiệm ít biến đổi nhất.
- Nghiên cứu trên mô hình động vật cũng giúp hiểu và tìm ra các phương pháp giúp cả động vật và con người



PHÂN LOẠI ĐỘNG VẬT NGHIÊN CỨU

- Tùy từng nghiên cứu mà động vật được sử dụng khác nhau.
- Thiết kế thí nghiệm, quy trình thí nghiệm phải quy định rõ ràng và được phê duyệt của hội đồng đạo đức. Bất cứ động vật nào được sử dụng phải được giải trình.
- Các loại Nghiên cứu sử dụng động vật:
 - ✓ Nghiên cứu cơ bản.
 - ✓ Nghiên cứu ứng dụng.
 - ✓ Thử độc tính.
 - ✓ Cây ghép dị loài.

CONT.....

NGHIÊN CỨU CƠ BẢN:

- Mục đích tìm hiểu về sự phát triển, chức năng và cấu tạo các cơ quan .
- Những nghiên cứu này bao gồm sự phát triển phôi thai, sinh học sinh trưởng, hành vi, tiến hóa và di truyền.
- Chuột và rat được sử dụng chính và rộng rãi nhất.



CONT.....

NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG:

- Mục đích chính đầu tiên là để giải quyết các vấn đề thực tế, cụ thể.
- Những nghiên cứu liên quan đến bệnh tự nhiên, mô hình động vật mang bệnh lý giống người, động vật biến đổi di truyền.
- Ứng dụng trong giai đoạn đầu của quá trình phát triển thuốc



CONT.....

THỬ ĐỘC TÍNH:

- Thử nghiệm này thường được thực hiện bởi các công ty dược hoặc các cơ sở thử nghiệm thuốc và hóa chất (phòng thử nghiệm...)
- Ngày nay, tất cả các loại thuốc mới phải được thử nghiệm độc tính trên động vật trước khi được cấp phép sử dụng trên người.
- Thử mỹ phẩm cũng yêu cầu nghiêm ngặt giống thuốc
- Thử độc có hai loại:
 - ✓ Thử độc cấp tính.
 - ✓ Thử độc mạn tính.



CONT.....

DỊ GHÉP (GHÉP KHÁC LOÀI):

- Những Nghiên cứu cấy ghép mô, cơ quan từ loài này sang loài khác
- Hiện nay, Nghiên cứu này được xem như là biện pháp để khắc phục tình trạng thiếu nội tạng ghép.
- Ví dụ điển hình đánh giá cao việc ghép các tế bào tiết insulin của lợn vào bệnh nhân tiểu đường.



YÊU CẦU ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU VỚI ĐỘNG VẬT

- Để đảm bảo đúng đắn của việc sử dụng động vật cho mục đích thí nghiệm, các hội khoa học và các tổ chức đã đưa ra hướng dẫn đạo đức cho các nhà nghiên cứu.
- Bắt buộc phải có các ủy ban đạo đức và luật để có được sự chấp thuận của các quy trình thử nghiệm.
- Ủy ban đạo đức cũng cung cấp hướng dẫn cho các cơ sở chăn nuôi để bảo vệ chống lại đối xử không nhân đạo với động vật



- Hầu hết các nước tuân thủ quy tắc 3R: Thay thế, giảm thiểu và tinh lọc theo hướng dẫn nguyên tắc trong việc sử dụng động vật thí nghiệm
- 3 R là quan trọng từ quan điểm khoa học, đạo đức và pháp lý.
- Nhân đạo với động vật, nghĩa là người sử dụng có một nghĩa vụ đạo đức rõ ràng để giảm thiểu tối đa sự đau đớn, của bất kỳ động vật nào được sử dụng



THAY THẾ (REPLACEMENT)

- Thay thế dùng để chỉ sử dụng các phương pháp không động vật mà vẫn đạt được cùng mục đích khoa học (mô hình máy tính..).
- Một khía cạnh của sự thay thế là sử dụng các loài động vật thấp hơn bất cứ khi nào có thể, sử dụng thỏ thay vì một con chó hay một con chuột thay vì thỏ
- Điều này giải thích vì sao hầu hết được thực hiện trên chuột nhắt và chuột.

