THE CODE BREAKER

Jennifer Doudna, Gene Editing, and the Future of the Human Race

#1 New York Times Bestseller

WALTER ISAACSON

BESTSELLING AUTHOR OF *Leonardo da Vinci* AND *Steve Jobs*

TrươngĐịnh.VN

VIẾT LẠI MÃ SỰ SỐNG

GIỚI THIỆU

Jennifer Doudna không thể ngủ. Berkeley, trường đại học nơi cô từng là siêu sao vì vai trò phát minh ra công nghệ chỉnh sửa gen được gọi là CRISPR, vừa phải đóng cửa khuôn viên trường vì đại dịch coronavirus lây lan nhanh. Cô đã lái xe đưa con trai mình, Andy, một học sinh trung học, đến ga xe lửa để cậu bé có thể

đến Fresno tham gia cuộc thi chế tạo robot. Lúc 2 giờ sáng, cô đánh thức chồng và đòi phải đến chỗ con trai trước khi trận đấu bắt đầu, khi hơn 112 đứa trẻ sẽ tập trung tại một trung tâm hội nghị trong nhà. Họ mặc quần áo, lên xe, tìm một trạm xăng, và lái xe ba giờ đồng hồ. Andy, con một, không vui khi thấy bố mẹ, nhưng họ thuyết phục cậu thu dọn đồ đạc và trở về nhà. Khi họ ra khỏi bãi đậu xe, Andy nhận được một tin nhắn từ đội: "Trận đấu robot bị hủy! Tất cả phải rời đi ngay lập tức!"

Doudna nhớ lại đây là thời điểm cô nhận ra thế giới của mình và thế giới khoa học đã thay đổi. Chính phủ đang lúng túng phản ứng với COVID, vì vậy đã đến lúc các giáo sư và nghiên cứu sinh, nắm chặt ống nghiệm và nâng pipet của họ lên cao. Ngày hôm sau — Thứ Sáu, ngày 13 tháng 3 năm 2020 — cô đã dẫn đầu một cuộc họp của các đồng nghiệp Berkeley của mình và các nhà khoa học khác ở Bay Area để thảo luận về vai trò mà họ có thể tham gia.

pipet

Hàng chục người trong số họ đã băng qua khuôn viên Berkeley hoang vắng và hội tụ tại tòa nhà bằng đá và kính đẹp mắt là nơi đặt phòng thí nghiệm. Những chiếc ghế trong phòng họp ở tầng trệt được gom lại, vì vậy điều đầu tiên họ làm là di chuyển chúng cách nhau 2m. Sau đó, họ bật hệ thống video để năm mươi nhà nghiên cứu khác từ các trường đại học gần đó có thể tham gia bằng Zoom. Khi cô ấy đứng trước cửa phòng để tập hợp họ, Doudna thể hiện một sự dữ dội mà cô thường che đậy bởi vẻ ngoài bình tĩnh. "Đây không phải là điều mà các học giả thường làm," cô nói với họ. "Chúng ta cần phải đẩy mạnh."

Zoom là một phần mềm gọi video phát triển bởi Zoom Video Communications. Phiên bản miễn phí cung cấp dịch vụ gọi video với tối đa 100 thiết bị cùng lúc, và giới hạn thời gian là 40 phút đối với cuộc gặp có từ ba người tham gia trở lên.

Thật phù hợp khi một nhóm chống virus sẽ do một nhà tiên phong CRISPR lãnh đạo. Công cụ chỉnh sửa gen mà Doudna và những người khác đã phát triển vào năm 2012 dựa trên một thủ thuật chống lại virus được sử dụng bởi vi khuẩn, loài đã chiến đấu chống lại virus trong hơn một tỷ năm. Trong DNA của chúng, vi khuẩn phát triển các chuỗi lặp lại thành cụm, được gọi là CRISPR, có thể ghi nhớ và sau đó tiêu diệt virus tấn công chúng. Nói cách khác, đó là một hệ thống miễn dịch có thể tự thích ứng để chống lại từng làn sóng virus mới — chính là thứ mà con người chúng ta cần trong thời đại đã bị tàn phá, như thể chúng ta vẫn còn ở thời Trung cổ, bởi các dịch bệnh virus lặp đi lặp lại.

Luôn chuẩn bị và có phương pháp, Doudna (phát âm là DOWD-nuh) đã trình bày các slide đề xuất các cách họ có thể thực hiện đối với coronavirus. Cô ấy dẫn dắt bằng cách lắng nghe. Mặc dù, cô đã trở thành người nổi tiếng về khoa học, nhưng mọi người vẫn cảm thấy thoải mái khi tham gia cùng. Cô đã thành thạo nghệ thuật sắp xếp lịch trình chặt chẽ trong khi vẫn tìm thấy thời gian để kết nối với mọi người về mặt tình cảm.

Nhóm đầu tiên Doudna tập hợp, được giao công việc tạo ra một phòng thí nghiệm thử nghiệm coronavirus. Một trong những nhà lãnh đạo mà cô hợp tác là một postdoc tên là Jennifer Hamilton, một vài tháng trước đó, đã dành một ngày dạy tôi sử dụng CRISPR để chỉnh sửa gen người. Tôi hài lòng, nhưng cũng hơi bất ngờ, khi thấy nó dễ dàng như thế. Ngay cả tôi cũng có thể làm được!

Một nhà nghiên cứu sau tiến sĩ hoặc postdoc là một người chuyên nghiệp tiến hành nghiên cứu sau khi hoàn thành nghiên cứu tiến sĩ của họ.

Một nhóm khác được giao nhiệm vụ phát triển các loại xét nghiệm coronavirus mới dựa trên CRISPR. Nó khiến Doudna thích các doanh nghiệp thương mại. Ba năm trước đó, cô và hai sinh viên tốt nghiệp của mình đã thành lập một công ty sử dụng CRISPR như một công cụ để phát hiện các bệnh do virus gây ra.

Trong nỗ lực tìm kiếm các thử nghiệm mới để phát hiện coronavirus, Doudna đang mở ra một mặt trận khác trong cuộc đấu tranh khốc liệt nhưng có kết quả của mình với một đối thủ xuyên quốc gia. Feng Zhang, một nhà nghiên cứu trẻ tuổi quyến rũ sinh ra ở Trung Quốc và lớn lên tại Iowa, làm việc cho Viện Broad của MIT và Harvard, đã từng là đối thủ của cô trong cuộc đua năm 2012 để biến CRISPR thành một công cụ chỉnh sửa gen, và kể từ đó họ đã cạnh tranh khốc liệt

để thực hiện các khám phá khoa học và hình thành các công ty dựa trên CRISPR. Giờ đây, với sự bùng nổ của đại dịch, họ sẽ tham gia vào một cuộc đua khác, cuộc đua được thúc đẩy không phải bởi việc theo đuổi các bằng sáng chế mà bởi mong muốn làm điều tốt.

Doudna đã giải quyết trên mười dự án. Cô gợi ý các nhóm trưởng và bảo những người khác tự sắp xếp vào các đội. Họ nên kết đôi với ai đó, sẽ thực hiện các chức năng tương tự: nếu bất kỳ ai trong số họ bị virus tấn công, sẽ có người bước vào và tiếp tục công việc. Đó là lần cuối cùng họ gặp mặt trực tiếp. Từ đó trở đi, các nhóm sẽ cộng tác qua Zoom và Slack.

"Tôi muốn mọi người sớm bắt đầu," cô nói. "Thực sự sớm."

"Đừng lo lắng," một trong những người tham gia đảm bảo với cô. "Không ai có bất kỳ kế hoạch du lịch nào."

Điều không ai trong số những người tham gia thảo luận là một triển vọng ở phạm vi xa hơn: sử dụng CRISPR để thiết kế các chỉnh sửa có thể thừa hưởng ở người nhằm giúp con cái và tất cả con cháu của chúng ta ít bị nhiễm virus hơn. Những cải tiến về gen có thể làm thay đổi vĩnh viễn loài người.

"Đó là lĩnh vực khoa học viễn tưởng," Doudna nói một cách miễn cưỡng khi tôi nêu chủ đề sau cuộc họp. Vâng, tôi đồng ý, nó hơi giống Brave New World hoặc Gattaca. Nhưng như với bất kỳ bộ phim khoa học viễn tưởng hay nào, các yếu tố đã trở thành sự thật. Vào tháng 11 năm 2018, một nhà khoa học trẻ người Trung Quốc đã tham dự một số hội nghị chỉnh sửa gen của Doudna đã sử dụng CRISPR để chỉnh sửa phôi và loại bỏ gen tạo ra thụ thể cho HIV, loại virus gây ra bệnh AIDS. Nó dẫn đến sự ra đời của hai bé gái sinh đôi, những "em bé có thiết kế riêng" đầu tiên trên thế giới.

Brave New World là một tiểu thuyết khoa học xã hội viễn tưởng của tác giả người Anh Aldous Huxley, được viết vào năm 1931 và xuất bản năm 1932.

Gattaca là một bộ phim khoa học viễn tưởng của Mỹ năm 1997 do Andrew Niccol viết kịch bản và đạo diễn. Phim có sự tham gia của Ethan Hawke và Uma Thurman, với Jude Law, Loren Dean, Ernest Borgnine, Gore Vidal và Alan Arkin xuất hiện trong các vai phụ.

Có một sự kinh ngạc bùng phát ngay lập tức và sau đó là sốc. Cánh tay giương ra, các ủy ban được triệu tập. Sau hơn ba tỷ năm tiến hóa của sự sống trên hành tinh này, một loài (chúng ta) đã phát triển tài năng và sự ngoan cường để giành quyền kiểm soát tương lai di truyền của chính mình. Có cảm giác chúng ta đã bước qua ngưỡng cửa để sang một thời đại hoàn toàn mới, có lẽ là một thế giới

mới như khi Adam và Eve cắn vào quả táo hay Prometheus giật lửa từ các vị thần.

Khả năng chỉnh sửa gen mới của chúng ta đặt ra một số câu hỏi hấp dẫn. Chúng ta có nên chỉnh sửa để làm cho chúng ta ít bị nhiễm virus chết người hơn không? Thật là một lợi ích tuyệt vời! Đúng? Chúng ta có nên sử dụng chỉnh sửa gen để loại bỏ các chứng rối loạn đáng sợ, chẳng hạn như bệnh Huntington, bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm và bệnh xơ nang không? Điều đó cũng có vẻ tốt. Và điếc hay mù thì sao? Hay là lùn? Hmmm... Chúng ta nên nghĩ về điều đó như thế nào? Một vài thập kỷ nữa, nếu điều đó trở nên khả thi và an toàn, chúng ta có nên cho phép các bậc cha mẹ nâng cao chỉ số IQ và cơ bắp của con cái họ không? Chúng ta có nên để họ quyết định màu mắt không? Màu da? Chiều cao?

Ái chà! Hãy tạm dừng một chút trước khi chúng ta trượt hết đường xuống con dốc trơn trượt này. Nếu chúng ta không còn phụ thuộc vào một cuộc xổ số ngẫu nhiên khi nói đến thiên phú của chúng ta, nó có làm suy yếu cảm giác đồng cảm và chấp nhận của chúng ta? Trước những vấn đề này, liệu những quyết định như vậy có nên chỉ dành cho cá nhân hay toàn xã hội nên có tiếng nói? Có lẽ chúng ta nên phát triển một số quy tắc.

Tất cả chúng ta, bao gồm cả bạn và tôi. Tìm hiểu xem liệu và khi nào việc chỉnh sửa gen sẽ là một trong những câu hỏi quan trọng nhất của thế kỷ XXI, vì vậy tôi nghĩ sẽ rất hữu ích nếu hiểu được cách thực hiện nó. Tương tự như vậy, các đợt dịch virus tái diễn khiến cho việc hiểu biết về khoa học sự sống trở nên quan trọng. Có một niềm vui bắt nguồn từ việc hiểu rõ cách thức hoạt động của một thứ gì đó, đặc biệt khi thứ đó là của chính chúng ta. Doudna thích thú với niềm vui đó, và chúng ta cũng vậy. Đó là những gì cuốn sách này nói về.

Việc phát minh ra CRISPR và bệnh dịch COVID sẽ đẩy nhanh quá trình chuyển đổi của chúng ta sang cuộc cách mạng vĩ đại lần thứ ba của thời hiện đại. Những cuộc cách mạng này bắt đầu chỉ hơn một thế kỷ trước, về ba hạt nhân cơ bản của sự tồn tại: nguyên tử, bit và gen.

Nửa đầu thế kỷ 20, bắt đầu với các bài báo năm 1905 của Albert Einstein về thuyết tương đối và lý thuyết lượng tử, đã làm nổi bật cuộc cách mạng do vật lý thúc đẩy. Trong 5 thập kỷ kỳ diệu, các lý thuyết của ông đã dẫn đến bom nguyên tử và năng lượng hạt nhân, bóng bán dẫn và tàu vũ trụ, laser và radar.

Nửa sau của thế kỷ 20 là kỷ nguyên công nghệ thông tin, dựa trên ý tưởng tất cả thông tin có thể được mã hóa bằng các chữ số nhị phân - được gọi là bit - và tất cả các quy trình logic có thể được thực hiện bởi các mạch có công tắc bật-tắt [0-1]. Vào những năm 1950, điều này dẫn đến sự phát triển của vi mạch, máy tính và internet. Khi ba sự đổi mới này được kết hợp với nhau, cuộc cách mạng kỹ thuật số đã ra đời.

Giờ đây, chúng ta đã bước vào kỷ nguyên thứ ba và thậm chí còn quan trọng hơn, một cuộc cách mạng khoa học đời sống. Những đứa trẻ 'mã hóa' sẽ ra đời bởi những người nghiên cứu mã di truyền.

Khi Doudna là sinh viên tốt nghiệp vào những năm 1990, các nhà sinh vật học khác đang chạy đua để lập bản đồ các gen được mã hóa bởi DNA của chúng ta. Nhưng cô ấy trở nên quan tâm hơn đến người anh em ít nổi tiếng của DNA, RNA. Đó là phân tử thực sự thực hiện công việc trong tế bào bằng cách sao chép một số hướng dẫn được mã hóa bởi DNA và sử dụng chúng để tạo ra protein. Hành trình tìm hiểu RNA đã dẫn cô đến câu hỏi cơ bản nhất: Cuộc sống bắt đầu như thế nào? Cô đã nghiên cứu các phân tử RNA có thể tự tái tạo, điều này làm dấy lên khả năng các chất hóa học trên hành tinh cách đây 4 tỷ năm, chúng đã bắt đầu sản sinh ngay cả trước khi DNA ra đời.

Là một nhà hóa sinh tại Berkeley nghiên cứu các phân tử của sự sống, cô tập trung vào việc tìm ra cấu trúc của chúng. Nếu bạn là một thám tử, những manh mối cơ bản nhất trong một đơn vị sinh học đến từ việc khám phá cách xoắn và gấp của một phân tử xác định cách nó tương tác với các phân tử khác. Trong trường hợp của Doudna, điều đó có nghĩa là nghiên cứu cấu trúc của RNA. Đó là tiếng vang của công việc mà Rosalind Franklin đã làm với DNA, được James Watson và Francis Crick sử dụng để khám phá cấu trúc chuỗi xoắn kép của DNA vào năm 1953.

Chuyên môn của Doudna về RNA đã dẫn đến cuộc gọi từ một nhà sinh vật học tại Berkeley, người đang nghiên cứu hệ thống CRISPR mà vi khuẩn đã phát triển trong cuộc chiến chống lại virus. Giống như rất nhiều khám phá khoa học cơ bản, hóa ra nó lại có những ứng dụng thực tế. Một số thì khá bình thường, chẳng hạn như bảo vệ vi khuẩn trong môi trường nuôi cấy sữa chua. Nhưng vào năm 2012, Doudna và những người khác đã tìm ra một công dụng quan trọng hơn: làm thế nào để biến CRISPR thành một công cụ chỉnh sửa gen.

CRISPR hiện đang được sử dụng để điều trị bệnh thiếu hồng cầu hình liềm, ung thư và mù lòa. Và vào năm 2020, Doudna và các nhóm của cô bắt đầu khám phá cách CRISPR có thể phát hiện và tiêu diệt coronavirus. Doudna nói: "CRISPR phát triển trong vi khuẩn do cuộc chiến chống lại virus kéo dài của chúng. Con người chúng ta không có thời gian để chờ các tế bào của chính mình phát triển khả năng chống lại loại virus này, vì vậy chúng ta phải sử dụng sự khéo léo của mình để làm điều đó. Có phải một trong những công cụ là hệ thống miễn dịch vi khuẩn cổ xưa có tên là CRISPR không? Tự nhiên thật đẹp theo cách đó. Hãy nhớ câu đó: Tự nhiên thật đẹp. Đó là một chủ đề khác của cuốn sách này.

Có những ngôi sao khác trong lĩnh vực chỉnh sửa gen. Hầu hết họ đều xứng đáng trở thành tâm điểm của các bộ phim tiểu sử. Họ đóng những vai trò quan trọng trong cuốn sách, bởi vì tôi muốn chứng minh khoa học là một môn thể thao đồng đội. Nhưng tôi cũng muốn thể hiện tác động mà một cầu thủ bền bỉ, ham học hỏi, cứng đầu và giỏi cạnh tranh có thể có. Với nụ cười đôi khi (nhưng không phải lúc nào cũng) che đi sự cảnh giác trong mắt, Jennifer Doudna hóa ra là một nhân vật trung tâm tuyệt vời. Cô có bản năng hợp tác, như bất kỳ nhà khoa học nào cũng phải có, nhưng ăn sâu vào tính cách là tính cạnh tranh, điều hầu hết các nhà đổi mới vĩ đại đều có.

Câu chuyện cuộc đời của cô – với tư cách là một nhà nghiên cứu, người đoạt giải Nobel và nhà tư tưởng chính sách công – kết nối câu chuyện CRISPR với một số chủ đề lịch sử lớn hơn, bao gồm vai trò của phụ nữ trong khoa học. Công việc của cô cũng minh họa, như Leonardo da Vinci đã làm – chìa khóa của sự đổi mới là kết nối sự tò mò về khoa học cơ bản với công việc thực tế là phát minh ra các công cụ có thể áp dụng cho cuộc sống – chuyển những khám phá từ băng ghế phòng thí nghiệm ra cuộc sống.

Bằng cách kể câu chuyện của cô ấy, tôi hy vọng sẽ có cái nhìn cận cảnh về cách thức hoạt động của khoa học. Điều gì thực sự xảy ra trong phòng thí nghiệm? Khám phá phụ thuộc vào thiên tài cá nhân ở mức độ nào, và làm việc nhóm trở nên quan trọng hơn ở mức độ nào? Sự cạnh tranh về giải thưởng và bằng sáng chế có làm suy yếu sự hợp tác không?

Trên hết, tôi muốn truyền đạt tầm quan trọng của khoa học cơ bản, nghĩa là các nhiệm vụ hướng đến sự tò mò hơn là hướng vào ứng dụng. Nghiên cứu dựa trên sự tò mò về những điều kỳ diệu của thiên nhiên gieo trồng những hạt giống, đôi khi theo những cách không thể đoán trước, cho những phát kiến sau này. Nghiên

cứu về vật lý trạng thái bề mặt cuối cùng đã dẫn đến bóng bán dẫn và vi mạch. Tương tự như vậy, các nghiên cứu về một phương pháp đáng kinh ngạc mà vi khuẩn sử dụng để chống lại virus cuối cùng đã dẫn đến một công cụ và kỹ thuật chỉnh sửa gen mà con người có thể sử dụng trong cuộc đấu tranh chống lại virus của chính họ.

Đó là câu chuyện chứa đầy những câu hỏi lớn nhất, từ nguồn gốc của sự sống đến tương lai của loài người. Và nó bắt đầu với một cô bé lớp sáu thích tìm kiếm 'cây mắc cỡ' và những hiện tượng hấp dẫn khác giữa những tảng đá nham thạch của Hawaii, một ngày nọ đi học về và tìm thấy trên giường của mình một câu chuyện về những người đã khám phá ra những gì họ đã tuyên bố - chỉ với một chút cường điệu, 'bí mật của cuộc sống'.

PHẦN MỘT

Nguồn gốc sự sống

Đức Chúa Trời đã tạo ra một khu vườn ở phía đông, trong vườn Eden;

và ở đó ngài đặt vào con người mà ngài tạo ra.

Đức Chúa Trời đã tạo ra những cái cây mọc lên từ mặt đất, tươi tốt và quả rất ngon;

cây sự sống nằm ở giữa vườn,
và biết được điều thiện ác.

Sách Sáng Thế 2: 8–9

CHƯƠNG 1

Hilo

Haole

Nếu lớn lên ở bất kỳ vùng nào khác của Mỹ, Jennifer Doudna có lẽ đã cảm thấy mình như một đứa trẻ bình thường. Nhưng ở Hilo, một thị trấn cổ trong khu vực có nhiều núi lửa của Đảo Lớn Hawaii, việc cô có tóc vàng, mắt xanh và cao lêu nghêu khiến cô cảm thấy, "như thể tôi là một kẻ quái dị." Cô bị những đứa trẻ khác, đặc biệt là các chàng trai trêu chọc, bởi vì không giống như chúng, cô có lông trên cánh tay. Họ gọi cô ấy là 'haole', một thuật ngữ, mặc dù không quá tệ, nhưng thường được sử dụng như một lời chê bai đối với những người không phải là dân bản xứ. Nó thấm nhuần trong cô một lớp vỏ cảnh giác ngay dưới bề mặt của thứ mà sau này trở thành một hình thái đáng ngưỡng mộ và quyến rũ.

Hilo, Đảo Lớn Hawaii

Một câu chuyện đã trở thành một phần của truyền thuyết gia đình liên quan đến một trong những người bà cố của Jennifer. Bà là một phần của một gia đình có ba anh em trai và ba chị em gái. Cha mẹ của họ không đủ khả năng cho cả sáu người đi học, vì vậy họ quyết định gửi ba cô gái đi. Một người đã trở thành giáo viên ở Montana và giữ một cuốn nhật ký được lưu truyền qua nhiều thế hệ. Nó chứa đầy những câu chuyện về sự kiên trì, bị gãy xương, làm việc trong cửa hàng của gia đình, và những nỗ lực khác. "Bà ấy cứng cỏi, bướng bỉnh và có tinh thần tiên phong," Sarah, chị gái của Jennifer, người lưu giữ nhật ký của thế hệ hiện tại, cho biết.

Jennifer cũng là một trong ba chị em gái, nhưng không có anh trai. Là người lớn tuổi nhất, cô được cha mình, Martin Doudna, người đôi khi gọi các con của ông là "Jennifer và các cô gái". Cô sinh ngày 19 tháng 2 năm 1964, tại Washington, D.C.,

nơi cha cô làm việc như một nhà viết lời cho Bộ Quốc phòng. Ông khao khát trở thành một giáo sư văn học Mỹ, vì vậy ông chuyển đến Ann Arbor cùng với vợ, một giáo viên đại học cộng đồng tên là Dorothy, và đăng ký học tại Đại học Michigan.

Khi lấy bằng tiến sĩ, ông đã nộp đơn 50 chỗ và chỉ nhận được một lời đề nghị, từ Đại học Hawaii tại Hilo. Vì vậy, ông đã vay 900 đô la từ quỹ hưu trí của vợ và chuyển gia đình đến đó vào tháng 8 năm 1971, khi Jennifer lên bảy.

Nhiều người sáng tạo - bao gồm hầu hết những người mà tôi đã ghi chép, chẳng hạn như Leonardo da Vinci, Albert Einstein, Henry Kissinger và Steve Jobs - lớn lên với cảm giác xa lạ với môi trường xung quanh. Đó là trường hợp của Doudna khi còn là một cô gái trẻ tóc vàng trong số những người Polynesia ở Hilo. "Tôi thực sự, thực sự cô đơn và bị cô lập ở trường," cô nói. Vào năm lớp ba, cô cảm thấy bị tẩy chay đến mức khó ăn. "Tôi đã gặp đủ loại vấn đề về tiêu hóa mà sau này tôi nhận ra có liên quan đến căng thẳng. Bọn trẻ trêu chọc tôi mỗi ngày." Cô ấy rút lui vào sách và phát triển một lớp phòng thủ. "Có một phần bên trong tôi mà họ sẽ không bao giờ chạm vào," cô tự nhủ.

Polynesia là một phân vùng của châu Đại Dương, gồm khoảng trên 1.000 đảo ở phía trung và nam Thái Bình Dương.

Giống như nhiều người khác, những người từng cảm thấy mình như một người ngoài cuộc, cô phát triển một sự tò mò về cách con người chúng ta phù hợp với tạo hóa. "Kinh nghiệm hình thành của tôi là cố gắng tìm ra tôi là ai trên thế giới và làm thế nào để phù hợp theo một cách nào đó," cô nói.

May mắn thay, cảm giác xa lạ này đã không trở nên quá ăn sâu. Cuộc sống khi còn là một nữ sinh trở nên tốt hơn, cô phát triển một tinh thần thể chất, và các mô sẹo của thời thơ ấu bắt đầu mờ đi. Nó sẽ chỉ trở nên bùng phát trong những trường hợp hiếm hoi, khi một số hành động - kết thúc việc nộp đơn xin cấp bằng sáng chế, một đồng nghiệp nam bí mật hoặc gây hiểu lầm - bị trầy xước đủ sâu.

Nở hoa

Quá trình cải thiện bắt đầu từ giữa năm lớp ba, khi gia đình cô chuyển từ trung tâm Hilo đến một khu phát triển mới với những ngôi nhà phố trên một con dốc trong rừng ở xa hơn hai bên sườn của núi lửa Mauna Loa. Cô chuyển từ một trường lớn, với sáu mươi đứa trẻ mỗi lớp, sang một trường nhỏ hơn chỉ có hai mươi. Họ đang nghiên cứu lịch sử Hoa Kỳ, một môn học khiến cô cảm thấy gắn kết hơn. "Đó là một bước ngoặt," cô nhớ lại. Cô phát triển tốt đến nỗi khi học lớp

năm, giáo viên toán và khoa học đã thúc giục cô vượt cấp. Vì vậy, cha mẹ chuyển cô vào lớp sáu.

Năm đó, cuối cùng cô cũng có một người bạn thân, người cô giữ suốt cuộc đời. Lisa Hinkley (bây giờ là Lisa Twigg-Smith) xuất thân từ một gia đình Hawaii hỗn hợp cổ điển: một phần Scotland, Đan Mạch, Trung Quốc và Polynesia. Cô biết cách xử lý với những kẻ bắt nạt. "Khi ai đó gọi tôi là fucking [đ*t m*] haole, tôi sẽ co rúm người lại," Doudna nhớ lại. "Nhưng khi một kẻ bắt nạt gọi tên Lisa, cô ấy sẽ quay lại và nhìn thẳng vào anh ta và trả lại tất cả. Tôi quyết định mình muốn trở thành như vậy." Một ngày nọ trong lớp, các học sinh được hỏi, chúng muốn trở thành gì khi lớn lên. Lisa tuyên bố muốn trở thành một vận động viên nhảy dù. "Tôi đã nghĩ," Thật là tuyệt. "Tôi không thể tưởng tượng được việc trả lời như vậy. Cô ấy rất táo bạo theo cách mà tôi thì không, và tôi cũng quyết định cố gắng trở nên táo bạo."

Doudna và Hinkley dành cả buổi chiều để đạp xe và đi bộ đường dài qua những cánh đồng mía. Hệ sinh vật rất tươi tốt và đa dạng: rêu và nấm, đào và cọ. Họ tìm thấy những đồng cỏ chứa đầy đá nham thạch phủ đầy cây dương xỉ. Trong các hang động có dòng dung nham, có một loài nhện không có mắt. Làm thế nào, Doudna tự hỏi, nó đã xảy ra như thế nào? Cô cũng bị hấp dẫn bởi một cây nho gai có tên là hilahila hay 'cây mắc cở' vì những chiếc lá giống cây dương xỉ của nó cuộn lại khi chạm vào. "Tôi đã tự hỏi bản thân mình," cô nhớ lại, "Điều gì khiến những chiếc lá đóng lại khi bạn chạm vào chúng?"

Tất cả chúng ta đều nhìn thấy những điều kỳ diệu của thiên nhiên mỗi ngày, cho dù đó là cây cối hay cảnh hoàng hôn vươn ngón tay hồng lên bầu trời xanh thẳm. Chìa khóa của sự tò mò thực sự là dừng lại để suy nghĩ về nguyên nhân. Điều gì làm cho bầu trời xanh hoặc hoàng hôn màu hồng hoặc lá cỏ đang say ngủ cuộn tròn?

Doudna sớm tìm được người có thể giúp trả lời những câu hỏi như vậy. Cha mẹ cô là bạn với một giáo sư sinh học tên là Don Hemmes, và họ sẽ cùng nhau đi dạo trong thiên nhiên. Hemmes kể lại: "Chúng tôi thực hiện các chuyến du ngoạn đến Thung lũng Waipio và các địa điểm khác trên Đảo Lớn để tìm kiếm nấm, đó là mối quan tâm khoa học của tôi. Sau khi chụp ảnh các loại nấm, ông ấy sẽ lôi sách tham khảo của mình ra và chỉ cho Doudna cách xác định chúng. Ông cũng thu thập những chiếc vỏ siêu nhỏ từ bãi biển, và sẽ làm việc với cô để phân loại và tìm ra cách chúng tiến hóa.

Don Hemmes

Cha đã mua cho cô một con ngựa, một con ngựa làm bằng gỗ tên là Mokihana, theo tên một loại cây có trái thơm ở Hawaii. Nhưng cô lại thích tham gia đội bóng đá, chơi hậu vệ cánh, một vị trí phù hợp vì nó đòi hỏi phải có đôi chân dài và thể lực dẻo dai. "Đó là một sự tương đồng tốt với cách tôi tiếp cận công việc của mình," cô nói. "Tôi đã tìm kiếm các cơ hội mà tôi có thể lấp đầy một thị trường ngách nơi không có quá nhiều người khác có cùng bộ kỹ năng."

Toán học là môn yêu thích vì làm việc thông qua các chứng minh khiến cô nhớ đến công việc nghiên cứu. Cô cũng có một giáo viên sinh học vui vẻ và đầy nhiệt huyết, Marlene Hapai, người rất tuyệt vời trong việc truyền đạt niềm vui khám phá. Doudna nói: "Cô ấy dạy chúng tôi khoa học là một quá trình tìm hiểu mọi thứ."