GIẢM THIỂU (REDUCTION)

- Giảm số lượng động vật sử dụng bằng cách sử dụng một vài động vật hoặc tăng thông tin từ cùng một số loài động vật.
- Các nhà Nghiên cứu phải đảm bảo rằng thiết kế thí nghiệm chắc chắn, logic và họ có số lượng động vật đáng kể để cung cấp dữ liệu có thể thống kê, trong khi vẫn giữ số động vật đến mức tối thiểu.

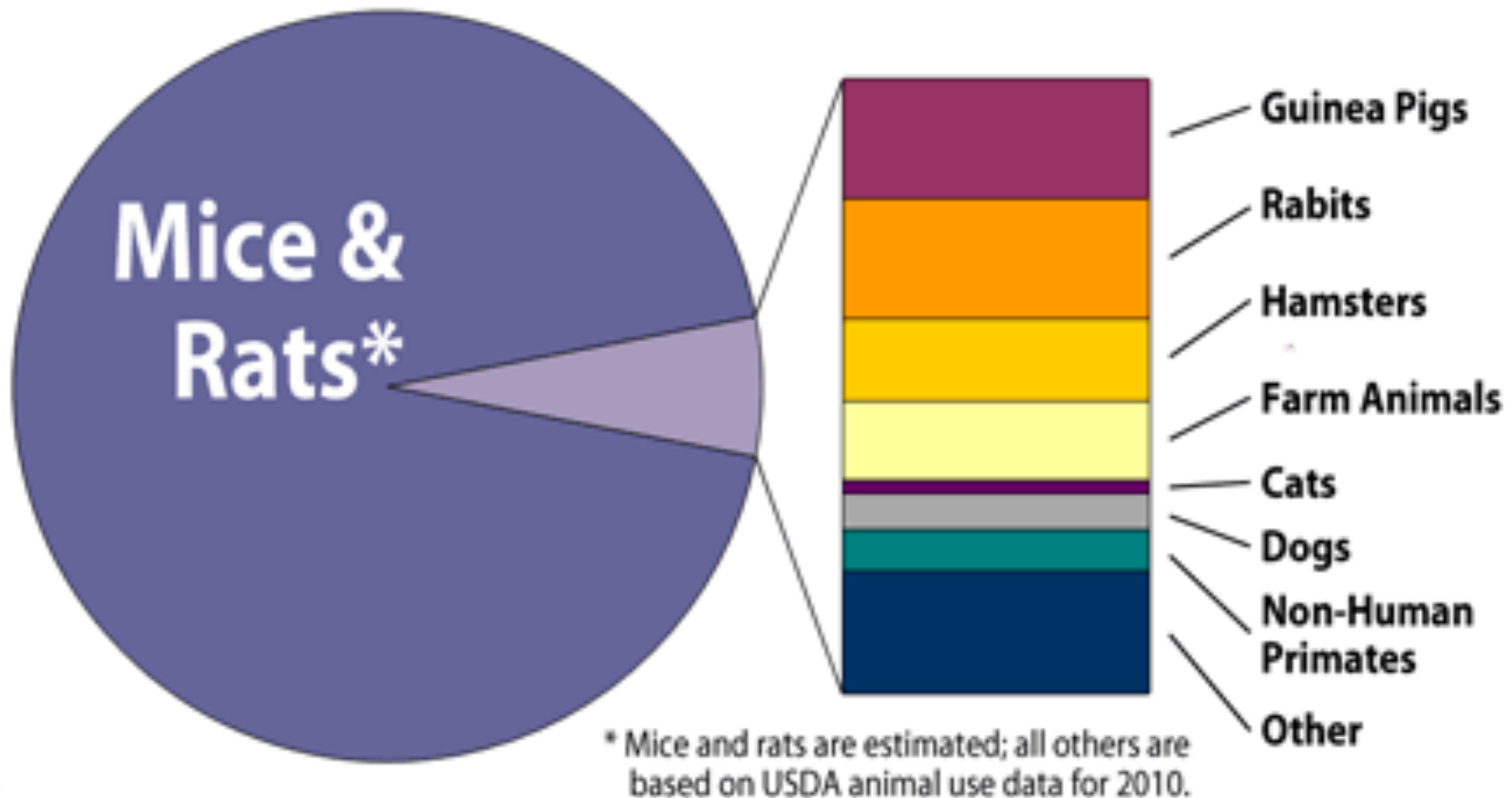


TẾ NHỊ (REFINEMENT)

- Tế nhị đề cập đến phương pháp để nâng cao phúc lợi động vật và giảm thiểu suy kiệt, đau đớn cho các loài động vật.
- Các mục tiêu của tế nhị là để cải thiện chất lượng cuộc sống cho các loài động vật và làm như vậy nâng cao chất lượng khoa học

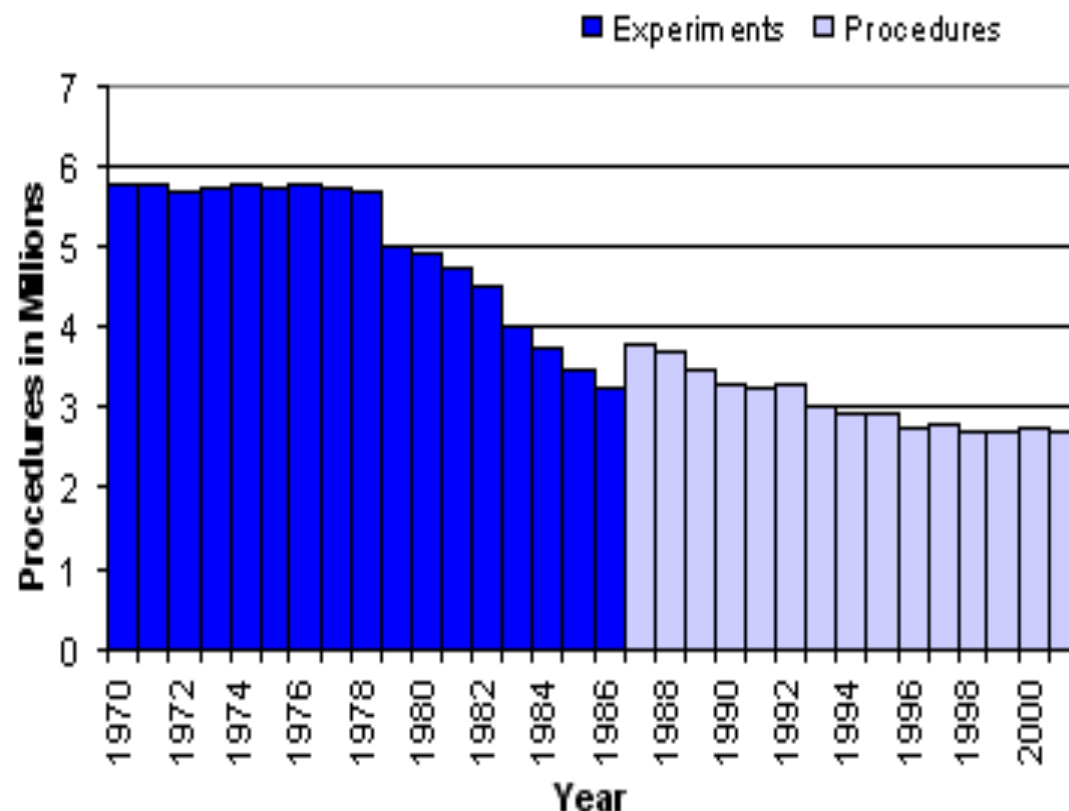


Mammals in Research



SỐ LƯỢNG ĐỘNG VẬT SỬ DỤNG

- ✓ Khoảng 20 triệu động vật được sử dụng cho Nghiên cứu và bị giết
- ✓ 61% động vật thí nghiệm không trải qua đau.
- ✓ 31% trải qua đau mà có gây mê.
- ✓ 8% động vật thí nghiệm liên quan thử nghiệm ngưỡng chịu đựng, đau không được gây mê



MỘT SỐ ĐỘNG VẬT THƯỜNG SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU KHOA HỌC

RUỒI GIẤM

1901	Đề nghị sử dụng ruồi giấm làm mô hình sinh vật bệnh
1933	Nobel Sinh lý và Y khoa cho sự phát hiện vai trò của NST trong di truyền (Thomas Hunt Morgan)
1946	Nobel Sinh lý và Y khoa cho sự phát hiện các thể hệ đột biến bằng phương pháp chiếu xạ X-quang (Hurman Joseph Muller)
1999	Sử dụng hệ gen ruồi giấm để thử nghiệm giải trình tự bộ gene người.