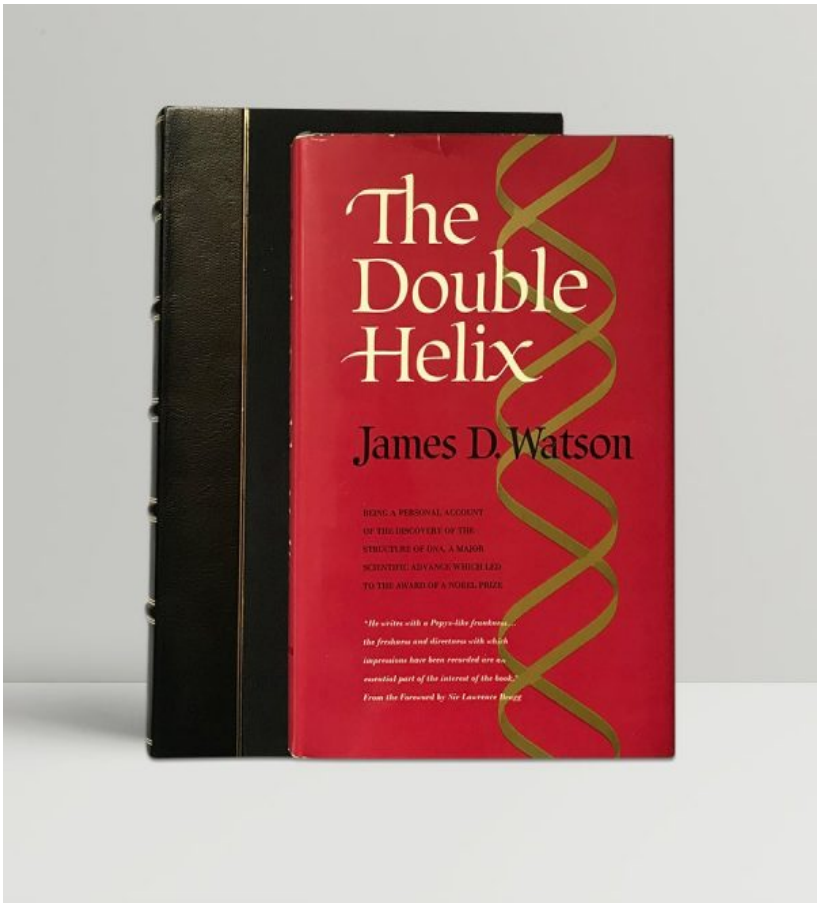
Cha là người đã thúc đẩy cô. Ông coi con gái lớn là niềm hy vọng của gia đình - một trí thức gắn bó với đại học và sự nghiệp học hành. "Tôi luôn cảm thấy mình là người con trai mà ông muốn có. Tôi bị đối xử hơi khác so với các chị em của mình."

James Watson's The Double Helix

Cha của Doudna là một người ham đọc sách, ông sẽ mượn một chồng sách từ thư viện địa phương vào mỗi thứ Bảy và hoàn thành chúng vào cuối tuần sau. Các nhà văn yêu thích của ông là Emerson và Thoreau, nhưng khi Jennifer lớn lên, ông nhận thức rõ hơn những cuốn sách giới thiệu cho lớp của mình chủ yếu dành cho đàn ông. Vì vậy, ông đã thêm Doris Lessing, Anne Tyler và Joan Didion vào giáo trình của mình.

Thường thì ông sẽ mang về nhà một cuốn sách, hoặc từ thư viện hoặc hiệu sách cũ ở địa phương, để cô đọc. Và đó là cách một bản sao bìa mềm đã qua sử dụng của James Watson's The Double Helix được đặt trên giường cô vào một ngày khi cô học lớp sáu.

James Watson's The Double Helix [Khám phá cấu trúc DNA] là một cuốn tự truyện về việc khám phá cấu trúc xoắn kép của DNA được viết bởi James D. Watson và xuất bản vào năm 1968.



Cô đặt cuốn sách sang một bên, nghĩ đó là một câu chuyện trinh thám. Cuối cùng, khi cô bắt đầu đọc nó vào một buổi chiều thứ bảy mưa tầm tã, cô phát hiện ra

mình đã tìm ra, theo một nghĩa nào đó. Khi lướt nhanh qua các trang, cô trở nên say mê với những nhân vật được miêu tả một cách sống động, về tham vọng và sự cạnh tranh trong việc theo đuổi sự thật bên trong của tự nhiên. "Khi tôi hoàn thành, cha đã thảo luận với tôi. Ông thích câu chuyện và đặc biệt là khía cạnh rất riêng của nó — khía cạnh con người khi thực hiện loại nghiên cứu đó."

Trong cuốn sách, Watson kể về một sinh viên sinh học hai mươi bốn tuổi giỏi giang đến từ miền Trung Tây nước Mỹ, anh ta kết thúc việc học tại Đại học Cambridge ở Anh, kết giao với nhà sinh hóa học Francis Crick, và cùng nhau giành chiến thắng trong cuộc đua khám phá cấu trúc DNA vào năm 1953.

Ngoài vai trò ngây thơ may mắn mà anh ấy tự cho là nhân vật của chính mình trong cuốn sách, nhân vật thú vị nhất, ngoài Watson là Rosalind Franklin, một nhà sinh học cấu trúc và nhà tinh thể học mà anh ấy đã sử dụng dữ liệu của cô mà không có sự cho phép. Thể hiện sự phân biệt giới tính thông thường của những năm 1950, Watson gọi cô ấy một cách trịch thượng là 'Rosy', một cái tên mà cô ấy chưa bao giờ sử dụng, và chế giễu vẻ ngoài nghiêm nghị và tính cách lạnh lùng của cô. Tuy nhiên, anh cũng tỏ ra hào phóng vì sự thành thạo của cô về khoa học phức tạp và nghệ thuật tuyệt vời trong việc sử dụng nhiễu xạ tia X để khám phá cấu trúc của phân tử.

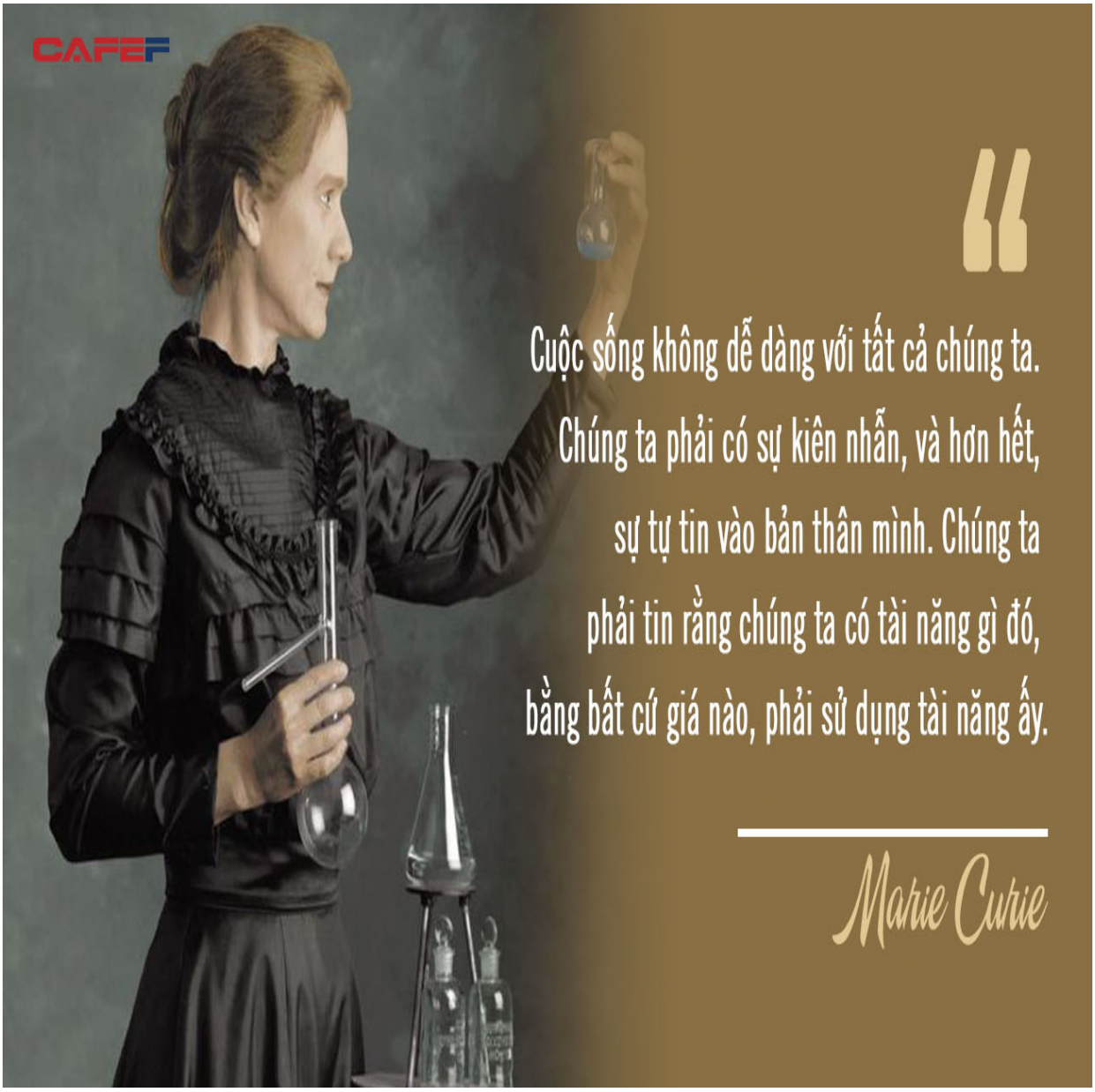
"Tôi đoán mình nhận thấy cô ấy được đối xử hơi trịch thượng, nhưng điều khiến tôi ấn tượng chính là một người phụ nữ có thể trở thành một nhà khoa học vĩ đại," Doudna nói. "Nghe có vẻ hơi điên rồ. Tôi đoán chắc tôi đã nghe nói về Marie Curie. Nhưng đọc cuốn sách là lần đầu tiên tôi thực sự nghĩ về nó, và đó là một điều mở mang tầm mắt. Phụ nữ có thể là nhà khoa học."

Marie Skłodowska – Curie là một nhà vật lý và hóa học người Pháp gốc Ba Lan. Bà được coi là người tiên phong trong việc nghiên cứu về tính phóng xạ. Marie còn là người phụ nữ đầu tiên nhận giải Nobel, người đầu tiên và là phụ nữ duy nhất vinh dự giành được hai Giải Nobel trong hai lĩnh vực khác nhau – vật lý và hóa học. Marie Curie là nữ giảng viên đại học đầu tiên tại Đại học Paris (Sorbonne). Vào năm 1995, tro xương của bà được đưa vào tưởng niệm tại điện Panthéon ở Paris vì những đóng góp to lớn cho nhân loại.

Thành tựu của bà đối với khoa học vô cùng to lớn. Bà đã phát triển lý thuyết phóng xạ (phóng xạ là thuật ngữ do bà đặt ra), kỹ thuật để cô lập đồng vị phóng xạ và phát hiện ra hai nguyên tố, polonium và radium. Dưới sự chỉ đạo của bà, các nghiên cứu đầu tiên trên thế giới đã được tiến hành để điều trị các khối u bằng cách sử dụng các đồng vị phóng xạ. Bà thành lập Viện Curie ở Paris và Warsaw – nơi vẫn là trung tâm nghiên cứu y học lớn hiện nay. Trong Thế chiến I, bà đã phát triển các xe X-quang di động để cung cấp dịch vụ X-quang cho các bệnh viện dã chiến.

Sau khi nhập quốc tịch Pháp, Marie Skłodowska – Curie đã sử dụng cả hai họ. Bà không bao giờ quên đi bản sắc của dân tộc Ba Lan. Marie đã dạy cho con gái mình tiếng Ba Lan và đưa chúng đi thăm quê hương. Bà đã đặt tên cho nguyên tố hóa học đầu tiên là poloni, nghĩa là Ba Lan.

Marie Curie qua đời năm 1934 ở tuổi 67 tại một nhà điều dưỡng ở Sancellemoz (Haute-Savoie), Pháp. Bà đã bị thiếu máu bất sản do tiếp xúc với bức xạ trong quá trình nghiên cứu khoa học và trong quá trình nghiên cứu phóng xạ tại các bệnh viện dã chiến trong Chiến tranh thế giới thứ nhất.



Cuốn sách cũng giúp Doudna nhận ra một điều gì đó về tự nhiên vừa hợp lý vừa đáng kinh ngạc. Có những cơ chế sinh học chi phối các sinh vật sống, bao gồm cả những hiện tượng kỳ diệu đập vào mắt khi cô đi bộ xuyên rừng nhiệt đới. Cô kể lại: "Lớn lên ở Hawaii, tôi luôn thích cùng cha đi săn tìm những điều thú vị trong tự nhiên, chẳng hạn như 'cây mắc cở' cuộn tròn khi bạn chạm vào nó. Cuốn sách

khiến tôi nhận ra bạn cũng có thể tìm kiếm những lý do tại sao thiên nhiên lại hoạt động theo cách đó."

Sự nghiệp của Doudna sẽ được định hình bởi cái nhìn sâu sắc cốt lõi của The Double Helix: hình dạng và cấu trúc của một phân tử hóa học quyết định vai trò sinh học của nó. Đó là một tiết lộ đáng kinh ngạc cho những ai quan tâm đến việc khám phá những bí mật cơ bản của cuộc sống. Đó là cách hóa học - nghiên cứu về cách các nguyên tử liên kết để tạo ra phân tử - trở thành sinh học.

Theo một nghĩa lớn hơn, sự nghiệp của cô cũng sẽ được định hình khi nhận ra con đường khi lần đầu tiên nhìn thấy The Double Helix trên giường của mình và nghĩ đó là một trong những bí ẩn mà cô yêu thích. "Tôi luôn yêu thích những câu chuyện bí ẩn," cô lưu ý nhiều năm sau đó. "Có lẽ điều đó giải thích niềm đam mê của tôi với khoa học, đó là nỗ lực của nhân loại để hiểu bí ẩn tồn tại lâu nhất mà chúng ta biết: nguồn gốc và chức năng của thế giới tự nhiên và vị trí của chúng ta trong đó."

Mặc dù trường học của cô không khuyến khích các cô gái trở thành nhà khoa học, cô đã quyết định đó là điều mình muốn làm. Được thúc đẩy bởi niềm đam mê tìm hiểu cách thức hoạt động của thiên nhiên và mong muốn cạnh tranh để biến những khám phá thành phát minh, cô sẽ giúp tạo ra những gì Watson, với vẻ bề ngoài điển hình của ông được che đậy dưới vẻ khiêm tốn, sau này nói với cô là tiến bộ sinh học quan trọng nhất kể từ chuỗi xoắn kép.

Jennifer Doudna

CHƯƠNG 2

Gene

Darwin

Những con đường dẫn Watson và Crick đến việc khám phá ra cấu trúc của DNA đã được đi tiên phong một thế kỷ trước đó, vào những năm 1850, khi nhà tự nhiên học người Anh Charles Darwin xuất bản cuốn On the Origin of Species và Gregor Mendel, một linh mục 'rãnh rỗi' ở Brno (nay là một phần của Cộng hòa Séc), bắt đầu nhân giống đậu Hà Lan trong khu vườn của tu viện. Mỏ của chim sẻ Darwin và các đặc điểm của đậu Mendel đã tạo ra ý tưởng về gen, một thực thể bên trong các sinh vật sống mang mã di truyền.

Darwin ban đầu dự định sẽ tiếp bước con đường sự nghiệp của cha và ông mình, vốn là những bác sĩ ưu tú. Nhưng ông kinh hoàng khi nhìn thấy máu và tiếng la hét của đứa trẻ đạng bị trói để phẫu thuật. Vì vậy, ông bỏ trường y và bắt đầu học để trở thành một giáo sĩ Anh giáo, một cách gọi khác mà ông không thích thú. Niềm đam mê thực sự của ông bắt đầu khi thu thập các mẫu vật năm 8 tuổi - trở thành một nhà tự nhiên học. Ông có cơ hội vào năm 1831 khi ở tuổi 22, ông được đề nghị tham gia với tư cách là một nhà sưu tập lịch lãm trong chuyến hành trình vòng quanh thế giới của chiếc HMS Beagle do tư nhân tài trợ.

Vào năm 1835, bốn năm sau cuộc hành trình kéo dài 5 năm, Beagle đã khám phá một tá hòn đảo nhỏ của Galápagos, ngoài khơi bờ biển Thái Bình Dương của Nam Mỹ. Ở đó, Darwin đã thu thập xác những thứ mà ông ghi lại được như chim sẻ, chim đen, chim bìm bịp, chim nhại và xác chết. Nhưng hai năm sau, khi trở về Anh, ông được nhà điểu học John Gould thông báo các loài chim trên thực tế là các

loài chim sẻ khác nhau. Darwin bắt đầu hình thành lý thuyết rằng tất cả chúng đều tiến hóa từ một tổ tiên chung.

Quần đảo Galápagos là một quần đảo, tập hợp các đảo núi lửa nằm về hai phía xích đạo trên Thái Bình Dương, cách đất liền của Ecuador 906 km về phía tây và thuộc quốc gia này. Quần đảo Galápagos và vùng nước xung quanh tạo thành tỉnh Galápagos của Ecuador, vườn quốc gia Galápagos và khu dự trữ biển Galápagos.

Galápagos nổi tiếng với một số lượng lớn các loài đặc hữu từng được Charles Darwin nghiên cứu trong chuyến hành trình Beagle. Những quan sát và thu thập đã đóng góp cho sự khởi đầu thuyết tiến hóa của Darwin.

Charles Darwin đã ghé thăm quần đảo trong một chuyến du lịch vòng quanh thế giới kéo dài 5 năm trên tàu Beagle (27 tháng 12 năm 1831 - 2 tháng 10 năm 1836). Ông đã phát hiện ra động vật hoang dã ở đây đã tiến hóa hoàn toàn độc lập với phần còn lại của Trái Đất, với nhiều loài độc nhất vô nhị không nơi nào có, trong số đó có 13 loài sẻ nhỏ. Chính vì vậy, quần đảo đã trở thành mô hình nghiên cứu tiến hóa lý tưởng của các nhà khoa học.

Từ năm 1934, quần đảo Galápagos được đưa vào danh sách các khu thiên nhiên cần được bảo vệ cùng với các loài sinh vật đặc hữu của nó. Lúc mới được đưa vào danh sách bảo tồn, chỉ có khoảng 1.000-2.000 người bản địa sống tại quần đảo Galápagos, nhưng đến nay con số đã lên khoảng 30.000. Năm 1955, Hiệp hội Bảo tồn Thiên nhiên Quốc tế tiến hành các cuộc khảo sát thực tế để đề ra biện pháp bảo tồn thích hợp cho quần đảo Galápagos. Năm 1957, UNESCO (Tổ chức Khoa học, Giáo dục và Văn hóa của LHQ) kết hợp với chính quyền Ecuador để tiến hành các công tác bảo tồn trên quần đảo Galápagos và chọn một khu vực để đặt các hoạt động nghiên cứu.

Kỳ nhông cạn Galápagos

Năm 1959, để kỷ niệm 100 năm ngày Darwin công bố thuyết tiến hóa, chính quyền Ecuador tuyên bố biến 95% quần đảo Galápagos thành khu bảo tồn thiên nhiên quốc gia. Năm 1986, vùng biển 70.000 km² xung quanh quần đảo cũng được đưa vào khu bảo tồn, là khu bảo tồn dưới nước lớn thứ 2 trên thế giới, chỉ sau khu bảo tồn Dải San hô lớn của Australia. Hiện trên quần đảo Galápagos còn một số loài sinh vật đặc hữu quý hiếm như loài rùa khổng lồ Galápagos, rùa xanh Galápagos, loài kỳ nhông nước và kỳ nhông cạn Galápagos, chim cánh cụt Galápagos...

Mới đây, Tổng thống Ecuador Rafael Correa lên tiếng công bố tình trạng nguy hiểm cho các loài sinh vật đang được bảo tồn tại Galápagos. Tổng thống cho biết các loài vật quý hiếm như rùa khổng lồ, kỳ nhông nước... trên đảo đang đối mặt với nguy cơ bị diệt vong do sự bành trướng của

cư dân. Ngoài ra, các loài vật đặc hữu tại đây cũng bị đe dọa nghiêm trọng từ các loài vật do con người mang đến.

'cụ' rùa khổng lồ Galápagos

Ông biết những con ngựa và bò gần ngôi nhà thời thơ ấu ở vùng nông thôn nước Anh đôi khi được sinh ra với những biến thể nhỏ, và qua nhiều năm các nhà lai tạo sẽ chọn ra những con tốt nhất để tạo ra những đàn có những đặc điểm mong muốn. Có lẽ thiên nhiên đã làm điều tương tự. Ông gọi đó là 'sự chọn lọc tự nhiên'. Theo lý thuyết, ở một số khu vực biệt lập, chẳng hạn như các hòn đảo của Galápagos, một vài đột biến (ông sử dụng thuật ngữ vui nhộn là 'thi đấu') sẽ xảy ra trong mỗi thế hệ và sự thay đổi trong điều kiện có thể khiến chúng có nhiều khả năng giành chiến thắng trong cuộc tranh tìm thức ăn khan hiếm và do đó có nhiều khả năng sinh sản hơn. Giả sử một loài chim sẻ có mỏ thích hợp để ăn trái cây, nhưng sau đó một trận hạn hán đã phá hủy cây ăn trái; một vài biến thể ngẫu nhiên có mỏ phù hợp hơn để bẻ các loại hạt sẽ phát triển mạnh. Ông viết: "Trong những trường hợp này, những biến thể thuận lợi sẽ có xu hướng được bảo

tồn và những biến thể không thuận lợi sẽ bị phá hủy. Kết quả của việc này sẽ là sự hình thành một loài mới."

Darwin đã do dự khi công bố lý thuyết của mình vì nó quá dị, nhưng sự cạnh tranh đóng vai trò thúc đẩy, như thường xảy ra trong lịch sử khoa học. Năm 1858, Alfred Russel Wallace, một nhà tự nhiên học trẻ tuổi, đã gửi cho Darwin một bản thảo của bài báo đề xuất lý thuyết tương tự. Darwin vội vàng chuẩn bị cho một bài báo của riêng mình để xuất bản, và họ đồng ý sẽ trình bày công trình của mình vào cùng ngày tại một cuộc họp sắp tới của hội đồng khoa học.

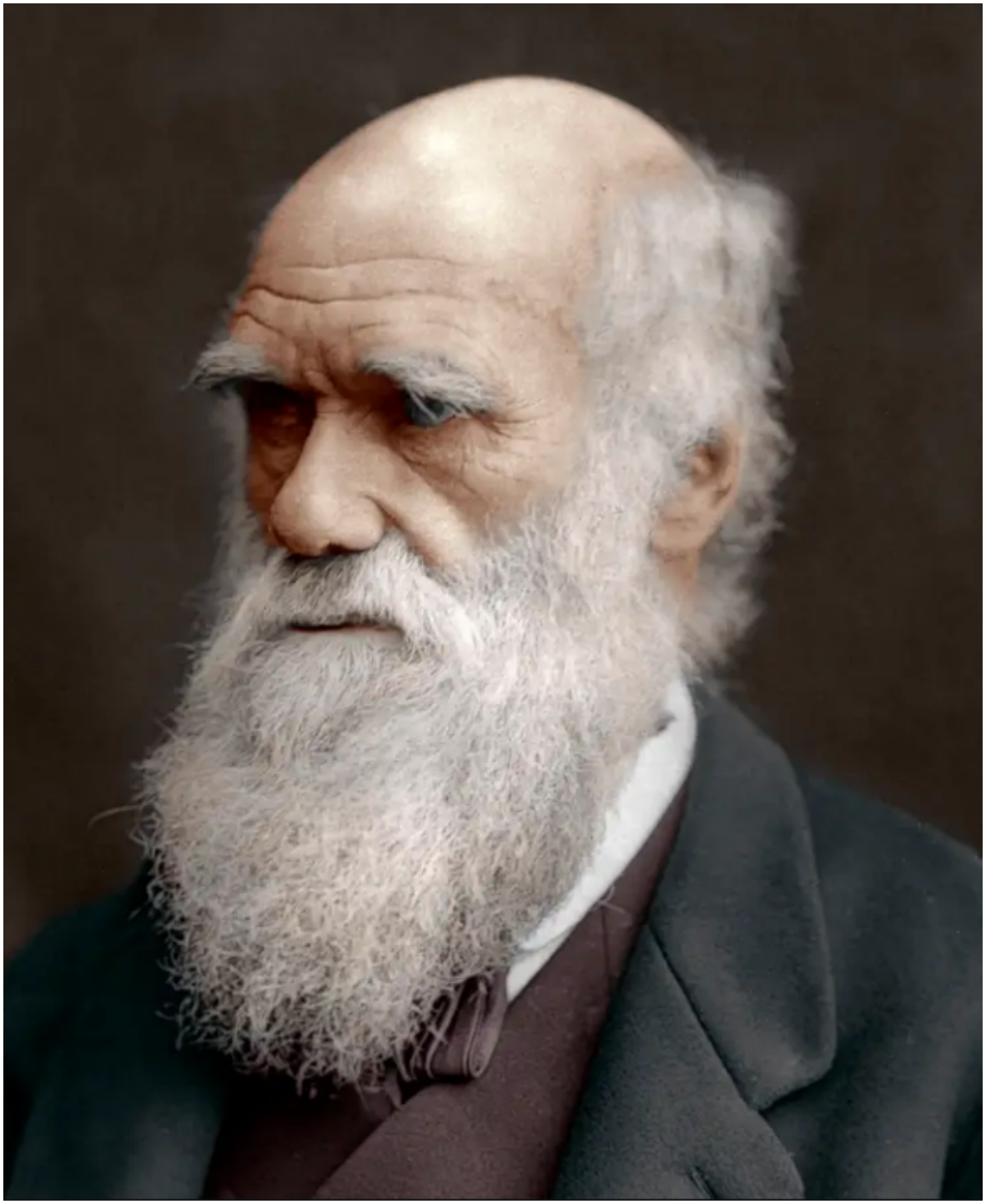
Darwin và Wallace có chung chất xúc tác cho sự sáng tạo: họ có những mối quan tâm rộng rãi và có khả năng tạo mối liên hệ giữa các lĩnh vực khác nhau. Cả hai đã đi đến những nơi kỳ lạ, nơi họ quan sát sự biến đổi của các loài, và cả hai đều đã đọc "Một bài luận về nguyên tắc dân số" của Thomas Malthus, một nhà kinh tế học người Anh. Malthus lập luận dân số loài người có khả năng tăng nhanh hơn so với nguồn cung cấp thực phẩm. Kết quả là dân số quá đông sẽ dẫn đến nạn đói, sẽ loại bỏ những người yếu hơn và nghèo hơn. Darwin và Wallace nhận ra điều này có thể áp dụng cho tất cả các loài và do đó dẫn đến một thuyết tiến hóa được thúc đẩy bởi sự sống sót của những người khỏe mạnh nhất. Darwin nhớ lại: "Tôi tình cờ đọc được Malthus để giải trí về dân số, và... điều đó khiến tôi kinh ngạc trong những trường hợp này, những biến thể thuận lợi sẽ có xu hướng được bảo tồn và những biến thể không thuận lợi sẽ bị phá hủy." Như nhà văn khoa học viễn tưởng và giáo sư hóa sinh Isaac Asimov sau đó đã lưu ý về nguồn gốc của thuyết tiến hóa, "Điều bạn cần là một người đã nghiên cứu các loài, đọc Malthus và có khả năng tạo kết nối chéo."

Thomas Malthus

Việc nhận ra các loài tiến hóa thông qua đột biến và chọn lọc tự nhiên đã đặt ra một câu hỏi lớn cần được trả lời: Cơ chế là gì? Làm thế nào một biến thể có lợi ở mỏ của chim sẻ hoặc cổ của hươu cao cổ lại có thể xảy ra, và sau đó làm thế nào nó có thể truyền sang các thế hệ tương lai? Darwin nghĩ các sinh vật có thể có các hạt nhỏ chứa thông tin di truyền, và ông suy đoán thông tin từ nam và nữ

hòa trộn với nhau trong một phôi thai. Nhưng ông cũng như những người khác sớm nhận ra điều này có nghĩa là bất kỳ đặc điểm có lợi mới nào cũng sẽ bị suy giảm qua nhiều thế hệ thay vì được truyền lại nguyên vẹn.

Darwin có trong thư viện cá nhân của mình một bản sao của một tạp chí khoa học khó hiểu có một bài báo, được viết vào năm 1866, với câu trả lời. Nhưng ông không bao giờ đọc nó, và hầu như bất kỳ nhà khoa học nào khác vào thời điểm đó cũng vậy.



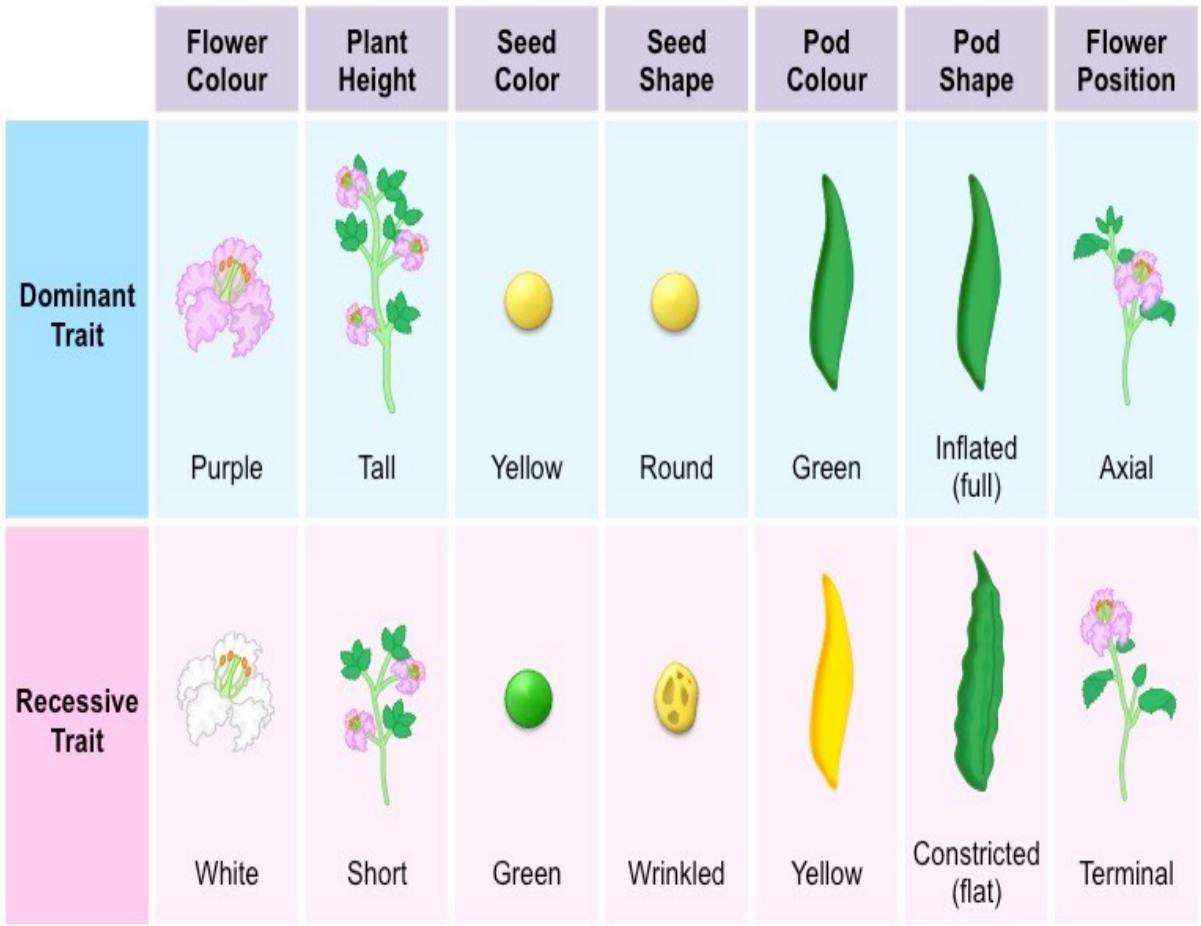
Charles Darwin

Mendel

Tác giả là Gregor Mendel, sinh năm 1822 có cha mẹ là nông dân nói tiếng Đức ở Moravia, khi đó là một phần của Đế quốc Áo. Ông làm việc xung quanh khu vườn

của tu viện ở Brno hơn là một linh mục quản xứ; ông ít nói và quá nhút nhát để trở thành một mục sư tốt. Vì vậy, ông quyết định trở thành một giáo viên toán và khoa học. Thật không may, ông liên tục trượt các kỳ thi, ngay cả khi đã theo học tại Đại học Vienna. Nhưng thành tích trong một kỳ thi sinh học đặc biệt đáng kinh ngạc.