- Nhỏ, thể hệ ngắn, sinh sản nhanh
- 75% gen bệnh trên người tương đồng
- Ít tồn tại các protein cùng loại
- Sàng lọc nhanh với số lượng lớn



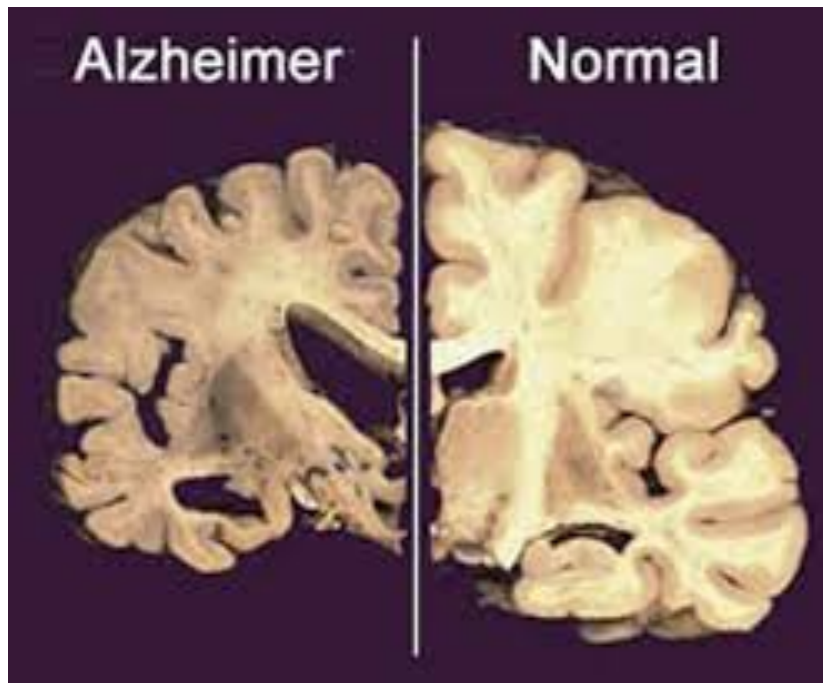
BỆNH TRÊN NGƯỜI CÓ THỂ SỬ DỤNG MÔ HÌNH RUỒI GIẤM ĐỂ NGHIÊN CỨU

- ❖ Rối loạn hệ thần kinh.
- ❖ Một số loại bệnh về giấc ngủ.
- ❖ Ung thư.
- ❖ Viêm, truyền nhiễm.
- ❖ Rối loạn chuyển hóa và tiểu đường



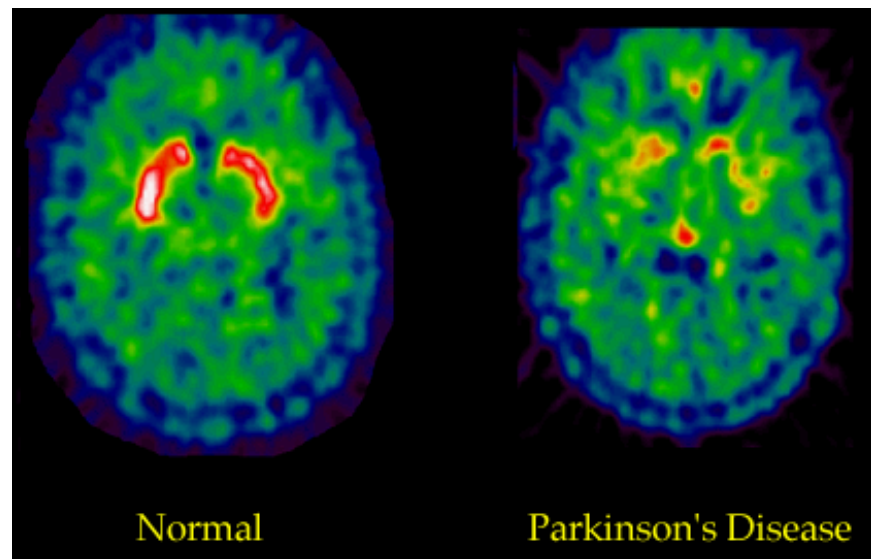
Alzheimer (AD – Alzheimer Disease):

- Sự rối loạn thoái hóa dần dần tế bào thần kinh
- Ruồi giấm biểu hiện quá mức gen APP và BACE.

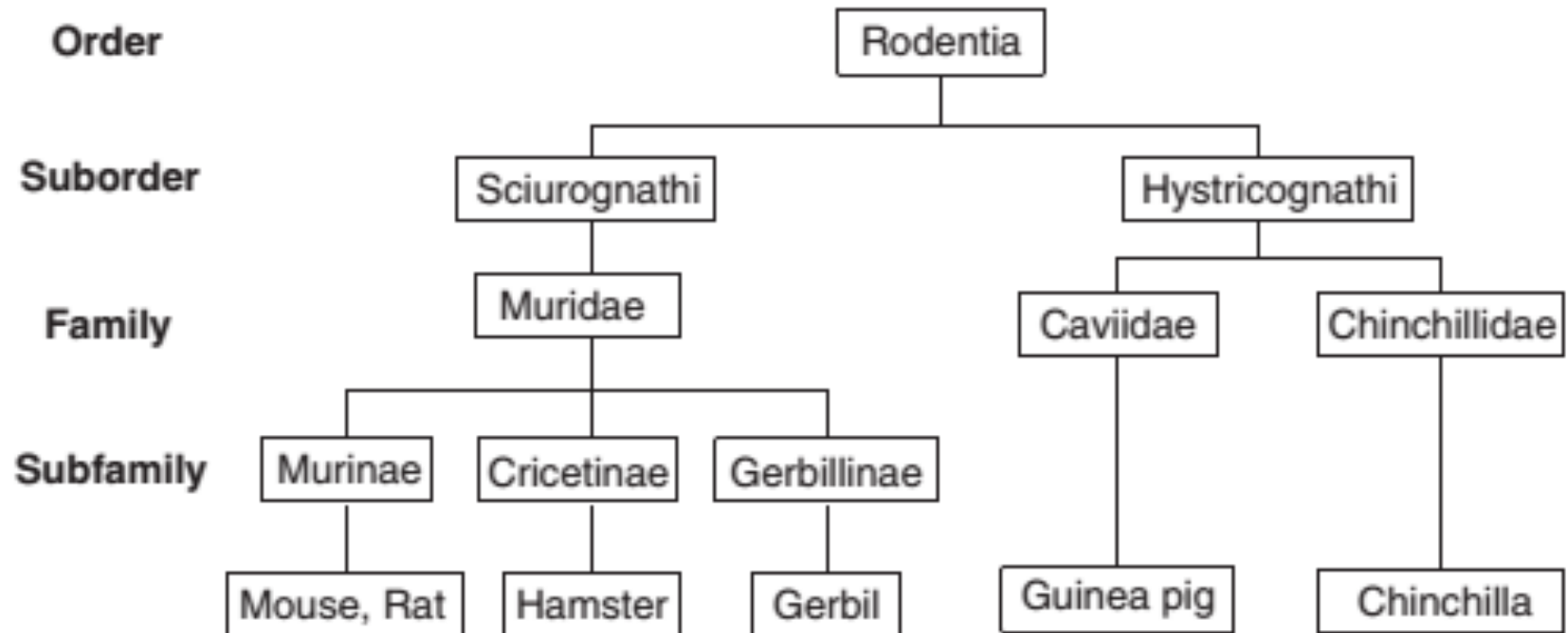


Parkinson (bệnh liệt rung)

- Thoái hóa thần kinh phổ biến chỉ sau Alzheimer
- Tại Việt Nam, năm 2007, tỷ lệ người mắc bệnh Parkinson ở độ tuổi trên 60 là khoảng 1.3%



PHÂN LỚP CÁC ĐỘNG VẬT SỬ DỤNG NGHIÊN CỨU



CHUỘT THÍ NGHIỆM

- GIỚI ANIMALIA (GIỚI ĐỘNG VẬT)
- NGÀNH CHORDATA (NGÀNH DÂY SỐNG)
- PHÂN NGÀNH VERTEBRATA (PHÂN NGÀNH CÓ XƯƠNG SỐNG)
- LỚP MAMMALIA (LỚP THÚ = LỚP CÓ VÚ)
- BỘ RODENTIA (BỘ Gặm Nhấm)
- HỌ MURINEA (HỌ Chuột)
- CHI MUS (hoặc rattus)



SỰ TƯƠNG ĐỒNG TRONG BỘ GENE CỦA CHUỘT SO VỚI NGƯỜI

Chuột nhất 20 cặp NST, chuột cống 21 cặp

30.000 gen

Màng DNA số 3 và 16 giống người

Ít hơn ghen người 14%

38% hệ gen chuột lặp lại xen kẽ

40% hệ gen của người liên kết với bộ gen của chuột

Tỷ lệ gen tương đồng với người là 80%

80% nhóm gen liên kết trùng khớp với người

Gen mở rộng thường liên quan đến : miễn dịch, sinh sản, khứu giác

Axit amin trong protein orthologous giống người 70.1%

Có sự biến đổi di truyền lớn giữa domesticus và musculus

Giống alen người đến 67%

RAT (*RATTUS*)