Không còn việc gì phải làm sau thất bại cuối cùng trong việc vượt qua các kỳ thi, Mendel rút lui về khu vườn của tu viện để theo đuổi niềm yêu thích ám ảnh của ông là trồng đậu Hà Lan. Trong những năm trước, ông đã tập trung vào việc tạo ra những cây thuần chủng. Cây của ông có bảy đặc điểm với hai biến thể: hạt màu vàng hoặc xanh lục, hoa trắng hoặc tím, hạt nhẵn hoặc nhăn... Bằng cách lựa chọn cẩn thận, ông đã tạo ra những cây nho thuần chủng, ví dụ, chỉ có hoa màu tím hoặc chỉ có hạt nhăn.



Năm sau, ông đã thử nghiệm một điều mới: lai tạo cùng nhau những cây có những đặc điểm khác nhau, chẳng hạn như những cây có hoa màu trắng với

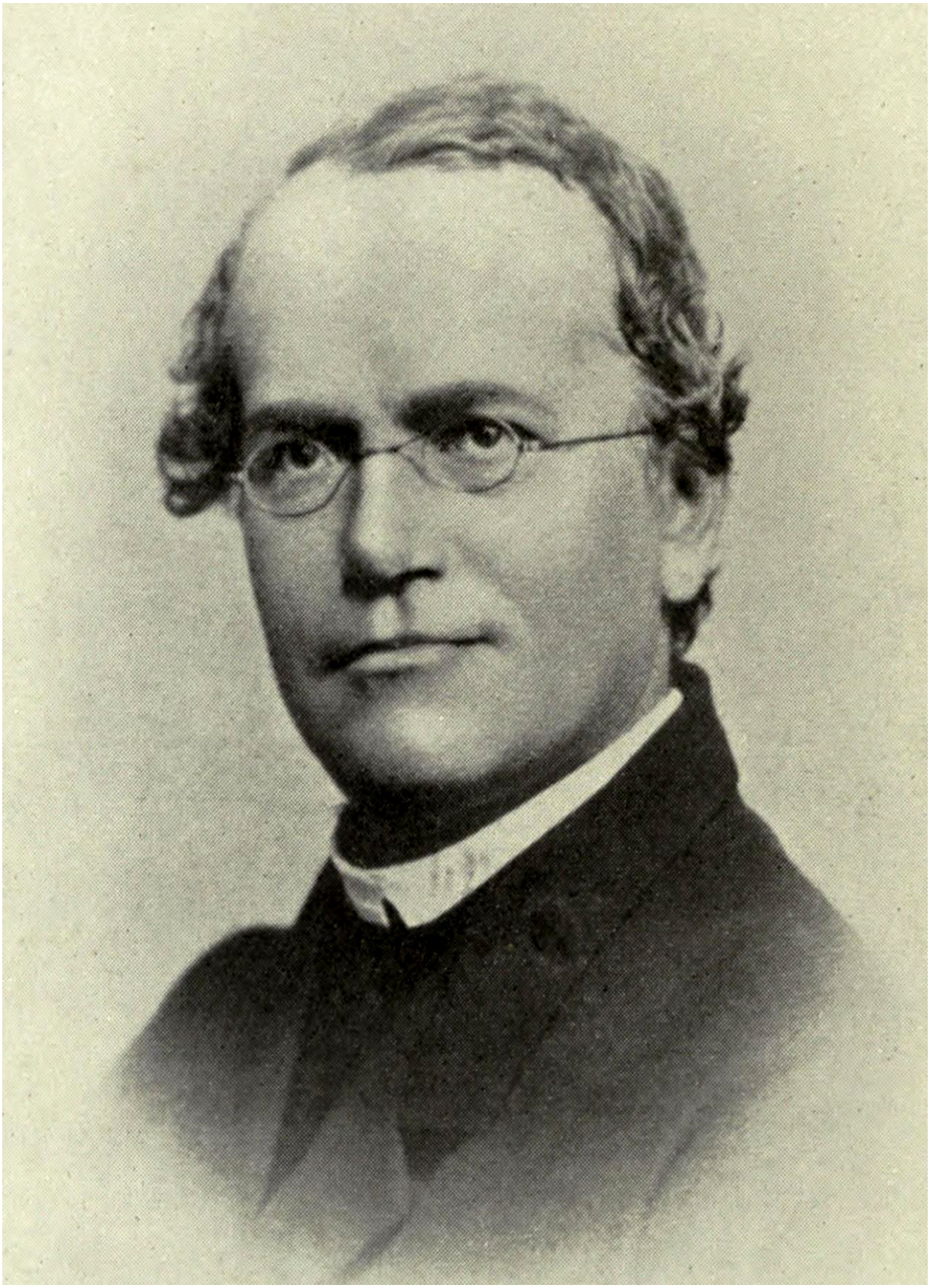
những cây có hoa màu tím. Đó là một công việc khó khăn liên quan đến việc cắt bỏ từng thụ thể của cây bằng kẹp và sử dụng một chiếc bàn chải nhỏ để chuyển phấn hoa.

Những gì các thí nghiệm của ông cho thấy rất quan trọng, dựa trên những gì Darwin đang viết lúc đó. Không có sự pha trộn của các đặc điểm. Cây cao lai với cây thấp không tạo ra cây có kích thước trung bình, cây hoa tím lai với cây hoa trắng không tạo ra cây có màu hoa nhạt. Thay vào đó, tất cả các cây con của cây cao và cây thấp đều cao. Cây lai từ cây hoa tím với cây hoa trắng chỉ tạo ra cây hoa màu tím. Mendel gọi đây là những đặc điểm trội; những cái không chiếm ưu thế, ông gọi là lặn.

Một khám phá thậm chí còn lớn hơn đã đến vào mùa hè năm sau, khi ông tạo ra con cái từ các con lai của mình. Mặc dù thế hệ lai đầu tiên chỉ biểu hiện các tính trạng trội (như toàn hoa tím hoặc thân cao), nhưng tính trạng lặn lại xuất hiện ở thế hệ sau. Và hồ sơ của ông đã cho thấy một kiểu mẫu: ở thế hệ thứ hai, tính trạng trội được biểu hiện ba trong bốn trường hợp, với tính trạng lặn xuất hiện một lần. Khi một cây thừa hưởng hai phiên bản trội của gen hoặc một phiên bản trội và một phiên bản lặn, nó sẽ biểu hiện tính trạng trội. Nhưng nếu tình cờ nhận được hai phiên bản lặn, nó sẽ hiển thị đặc điểm ít phổ biến hơn.

Ông đã trình bày bài báo của mình vào năm 1865, sau đó đã xuất bản nó trên tạp chí. Nó hiếm khi được trích dẫn từ sau đó đến năm 1900, tại thời điểm đó nó đã được các nhà khoa học thực hiện các thí nghiệm tương tự phát hiện lại.

Phát hiện của Mendel và các nhà khoa học tiếp theo đã dẫn đến khái niệm về đơn vị di truyền, cái mà một nhà thực vật học người Đan Mạch tên là Wilhelm Johannsen vào năm 1905 gọi là 'gen'. Rõ ràng là có một số phân tử mã hóa các bit thông tin di truyền. Trong nhiều thập kỷ, các nhà khoa học đã nghiên cứu các tế bào sống một cách cẩn thận để cố gắng xác định phân tử đó có thể là gì.



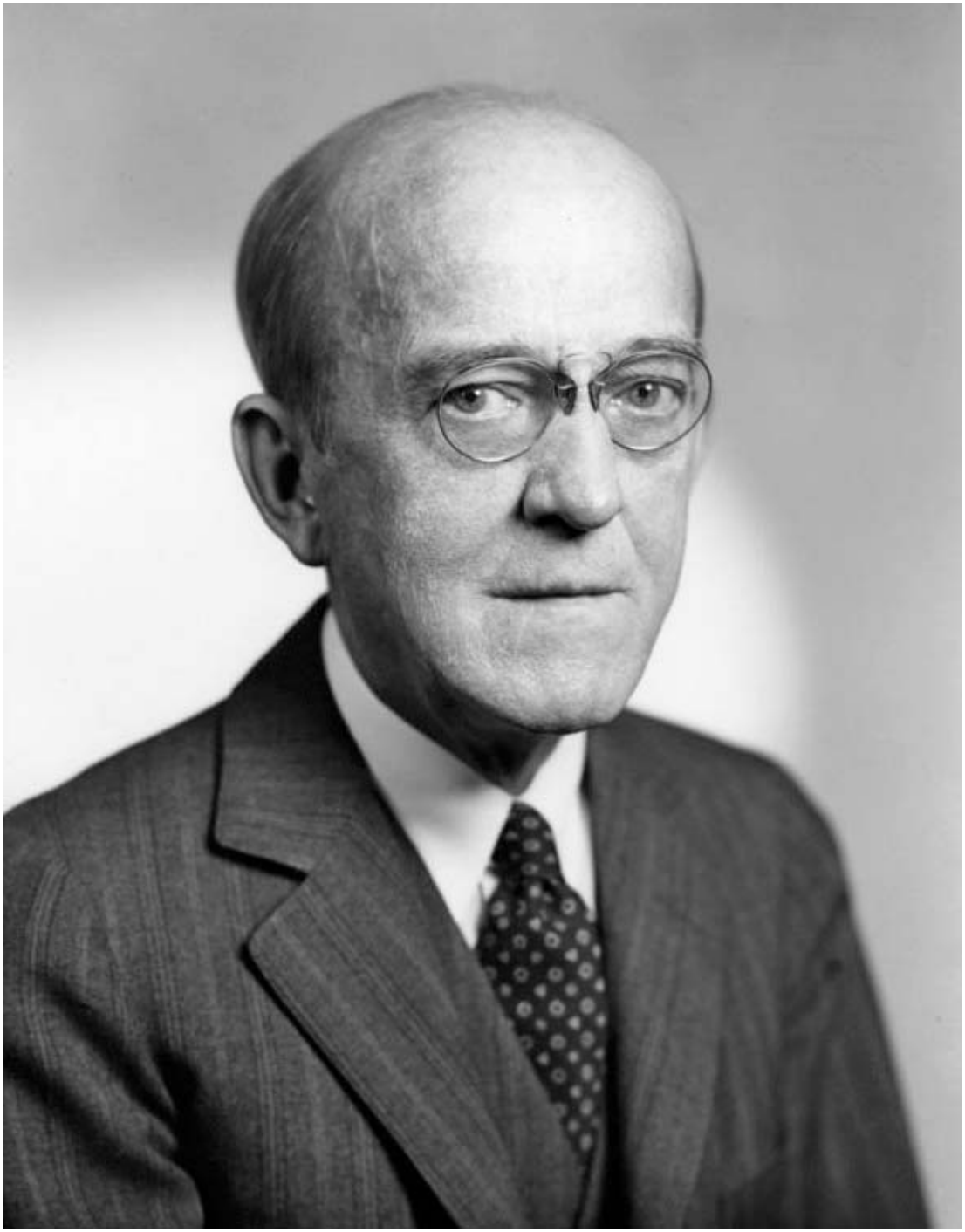
Mendel

CHƯƠNG 3

DNA

Các nhà khoa học ban đầu giả định các gen được mang bởi các protein. Rốt cuộc, protein thực hiện hầu hết các nhiệm vụ quan trọng trong sinh vật. Tuy nhiên, cuối cùng họ đã phát hiện ra một chất phổ biến khác trong tế bào sống, axit nucleic, là chất di truyền. Những phân tử này bao gồm một đường, phốt phát và bốn chất được gọi là bazơ, liên kết với nhau thành chuỗi. Chúng có hai dạng: axit ribonucleic (RNA) và một phân tử tương tự thiếu một nguyên tử oxy và do đó được gọi là axit deoxyribonucleic (DNA). Từ góc độ tiến hóa, cả coronavirus đơn giản nhất và phức tạp nhất ở người về cơ bản đều là những gói chứa protein và tìm cách tái tạo vật liệu di truyền được mã hóa bởi axit nucleic.

Phát hiện đầu tiên coi DNA như một kho lưu trữ thông tin di truyền được thực hiện vào năm 1944 bởi nhà sinh hóa Oswald Avery và các đồng nghiệp của ông tại Đại học Rockefeller ở New York. Họ đã chiết xuất DNA từ một chủng vi khuẩn, trộn nó với một chủng khác và cho thấy DNA đã truyền các biến đổi có thể di truyền được.



Oswald Avery

Bước tiếp theo trong việc giải đáp bí ẩn của sự sống là tìm ra cách DNA thực hiện nó. Điều đó đòi hỏi phải giải mã manh mối cơ bản cho tất cả những bí ẩn của tự nhiên. Việc xác định cấu trúc chính xác của DNA - cách tất cả các nguyên tử khớp với nhau và kết quả là hình dạng nào - có thể giải thích cách hoạt động của nó.

Đó là một nhiệm vụ đòi hỏi phải kết hợp ba ngành đã xuất hiện trong thế kỷ XX: di truyền học, hóa sinh và sinh học cấu trúc.

James Watson

Là một cậu bé Chicago thuộc tầng lớp trung lưu chạy qua trường công lập, James Watson thông minh và táo tợn. Điều này đã ăn sâu vào ông một xu hướng thích khiêu khích trí tuệ, điều sau này sẽ phục vụ ông với tư cách là một nhà khoa học nhưng ít hơn với tư cách là một người của công chúng. Trong suốt cuộc đời, việc lẩm nhẩm những câu chưa hoàn thành sẽ thể hiện sự thiếu kiên nhẫn và không có khả năng lọc các quan niệm bốc đồng của ông. Sau đó, ông nói một trong những bài học quan trọng nhất mà cha mẹ đã dạy là "Đạo đức giả để tìm kiếm sự chấp nhận của xã hội sẽ làm xói mòn lòng tự tôn của bạn." Ông đã học nó quá tốt. Từ thời thơ ấu cho đến những năm chín mươi, ông đã thẳng thắn trong những khẳng định của mình, cả đúng và sai, điều này khiến ông đôi khi không được xã hội chấp nhận.

Niềm đam mê khi lớn lên của ông là ngắm chim, và khi giành được giải thưởng trên chương trình radio Quiz Kids, ông đã sử dụng để mua một cặp ống nhòm Bausch & Lomb. Ông sẽ dậy trước bình minh để cùng cha đến Công viên Jackson, dành hai giờ đồng hồ để tìm kiếm những chú chim chích bông quý hiếm, và sau đó bắt xe đến Trường Lab.

Tại Đại học Chicago, nơi ông nhập học năm mười lăm tuổi, ông đã lên kế hoạch để thỏa mãn tình yêu của mình đối với các loài chim và sự chán ghét của mình đối với hóa học, bằng cách trở thành một nhà điểu học. Nhưng vào năm cuối, ông đã đọc một bài đánh giá về Sự sống là gì? Trong đó nhà vật lý lượng tử Erwin Schrödinger đã chuyển sự chú ý sang sinh học để lập luận việc khám phá cấu trúc phân tử của một gen sẽ cho thấy cách nó truyền tải thông tin di truyền qua nhiều thế hệ. Watson đã kiểm tra cuốn sách trong thư viện vào sáng hôm sau và từ đó đến nay vẫn bị ám ảnh bởi việc tìm hiểu gen.

Với điểm số khiêm tốn, ông đã bị từ chối khi đăng ký học tiến sĩ tại Caltech và không được Harvard cấp học bổng. Vì vậy, ông đã đến Đại học Indiana, trường đã xây dựng, một phần bằng cách tuyển dụng những người Do Thái đang gặp khó khăn trong việc tuyển dụng vào East Coast, một trong những khoa di truyền tốt nhất của quốc gia, với sự tham gia của người đoạt giải Nobel tương lai Hermann Muller và Salvador Luria người Ý.

Với Luria là cố vấn tiến sĩ của mình, Watson đã nghiên cứu virus. Những gói vật chất di truyền nhỏ bé về cơ bản không có sự sống, nhưng khi chúng xâm nhập vào tế bào sống, chúng chiếm đoạt tế bào và tự nhân lên. Loại virus dễ nghiên cứu nhất là những loại tấn công vi khuẩn, và chúng được đặt tên (hãy nhớ thuật ngữ này, vì nó sẽ xuất hiện trở lại khi chúng ta thảo luận về việc phát hiện ra CRISPR) 'phage', viết tắt của 'bacteriophages', nghĩa là vi khuẩn.

Watson đã tham gia nhóm các nhà sinh học quốc tế của Luria được gọi là Nhóm Phage. Watson nói: "Luria ghê tởm hầu hết các nhà hóa học, đặc biệt là sự cạnh tranh trong khu rừng của Thành phố New York. Nhưng Luria sớm nhận ra việc tìm các thể thực khuẩn sẽ cần đến hóa học. Vì vậy, ông đã giúp Watson nhận được học bổng sau tiến sĩ để nghiên cứu chủ đề này ở Copenhagen.

Chán nản và không thể hiểu nhà hóa học đang lẩm nhẩm, giám sát việc nghiên cứu của mình, Watson đã nghỉ việc ở Copenhagen vào mùa xuân năm 1951 để tham dự một cuộc họp ở Naples về các phân tử được tìm thấy trong tế bào sống. Hầu hết các bài thuyết trình đều lướt qua đầu, nhưng ông thấy mình bị cuốn hút bởi bài giảng của Maurice Wilkins, một nhà hóa sinh tại King's College London.

Wilkins chuyên về tinh thể học và nhiễu xạ tia X. Nói cách khác, ông đã lấy một chất lỏng bão hòa với các phân tử, để nó nguội đi và làm sạch các tinh thể hình thành. Sau đó, ông cố gắng tìm ra cấu trúc của những tinh thể đó. Nếu bạn chiếu ánh sáng vào một vật thể từ các góc độ khác nhau, bạn có thể tìm ra cấu trúc của nó bằng cách nghiên cứu bóng đổ của nó. Các nhà tinh thể học tia X làm điều gì đó tương tự: họ chiếu tia X lên một tinh thể từ nhiều góc độ khác nhau và ghi lại bóng đổ và các mẫu nhiễu xạ. Trong slide Wilkins trình chiếu ở cuối bài phát biểu ở Napoli, kỹ thuật đó đã được sử dụng trên DNA.

Watson nhớ lại: "Đột nhiên tôi thấy hứng thú với môn hóa học. "Tôi biết gen có thể kết tinh; do đó chúng phải có một cấu trúc bình thường để có thể được giải quyết một cách đơn giản." Trong vài ngày tiếp theo, Watson tiếp cận Wilkins với hy vọng nhận được lời mời gia nhập phòng thí nghiệm của ông, nhưng vô ích.

Maurice Hugh Frederick Wilkins là nhà vật lý, nhà sinh học phân tử người New Zealand, và đã đoạt giải Nobel Y học. Ông là người đã có nhiều nghiên cứu đóng góp cho khoa học về lân quang, tách đồng vị, kính hiển vi quang học và X-ray nhiễu xạ, cùng với việc phát triển radar. Ông được biết đến nhiều nhất về sự nghiệp nghiên cứu của mình tại Đại học King, London về cấu trúc của DNA.

Việc nghiên cứu của ông trên DNA chia làm hai giai đoạn. Giai đoạn đầu tiên 1948-1950, khi nghiên cứu tạo ra hình ảnh X-quang đầu tiên của DNA, ông đã trình bày nó ở một hội nghị tại Naples

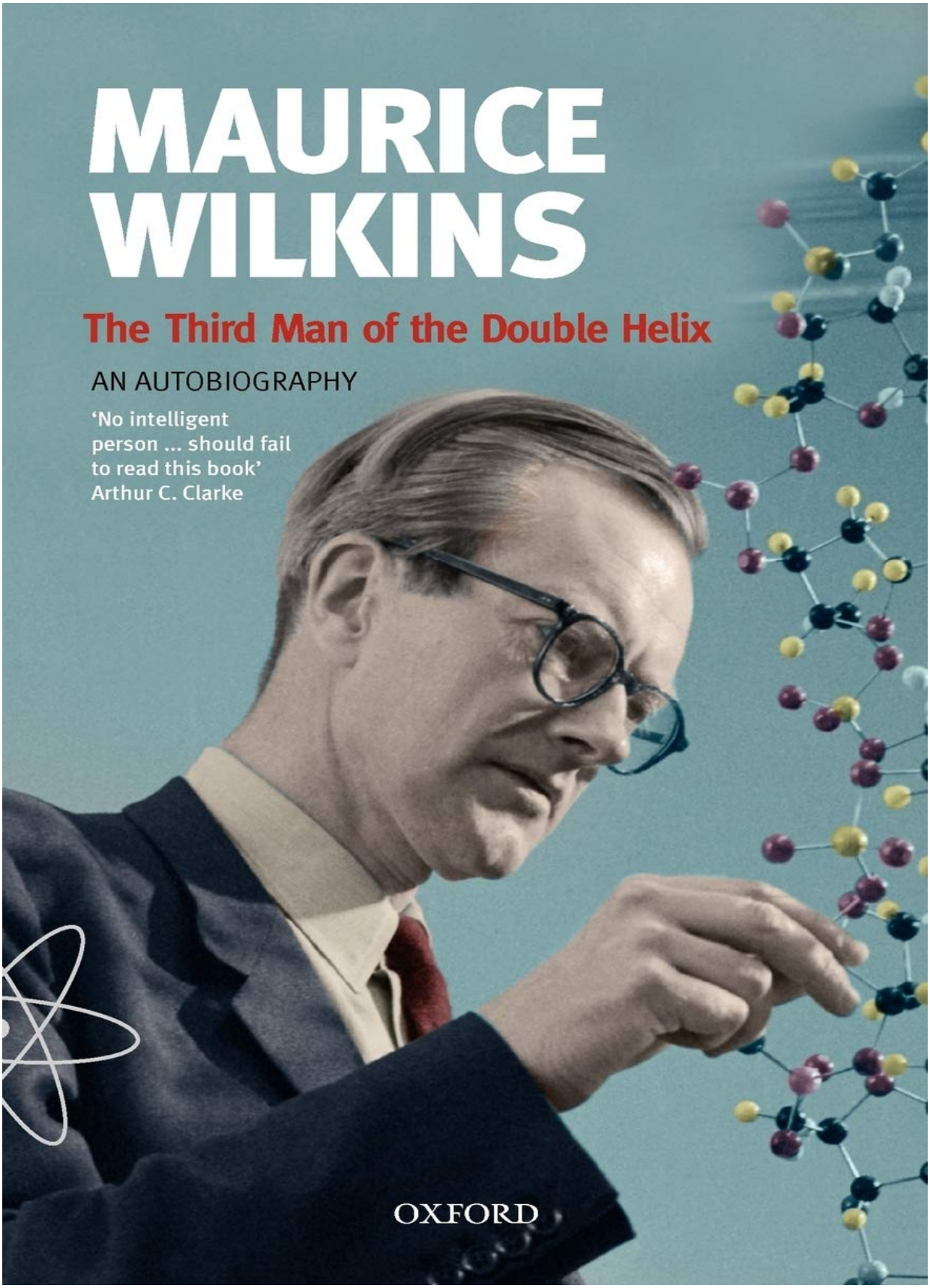
trong năm 1951 có tham dự của James Watson. Trong giai đoạn thứ hai, 1951-1952, Wilkins tạo ra hình ảnh 'Hình dạng B' từ tinh dịch của mực ống, và ông đã gửi nó đến James Watson và Francis Crick, Watson đã viết sau khi xem nó: "Wilkins... đã có những hình ảnh X-quang cực kì tuyệt vời [của DNA]."

MAURICE WILKINS

The Third Man of the Double Helix

AN AUTOBIOGRAPHY

'No intelligent person ... should fail to read this book'
Arthur C. Clarke



OXFORD

Năm 1953, đồng nghiệp của ông là nữ khoa học gia Rosalind Franklin đã tăng độ phân giải bức ảnh của Wilkins vào năm 1952. Bức ảnh đấy, cùng với những phát kiến của Linus Pauling đã góp phần tạo ra một cấu trúc gần hoàn chỉnh của DNA. Sau này, James Watson và Francis Crick đã dựa vào đó để mô tả một cách hoàn chỉnh cấu trúc xoắn kép của DNA năm 1953.

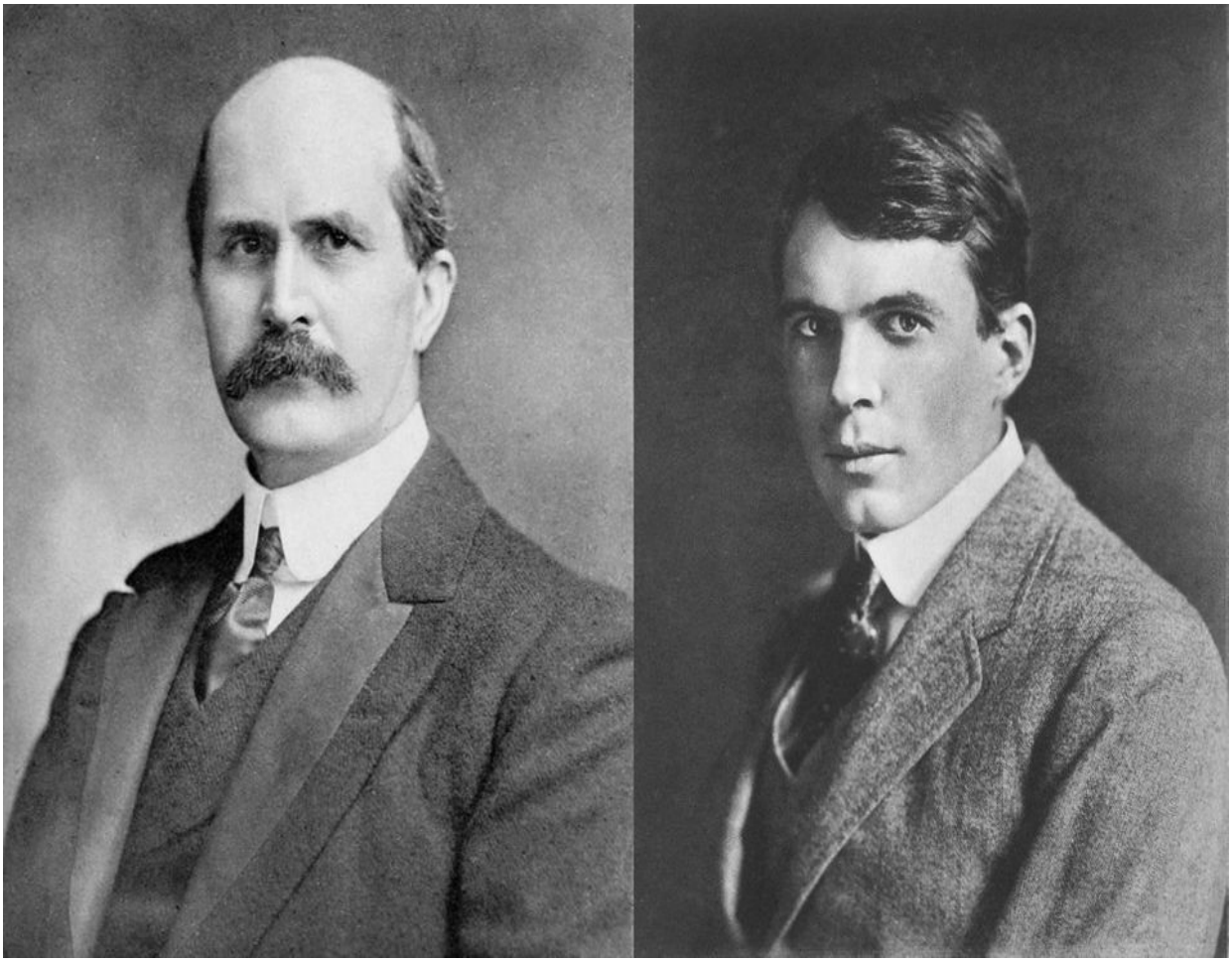
Wilkins đã tiếp tục kiểm tra và thay đổi đáng kể mẫu DNA của Watson-Crick để nghiên cứu các cấu trúc RNA. Năm 1962, Wilkins, Crick, và Watson đã được trao Giải Nobel Y học, "cho những khám phá của họ về cấu trúc phân tử của axit nucleic và ý nghĩa của nó trong di truyền học."

Francis Crick

Thay vào đó, Watson, vào mùa thu năm 1951, đã trở thành nghiên cứu sinh sau tiến sĩ tại Phòng thí nghiệm Cavendish của Đại học Cambridge, được hướng dẫn bởi nhà tinh thể học tiên phong Sir Lawrence Bragg, người hơn ba mươi năm trước đó đã trở thành, và vẫn là người trẻ nhất. giành được giải Nobel khoa học. Ông và cha mình, người ông chia sẻ giải thưởng, đã khám phá ra định luật toán học cơ bản về cách các tinh thể làm nhiễu xạ tia X.

Sir William Lawrence Bragg là một nhà vật lý người Australia. Ông là người đồng nhận Giải Nobel Vật lý năm 1915 với cha của mình là Sir William Henry Bragg về phát minh, chế tạo ra dụng cụ phân tích cấu trúc tinh thể bằng tia X. Tính đến năm 2018, ông là người trẻ tuổi nhất từng được nhận giải Nobel, khi nhận giải ông mới 25 tuổi. Ông cũng là giám đốc của Phòng thí nghiệm Cavendish, Cambridge.

Bragg sinh ra tại North Adelaide, thuộc miền Nam Australia. Khi còn nhỏ, ông là một cậu bé nhạy cảm và sớm thể hiện sự quan tâm đến khoa học và toán học. Cha của ông, William Henry Bragg, là một giáo sư toán học và vật lý của trường Đại học Adelaide. Một thời gian ngắn sau khi đến trường, khi ông 5 tuổi, William Lawrence Bragg bị ngã xe đạp và bị gãy tay. Cha của ông trước đó đã đọc về các thí nghiệm của Röntgen ở châu Âu và đã sử dụng những khám phá mới nhất về X-quang để kiểm tra cánh tay bị gãy. Đây là lần đầu tiên việc sử dụng tia X-quang trong y học được ghi nhận ở Australia.