- Có tất cả 6 loài khác nhau:
 - STANDARD – long ngắn, bóng, mượt
 - REX – lông và râu xoắn
 - TAILLESS – không đuôi
 - HAIRLESS – không lông
 - SATIN – lông sang bóng, dài và thưa
 - DUMBO – tai to

RAT (REX)



RAT (REX)

SRR Pierre
SRR LMR A La Mode x TEK Carolina Moon
© 2005 E. Brooks 3/20



'Chuck' - BlackSelf Rex
owned by Linda Quick



RAT (DUMBO)



RAT (SATIN)



RAT (SATIN)



DÒNG THUẦN (INBRED)

- ✓ Kết quả của quá trình giao phối cận huyết giữa anh chị em qua hơn 20 thế hệ, gen đồng hợp tử đến 98%.
- ✓ Sau 40 thế hệ thì tỷ lệ này lên tới 99,5%.
- ✓ Động vật cùng dòng và cùng giới thì đồng hợp tử và di truyền giống nhau



DÒNG THUẦN (INBRED)

○ **Thuận lợi**

- Duy trì ổn định về mặt di truyền các tính trạng trong thời gian dài
- Nhận thức được bản chất của thí nghiệm khi sử dụng dòng thuần

○ **Bất lợi**

- Phải giám sát liên tục sự ổn định di truyền của chủng
- Sự hạn chế trong lựa chọn tính trạng
- Cần sử dụng nhiều dòng thuần khác nhau trong dự dụng trong phép ngoại suy
- Sức khỏe kém, sinh sản kém



DÒNG LAI (OUTBRED)

- Sự di truyền không đồng nhất và thường được ứng dụng nhiều trong chăn nuôi để giảm thiểu giao phối cận huyết
- Thường sử dụng bắt cặp ngẫu nhiên giữa các cá thể lai giữa các dòng khác nhau.
- Sức khỏe tốt



CHUỘT (MUS MUSCULUS)



CHUỘT (MUS MUSCULUS)



Chuột mắt hồng ,màu lông trắng gọi là albino
Tên thường gọi *mus musculus var albino*

CHUỘT KHÔNG LÔNG(HAIRLESS)



'Henry' Hairless Rat owned by Amber Cox

CHUỘT KHÔNG LÔNG(HAIRLESS)

- Chuột không lông với đặc điểm thiếu hụt hệ miễn dịch và bị bệnh thận di truyền được tạo ra năm 1953 tại Scotland.
- Suy thận phát triển khi chuột được 1 tháng tuổi và không có tuyến ức (không sản xuất được tế bào T)



HAMSTERS

- Cơ thể mập, đuôi ngắn hầu như không đuôi, đầu to, má có túi, lông dày, thích đào hang, làm tổ
- **Nguồn gốc:** Trung Đông và Đông Nam Á
- **Loài thường sử dụng:**
- Syrian hamster (*Mesocricetus auratus*), cũng được biết đến bằng tên Golden Hamster
- **Loài ít thông dụng hơn:**
- Chinese (*Cricetus griseus*)
- European hamsters (*Cricetus cricetus*)
- Djungarian hamster (*Phodopus sungorus*),

HAMSTERS

- **Màu lông:** quế vàng, kem, trắng,
- **Đặc điểm giải phẫu đặc biệt của hamster:**
 - **1. túi trong vòm miệng ở hai bên má**
 - **Sử dụng :** dự trữ thức ăn hoặc vận chuyển thức ăn về tổ. Thức ăn được ăn trong lúc nghỉ ngơi.
 - **2. cặp tuyến dưới da hai bên sườn:**
 - Con đực hay có hơn so với con cái.
 - Giúp hamster đánh dấu lãnh thổ và sử dụng trong giao phối.



SYRIAN/GOLDEN HAMSTER



GOLDEN HAMSTER

- Tính năng khác thường và độc đáo làm cho hamster đặc biệt hữu ích cho các nghiên cứu thực nghiệm nhất định.
- Miễn dịch - đặc tính di truyền: đánh dấu khả năng chấp nhận ghép cùng loài, dị loại và các khối u của con người, ký sinh trùng, vi rút và vi khuẩn.
- Túi má Reversible: cho phép ghép khối u từ các loài khác, bao gồm cả con người, để phát triển một cách tự do và đối xứng nhau mà không cần phải gây suy giảm miễn dịch.
- Nghiên cứu nha khoa: hình dạng của răng hàm gần như của người và gây mô hình tổn thương mà không nứt vỡ như ở chuột.
- Quái thai học: Thời gian mang thai ngắn là lợi thế
- Chịu nhiệt và nghiên cứu nhịp sinh học

CHINESE HAMSTER



A Chinese hamster and her litter of pups

EUROPEAN HAMSTER



CHUỘT NHẢY (GERBILS)



TẬP TÍNH CỦA GERBIL

- Hiền lành, sống có tính xã hội bầy đàn, khi ra khỏi lồng thường tìm đường quay lại mà không chạy chốn
- “Chung thủy”- duy trì chế độ 1 đực 1 cái khi được ghép đôi. Con đực hỗ trợ con cái trong việc chăm sóc con nhỏ
- Hoạt động chủ yếu vào ban đêm
- Đời sống 3-4 năm
- Thường phát triển ung thư khi về già



SỬ DỤNG GERBIL TRONG NGHIÊN CỨU

- Nghiên cứu bức xạ: chúng có thể chịu đựng toàn bộ cơ thể tiếp xúc với bức xạ lớn hơn nhiều so với các loài động vật khác.
- Nội tiết - nghiên cứu sự trao đổi chất tuyến: là loài có trọng lượng tuyến thượng thận lớn
- xơ vữa động mạch thí nghiệm: Mô hình động vật có giá trị cho nghiên cứu đột quy. Hầu hết các loài động vật có một nguồn cung cấp mạch máu động mạch lớn đến các vùng của bộ não - Circle of Willis. Vòng tròn này là không đầy đủ trong các chuột nhảy. thất động mạch cảnh bên dẫn đến thiếu máu cục bộ não cùng bên.
- Tỷ lệ mắc chứng co giật tự phát cao, thường kết quả bởi môi trường mới lạ.
- Ký sinh trùng – gây nhiễm thành công với ký sinh trùng phổ biến đối với các loài khác

- Chuyển hóa lipid: tăng lipid máu và tăng cholesterol máu ngay cả trên chế độ ăn nhiều chất xơ với thành phần chất béo tiêu chuẩn.
- Nghiên cứu sinh sản để đánh giá các loại thuốc ức chế sinh sản
- Nghiên cứu thính giác: thính giác tương đồng với người hơn so với hầu hết các loài động vật trong phòng thí nghiệm thông thường.
- Nghiên cứu tâm lý: do hành vi đánh dấu thăm dò và lãnh thổ
- Nghiên cứu độc học: nghiên cứu về phụ gia thực phẩm, thuốc trừ sâu, dung môi công nghiệp và kim loại nặng.
- Nghiên cứu bệnh truyền nhiễm



CHUỘT LANG (*GUINEA PIG-CAVIA PORCELLUS*)

- Chuột lang (400-600g) là loài động vật phổ biến trong phòng thí nghiệm
- Chúng được sử dụng để nghiên cứu thuốc tê tại chỗ, và như là một mô hình bệnh amip và bệnh tả, chúng rất nhạy cảm với các vi sinh vật.
- Nghiên cứu phổ biến thuốc co thắt và chống co thắt cơ trơn (spasmogen)



THỎ (RABBIT)

- Giới: Animalia
- ngành: Chordata
- Lớp: Mammalia
- Bộ: Lagomorpha
- Họ: Leporidae
- Chi: ***Oryctolagus*** Lilljeborg, 1873
- Loài: ***O. cuniculus***

THỎ (RABBIT)

- Động vật có vú nhỏ
- 8 chi khác nhau trong gia đình được phân loại bao gồm:
 - Thỏ châu Âu (*Oryctolagus cuniculus*),
 - Thỏ Cottontail (chi *Sylvilagus*; 13 loài),
 - Thỏ Amami (Amami Ōshima, Nhật Bản).
- Và một số loại khác



SỬ DỤNG THỎ TRONG NGHIÊN CỨU

- Số lượng thỏ sử dụng giảm trong vòng một thập kỷ qua, do sự suy giảm dần dần của việc sử dụng các kháng thể đa dòng sản xuất ở thỏ
- Thử nghiệm sốt thông qua dịch truyền tĩnh mạch và các sản phẩm kỹ thuật khác dành cho bệnh nhân mặc dù phương pháp thử khác mà không có động vật sống đang được đánh giá
- Phát triển các sản phẩm sinh học cấy ghép như cấy ghép nha khoa và các thiết bị cho phẫu thuật chỉnh hình
- Nghiên cứu của xơ vữa động mạch: tỷ lệ chất béo và cholesterol cao trong khẩu phần ăn, dẫn đến sự phát triển của các tổn thương xơ vữa trong động mạch lớn sau khoảng 2 tháng.