Hai cha con William và Lawrence Bragg

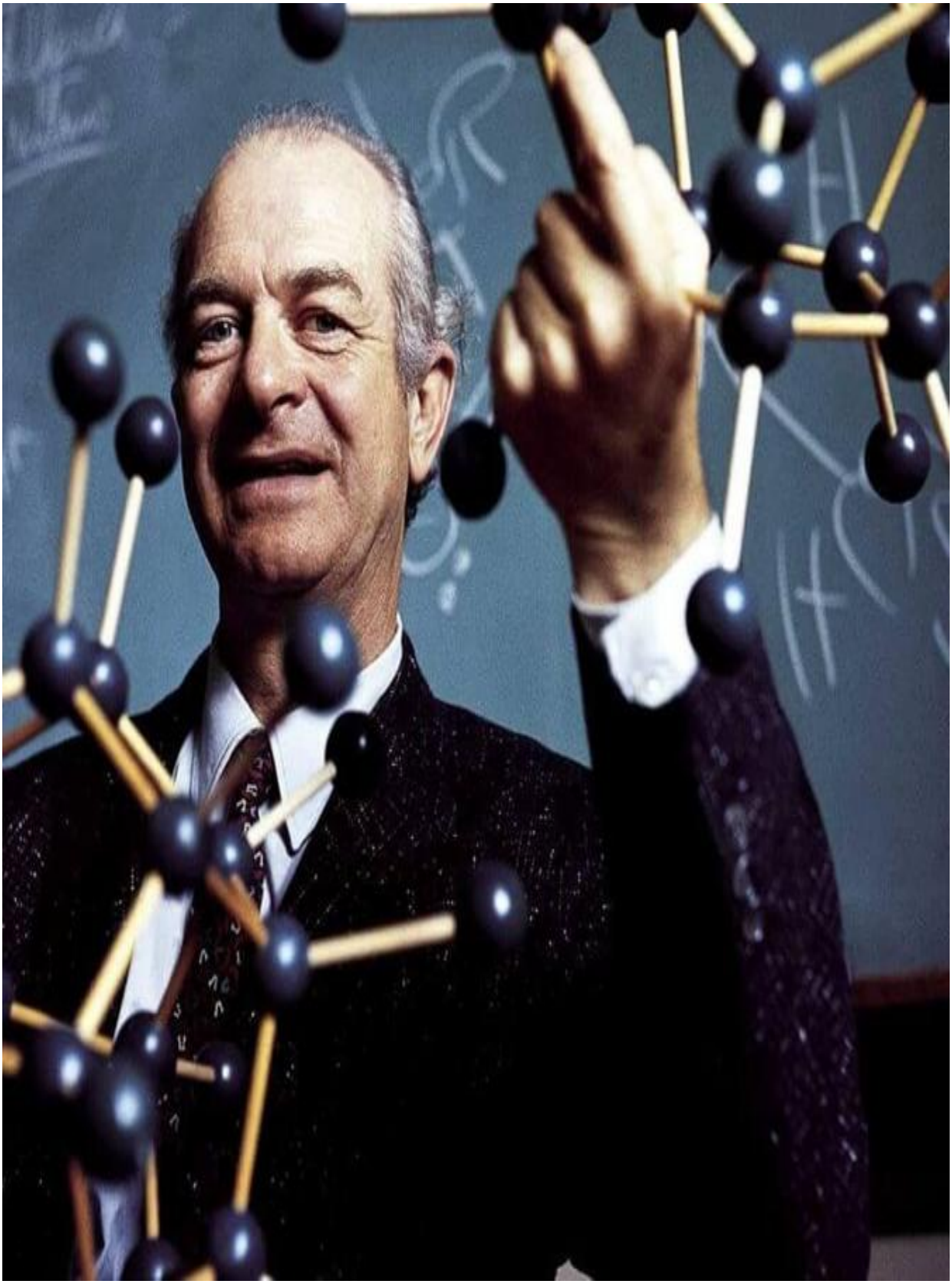
Tại Phòng thí nghiệm Cavendish, Watson gặp Francis Crick, tạo thành một trong những mối quan hệ bền chặt nhất trong lịch sử giữa hai nhà khoa học. Là một nhà lý thuyết sinh hóa từng phục vụ trong Thế chiến thứ hai, Crick đã ở tuổi ba mươi sáu mà không có bằng tiến sĩ. Tuy nhiên, anh ta đủ chắc chắn về bản năng của mình, và đủ bất cẩn về cách cư xử của Cambridge, anh ta không thể từ chối sửa chữa suy nghĩ cẩu thả của đồng nghiệp và sau đó quay cuồng về nó. Như Watson đã ghi nhớ nó trong câu mở đầu của The Double Helix, "Tôi chưa bao giờ thấy Francis Crick với tâm trạng khiêm tốn." Đó là một dòng tương tự có thể được viết về Watson, và họ ngưỡng mộ sự thiếu lịch sự của nhau hơn các đồng nghiệp của họ. Crick nhớ lại: "Sự kiêu ngạo của tuổi trẻ, thiếu kiên nhẫn với lối suy nghĩ cẩu thả đã khiến hai chúng tôi đến với nhau một cách tự nhiên."

Crick chia sẻ niềm tin của Watson rằng việc khám phá cấu trúc của DNA sẽ cung cấp chìa khóa cho những bí ẩn về di truyền. Chẳng bao lâu sau, họ cùng ăn trưa

và trò chuyện rôm rả tại Eagle, một quán rượu cũ kỹ gần phòng thí nghiệm. Crick có một tiếng cười huyên náo và giọng nói oang oang, khiến Sir Lawrence mất tập trung. Vì vậy, Watson và Crick được phân vào một căn phòng gạch nhạt màu của riêng họ.

Nhà văn kiêm bác sĩ Siddhartha Mukherjee lưu ý: "Họ là những sợi bổ sung cho nhau, được đan cài vào nhau bởi sự bất kính, vui vẻ và rực lửa. Họ coi thường quyền lực nhưng lại khao khát sự khẳng định của nó. Họ nhận thấy cơ sở khoa học thật lố bịch và buồn tẻ, nhưng họ biết cách nhấn mạnh mình vào nó. Họ tưởng tượng mình là những người bên ngoài tinh túy, nhưng lại cảm thấy thoải mái nhất khi ngồi bên trong Cambridge. Họ nghĩ mình là những kẻ pha trò trong một tòa nhà của những kẻ ngu ngốc."

Nhà hóa sinh học Linus Pauling của Caltech vừa làm rung chuyển thế giới khoa học và mở đường cho giải Nobel đầu tiên của mình, bằng cách tìm ra cấu trúc của protein khi sử dụng kết hợp tinh thể học tia X, sự hiểu biết của ông về cơ học lượng tử của các liên kết hóa học, và Tinkertoy xây dựng mô hình. Trong bữa ăn trưa của họ tại Eagle, Watson và Crick đã âm mưu làm thế nào để sử dụng những thủ thuật tương tự để đánh bại Pauling trong cuộc đua khám phá cấu trúc của DNA. Họ thậm chí còn yêu cầu cửa hàng công cụ của Phòng thí nghiệm Cavendish cắt các tấm thiếc và dây đồng để đại diện cho các nguyên tử và các thành phần khác cho mô hình máy tính để bàn mà họ định mày mò cho đến khi tất cả các yếu tố và liên kết chính xác.



Linus Pauling

Một trở ngại là họ sẽ tiến vào lãnh thổ của Maurice Wilkins, nhà hóa sinh trường King's College London, người có bức ảnh chụp X-quang của một tinh thể DNA đã kích thích sự quan tâm của Watson đến Naples. Watson viết: "Cảm giác chơi công bằng của người Anh sẽ không cho phép Francis can dự vào vấn đề của Maurice. Ở Pháp, nơi rõ ràng không tồn tại fair-play, những vấn đề này sẽ không nảy sinh. Hoa Kỳ cũng sẽ không cho phép tình trạng như vậy phát triển."

Về phần mình, Wilkins dường như không vội vàng gì để đánh bại Pauling. Ông đang ở trong một cuộc đấu tranh nội tâm khó xử, cả kịch tính hóa và tầm thường hóa trong cuốn sách của Watson, với một đồng nghiệp mới xuất sắc năm 1951 đã đến làm việc tại King's College London: Rosalind Franklin, một nhà hóa sinh người Anh 31 tuổi, người đã học Kỹ thuật nhiễu xạ tia X khi học ở Paris.

Cô đã bị dụ đến Đại học King's với sự hiểu biết rằng cô sẽ dẫn đầu một nhóm nghiên cứu DNA. Wilkins, hơn bốn tuổi và đã nghiên cứu DNA, có ấn tượng cô ấy sẽ đến với tư cách là một đồng nghiệp cấp dưới, người sẽ giúp ông về nhiễu xạ tia X. Điều này dẫn đến một tình huống dễ cháy. Trong vòng vài tháng, họ hầu như không nói chuyện với nhau. Cơ cấu phân biệt giới tính tại King đã giúp họ tách biệt: có hai phòng chờ dành cho khoa, một dành cho nam và một dành cho nữ, phòng chờ tồi tàn đến mức khó chịu và nơi trước đây là địa điểm tổ chức những bữa trưa.

Rosalind Elsie Franklin là một nhà lý sinh học và tinh thể học tia X có những đóng góp quan trọng cho sự hiểu biết về cấu trúc phân tử của DNA, RNA, virus, than đá, và than chì. Nghiên cứu về DNA của bà đã đạt được những thành tựu to lớn vì DNA đóng vai trò quan trọng trong chu trình chuyển hóa của tế bào và trong di truyền học, việc khám phá ra cấu trúc của nó đã giúp bà và đồng nghiệp hiểu rõ được cách thông tin di truyền được truyền lại từ cha mẹ cho con cái.

ROSALIND FRANKLIN

DNA DISCOVERER

By Tom Streissguth

Franklin được biết đến nhiều nhất qua công trình Photo 51 dẫn đến sự khám phá ra cấu trúc DNA. Theo Francis Crick, các dữ liệu từ bà chính là "dữ liệu mà chúng tôi thực sự sử dụng" để hệ thống nên lý thuyết về cấu trúc DNA năm 1953. Những hình ảnh nhiễu xạ tia X của bà xác nhận cấu tạo hình xoắn ốc đã bị mang cho Watson xem mà không có sự đồng ý hay báo cho bà biết. Các khám phá của bà cung cấp hiểu biết có giá trị về cấu tạo DNA, tuy nhiên những đóng góp khoa học của bà đối với việc khám phá ra cấu trúc xoắn kép thường không được chú ý tới.

Sau khi hoàn thành công việc nghiên cứu về DNA, Franklin đi tiên phong nghiên cứu về virus gây bệnh khảm trên cây thuốc lá và virus gây bệnh bại liệt. Bà qua đời năm 1958 ở tuổi 37 do căn bệnh ung thư buồng trứng.

Franklin là một nhà khoa học tập trung, ăn mặc hợp lý. Do đó, cô đã đánh mất sự thích thú của giới học thuật Anh đối với những người lập dị và xu hướng nhìn phụ nữ qua lăng kính tình dục, thái độ rõ ràng trong các mô tả của Watson về cô. "Mặc dù các đường nét của cô ấy rất mạnh mẽ, nhưng cô ấy không hề kém hấp dẫn và có thể khá ấn tượng nếu cô ấy chỉ quan tâm nhẹ đến quần áo," ông viết. "Điều này cô ấy đã không. Không bao giờ có son môi để tương phản với mái tóc đen suôn thẳng, trong khi ở tuổi 31, những bộ váy của cô ấy đã thể hiện tất cả trí tưởng tượng của những thanh niên thích mặc đồ bluestocking ở Anh".

Bluestocking: một phụ nữ thông minh và có học thức, dành phần lớn thời gian cho việc học và do đó không được đàn ông thích.

Franklin từ chối chia sẻ hình ảnh nhiễu xạ tia X của mình với Wilkins hoặc bất kỳ ai khác, nhưng vào tháng 11 năm 1951, cô đã lên lịch cho một bài giảng để tóm tắt những phát hiện mới nhất của mình. Wilkins mời Watson đi tàu từ Cambridge xuống. "Cô ấy nói chuyện với phong cách nhanh chóng và lo lắng," anh nhớ lại. "Không hề có một chút ấm áp hay phù phiếm trong lời nói của cô ấy. Và tôi không thể coi cô ấy là người hoàn toàn không thú vị. Chốc lát tôi tự hỏi cô ấy sẽ trông như thế nào nếu cô tháo kính ra và làm một điều gì đó mới lạ với mái tóc của mình. Tuy nhiên, mối quan tâm chính của tôi là mô tả của cô về mẫu nhiễu xạ tia X tinh thể."

Watson đã thông báo cho Crick vào sáng hôm sau. Anh ta đã không ghi chú, điều này khiến Crick khó chịu, và do đó, mơ hồ về nhiều điểm chính, đặc biệt là hàm lượng nước mà Franklin đã tìm thấy trong mẫu DNA của cô. Tuy nhiên, Crick bắt đầu viết nguệch ngoạc các sơ đồ, tuyên bố dữ liệu của Franklin chỉ ra cấu trúc gồm hai, ba hoặc bốn sợi được xoắn lại theo hình xoắn ốc. Anh ấy nghĩ, bằng cách chơi với các mô hình khác nhau, họ có thể sớm khám phá ra câu trả lời. Trong vòng một tuần, họ đã có được những gì họ nghĩ là một giải pháp, mặc dù điều đó có nghĩa là một số nguyên tử đã quá gần nhau.

Trong trạng thái hống hách, họ đã mời Wilkins và Franklin đến Cambridge. Hai người đến vào sáng hôm sau và với một cuộc nói chuyện nhỏ, Crick bắt đầu trình bày cấu trúc xoắn ba vòng. Franklin ngay lập tức thấy nó có thiếu sót. "Bạn đã sai vì những lý do sau đây," cô nói, lời cô xé toạc như lời của một giáo viên đang bực tức.

Cô khẳng định những bức ảnh về DNA của cô không cho thấy phân tử này có dạng xoắn. Về điểm đó, hóa ra cô đã sai. Nhưng hai ý kiến phản đối khác của cô là đúng: phần xoắn phải ở bên ngoài chứ không phải bên trong và mô hình được đề xuất không chứa đủ nước. "Ở giai đoạn này, sự thật đáng xấu hổ đã xuất hiện, việc tôi nhớ lại hàm lượng nước trong các mẫu DNA của Rosy là không thể chính xác", Watson lưu ý. Wilkins, tạm thời gắn bó với Franklin, nói với cô nếu họ rời đi ngay lập tức, họ có thể bắt chuyến tàu 3:40 quay trở lại London, điều mà họ đã làm. Không chỉ Watson và Crick xấu hổ, Ngài Lawrence nhận được tin họ phải ngừng các hoạt động trên DNA. Các thành phần xây dựng mô hình của họ đã được đóng gói và gửi đến Wilkins và Franklin ở London.

Thêm vào sự lo lắng của Watson là tin tức Linus Pauling sẽ từ Caltech đến Anh để thuyết trình, điều này có thể sẽ xúc tác cho nỗ lực của chính ông ấy nhằm giải quyết cấu trúc của DNA. May mắn thay, Bộ Ngoại giao Hoa Kỳ đã đến giải cứu. Trong sự kỳ lạ sinh ra bởi chủ nghĩa cờ đỏ và chủ nghĩa McCarthy, Pauling đã bị chặn lại tại sân bay ở New York và bị tịch thu hộ chiếu vì ông đã đưa ra đủ ý kiến mà FBI nghĩ ông có thể là mối đe dọa cho đất nước nếu được phép đi du lịch. Vì vậy, ông không bao giờ có cơ hội thảo luận về công việc tinh thể học được thực hiện ở Anh, do đó đã khiến Mỹ thua cuộc trong cuộc đua tìm ra DNA.

Việc Thượng nghị sĩ Joseph McCarthy lừa dối những người bị nghi ngờ là cộng sản và những người có cảm tình với cộng sản trong Bộ Ngoại giao Hoa Kỳ và việc lập danh sách đen ở Hollywood đã dẫn đến thuật ngữ Chủ nghĩa McCarthy được đặt ra để biểu thị bất kỳ loại khủng bố chính trị liều lĩnh hoặc cuộc săn phù thủy nào.

Watson và Crick đã có thể theo dõi một số tiến trình của Pauling thông qua con trai của ông, Peter, khi đó là một sinh viên trẻ trong phòng thí nghiệm Cambridge của họ. Watson thấy cậu ấy dễ thương và vui vẻ. "Cuộc trò chuyện có thể tập trung vào những đức tính có thể so sánh được với các cô gái đến từ Anh, Lục địa và California," ông nhớ lại. Nhưng vào một ngày tháng 12 năm 1952, chàng trai trẻ Pauling đi lang thang vào phòng thí nghiệm, gác chân lên bàn và mang theo tin tức khiến Watson kinh hoàng. Trên tay cậu ta là bức thư của cha mình, trong đó đề cập ông đã nghĩ ra một cấu trúc cho DNA và sắp công bố nó.

Bài báo của Linus Pauling đã đến Cambridge vào đầu tháng Hai. Peter nhận được một bản sao trước và sau đó đi vào phòng thí nghiệm để nói với Watson và Crick rằng giải pháp của cha cậu tương tự như giải pháp mà họ đã thử: một chuỗi xoắn ba với xương sống ở trung tâm. Watson lấy tờ giấy trong túi áo khoác của Peter và bắt đầu đọc. "Ngay lập tức tôi cảm thấy có điều gì đó không ổn," ông nhớ lại. "Tuy nhiên, tôi không thể xác định chính xác sai lầm cho đến khi tôi nhìn vào các hình minh họa trong vài phút."

Watson nhận ra một số kết nối nguyên tử trong mô hình đề xuất của Pauling sẽ không ổn định. Khi ông thảo luận về nó với Crick và những người khác trong phòng thí nghiệm, họ tin Pauling đã tạo ra một 'blooper' lớn. Họ rất phấn khích và nghỉ làm sớm vào buổi chiều hôm đó để đến Eagle. Watson nói: "Thời điểm mở cửa vào buổi tối, chúng tôi đã ở đó để nâng ly chúc mừng sự thất bại của Pauling. Thay vì sherry, tôi để Francis mua cho tôi một ly whisky."

Một blooper là một đoạn phim ngắn từ một bộ phim hoặc sản xuất video, thường là một cảnh bị xóa, có lỗi do một thành viên của dàn diễn viên hoặc đoàn làm phim.

"Bí mật của cuộc sống"

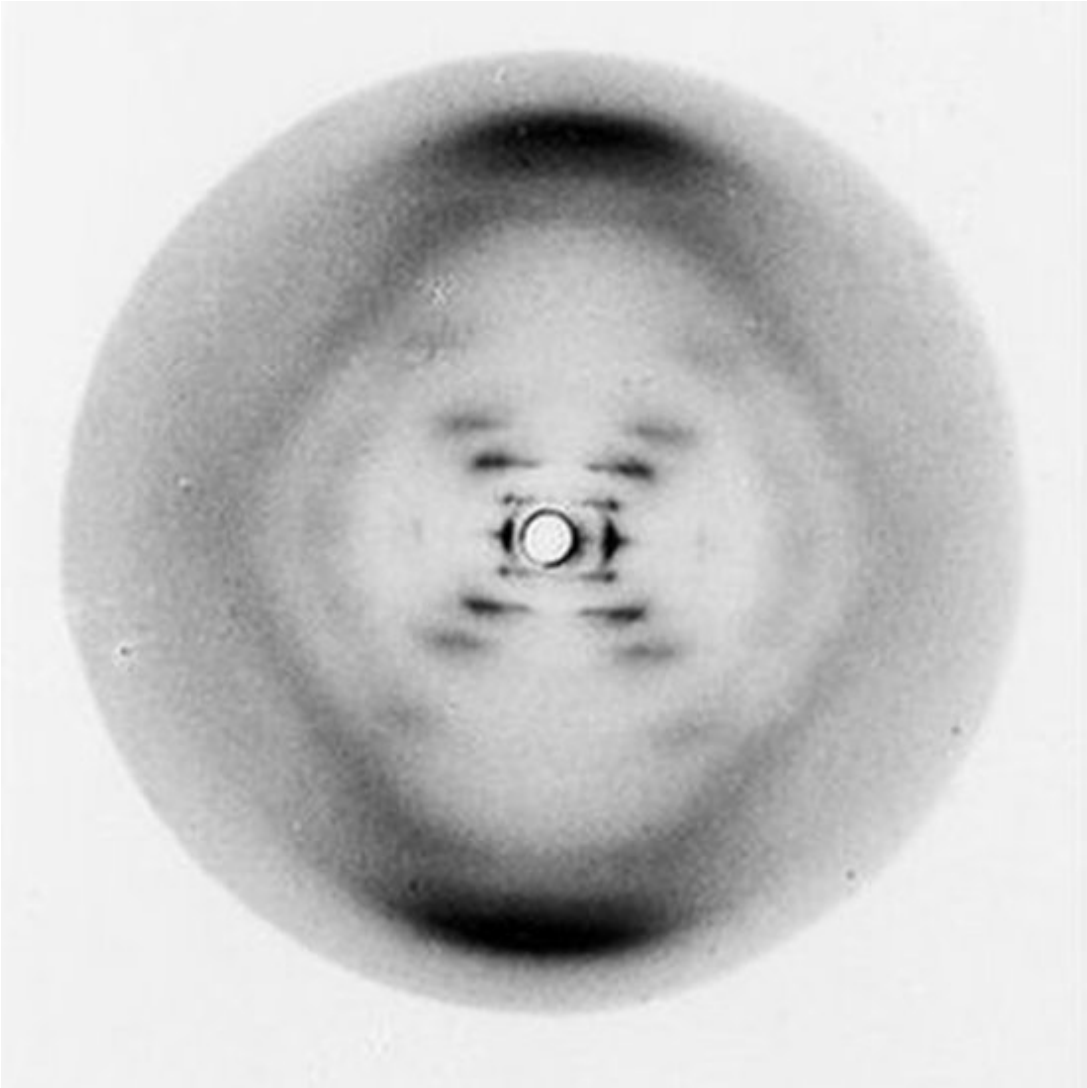
Họ biết không thể lãng phí thời gian nữa hoặc tiếp tục tôn trọng sắc lệnh mà họ trì hoãn cho Wilkins và Franklin. Vì vậy, Watson đã bắt chuyến tàu xuống London vào một buổi chiều để gặp họ, mang theo bản sao đầu tiên của bài báo Pauling. Wilkins đã ra ngoài, vì vậy, Watson đã không được mời vào phòng thí nghiệm của Franklin, người đang cúi xuống một chiếc hộp đèn để đo những hình ảnh tia X sắc nét hơn bao giờ hết của cô về DNA. Cô nhìn anh đầy giận dữ, khi anh đưa phần tóm tắt bài báo của Pauling.

Trong một vài khoảnh khắc, họ tranh cãi về việc liệu DNA có khả năng là một chuỗi xoắn hay không, với Franklin vẫn còn ngờ vực. "Làm gián đoạn quá trình diễn thuyết của cô ấy, tôi khẳng định dạng đơn giản nhất cho bất kỳ phân tử thông thường nào là một chuỗi xoắn," Watson nhớ lại. "Lúc đó Rosy hầu như không thể kiềm chế được tính khí của mình, và giọng cô cất lên khi nói với tôi rằng sự ngu ngốc trong những nhận xét của tôi sẽ hiển nhiên nếu tôi ngừng khoe khoang và xem xét bằng chứng chụp X-quang của cô ấy."

Cuộc trò chuyện đi xuống theo chiều xoáy ốc, với việc Watson chỉ ra, một cách chính xác nhưng không lịch sự, rằng với tư cách là một nhà thực nghiệm giỏi, Franklin sẽ thành công hơn nếu cô biết cách hợp tác với các nhà lý thuyết. "Đột

nhiên Rosy đến từ phía sau băng ghế phòng thí nghiệm ngăn cách chúng tôi và bắt đầu tiến về phía tôi. Lo sợ trong cơn nóng giận của mình, cô ấy có thể tấn công tôi, tôi đã giật lấy bản thảo của Pauling và vội vàng rút lui." [xém nữa là bị đánh rùi]

Ngay khi cuộc đối đầu lên cao trào, Wilkins đi ngang qua và mời Watson đi uống trà và bình tĩnh lại. Ông tâm sự, Franklin đã chụp một số bức ảnh về một dạng DNA ướt để cung cấp bằng chứng mới về cấu trúc của nó. Sau đó anh đi vào một căn phòng liền kề và lấy ra một bản in của thứ được gọi là 'bức ảnh 51'. Wilkins đã nắm được bức ảnh một cách hợp lệ: ông là cố vấn tiến sĩ của sinh viên đã làm việc với Franklin để chụp nó. Ít thích hợp hơn là đưa nó cho Watson, người đã ghi lại một số thông số quan trọng và đưa chúng trở lại Cambridge để chia sẻ với Crick. Bức ảnh chỉ ra Franklin đã đúng khi lập luận các sợi xương sống của cấu trúc nằm ở bên ngoài, giống như các sợi của cầu thang xoắn ốc, chứ không phải bên trong phân tử, nhưng cô đã sai khi chống lại khả năng DNA là một chuỗi xoắn. Watson ngay lập tức nhận thấy "Phần phản chiếu màu đen chi phối bức tranh chỉ có thể phát sinh từ một cấu trúc hình xoắn ốc. Một nghiên cứu về các ghi chú của Franklin cho thấy ngay cả sau chuyến thăm của Watson, cô vẫn còn nhiều bước nữa mới có thể nhận ra cấu trúc DNA."



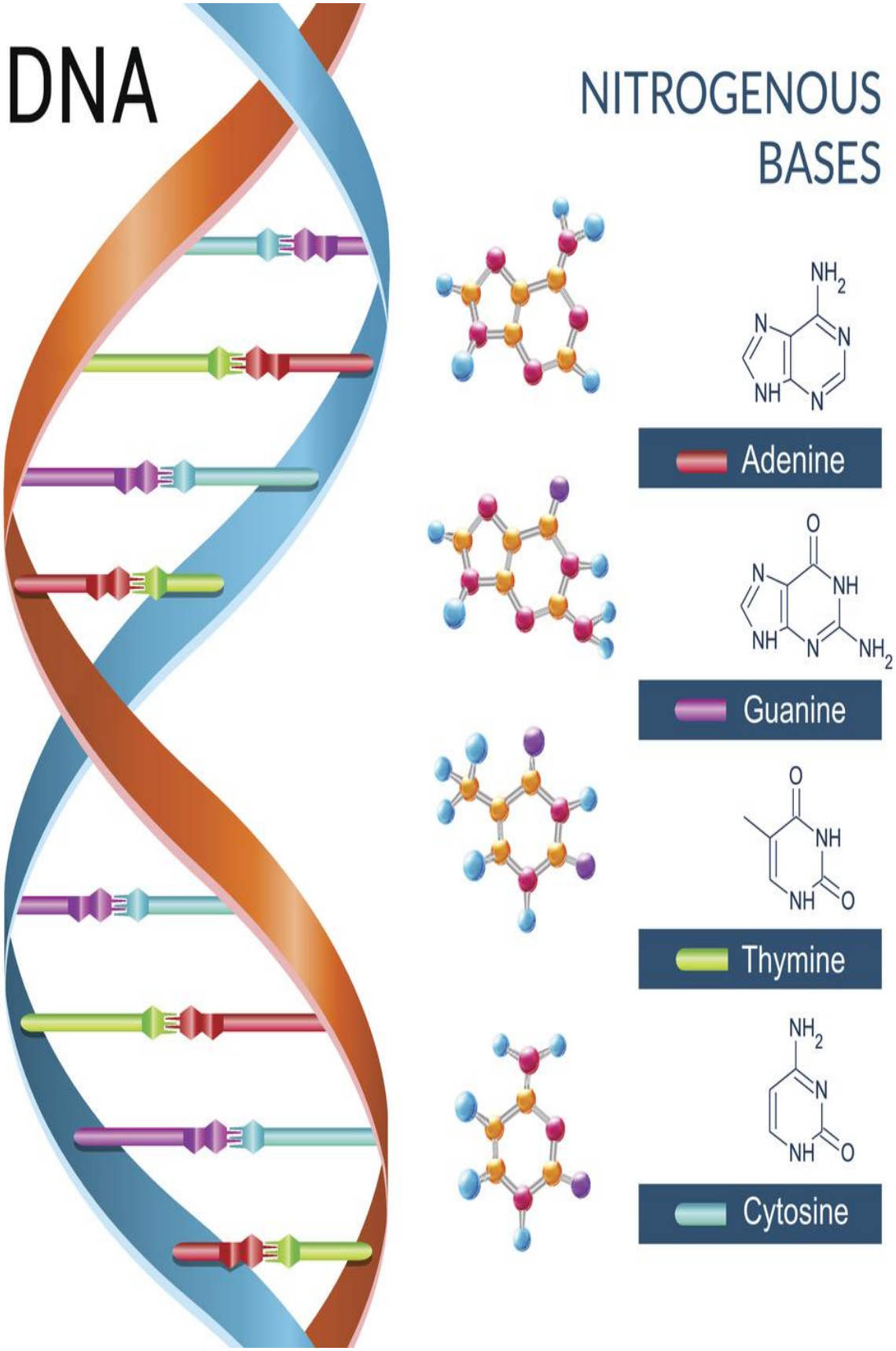
'bức ảnh 51'

Trong toa xe lửa không có hệ thống sưởi trở về Cambridge, Watson phác thảo các ý tưởng bên lề bản sao tờ The Times của mình. Anh phải trèo qua cổng sau vào trường cao đẳng nội trú của mình, nơi đã đóng cửa vào ban đêm. Sáng hôm sau, khi anh đi vào phòng thí nghiệm Cavendish, anh gặp Sir Lawrence Bragg, người đã yêu cầu anh và Crick loại bỏ DNA. Nhưng trước bản tóm tắt đầy phấn khích của Watson về những gì anh đã học được và khi nghe anh mong muốn quay trở lại công việc xây dựng mô hình, Sir Lawrence đã đồng ý. Watson chạy nhanh xuống cầu thang đến cửa hàng máy móc để bắt họ bắt tay vào chế tạo một bộ linh kiện mới.

Watson và Crick sớm có thêm dữ liệu của Franklin. Cô đã đệ trình lên Hội đồng Nghiên cứu Y khoa của Anh một báo cáo về công việc của mình và một thành viên

của hội đồng đã chia sẻ nó với họ. Mặc dù Watson và Crick không đánh cắp chính xác những phát hiện của Franklin, nhưng họ đã chiếm đoạt công việc của cô mà không có sự cho phép.

Lúc đó Watson và Crick đã có một ý tưởng khá tốt về cấu trúc của DNA. Nó có hai sợi đường photphat xoắn lại để tạo thành một chuỗi xoắn kép. Nhô ra từ chúng là bốn bazơ trong DNA: adenine, thymine, guanine và cytosine, ngày nay thường được gọi bằng các chữ cái A, T, G và C. Họ đồng ý với Franklin, DNA giống như cầu thang xoắn ốc. Như Watson sau đó thừa nhận trong một nỗ lực yếu ớt về sự lịch thiệp, "Những tuyên bố kiên quyết trong quá khứ của cô ấy về vấn đề này, phản ánh khoa học hạng nhất, chứ không phải những lời bộc bạch của một nhà nữ quyền sai lầm."


DNA
NITROGENOUS BASES
Adenine
Guanine
Thymine
Cytosine

Ban đầu, họ cho các bazơ được ghép nối với nhau, ví dụ, một bậc thang được tạo thành từ một adenin liên kết với một adenin khác. Nhưng một ngày nọ, Watson, sử dụng một số mô hình để bằng bìa cứng mà anh ấy tự cắt ra, bắt đầu chơi với các cặp khác nhau. "Đột nhiên tôi nhận ra một cặp adenine-thymine được giữ với nhau bằng hai liên kết hydro có hình dạng giống hệt với một cặp guanine-cytosine được giữ với nhau bằng ít nhất hai liên kết hydro." Anh may mắn được làm việc trong một phòng thí nghiệm gồm các nhà khoa học với các chuyên ngành khác nhau; một trong số họ, một nhà hóa học lượng tử, khẳng định adenine sẽ thu hút thymine và guanine sẽ thu hút cytosine.

Có một hệ quả thú vị của cấu trúc: khi hai sợi tách ra, chúng có thể tái tạo một cách hoàn hảo. Nói cách khác, cấu trúc như vậy sẽ cho phép phân tử tự tái tạo và truyền thông tin được mã hóa theo trình tự của nó.

Watson trở lại xưởng máy để thúc đẩy họ tăng tốc sản xuất bốn loại đế cho mô hình. Đến thời điểm này, những người thợ gia công đã hoàn thành việc hàn các tấm kim loại sáng bóng trong vài giờ. Với tất cả các bộ phận hiện có trong tay, Watson chỉ mất một giờ để sắp xếp chúng sao cho các nguyên tử phù hợp với dữ liệu tia X và quy luật liên kết hóa học.

Trong câu nói đáng nhớ của Watson trong The Double Helix, "Francis đã bay bằng cánh Đại bàng để nói với mọi người rằng chúng tôi đã tìm thấy bí mật của cuộc sống."

Watson và Crick hoàn thành bài báo của họ vào tuần cuối cùng của tháng 3 năm 1953. Nó chỉ vỏn vẹn 975 từ, được đánh máy bởi chị gái của Watson, người đã bị thuyết phục làm như vậy bởi lập luận của anh rằng "cô ấy đã tham gia vào một sự kiện nổi tiếng nhất trong sinh học kể từ thời Darwin." Crick muốn bao gồm một phần mở rộng về ý nghĩa của di truyền, nhưng Watson thuyết phục một kết thúc ngắn hơn sẽ thực sự mang nhiều cú đấm hơn. Do đó, đã tạo ra một trong những câu có ý nghĩa nhất trong khoa học: "Chúng tôi nhận thấy sự kết đôi cụ thể mà chúng tôi đã mặc định ngay lập tức gợi ý một cơ chế sao chép có thể xảy ra đối với vật liệu di truyền."

Giải Nobel được trao năm 1962 cho Watson, Crick và Wilkins. Franklin không đủ điều kiện vì cô đã chết năm 1958, ở tuổi ba mươi bảy, vì bệnh ung thư buồng trứng, có thể do cô tiếp xúc với phóng xạ. Nếu cô còn sống, ủy ban Nobel sẽ phải đối mặt với một tình huống khó xử: mỗi giải chỉ có thể được trao cho ba người chiến thắng.

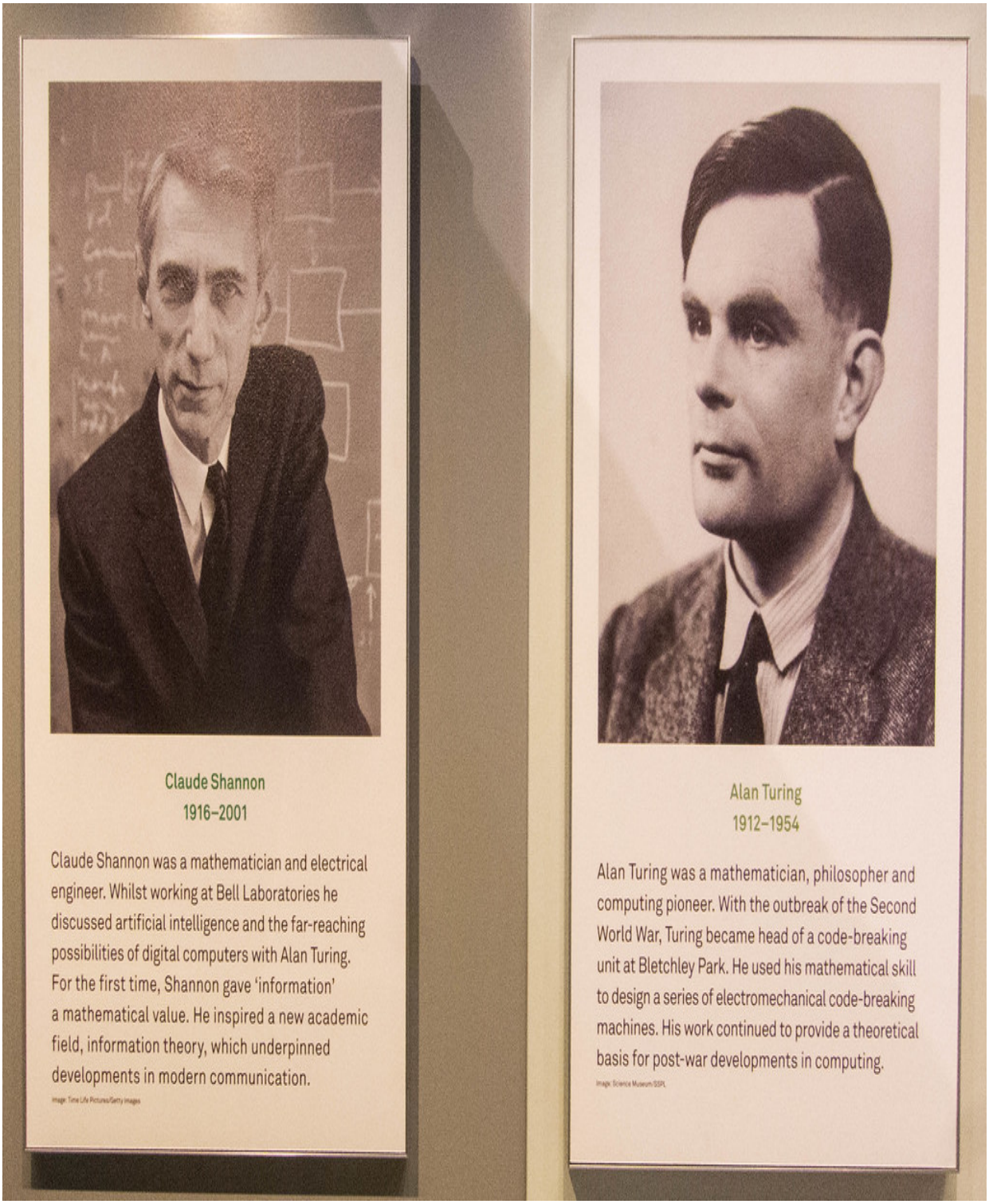
James Watson

Francis Crick

Maurice Wilkins

Rosalind Franklin

Hai cuộc cách mạng trùng hợp vào những năm 1950. Các nhà toán học, bao gồm Claude Shannon và Alan Turing, đã chỉ ra tất cả thông tin có thể được mã hóa bằng các chữ số nhị phân, được gọi là bit. Điều này dẫn đến một cuộc cách mạng kỹ thuật số được cung cấp bởi các mạch có công tắc bật-tắt xử lý thông tin. Đồng thời, Watson và Crick đã khám phá ra cách thức các hướng dẫn để xây dựng mọi tế bào ở mọi dạng sống được mã hóa bởi chuỗi bốn chữ cái của DNA. Do đó, thời đại thông tin được sinh ra dựa trên mã hóa kỹ thuật số (0100110111001...) và mã hóa di truyền (ACTGGTAGATTACA...). Dòng chảy lịch sử càng được đẩy nhanh khi hai con sông hội tụ.



Claude Shannon và Alan Turing

CHƯƠNG 4

Nền giáo dục của một nhà hóa sinh

Cô gái làm khoa học

Jennifer Doudna sau đó sẽ gặp James Watson, làm việc với ông và tiếp xúc với tất cả sự phức tạp của cá nhân ông. Theo một số cách, ông sẽ giống như một bố già trí tuệ, ít nhất là cho đến khi ông bắt đầu nói những điều dường như xuất phát từ mặt tối của Thần lực. (Như Thủ tướng Palpatine đã nói với Anakin Skywalker, "Mặt tối của Thần lực là con đường dẫn đến nhiều khả năng mà một số người coi là không tự nhiên.")

Nhưng phản ứng của cô khi lần đầu tiên đọc cuốn sách của ông khi còn là học sinh lớp sáu thì đơn giản hơn nhiều. Nó làm dấy lên nhận thức có thể bóc tách các lớp vẻ đẹp của tự nhiên và khám phá, như cô nói, "làm thế nào và tại sao mọi thứ hoạt động ở cấp độ cơ bản và ẩn sâu nhất". Sự sống được tạo thành từ các phân tử. Các thành phần hóa học và cấu trúc của các phân tử chi phối những gì chúng sẽ làm.

Cuốn sách cũng khơi dậy cảm giác khoa học có thể rất thú vị. Tất cả những cuốn sách khoa học trước đây mà cô đọc đều có "hình ảnh những người đàn ông vô cảm mặc áo khoác và đeo kính trong phòng thí nghiệm." Nhưng The Double Helix đã vẽ nên một bức tranh sống động hơn. "Nó khiến tôi nhận ra khoa học có thể rất thú vị, giống như đi trên một dấu vết của một bí ẩn thú vị và bạn đang tìm được manh mối ở đây và manh mối ở đó. Và sau đó bạn ghép các mảnh lại với nhau." Câu chuyện về Watson, Crick và Franklin là câu chuyện về sự cạnh tranh và hợp tác, để dữ liệu nhảy theo lý thuyết và chạy đua với các phòng thí nghiệm đối thủ. Tất cả những điều đó đã gây được tiếng vang với cô khi còn nhỏ và nó sẽ tiếp tục như vậy trong suốt sự nghiệp.

Ở trường trung học, Doudna đã có cơ hội thực hiện các thí nghiệm sinh học tiêu chuẩn liên quan đến DNA, bao gồm một thí nghiệm liên quan đến việc phá vỡ các tế bào tinh trùng cá hồi và khuấy chất nhờn của chúng bằng đũa thủy tinh. Cô được truyền cảm hứng bởi một giáo viên hóa học tràn đầy năng lượng và một

phụ nữ đã thuyết trình về lý do sinh hóa khiến các tế bào trở thành ung thư. "Nó củng cố nhận thức của tôi rằng phụ nữ có thể là nhà khoa học."

Có một sợi dây đan xen vào sự tò mò thời thơ ấu của cô về những con nhện không mắt trong ống dung nham, đám 'cỏ ngủ' cuộn tròn khi bạn chạm vào nó và các tế bào của con người trở thành ung thư: tất cả đều liên quan đến câu chuyện bí ẩn về chuỗi xoắn kép.

Cô quyết định muốn học hóa học ở trường đại học, nhưng giống như nhiều nhà khoa học nữ thời đó, cô đã gặp phải sự phản kháng. Khi cô giải thích mục tiêu đại học của mình với cố vấn của trường, một người đàn ông Mỹ gốc Nhật lớn tuổi với thái độ truyền thống, ông ta bắt đầu càu nhàu, "Không, không, không." Cô dừng lại và nhìn ông. "Con gái không làm khoa học," ông ấy khẳng định. Ông không khuyến khích cô làm bài kiểm tra hóa học của College Board. "Em có thực sự biết đó là gì, bài kiểm tra đó dùng để làm gì không?" Ông ấy đã nói với cô.

"Điều đó khiến tôi đau lòng," Doudna nhớ lại, nhưng nó cũng khiến quyết tâm của cô trở nên cứng rắn hơn. "Vâng, tôi sẽ làm điều đó," cô nhớ lại đã nói với chính mình. "Tôi sẽ cho bạn xem. Nếu tôi muốn làm khoa học, tôi sẽ làm điều đó". Cô nộp đơn vào trường Cao đẳng Pomona ở California, nơi có chương trình tốt về hóa học và sinh hóa, được nhận vào và nhập học vào mùa thu năm 1981.

Pomona

Ban đầu cô không vui. Trốn học một lớp, giờ cô mới mười bảy tuổi. Cô nhớ lại: "Tôi đột nhiên trở thành một con cá nhỏ trong một cái ao rất lớn, và tôi nghi ngờ mình đã mắc phải thứ gì." Cô nhớ nhà và một lần nữa cảm thấy lạc lõng. Nhiều bạn học của cô đến từ các gia đình giàu có ở Nam California và có ô tô riêng, trong khi cô đang nhận học bổng và làm việc bán thời gian để trang trải chi phí sinh hoạt. Những ngày đó, điện thoại về nhà rất tốn kém. "Cha mẹ tôi không có nhiều tiền nên họ bảo tôi dùng collect call, nhưng chỉ một lần một tháng."

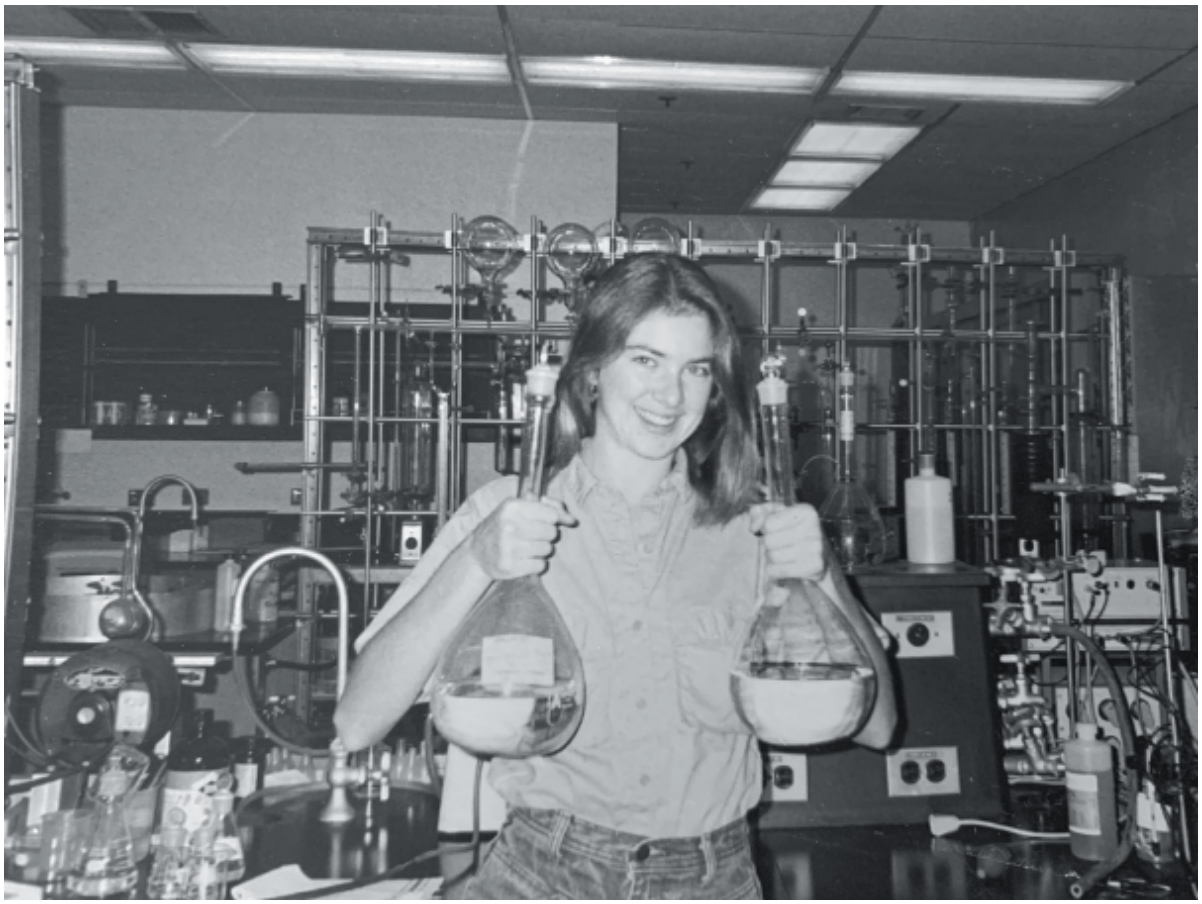
collect call là cuộc gọi cước ngược – người nghe sẽ trả tiền.

Với ý chí muốn học chuyên ngành hóa học, cô bắt đầu nghi ngờ mình có thể xử lý được nó. Có lẽ cố vấn trung học đã đúng. Lớp hóa học của cô có hai trăm học sinh, hầu hết đều đạt điểm 5 [cao nhất] trong bài kiểm tra hóa học AP. "Nó khiến tôi tự hỏi liệu mình có đặt tầm nhìn vào một thứ mà tôi không thể đạt được hay không". Vì tính cạnh tranh cao, lĩnh vực này không có gì hấp dẫn nếu cô chỉ là

một sinh viên tầm thường. "Tôi đã nghĩ, tôi không muốn trở thành một nhà hóa học nếu không đạt được vị trí dẫn đầu."

Cô đã nghĩ đến việc đổi chuyên ngành sang tiếng Pháp. "Tôi đã đến nói chuyện với giáo viên tiếng Pháp của tôi về điều đó, và cô ấy hỏi tôi đang học chuyên ngành gì." Khi Doudna trả lời đó là hóa học, giáo viên đã nói hãy gắn bó với nó. "Cô ấy đã thực sự khẳng định: "Nếu bạn học chuyên ngành hóa học, bạn có thể làm mọi thứ. Nếu bạn học chuyên ngành tiếng Pháp, bạn chỉ có thể trở thành giáo viên tiếng Pháp."

Triển vọng của cô tươi sáng vào mùa hè sau năm thứ nhất khi nhận được công việc trong phòng thí nghiệm của người bạn gia đình là Don Hemmes, giáo sư sinh học của Đại học Hawaii, người đã đưa cô đi dạo trong thiên nhiên. Ông đang sử dụng kính hiển vi điện tử để nghiên cứu sự chuyển động của các chất hóa học bên trong tế bào. "Jennifer bị cuốn hút bởi khả năng nhìn vào bên trong tế bào và nghiên cứu xem tất cả các hạt nhỏ đang làm gì."



Jennifer tại phòng lab cao đẳng Pomona

Hemmes cũng đang nghiên cứu sự tiến hóa của những chiếc vỏ nhỏ bé. Là một thợ lặn năng động, ông sẽ nhặt các mẫu của những cái nhỏ nhất, có kích thước gần như siêu nhỏ, và các sinh viên của sẽ giúp ông nhúng chúng vào nhựa thông và cắt các phần mỏng để phân tích dưới kính hiển vi điện tử. Doudna giải thích: "Ông ấy dạy chúng tôi cách sử dụng nhiều loại hóa chất khác nhau để nhuộm các mẫu khác nhau, vì vậy chúng tôi có thể xem xét sự phát triển của vỏ." Lần đầu tiên cô giữ một cuốn sổ ghi chép trong phòng thí nghiệm.

Trong lớp hóa học ở trường đại học, hầu hết các thí nghiệm được tiến hành theo một công thức. Có một giao thức cứng nhắc và một câu trả lời đúng. "Công việc trong phòng thí nghiệm của Don không như vậy," cô nói. "Không giống như trong lớp, chúng tôi không biết câu trả lời mà chúng tôi nhận được." Nó cho cô nếm trải cảm giác hồi hộp khi khám phá. Nó cũng giúp cô thấy được điều gì sẽ xảy ra khi trở thành một phần của cộng đồng các nhà khoa học, tạo ra những tiến bộ và kết hợp chúng lại với nhau để khám phá ra cách thức hoạt động của thiên nhiên.

Khi trở lại Pomona vào mùa thu, cô đã kết bạn, hòa nhập tốt hơn và tự tin hơn vào khả năng làm bài hóa học của mình. Là một phần của chương trình vừa học vừa làm, cô đã có một loạt công việc trong phòng thí nghiệm hóa học của trường. Hầu hết bạn học không tham gia với cô vì họ không khám phá cách hóa học giao thoa với sinh học. Nhưng điều đó đã thay đổi sau năm cuối, khi cô nhận được một vị trí vào mùa hè trong phòng thí nghiệm của cố vấn Sharon Panasenko, một giáo sư hóa sinh. "Thời đó khó khăn hơn đối với các nhà hóa sinh nữ ở các trường đại học, và tôi ngưỡng mộ cô ấy không chỉ vì là một nhà khoa học giỏi mà còn là một hình mẫu."

Panasenko đang nghiên cứu một chủ đề phù hợp với mối quan tâm của Doudna về cơ chế của tế bào sống: cách một số vi khuẩn được tìm thấy trong đất có thể giao tiếp để chúng có thể liên kết với nhau khi bị đói chất dinh dưỡng. Chúng tạo thành một nhóm gọi là 'thể quả'. Hàng triệu vi khuẩn tìm ra cách tập hợp bằng cách gửi đi các tín hiệu hóa học. Panasenko đã nhờ Doudna giúp tìm ra cách hoạt động của các tín hiệu hóa học đó.

Ở nhiều loài thực vật bậc thấp, nhất là nấm, quả bào tử - cũng còn được gọi là thể quả hoặc thân quả - là một cấu trúc đa bào trên đó các cấu trúc sản sinh bào tử, như basidia hoặc asci, được sinh ra. Thể quả là một phần của giai đoạn sinh dục của vòng đời nấm, trong khi phần còn lại của vòng đời được đặc trưng bởi sự tăng trưởng sợi thực vật và sản sinh bào tử vô tính.

"Tôi phải cảnh báo với em," Panasenko nói, "một kỹ thuật viên trong phòng thí nghiệm của tôi đã làm việc để nuôi cấy những vi khuẩn này trong sáu tháng, và anh ấy đã không thể làm cho nó hoạt động." Doudna bắt đầu cố gắng phát triển vi khuẩn trong những chiếc chảo nướng lớn hơn là những chiếc đĩa Petri thông thường. Một đêm, cô đặt những thứ chuẩn bị của mình vào lồng ấp. "Tôi đến vào ngày hôm sau, và khi tôi bóc lớp giấy bạc trên đĩa nướng thiếu chất dinh dưỡng, tôi đã choáng váng khi nhìn thấy những cấu trúc tuyệt đẹp này!" Chúng trông giống như những quả bóng đá nhỏ. Cô đã thành công trong khi kỹ thuật viên khác đã thất bại." Đó là một khoảnh khắc đáng kinh ngạc, và nó khiến tôi nghĩ mình có thể làm khoa học."

Các thí nghiệm đã mang lại kết quả đủ mạnh để Panasenko có thể xuất bản một bài báo nghiên cứu trên Tạp chí Vi khuẩn học, trong đó bà thừa nhận Doudna là một trong bốn trợ lý phòng thí nghiệm "những quan sát ban đầu đã đóng góp đáng kể cho dự án này". Đây là lần đầu tiên tên của Doudna xuất hiện trên một tạp chí khoa học.

Harvard

Đến lúc học cao học, ban đầu cô không tính đến Harvard, mặc dù cô là học sinh đứng đầu lớp hóa lý của mình. Nhưng cha đã thúc ép cô nộp đơn. "Thôi nào, bố, con sẽ không bao giờ vào được đâu." Ông trả lời: "Con chắc chắn sẽ không được

vào nếu không nộp đơn." Cô đã vào được, và Harvard thậm chí còn cung cấp cho cô một khoản học bổng hậu hĩnh.

Viện Đại học Harvard là một viện đại học nghiên cứu tư thục, thành viên của Liên đoàn Ivy nằm ở Cambridge, Massachusetts, Hoa Kỳ. Với lịch sử, tầm ảnh hưởng và tài sản của mình, Harvard là một trong những viện đại học danh tiếng nhất thế giới.

Được thành lập vào năm 1636 bởi Cơ quan Lập pháp Thuộc địa Vịnh Massachusetts và không lâu sau đó đặt theo tên của John Harvard - người đã hiến tặng của cải cho trường, Harvard là cơ sở học tập bậc cao lâu đời nhất Hoa Kỳ. Mặc dù chưa bao giờ có mối quan hệ chính thức với bất kỳ giáo phái nào, Trường Đại học Harvard (Harvard College, sau này là trường giáo dục bậc đại học của Viện Đại học Harvard) trong thời kỳ đầu chủ yếu đào tạo các mục sư Kháng Cách thuộc hệ phái Tự trị Giáo đoàn. Chương trình học và thành phần sinh viên của trường dần dần trở nên có tính chất thế tục trong thế kỷ XVIII, và đến thế kỷ XIX thì Harvard đã nổi lên như một cơ sở văn hóa chủ chốt của giới tinh hoa vùng Boston. Sau Nội chiến Hoa Kỳ, Charles W. Eliot trong nhiệm kỳ viện trưởng kéo dài nhiều năm của mình (từ 1869 đến 1909) đã chuyển đổi trường đại học và các trường chuyên nghiệp liên kết với nó thành một viện đại học nghiên cứu hiện đại. Harvard là thành viên sáng lập Hiệp hội Viện Đại học Bắc Mỹ vào năm 1900. James Bryant Conant lãnh đạo viện đại học trong suốt thời kỳ Đại suy thoái và Chiến tranh thế giới thứ hai, sau chiến tranh bắt đầu cải cách chương trình học và mở rộng việc tuyển sinh. Trường Đại học Harvard trở thành cơ sở giáo dục dành cho cả nam lẫn nữ vào năm 1977 khi nó sáp nhập với Trường Đại học Radcliffe.

Viện Đại học Harvard được tổ chức thành 11 đơn vị học thuật - 10 phân khoa đại học và Viện Nghiên cứu Cao cấp Radcliffe - với các khuôn viên nằm rải rác khắp vùng đô thị Boston: khuôn viên chính rộng 209 mẫu Anh (85 ha) nằm ở thành phố Cambridge, cách Boston chừng 3 dặm (4,8 km) về phía tây bắc; Trường Kinh doanh và các cơ sở thể thao, bao gồm Sân vận động Harvard, nằm bên kia sông Charles ở khu Allston của Boston; còn Trường Y khoa, Trường Nha khoa và Trường Y tế Công cộng thì nằm ở Khu Y khoa Longwood. Trong số các tổng thống Hoa Kỳ, có tám người là cựu sinh viên Harvard; chừng 150 người được trao giải Nobel là sinh viên, giảng viên, hay nhân viên của viện đại học này. Ngoài ra, có 62 tỉ phú hiện đang còn sống và 335 Học giả Rhodes, hầu hết sống ở Hoa Kỳ, là cựu sinh viên Harvard. Thư viện Viện Đại học Harvard cũng là thư viện đại học lớn nhất ở Hoa Kỳ. Tính đến tháng 6 năm 2013, tổng số tiền hiến tặng mà Harvard có được là 32,3 tỷ đô la, lớn hơn bất cứ cơ sở học thuật nào trên thế giới.

Thư viện Đại học Harvard lúc 4:30 sáng

Cô đã dành một phần mùa hè để đi du lịch ở châu Âu với số tiền tiết kiệm được từ chương trình vừa học vừa làm tại Pomona. Khi chuyến đi của cô kết thúc vào tháng 7 năm 1985, cô đến ngay Harvard để có thể bắt đầu làm việc trước khi các lớp học bắt đầu. Giống như các trường đại học khác, Harvard yêu cầu sinh viên hóa học sau đại học phải làm việc mỗi học kỳ trong phòng thí nghiệm của các giáo sư khác nhau. Mục tiêu của những cuộc luân chuyển là để cho phép sinh viên học các kỹ thuật khác nhau và sau đó chọn một phòng thí nghiệm để nghiên cứu luận văn của họ.

Doudna đã gọi điện cho Roberto Kolter, người đứng đầu chương trình nghiên cứu sau đại học, để hỏi xem liệu cô có thể bắt đầu trong phòng thí nghiệm của anh hay không. Một chuyên gia trẻ tuổi người Tây Ban Nha về vi khuẩn, anh ấy có nụ cười tươi, mái tóc vuốt keo lịch lãm, đeo kính không dây và phong cách nói chuyện vui vẻ. Phòng thí nghiệm của anh mang tầm cỡ quốc tế, với nhiều nhà nghiên cứu đến từ Tây Ban Nha hoặc Mỹ Latinh, và Doudna đã bị ấn tượng bởi sức trẻ và hoạt động chính trị của họ. "Tôi đã bị ảnh hưởng rất nhiều bởi sự trình bày của giới truyền thông về các nhà khoa học là những ông già da trắng, và tôi nghĩ đó là người mà tôi sẽ tương tác tại Harvard. Đó hoàn toàn không phải là kinh nghiệm của tôi tại Kolter Lab." Sự nghiệp tiếp theo của cô, từ CRISPR đến coronavirus, sẽ phản ánh bản chất toàn cầu của khoa học hiện đại.

Giáo sư Roberto Kolter

Kolter giao cho Doudna nghiên cứu cách vi khuẩn tạo ra các phân tử gây độc cho các vi khuẩn khác. Cô chịu trách nhiệm nhân bản (tạo ra một bản sao DNA chính

xác của) các gen từ vi khuẩn và kiểm tra chức năng của chúng. Cô nghĩ ra một cách mới để thiết lập quy trình, nhưng Kolter tuyên bố nó sẽ không hiệu quả. Doudna bướng bỉnh và đi trước với ý tưởng của mình. "Tôi đã làm theo cách của mình và có được bản sao," cô nói với giáo sư. Ông rất ngạc nhiên nhưng ủng hộ. Đó là một bước trong việc vượt qua sự bất an ẩn nấp bên trong cô.

Cuối cùng, Doudna quyết định thực hiện luận văn của mình trong phòng thí nghiệm của Jack Szostak, một nhà sinh học Harvard đa năng về trí tuệ, người đang nghiên cứu DNA trong nấm men. Một người Mỹ gốc Ba Lan và Canada, Szostak là một trong những thiên tài trẻ khi đó thuộc Khoa Sinh học Phân tử của Harvard. Mặc dù, anh ấy đang quản lý một phòng thí nghiệm, Szostak vẫn làm việc như một nhà khoa học dự bị, vì vậy Doudna phải xem anh ấy thực hiện các thí nghiệm, nghe quá trình suy nghĩ và ngưỡng mộ cách anh chấp nhận rủi ro. Cô nhận ra khía cạnh quan trọng trong trí tuệ của anh là khả năng tạo ra những kết nối bất ngờ giữa các lĩnh vực khác nhau.

Các thí nghiệm đã cho cô một cái nhìn thoáng qua về cách khoa học cơ bản có thể được biến thành khoa học ứng dụng. Tế bào nấm men rất hiệu quả trong việc tiếp nhận các đoạn DNA và tích hợp vào cấu trúc gen của chúng. Vì vậy, cô đã tìm cách tận dụng sự thật này. Cô đã thiết kế các chuỗi DNA kết thúc bằng một trình tự khớp với trình tự trong nấm men. Với một cú sốc điện nhỏ, cô đã mở ra những lối đi nhỏ trong thành tế bào của nấm men, cho phép DNA mà cô tạo ra luồn lách vào bên trong. Sau đó, nó tái tổ hợp vào DNA của nấm men. Cô đã tạo ra một công cụ có thể chỉnh sửa gen của nấm men.

Jack Szostak

CHƯƠNG 5

Bộ gen người

James và Rufus Watson

Năm 1986, khi Doudna đang làm việc trong phòng thí nghiệm của Jack Szostak, một sự hợp tác khoa học quốc tế lớn đang được triển khai. Nó được gọi là Dự án Bộ gen Người, và mục tiêu là tìm ra trình tự của ba tỷ cặp bazơ trong DNA và bản đồ của chúng ta - hơn hai mươi nghìn gen mà các cặp cơ sở này mã hóa.

Một trong nhiều gốc rễ của Dự án bộ gen người liên quan đến anh hùng thời thơ ấu của Doudna, James Watson và con trai của ông là Rufus. Tác giả khiêu khích của The Double Helix là giám đốc Phòng thí nghiệm Cold Spring Harbour, một thiên đường cho các cuộc hội thảo và nghiên cứu y sinh trong khuôn viên rộng 110 mẫu Anh trên bờ biển phía bắc của Long Island. Được thành lập vào năm 1890, nó có một lịch sử nghiên cứu quan trọng. Tại đó vào những năm 1940, Salvador Luria và Max Delbrück đã dẫn đầu một nhóm nghiên cứu về thể thực khuẩn bao gồm Watson trẻ tuổi. Nhưng nó cũng bị ám ảnh bởi những bóng ma gây tranh cãi hơn. Từ năm 1904 cho đến năm 1939, dưới thời giám đốc Charles Davenport, nó đóng vai trò như một trung tâm ưu sinh, tạo ra các nghiên cứu khẳng định các chủng tộc và nhóm dân tộc khác nhau có sự khác biệt di truyền về các đặc điểm như trí thông minh và tội phạm. Cuối nhiệm kỳ của Watson - làm giám đốc ở đó từ 1968 đến 2007, những tuyên bố của chính ông về chủng tộc và di truyền sẽ hồi sinh những hồn ma này.

Ngoài vai trò là một trung tâm nghiên cứu, Cold Spring Harbour còn tổ chức khoảng 30 cuộc họp mỗi năm về các chủ đề đã chọn. Năm 1986, Watson quyết định tung ra một loạt phim thường niên có tựa đề 'Sinh học của các bộ gen'. Chương trình cho năm đầu tiên là lập kế hoạch Dự án Bộ gen người.