- Độc chất học: phát hiện gây quái thai của thuốc vì sự phát triển phôi thai của bào thai thỏ, thời kỳ mang thai là ngắn và thỏ sản xuất một số lượng khá lớn các con
- Quái thai học thực nghiệm
- Phẫu thuật tim, phẫu thuật khớp, mắt và các nghiên cứu về bệnh tăng huyết áp



CHÓ (Dog)

- Gới : Animalia
- ngành: Chordata
- Lớp: Mammalia
- Bộ: Carnivora
- Họ: Canidae
- Chi: Canis
- loài: C. lupus
- Phân loài: ***C. l. familiaris*** and ***C. l. dingo***

CHÓ SẴN NHỎ (BEAGLE DOG)



SỬ DỤNG CHÓ TRONG NGHIÊN CỨU

- Bộ gen của chó có kích thước tương tự bộ gen của người và động vật có vú khác, ước tính có khoảng 2,8 tỷ cặp base DNA.
- Là mô hình lý tưởng để nghiên cứu nhiều bệnh
- Nhiều giống chó dễ bị bệnh di truyền như ung thư và các rối loạn tự miễn dịch mà khó có thể nghiên cứu ở người.



LINH TRƯỞNG (PRIMATES)

- Tổng số loài linh trưởng được sử dụng trong nghiên cứu trên toàn thế giới ước tính vào khoảng 100 000 và 200 000, với 64,7% liên quan đến khỉ Old World
- Nhiều nhất (lên đến 70%) được sử dụng trong thử nghiệm độc tính
- Các lĩnh vực nghiên cứu phổ biến nhất mà các loài linh trưởng được sử dụng là:
 - bệnh truyền nhiễm (bao gồm cả HIV / AIDS) 26%
 - khoa học thần kinh 19%
 - sinh hóa 12%
 - Dược / Sinh lý 11%



KHỈ NÂU (RHESUS MONKEY)



KHỈ SÓC(SQUIRREL MONKEY)



MÔ HÌNH BỆNH TRÊN KHỈ

- Nghiên cứu sinh lý của các tác động của việc di chuyển trên không - khả năng chịu được lực hấp dẫn cao
- Xơ vữa động mạch -
- Khỉ hoang dã cũng đã xảy ra các tổn thương xơ vữa động mạch tự nhiên; vệt béo và mảng bám trong động mạch chủ giống như xơ vữa động mạch của con người trong phòng thí nghiệm.
- Cảm ứng của sỏi mật
- sinh học sinh sản
- Mô hình bệnh sốt rét



ĐỘNG VẬT CHUYỂN GEN

- Chuột biến đổi di truyền hoặc đột biến gen những con chuột mang gen đột biến với mục tiêu (knockout) và với retrovirus, hoặc đột biến gây ra do tác nhân hóa học.
- Công nghệ chuyển gen tập trung vào việc đưa vào hoặc loại trừ (knockout) của vật liệu di truyền chức năng trong các dòng vi khuẩn của một con vật, làm thay đổi đặc tính di truyền của sinh vật và con cháu của nó.



- Các phương pháp thường được sử dụng để biến đổi di truyền của dòng mầm sử dụng vi tiêm DNA vào trong nhân của tế bào trứng đã thụ tinh và chuyển tế bào gốc phôi (ES) thành tế bào phôi chuột bình thường, dẫn đến một thế hệ tiếp theo của động vật biến đổi di truyền.
- Những kỹ thuật này đã dẫn đến sự phát triển nhanh chóng của một loạt các mô hình động vật, được thiết kế cho việc nghiên cứu các trình tự gen, biểu hiện gen, sinh bệnh học và điều trị bệnh cho người và động vật (ví dụ như bệnh, rối loạn nội tiết tố tăng trưởng, thử nghiệm vắc-xin bại liệt, Alzheimer).



THANK YOU