Vào ngày cuộc họp bắt đầu, Watson đã đưa ra một thông báo gây sốc cho các nhà khoa học được tập hợp. Con trai ông, Rufus, đã thoát khỏi bệnh viện tâm thần, đã mất tích, và Watson đã rời đi để giúp tìm kiếm anh ta.

Sinh năm 1970, Rufus có khuôn mặt gầy, mái tóc bù xù và nụ cười lệch của cha mình. Anh ấy khá sáng sủa. "Tôi rất hài lòng," Watson nói, "bởi vì một thời gian nữa nó sẽ đi ngắm chim với tôi, và chúng tôi đã có một số mối quan hệ." Ngắm chim là điều Watson đã làm với chính cha mình khi còn là một đứa trẻ thông minh, gầy gò ở Chicago. Nhưng khi Rufus còn nhỏ, anh bắt đầu có dấu hiệu không thể tương tác tốt với mọi người, và vào năm lớp 10 tại trường nội trú Exeter, anh bị rối loạn tâm thần và được gửi về nhà. Vài ngày sau, anh ta lên đỉnh Trung tâm Thương mại Thế giới với kế hoạch kết liễu cuộc đời mình. Các bác sĩ chẩn đoán anh bị tâm thần phân liệt. Watson đã khóc. "Tôi chưa bao giờ thấy Jim khóc trước đây — hoặc kể từ đó trong cuộc đời anh ấy," vợ anh, Elizabeth, nói.

Watson đã bỏ lỡ hầu hết cuộc gặp gỡ về bộ gen tại Cold Spring Harbour, trong khi ông và Elizabeth tham gia cuộc săn tìm con trai của họ. Cuối cùng người ta tìm thấy anh ta đang lang thang trong rừng. Khoa học của Watson đã giao thoa với cuộc sống thực. Dự án quốc tế khổng lồ nhằm lập bản đồ bộ gen người sẽ không còn là mục tiêu theo đuổi học thuật, trừu tượng đối với ông nữa. Nó mang tính cá nhân, và nó sẽ ăn sâu vào ông một niềm tin, giáp với sự ám ảnh, vào sức mạnh của di truyền học để giải thích cuộc sống con người. Tự nhiên, không phải sự nuôi dưỡng, đã tạo nên Rufus, và nó cũng tạo nên những nhóm người khác nhau.

Hoặc như vậy, nó xuất hiện với Watson, người đã nhìn thấy mọi thứ qua kính được lọc bởi khám phá DNA và tình trạng của con trai mình. "Rufus có thể rất thông minh, rất nhạy bén và có thể quan tâm nhưng cũng rất nóng giận," Watson nói. "Chúng tôi hy vọng khi nó còn trẻ, chúng tôi có thể tạo dựng môi trường thích hợp để nó thành công. Nhưng tôi sớm nhận ra rắc rối nằm trong gen của nó. Điều đó đã thúc đẩy tôi dẫn đầu Dự án Bộ gen người. Cách duy nhất tôi có thể hiểu con trai và giúp nó sống ở mức bình thường là giải mã bộ gen."

Cuộc đua giải mã trình tự

Khi Dự án Bộ gen người chính thức được khởi động vào năm 1990, Watson đã được bổ nhiệm làm giám đốc đầu tiên. Tất cả những người chơi chính đều là nam giới. Watson cuối cùng đã thành công bởi Francis Collins, người đã trở thành giám đốc của Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ vào năm 2009. Trong số những người trẻ nổi tiếng

có Eric Lander lôi cuốn và cạnh tranh, đội trưởng đội toán trung học Brooklyn xuất sắc, người đã làm luận án tiến sĩ về lý thuyết mã hóa với tư cách là Học giả Rhodes tại Oxford và sau đó quyết định trở thành nhà di truyền học tại MIT. Người chơi gây tranh cãi nhất là Craig Venter hoang dã, người từng làm việc trong một bệnh viện dã chiến của Hải quân Hoa Kỳ với tư cách là người chỉ huy trong cuộc Tổng tấn công Tết Mậu Thân của Chiến tranh Việt Nam, đã cố gắng tự sát bằng cách bơi ra biển, và sau đó trở thành một nhà hóa sinh và doanh nhân công nghệ sinh học.

Dự án bắt đầu như một sự hợp tác, nhưng cũng như nhiều câu chuyện về khám phá và đổi mới, nó cũng trở thành một cuộc cạnh tranh. Khi Venter tìm ra những cách khác nhau để thực hiện việc giải trình tự rẻ hơn và nhanh hơn so với những người khác, ông đã tách ra để thành lập một công ty tư nhân, Celera, tìm cách kiếm lợi từ việc cấp bằng sáng chế cho những khám phá của mình. Watson đã đề nghị Lander giúp tổ chức lại nỗ lực của cộng đồng và đẩy nhanh tiến độ công việc. Lander làm bẩm nhưng đảm bảo có thể theo kịp với nỗ lực riêng của Venter.

Vào đầu năm 2000, khi cuộc thi trở thành một buổi công chiếu rộng rãi, Tổng thống Bill Clinton đã thúc đẩy một thỏa thuận đình chiến giữa Venter và Collins, hai người đã từng bắn nhau trên báo chí. Collins đã ví trình tự của Venter với "Cliff's Notes" và "Mad Magazine"; Venter đã chế nhạo dự án của chính phủ vì đã tốn kém gấp mười lần để thực hiện công việc với tốc độ chỉ bằng một phần nhỏ. Clinton nói với cố vấn khoa học hàng đầu của mình: "Hãy khắc phục - khiến những người này làm việc cùng nhau." Vì vậy, Collins và Venter đã gặp nhau để mua pizza và bia để xem liệu họ có thể đạt được thỏa thuận về việc chia sẻ tín dụng và đồng ý công khai, thay vì khai thác cho mục đích cá nhân hay không, bộ dữ liệu sinh học quan trọng nhất của thế giới sẽ sớm trở thành hiện thực.

Cliffs Notes là một loạt các hướng dẫn học tập của sinh viên. Các hướng dẫn trình bày và tạo ra các tác phẩm văn học và các tác phẩm khác ở dạng tờ rơi hoặc trực tuyến.

Mad Magazine là một tạp chí hài hước của Mỹ được thành lập năm 1952 bởi biên tập viên Harvey Kurtzman và nhà xuất bản William Gaines, ra mắt dưới dạng truyện tranh trước khi trở thành tạp chí.

Sau một vài cuộc gặp riêng, Clinton có thể tổ chức buổi lễ của Collins và Venter tại Nhà Trắng để công bố kết quả ban đầu của Dự án Bộ gen người và thỏa thuận chia sẻ tín dụng. James Watson hoan nghênh quyết định. Ông nói: "Các sự kiện trong vài tuần qua đã cho thấy những người làm việc vì lợi ích cộng đồng không nhất thiết phải tụt lại phía sau những người bị thúc đẩy bởi lợi ích cá nhân."

Khi đó tôi là biên tập viên của Time, và chúng tôi đã làm việc với Venter trong nhiều tuần để có quyền truy cập độc quyền vào câu chuyện của ông ấy và đưa ông lên trang bìa. Ông là một người hấp dẫn, bởi vì lúc đó ông đã sử dụng tài sản của mình từ Celera để trở thành một chủ sở hữu du thuyền hào nhoáng, người lướt sóng cạnh tranh và thích tiệc tùng. Vào tuần chúng tôi đang kết thúc câu chuyện, tôi nhận được một cuộc điện thoại bất ngờ từ Phó tổng thống Al Gore. Anh ấy đã thúc đẩy tôi — rất khó khăn và thuyết phục — để đưa Francis Collins lên trang bìa. Venter chống lại. Ông ấy đã bị buộc phải chia sẻ tín nhiệm với Collins trong một cuộc họp báo, nhưng không muốn chia sẻ trang bìa Time. Cuối cùng, ông đồng ý, nhưng tại buổi chụp ảnh, ông nói xấu Collins vì không thể theo kịp trình tự của Celera. Collins cười và không nói gì.

"Hôm nay chúng ta đang học ngôn ngữ mà Chúa đã tạo ra sự sống," Tổng thống Clinton tuyên bố tại buổi lễ ở Nhà Trắng với sự góp mặt của Venter, Collins và Watson. Thông báo đã thu hút sự tưởng tượng của công chúng. Thời báo New York đã đăng dòng tiêu đề biểu ngữ trên trang nhất, "Mã di truyền của sự sống con người bị các nhà khoa học bẻ khóa." Câu chuyện, được viết bởi nhà báo sinh học nổi tiếng Nicholas Wade, bắt đầu, "Trong một thành tựu thể hiện đỉnh cao hiểu biết về bản thân con người, hai nhóm nhà khoa học đối thủ cho biết hôm nay họ đã giải mã được hệ thống di truyền, tập hợp các hướng dẫn xác định cơ thể người."

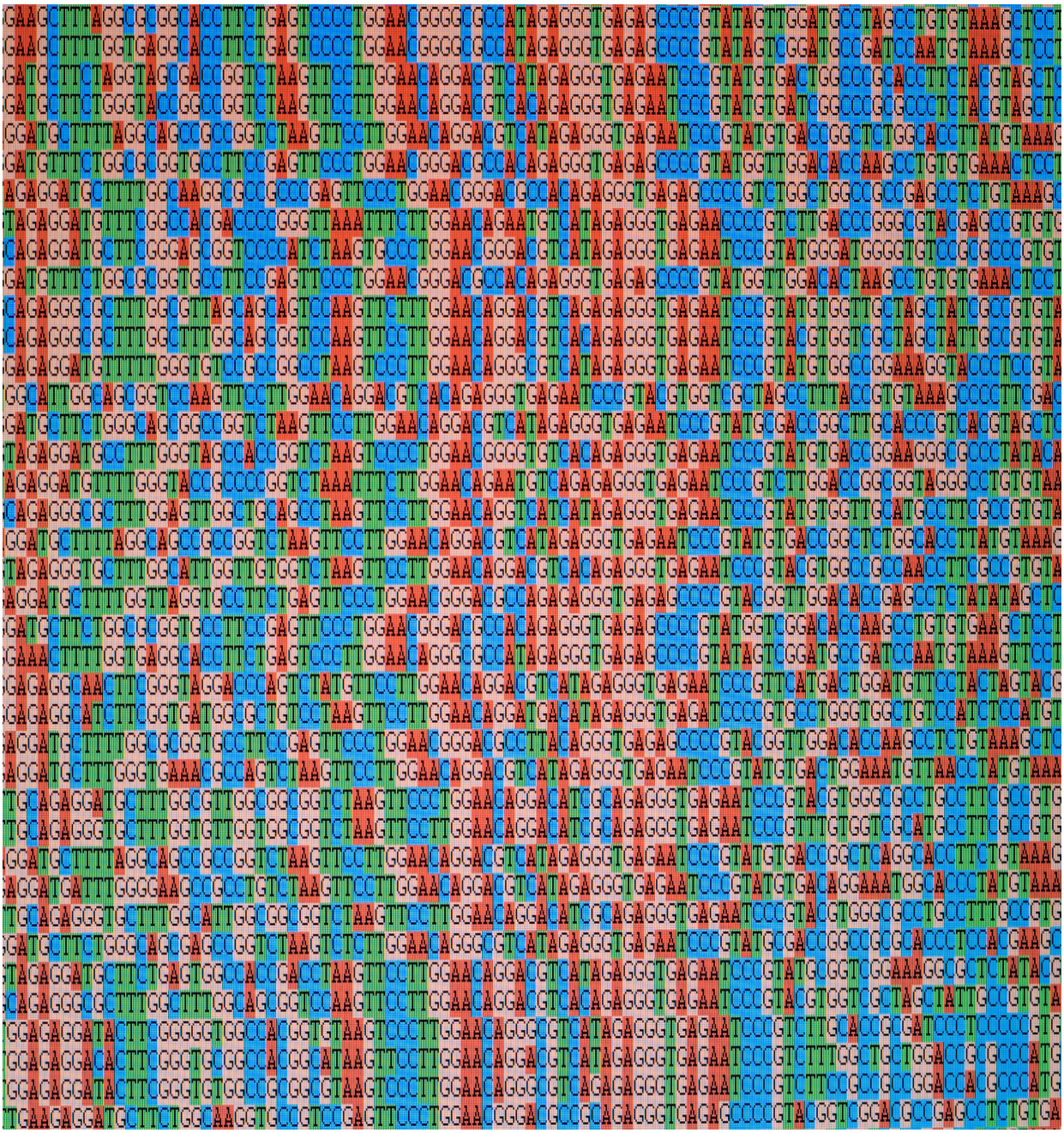
Tổng thống Clinton cùng Venter và Collins

Doudna đã dành thời gian thảo luận với Szostak, Church, và những người khác tại Harvard liệu 3 tỷ đô la dành cho Dự án Bộ gen người có xứng đáng hay không. Vào thời điểm đó, Church đã hoài nghi, và vẫn như vậy. Anh nói: "Ba tỷ đô la không giúp được nhiều cho chúng ta," anh nói. "Chúng ta không phát hiện ra bất cứ điều gì. Không có công nghệ nào sống sót." Hóa ra, việc có một bản đồ DNA đã không dẫn đến hầu hết các đột phá lớn về y học như đã được dự đoán. Hơn bốn

nghìn đột biến DNA gây bệnh đã được tìm thấy. Nhưng không có cách nào chữa khỏi ngay cả những chứng rối loạn gen đơn giản nhất, chẳng hạn như Tay-Sachs, hồng cầu hình liềm hoặc Huntington. Những người đàn ông đã giải trình tự DNA đã dạy chúng ta cách đọc mã sự sống, nhưng bước quan trọng hơn sẽ là học cách viết mã đó. Điều này sẽ đòi hỏi một bộ công cụ khác, những công cụ liên quan đến phân tử 'ong thợ' mà Doudna thấy thú vị hơn DNA.

Bệnh Tay–Sachs là một rối loạn di truyền dẫn đến sự phá hủy các tế bào thần kinh trong não và tủy sống. Loại phổ biến nhất, được gọi là bệnh Tay–Sachs trẻ sơ sinh, trở nên rõ ràng vào khoảng ba đến sáu tháng tuổi với việc em bé mất khả năng lật, ngồi hoặc bò. Sau đó là co giật, mất thính lực và không thể di chuyển. Cái chết thường xảy ra trong thời thơ ấu. Ít phổ biến hơn bệnh có thể xảy ra trong thời thơ ấu hoặc trưởng thành. Những hình thức này thường nhẹ hơn trong tự nhiên.

Bệnh Huntington là một rối loạn di truyền gây tử vong bởi sự phân hủy của các tế bào thần kinh. Nó làm suy giảm khả năng thể chất và tinh thần của một người và không có cách chữa trị.



Bộ Gen người

CHƯƠNG 6

RNA

Tín điều trung tâm

Để đạt được mục tiêu có thể viết cũng như đọc các gen của con người, đòi hỏi sự chuyển đổi trọng tâm từ DNA sang người anh em ít nổi tiếng hơn của nó - thực sự thực hiện các lệnh được mã hóa - RNA (axit ribonucleic) là một phân tử trong tế bào sống tương tự như DNA (axit deoxyribonucleic), nhưng nó có thêm một nguyên tử oxy trong xương đường phosphate và sự khác biệt ở một trong bốn bazơ của nó.

DNA có thể là phân tử nổi tiếng nhất thế giới, nổi tiếng đến mức nó xuất hiện trên bìa tạp chí và được dùng làm phép ẩn dụ cho những đặc điểm đã ăn sâu vào xã hội hoặc tổ chức. Nhưng giống như nhiều anh chị em nổi tiếng khác, DNA không hoạt động nhiều. Nó chủ yếu ở nhà trong nhân tế bào của chúng ta, không đi ra ngoài. Hoạt động chính của nó là bảo vệ thông tin mà nó mã hóa và đôi khi tự sao chép. Mặt khác, RNA thực sự đi ra ngoài và hoạt động thực sự. Thay vì chỉ ngồi ở nhà quản lý thông tin, nó tạo ra các sản phẩm thực tế, chẳng hạn như protein. Hãy chú ý đến nó. Từ CRISPR đến COVID, nó sẽ là phân tử đóng vai trò chính trong cuốn sách này và trong sự nghiệp của Doudna.

Vào thời điểm của Dự án Bộ gen Người, RNA chủ yếu được coi là một phân tử truyền tin mang các chỉ dẫn từ DNA nằm trong nhân tế bào. Một đoạn DNA nhỏ mã hóa gen được phiên mã thành đoạn RNA, đoạn mã này sau đó sẽ di chuyển đến vùng sản xuất của tế bào. Ở đó 'RNA thông tin' tạo điều kiện thuận lợi cho việc lắp ráp trình tự thích hợp của các axit amin để tạo ra một protein cụ thể.

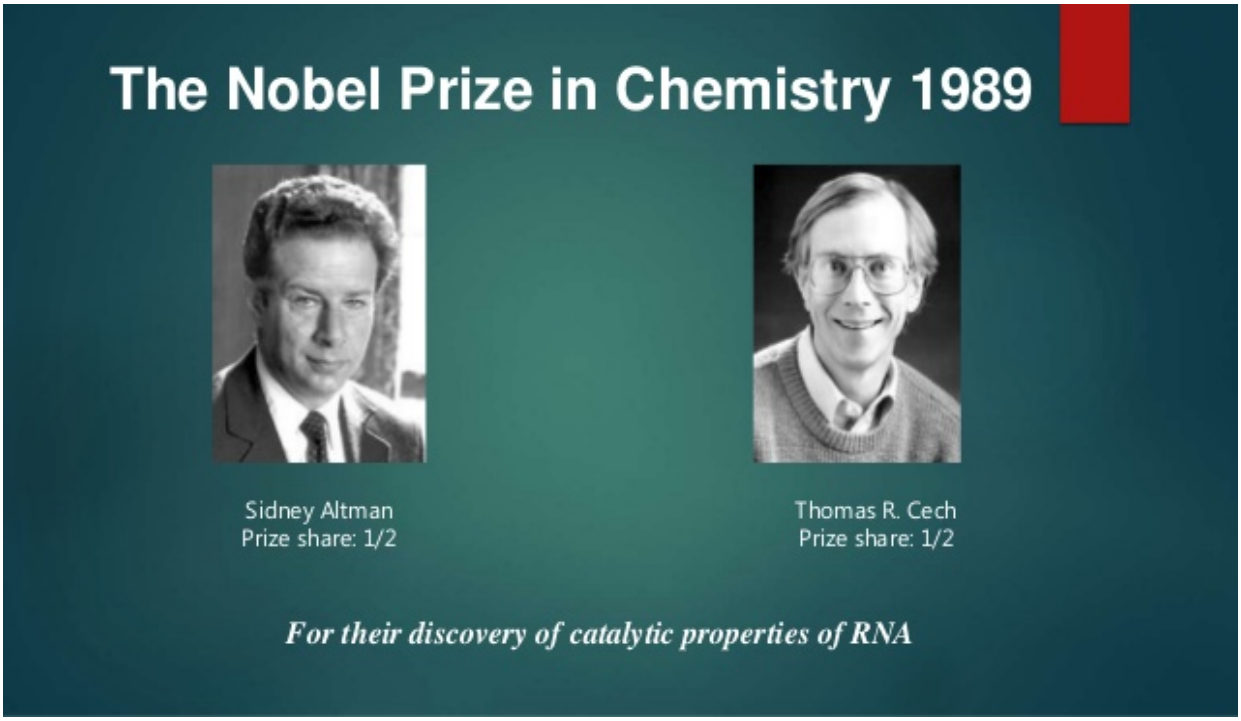
Các protein này có nhiều loại. Ví dụ, protein dạng sợi tạo nên các cấu trúc như xương, mô, cơ, tóc, móng tay, gân và tế bào da. Các protein màng chuyển tiếp tín hiệu trong tế bào. Trên tất cả là loại protein hấp dẫn nhất: enzym. Chúng đóng vai trò như chất xúc tác. Chúng gây ra và tăng tốc, điều chỉnh các phản ứng hóa

học trong tất cả các sinh vật. Hầu hết mọi hoạt động diễn ra trong tế bào đều cần được xúc tác bởi một loại enzyme. Chú ý đến các enzym. Chúng sẽ là bạn nhảy của RNA trong cuốn sách.

Francis Crick, 5 năm sau khi đồng phát hiện ra cấu trúc của DNA, đã đặt ra tên cho quá trình thông tin di truyền chuyển từ DNA sang RNA để cấu tạo nên các protein. Ông gọi nó là 'tín điều trung tâm' của sinh học. Sau đó, ông thừa nhận 'tín điều', ngụ ý một đức tin không thay đổi và không nghi ngờ, là một lựa chọn từ ngữ kém cỏi. Nhưng từ 'trung tâm' là phù hợp.

Ribozyme

Một trong những điều chỉnh đầu tiên đối với tín điều trung tâm đến khi Thomas Cech và Sidney Altman phát hiện ra protein không phải là phân tử duy nhất trong tế bào mà có thể là enzym. Trong công việc được thực hiện vào đầu những năm 1980 sẽ giúp họ đoạt giải Nobel, họ đã phát hiện ra một điều đáng ngạc nhiên, một số dạng RNA cũng có thể là enzyme. Cụ thể, họ phát hiện ra một số phân tử RNA có thể tự tách ra bằng cách châm ngòi cho một phản ứng hóa học. Họ đặt tên cho các RNA xúc tác này là 'ribozyme', một từ được tạo ra bằng cách kết hợp axit ribonucleic với enzyme.



Cech và Altman đã phát hiện ra điều này bằng cách nghiên cứu các intron. Một số phần của trình tự DNA không mã, hướng dẫn cách tạo ra protein. Khi các trình tự

này được phiên mã thành phân tử RNA, chúng sẽ làm tắc nghẽn mọi thứ. Vì vậy, chúng phải được cắt ra trước khi RNA có thể thực hiện sứ mệnh chỉ đạo việc tạo ra protein. Quá trình cắt và dán các đoạn intron và sau đó nối các đoạn RNA hữu ích lại với nhau đòi hỏi chất xúc tác và vai trò đó thường được thực hiện bởi một enzyme protein. Nhưng Cech và Altman đã phát hiện ra có một số đoạn RNA nhất định đang tự nối!

Điều này có ý nghĩa khá thú vị. Nếu một số phân tử RNA có thể lưu trữ thông tin di truyền và cũng hoạt động như một chất xúc tác để thúc đẩy các phản ứng hóa học, thì chúng có thể là cơ sở cho nguồn gốc của sự sống hơn là DNA, vốn không thể tự tái tạo một cách tự nhiên mà không có sự hiện diện của protein để làm chất xúc tác.

RNA chứ không phải DNA

Khi quá trình luân chuyển phòng thí nghiệm của Doudna kết thúc vào mùa xuân năm 1986, cô hỏi Jack Szostak liệu cô có thể tiếp tục và thực hiện nghiên cứu tiến sĩ của mình dưới sự chỉ đạo của anh ấy không. Szostak đồng ý - nhưng nói thêm một lời cảnh báo. Anh sẽ không còn tập trung vào DNA trong nấm men nữa. Trong khi các nhà hóa sinh học khác hào hứng với việc giải trình tự DNA cho Dự án Bộ gen người, anh đã quyết định chuyển sự chú ý của phòng thí nghiệm sang RNA, thứ anh tin có thể tiết lộ bí mật về bí ẩn sinh học lớn nhất: nguồn gốc của sự sống.

Anh nói với Doudna, đã bị hấp dẫn bởi những khám phá mà Cech và Altman đã thực hiện về cách một số RNA có khả năng xúc tác như các enzyme. Mục tiêu của anh là xác định xem liệu những ribozyme có thể sử dụng sức mạnh này để tái tạo hay không. "Đoạn RNA này có các bộ phận hóa học để sao chép chính nó không?" Anh đã nói với cô. Anh cho rằng đó nên là trọng tâm trong luận án Tiến sĩ của cô.

Cô nhận thấy sự nhiệt tình của Szostak có khả năng lây lan và đăng ký trở thành sinh viên tốt nghiệp đầu tiên trong phòng thí nghiệm của anh làm việc về RNA. Cô nhớ lại: "Khi tôi được dạy về sinh học, chúng tôi đã học về cấu trúc và mã của DNA, và chúng tôi đã học về cách thức các protein thực hiện tất cả các công việc nặng nhọc trong tế bào, và RNA được coi là trung gian buồn tẻ, giống như một người quản lý cấp trung. Tôi khá ngạc nhiên khi biết có một thiên tài trẻ tuổi, Jack Szostak, ở Harvard, người muốn tập trung 100% vào RNA vì anh ấy nghĩ đó là chìa khóa để hiểu nguồn gốc của sự sống."

Đối với cả Szostak, người đã thành danh và Doudna, người vô danh, việc chuyển sang tập trung vào RNA là một rủi ro. Szostak nhớ lại: "Thay vì đi theo đàn để làm DNA, chúng tôi cảm thấy mình đang đi tiên phong trong một điều gì đó mới mẻ, khám phá một biên giới hơi bị bỏ quên nhưng chúng tôi đều cho rằng rất thú vị." Điều này có từ rất lâu trước khi RNA được coi là một công nghệ can thiệp vào sự biểu hiện gen hoặc cung cấp các chỉnh sửa cho gen người. Szostak và Doudna theo đuổi chủ đề chỉ vì tò mò về cách thức hoạt động của tự nhiên.

Szostak có một nguyên tắc chỉ đạo: Không bao giờ làm điều gì đó mà hàng nghìn người khác đang làm. Điều đó đã hấp dẫn Doudna. "Nó giống như khi tôi ở trên sân bóng và muốn chơi ở một vị trí mà những đứa trẻ khác không thể," cô nói. "Tôi học được từ Jack, có nhiều rủi ro hơn nhưng phần thưởng lớn hơn nếu bạn mạo hiểm vào một lĩnh vực mới."

Đến lúc này, cô biết manh mối quan trọng nhất để hiểu một hiện tượng tự nhiên là tìm ra cấu trúc của các phân tử liên quan. Điều đó đòi hỏi cô phải học một số kỹ thuật mà Watson, Crick và Franklin đã sử dụng để làm sáng tỏ cấu trúc của DNA. Nếu cô và Szostak thành công, đó có thể là một bước quan trọng trong việc trả lời một trong những câu hỏi lớn nhất trong tất cả các câu hỏi sinh học: Cuộc sống bắt đầu như thế nào?

Nguồn gốc của sự sống

Sự phấn khích của Szostak về việc khám phá cuộc sống bắt đầu như thế nào đã dạy cho Doudna bài học lớn thứ hai, ngoài việc chấp nhận rủi ro, đó là Đặt những câu hỏi lớn. Mặc dù Szostak thích đi sâu vào chi tiết của các thí nghiệm, nhưng anh là một nhà tư tưởng vĩ đại, một người không ngừng theo đuổi những tìm hiểu thực sự sâu sắc. "Tại sao bạn lại làm khoa học?" anh hỏi Doudna. Đó là một mệnh lệnh đã trở thành một trong những nguyên tắc chỉ đạo của riêng cô ấy.

Có một số câu hỏi thực sự vĩ đại mà tâm trí phàm nhân của chúng ta có thể không bao giờ trả lời được: Vũ trụ bắt đầu như thế nào? Ý thức là gì? Liệu vũ trụ có xác định được không? Chúng ta có tự do? Trong số những vấn đề thực sự lớn, điều gần nhất có thể giải quyết là cuộc sống bắt đầu như thế nào.

'Tín điều trung tâm' của sinh học đòi hỏi sự hiện diện của DNA, RNA và protein. Bởi vì khó có khả năng cả ba thứ đều xuất hiện cùng một lúc, một giả thuyết đã nảy sinh vào đầu những năm 1960 - được Francis Crick và những người khác xây

dựng một cách độc lập - có một hệ thống tiền thân đơn giản hơn. Giả thuyết của Crick là ngay từ rất sớm trong lịch sử trái đất, RNA đã có thể tự tái tạo. Điều đó đặt ra câu hỏi về nguồn gốc của RNA đầu tiên. Một số suy đoán nó đến từ không gian vũ trụ. Nhưng câu trả lời đơn giản hơn có thể là trái đất sơ khai chứa các khối cấu tạo hóa học của RNA và nó không yêu cầu bất kỳ thứ gì khác ngoài sự trộn lẫn ngẫu nhiên với nhau. Năm Doudna gia nhập phòng thí nghiệm của Szostak, nhà hóa sinh Walter Gilbert đã gọi giả thuyết này là 'thế giới RNA'.

Một phần thiết yếu của các sinh vật là chúng có một phương pháp để tạo ra nhiều sinh vật giống với chính chúng: chúng có thể sinh sản. Do đó, nếu bạn muốn đưa ra lập luận RNA có thể là phân tử tiền thân dẫn đến nguồn gốc của sự sống, nó sẽ giúp chỉ ra cách nó có thể tự tái tạo. Đây là dự án Szostak và Doudna bắt tay vào thực hiện.

Doudna đã sử dụng nhiều chiến thuật để tạo ra một enzyme RNA, hay còn gọi là ribozyme, có thể ghép các đoạn RNA nhỏ lại với nhau. Cuối cùng, cô và Szostak đã có thể tạo ra một ribozyme có thể ghép một bản sao của chính nó lại với nhau. Cô và Szostak viết trong một bài báo năm 1998 cho tạp chí Nature. Nhà sinh hóa học Richard Lifton sau đó đã gọi bài báo là một 'cuộc du hành kỹ thuật'. Doudna đã trở thành một ngôi sao đang lên trong lĩnh vực nghiên cứu RNA hiếm hoi. Điều đó vẫn còn là một khó khăn về mặt sinh học, nhưng trong hai thập kỷ tiếp theo, sự hiểu biết về cách hoạt động của các sợi RNA nhỏ sẽ ngày càng trở nên quan trọng, đối với cả lĩnh vực chỉnh sửa gen và cuộc chiến chống lại coronavirus.

Là một nghiên cứu sinh trẻ tuổi, Doudna nắm vững sự kết hợp đặc biệt của các kỹ năng làm nên sự khác biệt của Szostak và các nhà khoa học vĩ đại khác: cô ấy giỏi trong việc thực hiện các thí nghiệm thực hành và cũng đặt ra những câu hỏi lớn. Cô biết Chúa ở trong chi tiết nhưng cũng ở trong bức tranh lớn. Szostak nói: "Jennifer rất giỏi, bởi vì cô ấy nhanh nhẹn, nhạy bén và dường như có thể làm được bất cứ việc gì. Nhưng chúng tôi đã nói khá nhiều về lý do tại sao những câu hỏi thực sự lớn lại là những câu hỏi quan trọng."

Doudna cũng chứng tỏ mình có tính đồng đội, điều này có ý nghĩa rất lớn đối với Szostak, người có chung đặc điểm đó với George Church và một số nhà khoa học khác tại khuôn viên Trường Y Harvard. Điều này được phản ánh qua số lượng đồng tác giả mà cô có trên hầu hết các bài báo của mình. Trong các ấn phẩm khoa học, tác giả đầu tiên được liệt kê thường là nhà nghiên cứu trẻ tuổi chịu trách nhiệm cao nhất về các thí nghiệm thực hành, và tác giả cuối cùng là người nghiên cứu chính hoặc đứng đầu phòng thí nghiệm. Những người được liệt kê ở giữa thường được sắp xếp theo những đóng góp mà họ đã thực hiện. Trên một trong những bài báo quan trọng mà cô đã giúp đăng trên tạp chí Khoa học năm 1989, tên của Doudna xuất hiện ở giữa danh sách vì cô đang cố vấn cho một sinh viên Harvard may mắn làm việc bán thời gian trong phòng thí nghiệm, và cô cảm thấy sinh viên đó nên là tác giả chính nổi bật. Trong năm cuối tại phòng thí nghiệm của Szostak, tên của cô đã xuất hiện trên bốn bài báo học thuật trên các tạp chí uy tín, tất cả đều mô tả các khía cạnh về cách các phân tử RNA có thể tự tái tạo.

Điều nổi bật ở Szostak là sự sẵn sàng, thêm sự háo hức của Doudna để đối phó với các thử thách. Điều đó trở nên rõ ràng vào giai đoạn gần cuối của cô trong phòng thí nghiệm của Szostak vào năm 1989. Cô nhận ra để hiểu được hoạt động của một đoạn RNA tự nối, cô sẽ phải phân biệt đầy đủ cấu trúc của nó - từng nguyên tử. Szostak nhớ lại: "Vào thời điểm đó, cấu trúc RNA được xem là khó đến mức không thể tìm ra được. Hầu như không còn ai cố gắng nữa."

Gặp gỡ James Watson

Lần đầu tiên Jennifer Doudna thuyết trình tại một hội nghị khoa học, đó là tại Phòng thí nghiệm Cold Spring Harbour, và James Watson, như thường lệ, ngồi ở hàng ghế đầu với tư cách là người chủ trì. Đó là mùa hè năm 1987, và ông đã tổ chức một cuộc hội thảo để thảo luận về "các sự kiện tiến hóa có thể đã làm nảy sinh các sinh vật sống hiện đang tồn tại trên trái đất." Nói cách khác, sự sống bắt đầu như thế nào?

Trọng tâm của hội nghị là những khám phá gần đây cho thấy một số phân tử RNA có thể tự tái tạo. Bởi vì Szostak không có mặt, một lời mời được gửi đến Doudna, khi đó mới hai mươi ba tuổi, để trình bày công việc mà cô và anh đang thực hiện về kỹ thuật một phân tử RNA tự sao chép. Khi cô nhận được lá thư có

chữ ký của Watson gửi đến "Cô Doudna thân mến" (cô ấy chưa phải là Tiến sĩ Doudna), cô không chỉ ngay lập tức chấp nhận - cô đã đóng khung nó.

Bài nói chuyện cô đưa ra, dựa trên một bài báo cô đã viết với Szostak, mang tính kỹ thuật cao. "Chúng tôi mô tả các đột biến mất đoạn và thay thế trong các miền xúc tác và cơ chất của intron tự nối," cô bắt đầu. Đó là kiểu câu kích thích các nhà nghiên cứu sinh vật học và Watson đang chăm chú ghi chép. "Tôi vô cùng lo lắng đến nỗi lòng bàn tay đổ mồ hôi," cô kể lại. Nhưng cuối cùng, Watson đã chúc mừng cô, và Tom Cech, người đã mở đường cho bài báo của Doudna và Szostak, nghiêng người và thì thầm: "Làm tốt lắm."

Tại nơi diễn ra cuộc họp, khi Doudna đi bộ xuống Đường Bungtown, con đường dạo quanh khuôn viên trường. Dọc đường, cô nhìn thấy một người phụ nữ hơi khom người đi về phía mình. Đó là nhà sinh vật học Barbara McClintock, người đã từng là nhà nghiên cứu tại Cold Spring Harbour trong hơn bốn mươi năm và gần đây đã được trao giải Nobel vì phát hiện ra các transposon, được gọi là 'gen nhảy', có thể thay đổi vị trí của chúng trong bộ gen. Doudna dừng lại, nhưng quá ngại ngùng để giới thiệu bản thân. "Tôi cảm thấy như mình đang gặp một nữ thần," cô nói, vẫn còn hồi hộp. "Đây là người phụ nữ quá nổi tiếng và cực kỳ có ảnh hưởng trong khoa học. Bà là những gì tôi muốn trở thành."

Barbara McClintock là một nhà khoa học và di truyền học tế bào người Mỹ được trao Giải Nobel Sinh lý học và Y khoa năm 1983. McClintock nhận bằng tiến sĩ thực vật học từ Đại học Cornell vào năm 1927. Tại đây bà bắt đầu sự nghiệp của mình và trở thành người tiên phong nghiên cứu di truyền học tế bào của ngô và đó cũng là mục tiêu nghiên cứu chính trong toàn bộ sự nghiệp của bà. Từ khoảng những năm 1930, McClintock nghiên cứu nhiễm sắc thể của ngô và sự thay đổi của chúng trong quá trình sinh sản. Bà đã phát triển kỹ thuật để dễ hình dung về nhiễm sắc thể của ngô và kĩ thuật phân tích tế bào học (chủ yếu là qua kính hiển vi quang học) để chứng minh các ý tưởng của mình về di truyền ở cây ngô. Một trong những ý tưởng đó là nghiên cứu tái tổ hợp di truyền do trao đổi chéo nhiễm sắc thể trong giảm phân - một cơ chế của các nhiễm sắc thể tương đồng trao đổi thông tin di truyền. Bà là người đầu tiên đã lập ra bản đồ di truyền của ngô, trong đó chỉ rõ các vùng nhiễm sắc thể liên hệ với các tính trạng cụ thể. Bà đã làm sáng tỏ vai trò của telomere và centromere, các vùng của nhiễm sắc thể quan trọng trong việc bảo tồn thông tin di truyền. Bà được công nhận là một trong những chuyên gia hàng đầu trong lĩnh vực này, được trao các quỹ hỗ trợ nghiên cứu danh giá, và được bầu làm viện sĩ Viện Hàn lâm Khoa học Quốc gia Hoa Kỳ năm 1944.

Trong hai thập niên 1940 và 1950, McClintock phát hiện sự chuyển vị (transposition) của các gen và vai trò 'bật' và 'tắt' của một số gen quy định tính trạng cụ thể. Bà đã phát triển các lý thuyết để giải thích sự ức chế và biểu hiện thông tin di truyền từ một thế hệ này sang thế hệ kế tiếp ở ngô. Công trình được công bố đầu tiên của bà về vấn đề này là từ năm 1948 nhưng không ai tin vì trái ngược hẳn với các quy luật Mendel và học thuyết di truyền nhiễm sắc thể đang 'thống trị' đương thời. Sau đó ít lâu, bà cho đăng công trình tiếp theo trên tờ báo khoa học 'PNAS Classic Article-1950' với nhan đề "The origin and behavior of mutable loci in maize" (Nguồn gốc và hoạt

động của các lô-cut có thể biến đổi ở cây ngô") nhưng vẫn không ai tin. Do sự hoài nghi về nghiên cứu của bà và những tác động của nó, bà đã ngừng công bố dữ liệu của mình vào năm 1953.

Sau đó, bà đã thực hiện một nghiên cứu sâu rộng về di truyền học tế bào (cytogenetics) và thực vật học (ethnobotany) của các giống ngô từ Nam Mỹ. Nghiên cứu theo hướng này của McClintock đã được hiểu rõ trong những năm 1960 và 1970, khi các nhà khoa học khác xác nhận cơ chế thay đổi di truyền và điều hoà gen mà bà đã chứng minh trong nghiên cứu ngô của mình vào thập niên 1940 và 1950, nên giải thưởng Huân chương Khoa học Quốc gia Hoa Kỳ năm 1970 mới trao cho bà và hơn 10 năm tiếp theo (năm 1983) bà mới được nhận giải Nobel về Sinh lý học và Y khoa, lúc đó đã ở tuổi 80. Phát hiện 'gen nhảy' của bà đã đi trước thời đại hơn 30 năm, nên cho tới nay bà là người phụ nữ duy nhất nhận giải Nobel Y học mà không phải chia sẻ cùng người khác.

Doudna vẫn giữ liên lạc với Watson, tham dự nhiều cuộc họp của Cold Spring Harbour mà ông tổ chức. Trong những năm qua, ông trở thành nhân vật ngày càng gây tranh cãi vì những lời tuyên bố không khoan nhượng của mình về sự khác biệt di truyền chủng tộc. Doudna thường cố gắng không để hành vi của ông làm giảm sự tôn trọng của cô đối với những thành tựu khoa học của ông. "Khi tôi nhìn thấy, ông thường nói những điều mà ông nghĩ là khiêu khích," cô nói với một nụ cười hơi phòng thủ. "Đó là cách của ông." Mặc dù thường xuyên nhận xét về ngoại hình của phụ nữ, bắt đầu với Rosalind Franklin trong The Double Helix, ông là một người cố vấn tốt cho phụ nữ. Doudna nói: "Ông rất ủng hộ một người bạn

nữ thân thiết của tôi, người là một postdoc. Điều đó ảnh hưởng đến quan điểm của tôi về ông."

CHƯƠNG 7

Xoắn và gấp

Sinh học cấu trúc

Kể từ khi cô bối rối về những chiếc lá nhạy cảm của 'cây mắc cở' mà cô tìm thấy khi đi dạo lúc còn nhỏ ở Hawaii, Doudna đã say mê tò mò về cơ chế cơ bản của tự nhiên. Điều gì đã khiến những chiếc lá cây dương xỉ cuộn tròn khi chạm vào? Các phản ứng hóa học đã gây ra hoạt động sinh học như thế nào? Cô đã học cách tạm dừng, giống như tất cả chúng ta thường làm khi còn nhỏ, và tự hỏi về cách mọi thứ hoạt động.

Lĩnh vực hóa sinh đã cung cấp nhiều câu trả lời bằng cách chỉ ra cách các phân tử hóa học trong tế bào sống hoạt động. Nhưng có một chuyên ngành thậm chí còn nhìn sâu hơn vào tự nhiên: sinh học cấu trúc. Sử dụng các kỹ thuật hình ảnh như tinh thể học tia X, vốn là thứ mà Rosalind Franklin sử dụng để tìm bằng chứng về cấu trúc của DNA, các nhà sinh học cấu trúc cố gắng khám phá hình dạng ba chiều của phân tử. Linus Pauling đã nghiên cứu ra cấu trúc xoắn ốc của protein vào đầu những năm 1950, sau đó là bài báo của Watson và Crick về cấu trúc xoắn kép của DNA.

Doudna nhận ra cô sẽ cần tìm hiểu thêm về sinh học cấu trúc nếu cô muốn thực sự hiểu cách một số phân tử RNA có thể tự tái tạo. "Để tìm ra cách những RNA hoạt động hóa học," cô nói, "Tôi cần biết chúng trông như thế nào." Cụ thể, cô cần tìm ra các nếp gấp và xoắn của cấu trúc ba chiều RNA tự nối. Cô nhận thức được công việc như vậy sẽ là tiếng vang như Franklin thực hiện trên DNA, và sự song song đó khiến cô hài lòng. Doudna nói: "Bà ấy có một câu hỏi tương tự về cấu trúc hóa học của một phân tử là trung tâm của sự sống. Bà ấy tin cấu trúc của nó sẽ cung cấp tất cả các loại thông tin chi tiết."

Doudna cũng cảm thấy một khi tìm ra cấu trúc của một ribozyme, nó có thể dẫn đến những công nghệ di truyền đột phá. Trích dẫn về giải Nobel mà Thomas Cech giành được cùng với Sidney Altman đã gợi ý điều này có thể là: "Một khả năng

theo chủ nghĩa tương lai là sửa chữa một số rối loạn di truyền nhất định. Việc sử dụng kéo cắt gen như vậy trong tương lai sẽ đòi hỏi chúng ta phải tìm hiểu thêm về các cơ chế phân tử." Kéo cắt gen. Vâng, ủy ban Nobel sẽ 'xem xét'.

Việc theo đuổi này có nghĩa là đã đến lúc phải chuyển từ phòng thí nghiệm của Jack Szostak, người thừa nhận mình không phải là nhà tư tưởng trực quan hay chuyên gia về sinh học cấu trúc. Vì vậy, vào năm 1991, Doudna đã xem xét nơi cô có thể làm công việc sau luận án tiến sĩ của mình. Có một sự lựa chọn hiển nhiên, nhà sinh học cấu trúc vừa được nhận giải Nobel vì đã khám phá ra RNA xúc tác mà cô và Szostak đã nghiên cứu: Thomas Cech của Đại học Colorado ở Boulder, người đang sử dụng tinh thể tia X để khám phá từng ngóc ngách trong cấu trúc của RNA.

Thomas Cech

Doudna đã biết Cech. Anh là người đã nói thầm "Làm tốt lắm" sau bài thuyết trình đẫm mồ hôi của cô tại Cold Spring Harbour vào mùa hè năm 1987. Cô đã gặp lại anh khi có một chuyến đi đến Colorado vào năm đó. "Bởi vì chúng tôi là những đối thủ thân thiện, cả hai đều đua nhau tìm kiếm những khám phá về phần giới thiệu bản thân, tôi đã gửi cho anh một ghi chú," cô nhớ lại.

Đó là một ghi chú thực sự, trên giấy, bởi vì email vẫn chưa phổ biến. Cô viết sẽ đi du lịch qua Boulder và hỏi liệu có thể đến thăm phòng thí nghiệm của anh không. Trước sự ngạc nhiên của cô, anh nhanh chóng gọi điện vào một ngày nọ khi cô đang làm việc trong phòng thí nghiệm của Szostak. "Này, Tom Cech đang gọi điện cho bạn," người đồng nghiệp nhấc máy. Các đồng nghiệp trong phòng thí nghiệm nhìn cô tò mò nhưng cô chỉ nhún vai.

Họ gặp nhau ở Boulder vào một ngày thứ bảy. Cech đã đưa cô con gái hai tuổi của mình đến phòng thí nghiệm, và anh trông cô bé khi nói chuyện với Doudna, người hoàn toàn bị quyến rũ bởi cả trí óc lẫn bản năng làm cha của anh. Cuộc gặp gỡ của họ là một ví dụ về sự pha trộn giữa cạnh tranh và tính tập thể đánh dấu nghiên cứu khoa học (và nhiều nỗ lực khác). "Tôi nghĩ lý do Tom gặp tôi là Phòng thí nghiệm Szostak đang làm công việc có khả năng cạnh tranh nhưng cũng có thể có cơ hội học hỏi lẫn nhau," cô nói. "Và anh ấy có thể nghĩ đó là một cách để có được một số thông tin về những gì phòng thí nghiệm của chúng tôi đang làm."

Sau khi lấy bằng tiến sĩ năm 1989, cô quyết định làm công việc với Cech. "Tôi nhận ra nếu thực sự muốn tìm ra cấu trúc của các phân tử RNA, thì bước đi thông

minh là đến phòng thí nghiệm hóa sinh RNA tốt nhất. Ai có thể giỏi hơn Tom Cech? Đây là phòng thí nghiệm đầu tiên phát hiện ra các intron tự nối."

Tom Griffin

Có một lý do khác khiến Doudna quyết định đến Boulder để làm việc. Vào tháng 1 năm 1988, cô kết hôn với một sinh viên Trường Y Harvard tên là Tom Griffin, người đang làm việc trong một phòng thí nghiệm bên cạnh cô. "Anh ấy nhìn thấy ở tôi những điều tôi không thấy vào thời điểm đó, bao gồm cả khả năng về khoa học," cô nói. "Anh ấy thúc đẩy tôi trở nên táo bạo hơn tôi đã từng."

Griffin, xuất thân từ một gia đình quân nhân, yêu Colorado. Doudna nói: "Khi chúng tôi nghĩ sẽ đi đâu khi hoàn thành bằng cấp của mình, anh ấy thực sự rất muốn chuyển đến Boulder. "Tôi nhận ra nếu chúng tôi đến Boulder, tôi có thể làm việc với Tom Cech." Vì vậy, họ chuyển đến đó vào mùa hè năm 1991, và Griffin đã nhận được một công việc tại một công ty khởi nghiệp về công nghệ sinh học.

Lúc đầu, cuộc hôn nhân hoạt động tốt. Doudna mua một chiếc xe đạp leo núi, và họ sẽ đi dọc theo Boulder Creek. Cô cũng tham gia trượt patin và trượt tuyết băng đồng. Nhưng niềm đam mê của cô là khoa học, và Griffin không phải là ưu tiên duy nhất. Anh không có nguyện vọng trở thành một nhà nghiên cứu hàn lâm. Anh yêu âm nhạc và sách, và sớm trở thành một fan hâm mộ của máy tính cá nhân. Doudna tôn trọng nhiều sở thích của anh nhưng không chia sẻ chúng. Cô nói: "Tôi là người luôn nghĩ về khoa học. Tôi luôn tập trung vào những gì đang 'nấu' trong phòng thí nghiệm, thử nghiệm tiếp theo hoặc câu hỏi lớn hơn để theo đuổi."

Mọi người khác nhau trong cách tiếp cận công việc và niềm đam mê của họ. Cô muốn dành những ngày cuối tuần và đêm trong phòng thí nghiệm. Không phải ai cũng nên như vậy. Nhưng một số người nên.

Sau một vài năm, họ quyết định đường ai nấy đi và ly hôn. Cô nói: "Tôi bị ám ảnh bởi thử nghiệm tiếp theo sẽ như thế nào. Anh ấy không có cường độ như vậy. Điều đó chỉ tạo ra khoảng cách không thể lấp đầy."

Cấu trúc của ribozyme

Nhiệm vụ của Doudna khi cô đến Đại học Colorado với tư cách là một trợ lý là lập bản đồ intron mà Cech đã phát hiện ra có thể là một đoạn RNA tự nối, cho thấy

tất cả các nguyên tử, liên kết và hình dạng của nó. Nếu cô thành công trong việc tìm ra cấu trúc ba chiều của nó, điều đó sẽ giúp chỉ ra cách xoắn và gấp của nó có thể mang các nguyên tử phù hợp lại với nhau để gây ra các phản ứng hóa học và cho phép đoạn mã RNA tự tái tạo.

Đó là một mạo hiểm rủi ro cao, liên quan đến việc đi đến một khu vực của sân chơi mà ít người khác muốn tham gia. Vào thời điểm đó, không có nhiều công việc được thực hiện về tinh thể học RNA, và hầu hết mọi người sẽ nhìn cô như thể người dở hơi. Nhưng nếu cô thành công, sẽ có một phần thưởng rất lớn cho khoa học.

Trong những năm 1970, các nhà sinh học đã tìm ra cấu trúc của một phân tử RNA nhỏ hơn và đơn giản hơn. Nhưng rất ít tiến bộ đã đạt được trong hai mươi năm kể từ đó vì các nhà khoa học nhận thấy rất khó để phân lập và thu được hình ảnh của các RNA lớn hơn. Các đồng nghiệp nói với Doudna việc có được hình ảnh tốt về một phân tử RNA lớn vào thời điểm đó sẽ là một việc 'vặt vãnh'. Như Cech đã nói, "Nếu chúng tôi yêu cầu Viện Y tế Quốc gia tài trợ cho dự án, chúng tôi sẽ bị cười chê."

Bước đầu tiên là tinh thể hóa RNA - nói cách khác, chuyển đổi phân tử RNA lỏng thành một cấu trúc rắn có tổ chức tốt. Điều đó là cần thiết để sử dụng tinh thể tia X và các kỹ thuật hình ảnh khác để phân biệt các thành phần và hình dạng của nó.

Giúp đỡ cô là một sinh viên tốt nghiệp ít nói nhưng vui vẻ tên là Jamie Cate. Anh ấy đã sử dụng tinh thể học tia X để nghiên cứu cấu trúc của protein, nhưng khi gặp Doudna, anh ấy đã tham gia vào nhiệm vụ của cô là tập trung vào RNA. "Tôi đã nói với anh ấy về dự án mà tôi đang thực hiện và anh ấy rất hứng thú," cô nói. "Nó thực sự ở ngoài đó. Chúng tôi không biết mình sẽ tìm gì." Họ đã đi tiên phong trong một lĩnh vực mới. Thậm chí không rõ các phân tử RNA sẽ có cấu trúc được xác định rõ ràng giống như protein. Không giống như Tom Griffin, Cate thích tập trung vào công việc trong phòng thí nghiệm. Anh và Doudna nói chuyện hàng ngày về cách kết tinh RNA, và chẳng mấy chốc họ tiếp tục thảo luận với cà phê và đôi khi là ăn tối. [và tình yêu tới]

Một bước đột phá đã đến là kết quả của những điều ngẫu nhiên thường xảy ra trong khoa học: một sai sót nhỏ, như nấm mốc bám trên đĩa Petri của Alexander Fleming và dẫn đến việc phát hiện ra penicillin. Một ngày nọ, một kỹ thuật viên

đang làm việc với Doudna để cố gắng tạo ra các tinh thể, và cô ấy đã đưa thí nghiệm vào một cái lồng ấp không hoạt động bình thường. Họ nghĩ thí nghiệm đã hỏng, nhưng khi quan sát các mẫu qua kính hiển vi, họ có thể thấy các tinh thể đang lớn dần lên. "Các tinh thể có RNA trong chúng và rất đẹp," Doudna nhớ lại, "và đó là bước đột phá đầu tiên cho chúng tôi thấy để có được những tinh thể này, chúng tôi phải nâng nhiệt độ lên."

Một tiến bộ khác cho thấy sức mạnh lâu bền của việc ở cùng một vị trí với những người thông minh khác. Tom và Joan Steitz, một nhóm gồm vợ và chồng của các nhà hóa sinh Yale đang nghiên cứu RNA. Tom đặc biệt hòa đồng và thích quanh quẩn trong phòng ăn trưa của phòng thí nghiệm Cech cầm một cốc cà phê. Một buổi sáng, Doudna nói với anh, cô đã có thể lấy được những tinh thể tốt của phân tử RNA mà cô đang nghiên cứu, nhưng chúng có xu hướng bị phá vỡ quá nhanh khi tiếp xúc với tia X.

Steitz trả lời trong phòng thí nghiệm Yale của mình, anh đã thử nghiệm một kỹ thuật mới để làm lạnh các tinh thể. Họ thả các tinh thể vào nitơ lỏng để chúng đóng băng. Điều đó giúp bảo tồn cấu trúc trong các tinh thể ngay cả khi chúng được chiếu tia X. Anh đã sắp xếp để Doudna bay đến Yale và dành thời gian với các nhà nghiên cứu trong phòng thí nghiệm, những người đi tiên phong trong kỹ thuật này. Nó hoạt động tuyệt vời. "Tại thời điểm đó, chúng tôi biết mình có các tinh thể được sắp xếp đủ để cuối cùng chúng tôi có thể giải quyết cấu trúc," cô nói.

Yale

Chuyến thăm của cô đến phòng thí nghiệm của Tom Steitz tại Yale, nơi các kỹ thuật và thiết bị cải tiến như máy làm lạnh đang được tài trợ, đã giúp thuyết phục Doudna nhận công việc ở đó vào mùa thu năm 1993 với tư cách là một giáo sư theo nhiệm kỳ. Không ngạc nhiên khi Jamie Cate muốn đi cùng cô. Cô đã liên hệ với Yale và giúp sắp xếp để anh chuyển đến đó làm nghiên cứu sinh trong phòng thí nghiệm của cô. "Họ yêu cầu anh ấy phải thực hiện lại các bài kiểm tra," cô nói, "và như tôi chắc bạn có thể tưởng tượng, anh đã vượt qua dễ dàng."

Viện Đại học Yale là viện đại học tư thục ở New Haven, Connecticut. Thành lập năm 1701 ở Khu định cư Connecticut, Yale là một trong những viện đại học lâu đời nhất ở Hoa Kỳ, chỉ sau Trường Đại học Harvard (1636) và Trường Đại học William & Mary (1693).

Năm 1718, trường đổi tên thành 'Yale College' nhằm vinh danh Elihu Yale, Thống đốc Công ty Đông Ấn Anh Quốc. Năm 1861, Trường Cao học Nghệ thuật và Khoa học là học viện đầu tiên ở Hoa Kỳ cấp bằng Tiến sĩ (PhD.). Đại học Yale là thành viên sáng lập của Hiệp hội các Viện Đại học Mỹ vào năm 1900. Từ đầu thập niên 1930, Yale College được cải tổ thông qua việc thành lập các cơ sở đại học

(residential college): hiện có 12 cơ sở, dự định sẽ thành lập thêm hai cơ sở nữa. Yale sử dụng hơn 1100 nhân sự để giảng dạy và tư vấn cho khoảng 5300 sinh viên chương trình cử nhân, và 6100 sinh viên cao học.

Tài sản của viện đại học bao gồm 19,4 tỉ USD tiền hiến tặng, đứng thứ hai trong số các học viện nhận tiền hiến tặng nhiều nhất. Có 12,5 triệu đầu sách được phân phối cho hơn hai mươi thư viện của viện đại học. Trong số những quán quân giải Nobel, 51 người có quan hệ với Yale như là sinh viên, giáo sư, hay nhân viên. Những nhân vật nổi tiếng xuất thân từ Yale có 5 tổng thống Hoa Kỳ, 19 thẩm phán Tối cao và vài nguyên thủ quốc gia nước ngoài. Trường Luật danh giá của Yale là trường tuyển sinh gắt gao nhất nước Mỹ.

Đội thể thao Yale Bulldogs thi đấu liên trường trong Bảng 1 Ivy League thuộc Hiệp hội Thể thao Đại học Quốc gia (NCAA). Yale và Harvard là hai đối thủ cạnh tranh khốc liệt, với những đỉnh cao truyền thống là The Game (trận đấu bóng bầu dục hằng năm giữa hai viện đại học), và Harvard-Yale Regretta (cuộc đua thuyền hằng năm cũng giữa hai trường). Màu sắc chính thức của viện đại học và các đội thể thao là màu Lam Yale.

Yale Bulldogs

Bằng cách sử dụng các kỹ thuật siêu làm lạnh, Doudna và Cate đã có thể tạo ra các tinh thể làm nhiễu xạ tia X tốt. Nhưng họ đã bị cản trở bởi những gì được biết đến trong tinh thể học là 'vấn đề pha'. Máy dò tia X chỉ có thể đo đúng cường độ của sóng chứ không thể đo đúng phần pha của sóng. Một cách để giải quyết vấn đề là đưa một ion kim loại vào một vài vùng của tinh thể. Hình ảnh nhiễu xạ tia X cho thấy vị trí của các ion kim loại và có thể được sử dụng để giúp tính toán phần còn lại của cấu trúc phân tử. Điều đó đã được thực hiện với các phân tử protein, nhưng không ai tìm ra cách thực hiện với RNA.

Cate đã giải quyết vấn đề. Anh đã làm điều đó bằng cách sử dụng một phân tử gọi là osmium hexamine, có cấu trúc thú vị cho phép tương tác trong một vài ngóc ngách của phân tử RNA. Kết quả là, sự nhiễu xạ tia X có thể tạo ra một bản đồ mật độ điện tử cung cấp manh mối về cấu trúc của một vùng gấp khúc quan trọng của RNA mà họ đang nghiên cứu. Họ bắt đầu quá trình tạo các bản đồ mật độ và sau đó xây dựng các mô hình cấu trúc tiềm năng, giống như Watson và Crick đã làm đối với DNA.

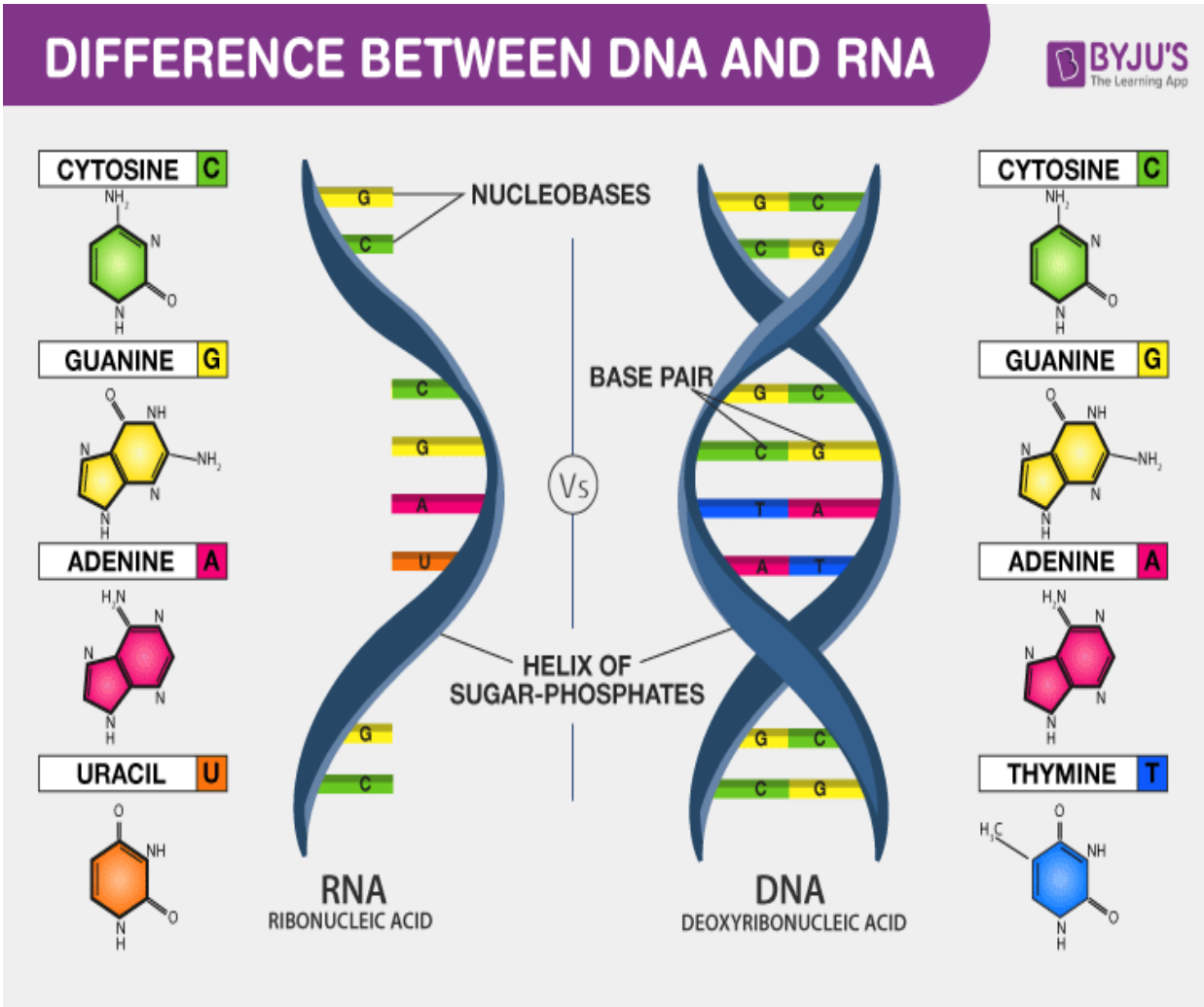
Lời chia tay của cha cô ấy

Khi công việc của họ đang đạt đến đỉnh điểm vào mùa thu năm 1995, Doudna nhận được cuộc gọi từ cha cô. Ông đã được chẩn đoán mắc ung thư, và nó đã di căn đến não. Ông nói chỉ còn sống được ba tháng.

Cô đã dành phần còn lại của mùa thu đó để bay đi bay lại từ New Haven đến Hilo, một hành trình kéo dài hơn mười hai giờ. Những khoảng thời gian bên giường bố, xen kẽ với hàng giờ đồng hồ trên điện thoại với Cate. Mỗi ngày, Cate sẽ gửi cho cô một bản đồ mật độ electron mới qua fax hoặc email, và họ sẽ trao đổi. Cô nhớ lại: "Đó là khoảng thời gian khó tin của những thăng trầm và biến động cảm xúc mãnh liệt."

May mắn thay, cha cô thực sự tò mò về công việc của cô, và điều đó đã làm cho thử thách bớt đau đớn hơn. Giữa những khoảng thời gian đau đớn, ông sẽ yêu cầu cô giải thích những hình ảnh mới nhất mà cô nhận được. Cô bước vào phòng ngủ của ông, và ông sẽ nằm đó xem dữ liệu mới nhất. Trước khi họ có thể thảo luận về sức khỏe, ông sẽ bắt đầu đặt câu hỏi. Cô nói: "Nó gợi cho tôi sự tò mò về khoa học của ông và cách ông đã chia sẻ điều đó với tôi khi tôi còn nhỏ."

Trong một chuyến thăm vào tháng 11 năm đó, kéo dài đến hết Lễ Tạ ơn, một bản đồ mật độ điện tử từ New Haven mà cô nhận ra là đủ tốt để xác định cấu trúc của phân tử RNA. Cô thực sự có thể thấy RNA được gấp lại thành hình dạng ba chiều tuyệt vời như thế nào. Cô và Cate đã làm việc đó trong hơn hai năm, trong khi vô số đồng nghiệp đã tuyên bố những gì họ đang làm là không thể, và bây giờ dữ liệu mới nhất cho thấy họ đã chiến thắng.



Sự khác nhau giữa DNA và RNA

Lúc đó cha cô đã hoàn toàn nằm liệt giường và hầu như không thể cử động được. Nhưng ông còn minh mẫn. Cô bước vào phòng và cho ông xem một bản in màu mà cô đã làm từ một tệp dữ liệu của bản đồ mới nhất. Nó trông giống như một dải ruy băng màu xanh lá cây được xoắn lại thành một hình dạng rất bắt mắt. "Nó trông giống như fettuccini màu xanh lá cây," ông nói đùa. Sau đó, ông trở nên nghiêm túc. "Nó có nghĩa là gì?" ông hỏi.

Fettuccini là một loại mì ống phổ biến trong ẩm thực La Mã và Tuscan, Ý. Nó là một loại mì ống dày, dẹt theo truyền thống được làm từ trứng và bột mì, hẹp hơn, nhưng tương tự như tagliatelle đặc trưng của Bologna.

Bằng cách cố gắng giải thích điều đó cho ông, cô đã có thể làm rõ ý tưởng của mình về ý nghĩa của dữ liệu. Họ đã xem xét một khu vực trên bản đồ được tạo ra bởi một cụm ion kim loại và cô suy đoán về các cách RNA có thể gấp lại xung quanh một cụm như vậy. "Có thể có một lõi kim loại ở đây giúp RNA gấp lại thành kiểu xoắn này," cô gợi ý.

"Tại sao điều đó lại quan trọng?" ông hỏi. Cô giải thích RNA được tạo thành từ rất ít hóa chất, vì vậy nó hoàn thành các nhiệm vụ phức tạp dựa trên các cách khác nhau mà nó được gấp lại. Một trong những thách thức với RNA vì nó là một phân tử chỉ được tạo ra từ bốn khối cấu tạo hóa học, không giống như protein, có hai

mươi khối. Cô nói: "Bởi vì RNA có cấu trúc hóa học ít phức tạp hơn, thách thức là phải nghĩ xem làm thế nào để nó gấp lại thành một hình dạng độc đáo."

Chuyến thăm đã làm sâu sắc thêm mối quan hệ của cô với cha. Ông coi trọng khoa học, và cũng coi trọng cô. Ông bị thu hút bởi tất cả các chi tiết, nhưng cũng tìm kiếm bức tranh lớn hơn. Cô nhớ lại những lần cô đến thăm lớp học của ông và thấy sự hào hứng của ông khi truyền đạt niềm đam mê của mình. Cô cũng nhớ lại, không mấy vui vẻ hơn là những lần cô giận ông vì cho rằng ông có những đánh giá phiến diện, một số là thành kiến, về con người. Liên kết có thể có nhiều dạng khác nhau, cả trong hóa học và trong cuộc sống. Đôi khi liên kết trí tuệ là mạnh nhất.

Khi Martin Doudna qua đời vài tháng sau đó, Jennifer cùng mẹ và các em gái rải tro cốt của ông lên Thung lũng Waipio gần Hilo. Waipio có nghĩa là 'xoắn ốc' và con sông uốn lượn qua vùng hoang dã tươi tốt của nó có nhiều thác nước tuyệt đẹp. Trong số những người tham gia cùng họ có Don Hemmes, giáo sư sinh học, người đã cố vấn cho Jennifer, và người bạn thời thơ ấu thân nhất của cô, Lisa Hinkley Twigg-Smith. "Khi chúng tôi thả tro của ông vào gió," Twigg-Smith nhớ lại, "một loài diều hâu đặc hữu được gọi là io, được liên kết với các vị thần, vừa bay vút lên trên đầu."

"Chỉ sau khi ông ấy qua đời, tôi mới biết ông có ảnh hưởng như thế nào đến quyết định trở thành nhà khoa học của tôi," Doudna nói. Trong số rất nhiều món quà mà ông đã tặng cô là tình yêu về nhân văn và cách nó giao thoa với khoa học. Nhu cầu về điều đó ngày càng trở nên rõ ràng hơn đối với cô khi nghiên cứu đã đưa cô vào những lĩnh vực cần có sách hướng dẫn đạo đức cũng như bản đồ mật độ điện tử. "Tôi nghĩ cha sẽ rất thích tìm hiểu CRISPR. Ông là một nhà nhân văn, một giáo sư nhân văn, người cũng yêu khoa học. Khi tôi nói về ảnh hưởng của CRISPR đối với xã hội của chúng ta, tôi có thể nghe thấy giọng nói của cha trong đầu mình."

Thung lũng Waipio

Chiến thắng

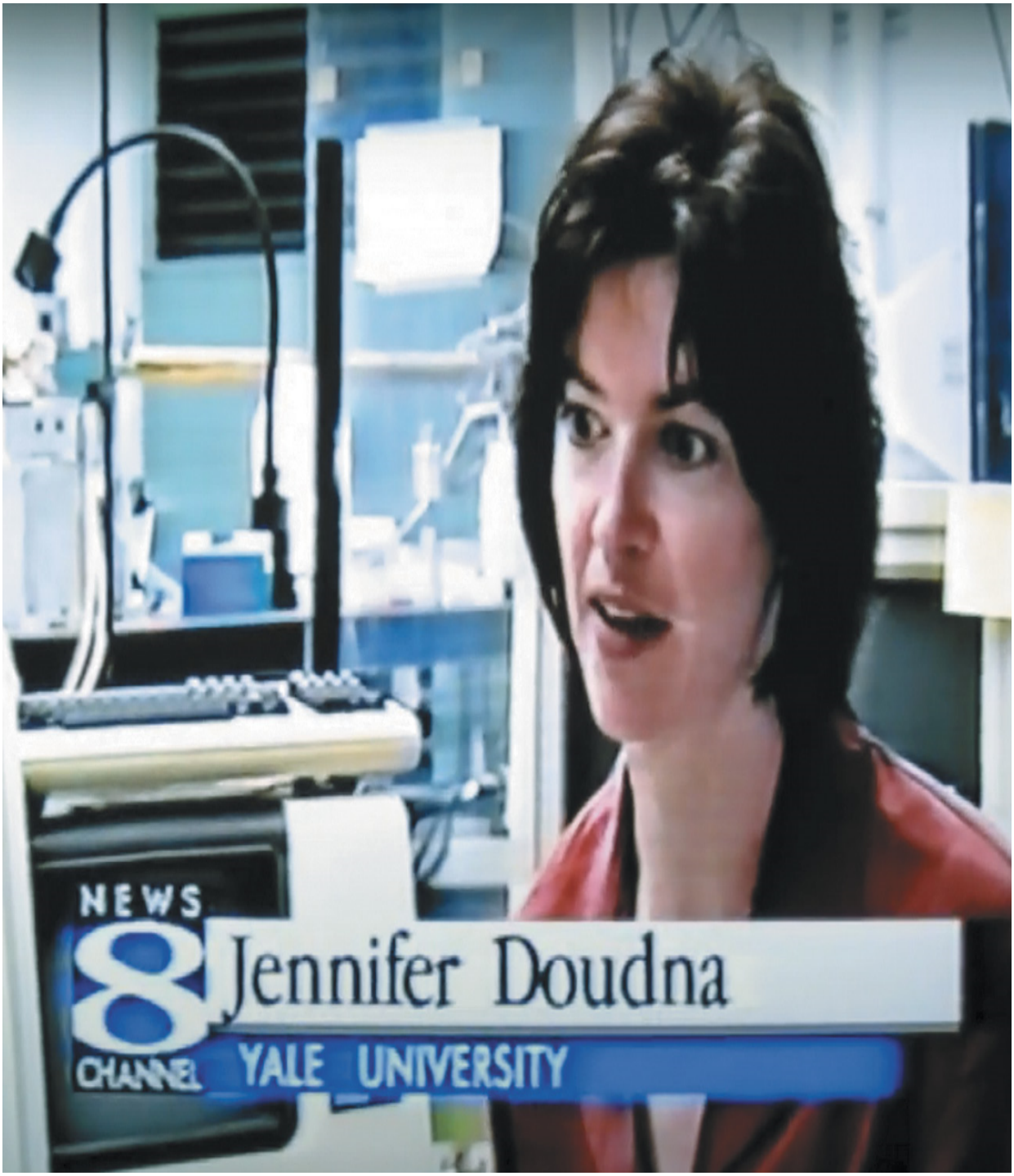
Cái chết của cha trùng với thành công khoa học lớn đầu tiên của cô. Doudna và Cate, cùng với các đồng nghiệp trong phòng thí nghiệm đã có thể xác định vị trí của mọi nguyên tử trong phân tử RNA tự nối. Cụ thể, họ đã chỉ ra cách cấu trúc của một miền chính của phân tử cho phép RNA đóng gói các vòng xoắn lại với nhau để tạo ra hình dạng ba chiều của nó. Một đám các ion kim loại trong miền

đó hình thành một lõi xung quanh có cấu trúc gấp khúc. Cũng giống như cấu trúc chuỗi xoắn kép của DNA tiết lộ cách nó có thể lưu trữ và truyền tải thông tin di truyền, cấu trúc do Doudna và nhóm của cô phát hiện đã giải thích cách RNA có thể là một loại enzyme và có thể cắt, nối và tự sao chép.

Khi bài báo của họ được xuất bản, Yale đã gửi một thông cáo báo chí thu hút sự chú ý của một đài truyền hình địa phương New Haven. Sau khi cố gắng giải thích ribozyme là gì, tin tức đã khiến các nhà khoa học bối rối vì họ chưa bao giờ có thể nhìn thấy hình dạng của nó. "Nhưng bây giờ một nhóm do nhà khoa học Yale Jennifer Doudna dẫn đầu cuối cùng đã có thể chụp được một bức ảnh của phân tử." Câu chuyện kể về một Doudna trẻ, tóc đen trong phòng thí nghiệm, hiển thị một hình ảnh mờ trên màn hình máy tính của cô. "Chúng tôi hy vọng khám phá của mình sẽ cung cấp manh mối về cách chúng ta có thể sửa đổi ribozyme để nó có thể sửa chữa các gen bị lỗi," cô nói. Đó là một tuyên bố quan trọng, mặc dù cô không nghĩ về nó nhiều vào thời điểm đó. Đó sẽ là sự khởi đầu của nhiệm vụ chuyển dịch khoa học cơ bản về RNA thành một công cụ có thể chỉnh sửa gen.

Trong một phóng sự truyền hình khác, phức tạp hơn, được thực hiện bởi một chương trình tin tức khoa học tổng hợp, Doudna xuất hiện trong một chiếc áo khoác phòng thí nghiệm màu trắng, sử dụng một pipet để đưa dung dịch vào một ống nghiệm. Cô giải thích: "Người ta đã biết trong mười lăm năm rằng các phân tử RNA có thể hoạt động giống như protein trong tế bào, nhưng không ai biết điều đó có thể xảy ra như thế nào, bởi vì chưa ai thực sự biết các phân tử RNA trông như thế nào. Giờ đây, chúng tôi đã có thể thấy làm thế nào mà một phân tử RNA có thể tự hình thành một cấu trúc ba chiều phức tạp." Khi được hỏi ý nghĩa của nó là gì, cô một lần nữa chỉ ra công việc trong tương lai: "Một khả năng là chúng tôi có thể chữa khỏi hoặc chữa trị cho những người bị khiếm khuyết về gen."

Trong hai thập kỷ tới, nhiều người sẽ đóng góp phần vào sự phát triển của công nghệ chỉnh sửa gen. Điều khác biệt trong câu chuyện của Doudna là vào thời điểm cô bước vào lĩnh vực chỉnh sửa gen, cô đã tạo dựng được danh tiếng của mình và có được sự khác biệt trong ngành khoa học cơ bản nhất: cấu trúc của RNA.

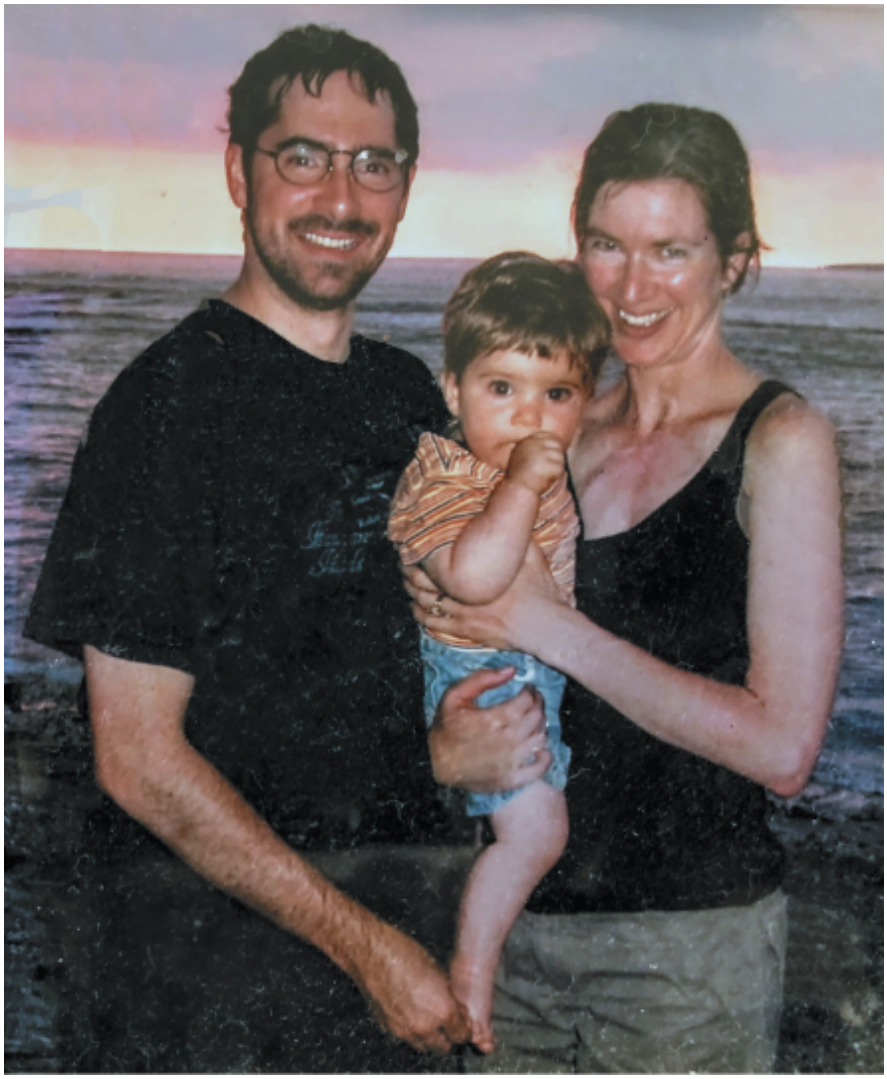


CHƯƠNG 8

Berkeley

Đi về phía tây

Trong bài báo Doudna và các đồng nghiệp của cô đã viết về khám phá cấu trúc RNA của họ, được xuất bản trên tạp chí Science vào tháng 9 năm 1996, tên của cô được liệt kê cuối cùng, có nghĩa cô là người nghiên cứu chính đứng đầu phòng thí nghiệm. Tên của Jamie Cate được liệt kê đầu tiên vì anh đã thực hiện những thí nghiệm quan trọng nhất. Vào thời điểm đó, họ còn hơn cả những đối tác khoa học; họ đã trở nên 'lãng mạn'. Họ kết hôn vào mùa hè năm 2000 tại khách sạn Bãi biển Melaka trên Đảo Lớn Hawaii từ Hilo. Hai năm sau, họ có đứa con duy nhất, Andrew.



Lúc đó, Cate đã trở thành trợ lý giáo sư tại MIT, vì vậy họ đang đi lại giữa New Haven và Cambridge. Đi tàu chỉ mất chưa đầy ba giờ, nhưng đối với một cặp vợ chồng mới cưới thì cảm thấy mệt mỏi, vì vậy họ quyết định xem liệu họ có thể nhận được các cuộc hẹn ở cùng một thành phố hay không.

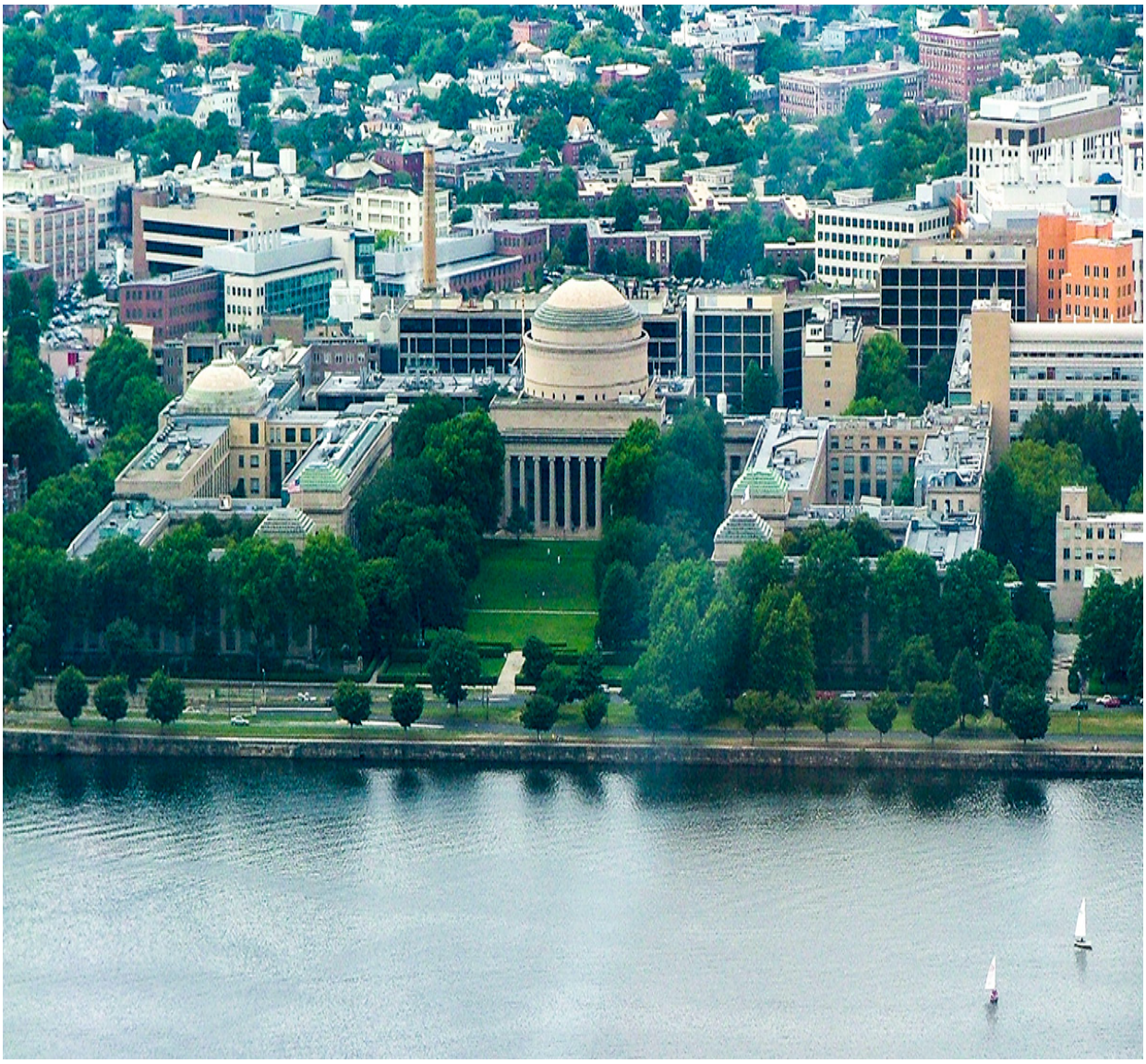
Yale đã cố gắng hết sức để giữ Doudna, thăng chức cho cô lên chức vụ giáo sư quan trọng. Để giải quyết những gì được gọi là 'vấn đề hai cơ thể' trong học thuật, và cũng đã đề nghị Cate một vị trí. Tuy nhiên, Tom Steitz, nhà sinh học cấu trúc, người đã chỉ cho họ các kỹ thuật làm lạnh, đã thực hiện cùng một loại nghiên cứu mà Cate muốn làm, và anh cảm thấy điều đó sẽ hạn chế cơ hội phát triển của mình. "Đối thủ cạnh tranh trực tiếp của tôi đã ở đó," Cate nói. "Anh ấy là một chàng trai tuyệt vời, nhưng sẽ rất khó để làm chung một cơ sở."

Harvard đề nghị cho Doudna một vị trí trong Khoa Sinh Hóa học, khoa vừa được đổi tên và đang phát triển. Cô đến đó với tư cách là một giáo sư thỉnh giảng, và vào ngày đầu tiên, trưởng khoa đã trao cho cô một lá thư mời cho một vị trí cố định. Với Cate tại MIT, đó dường như là một sự sắp xếp lý tưởng. "Tôi đã nghĩ thật tuyệt khi đến Boston, trở lại nơi tôi đã học sau đại học và đã có một khoảng thời gian vui vẻ."

Thật thú vị khi tưởng tượng sự nghiệp của cô sẽ khác như thế nào nếu ở lại Harvard. Cùng với MIT và Viện Broad được quản lý chung, trường đại học là một vạc dầu trong nghiên cứu công nghệ sinh học, đặc biệt là trong lĩnh vực kỹ thuật gen. Một thập kỷ sau, cô thấy mình đang trong cuộc chạy đua để phát triển CRISPR thành một công cụ chỉnh sửa gen với nhiều nhà nghiên cứu khác nhau ở Cambridge, bao gồm George Church của Harvard và những người đàn ông sẽ trở thành đối thủ cay đắng của cô, Feng Zhang và Eric Lander của Viện Broad.

Viện Công nghệ Massachusetts (Massachusetts Institute of Technology hay MIT) là một viện đại học nghiên cứu tư thục ở thành phố Cambridge, bang Massachusetts, Hoa Kỳ. MIT nổi tiếng nhờ hoạt động nghiên cứu và giáo dục trong các ngành khoa học vật lý, kỹ thuật, cũng như trong các ngành sinh học, kinh tế học, ngôn ngữ học, và quản lý.

MIT được thành lập vào năm 1861 nhằm đáp ứng nhu cầu công nghiệp hóa của Hoa Kỳ, dựa trên mô hình viện đại học bách khoa (polytechnic university) và nhấn mạnh đến việc giảng dạy trong phòng thí nghiệm. MIT ban đầu nhấn mạnh đến các ngành công nghệ ứng dụng ở bậc đại học và sau đại học, và chính điều này giúp thiết lập sự hợp tác gần gũi với các công ty công nghiệp. Những cải cách chương trình học dưới thời các Viện trưởng Karl Compton và Vannevar Bush trong thập niên 1930 nhấn mạnh các ngành khoa học cơ bản. MIT gia nhập Hiệp hội Viện Đại học Bắc Mỹ vào năm 1934. Các nhà nghiên cứu ở MIT nghiên cứu và thiết kế máy tính, radar, và hệ thống định vị trong suốt Chiến tranh thế giới thứ hai và thời Chiến tranh lạnh. Hoạt động nghiên cứu quốc phòng thời hậu chiến đã đóng góp vào sự gia tăng nhanh chóng số lượng giảng viên và sự phát triển của khuôn viên viện đại học dưới thời Viện trưởng James Killian. Khuôn viên hiện tại rộng 168 mẫu Anh (68 ha) mở cửa vào năm 1916 và mở rộng hơn 1 dặm (1,6 km) theo bờ bắc sông Charles.



Ngày nay MIT bao gồm nhiều khoa học thuật khác nhau, nhấn mạnh đến nghiên cứu và giáo dục trong các lĩnh vực khoa học, kỹ thuật, công nghệ, kinh tế, quản lý và khoa học xã hội. MIT có năm trường (Trường Khoa học, Trường Kỹ thuật, Trường Kiến trúc và Quy hoạch, Trường Quản lý, và Trường Nhân văn, Nghệ thuật, và Khoa học Xã hội) và một trường đại học (Trường Đại học Khoa học và Công nghệ Y tế), bao gồm tổng cộng 32 khoa. Viện đại học có 93 người được giải Nobel, 25 người nhận giải thưởng Turing, 58 người nhận Huân chương Khoa học Quốc gia (National Medal of Science), 29 người nhận Huân chương Công nghệ và Sáng tạo Quốc gia (National Medal of Technology and Innovation) 45 Học giả Rhodes (Rhodes Scholars), và 50 Học giả MacArthur (MacArthur Fellows).

MIT và cựu sinh viên đóng vai trò lớn trong nhiều phát kiến khoa học công nghệ hiện đại. Viện MIT cũng là đối tác nghiên cứu quốc phòng quan trọng của chính phủ Mĩ, đặc biệt trong các dự án về hạt nhân, khoa học không gian, khoa học máy tính và công nghệ nano. 41 cựu sinh viên MIT đã trở thành phi hành gia của Hoa Kì và các nước khác. Trong số 12 người đã từng đặt chân lên Mặt Trăng, 4 trong số đó có bằng cấp từ MIT. Cựu sinh viên và cựu giảng viên Tiền Học Sâm khi trở về Trung Quốc đã lãnh đạo chương trình không gian và đạn tự hành và bom hạt nhân, được mệnh danh là "Cha đẻ của ngành tên lửa Trung Quốc" (hoặc "Vua tên lửa").

MIT là một trong những cơ sở giáo dục bậc cao có tiêu chuẩn tuyển chọn sinh viên khắt khe nhất; chẳng hạn, khóa sẽ tốt nghiệp vào năm 2016 có 1.620 sinh viên được tuyển chọn từ 18.109 thí sinh, như vậy tỷ lệ được nhận vào chỉ 8.95%.

Sau đó, cô nhận được cuộc gọi từ Đại học California ở Berkeley. Phản ứng đầu tiên của cô là từ chối bất kỳ lời đề nghị nào, nhưng khi cô nói với Cate, anh đã bị sốc. "Em nên gọi lại cho họ," anh nói. "Berkeley thật tuyệt". Khi còn là nghiên cứu sinh sau tiến sĩ ở Santa Cruz, anh thường đến Phòng thí nghiệm Quốc gia Lawrence Berkeley, do trường quản lý, để thực hiện các thí nghiệm tại cyclotron, máy gia tốc hạt.

Khi họ đến thăm khuôn viên trường, Doudna vẫn không muốn chuyển đến đó. Nhưng Cate trở nên nhiệt tình hơn. "Tôi giống một chàng trai phương Tây hơn," anh nói. "Tôi thấy Cambridge hơi ngột ngạt. Giám đốc của tôi lúc đó luôn thắt nơ. Tôi cảm thấy hạnh phúc hơn khi nghĩ đến Berkeley, nơi có mức năng lượng tuyệt vời." Doudna thích sự thật Berkeley là một trường đại học công lập, và cô dễ dàng bị thuyết phục. Vào mùa hè năm 2002, họ đã chuyển đi.

Việc họ lựa chọn Berkeley là minh chứng cho sự đầu tư của Mỹ vào giáo dục đại học công lập. Nguồn gốc của nó bắt nguồn từ khi Abraham Lincoln, ở giữa Nội chiến, nghĩ giáo dục công là đủ quan trọng nên ông đã thông qua Đạo luật Morrill Land-Grant năm 1862, sử dụng tiền từ việc bán đất liên bang để thành lập các trường cao đẳng nông nghiệp và cơ khí mới.

Trong số đó có Trường Cao đẳng Nghệ thuật Nông nghiệp, Khai thác và Cơ khí gần Oakland, California, được thành lập vào năm 1866, hai năm sau đó sát nhập với Trường Cao đẳng tư thục California gần đó. Nó đã trở thành Đại học California, Berkeley và phát triển thành một trong những tổ chức nghiên cứu và học tập vĩ đại nhất thế giới. Trong những năm 1980, hơn một nửa nguồn tài trợ của Berkeley đến từ nhà nước. Tuy nhiên, kể từ đó Berkeley, giống như hầu hết các trường đại học công lập khác, phải đối mặt với việc cắt giảm. Khi Doudna đến, tài trợ của nhà nước chỉ chiếm 30% ngân sách của Berkeley. Vào năm 2018, nguồn tài trợ của nhà nước lại bị cắt giảm, và nó chỉ còn dưới 14%. Do đó, học phí đại học của Berkeley cho một cư dân California vào năm 2020 là 14.250 đô la mỗi năm, cao hơn gấp ba lần so với năm 2000. Tiền ăn, ở và các khoản phí khác đã nâng tổng chi phí lên khoảng 36.264 đô la. Đối với một sinh viên ngoại bang, tổng chi phí vào khoảng 66.000 đô một năm.

Đại học Berkeley

RNA can thiệp

Nghiên cứu của Doudna về cấu trúc RNA đã đưa cô đến một lĩnh vực mà sau này sự nghiệp của cô trở nên phù hợp một cách bất ngờ: virus. Cụ thể, cô quan tâm đến cách RNA trong một số loại virus, chẳng hạn như coronavirus, cho phép chúng tấn công bộ máy tạo ra protein của tế bào. Trong thời gian đầu tiên của cô tại Berkeley, vào mùa thu năm 2002, ở Trung Quốc đã bùng phát một đợt bùng phát virus gây ra hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng (SARS). Nhiều loại virus được cấu tạo từ DNA, nhưng SARS là một coronavirus thay vào đó chứa RNA. Vào thời điểm nó chết đi sau mười tám tháng, nó đã giết chết gần 800 người trên khắp thế giới. Nó chính thức được gọi là SARS-CoV. Vào năm 2020, nó được đổi tên thành SARS-CoV-2.

Doudna cũng bắt đầu quan tâm đến một hiện tượng được gọi là sự can thiệp của RNA. Thông thường, các gen được mã hóa bởi DNA trong tế bào gửi các RNA thông tin để chỉ đạo việc xây dựng một protein. Sự can thiệp của RNA thực hiện đúng như tên gọi của nó: các phân tử nhỏ tìm cách gây rối với các RNA thông tin.

Sự can thiệp của RNA được phát hiện vào những năm 1990, một phần là do các nhà nghiên cứu đang cố gắng làm cho hoa dạ yến thảo có màu tím hơn bằng cách ghép các gen màu của hoa. Nhưng quá trình cuối cùng đã triệt tiêu một số gen, dẫn đến các petunias có đốm và lốm đốm. Craig Mello và Andrew Fire đã đặt ra thuật ngữ 'RNA can thiệp' trong một bài báo năm 1998 và sau đó đoạt giải Nobel khi họ phát hiện ra cách hoạt động của hiện tượng này ở tuyến trùng, một loài giun nhỏ.

Nobel price 2006

"for their discovery of RNA interference - gene silencing by double-stranded RNA"

Andrew Z. Fire

USA

Stanford University
School of Medicine
Stanford, CA, USA

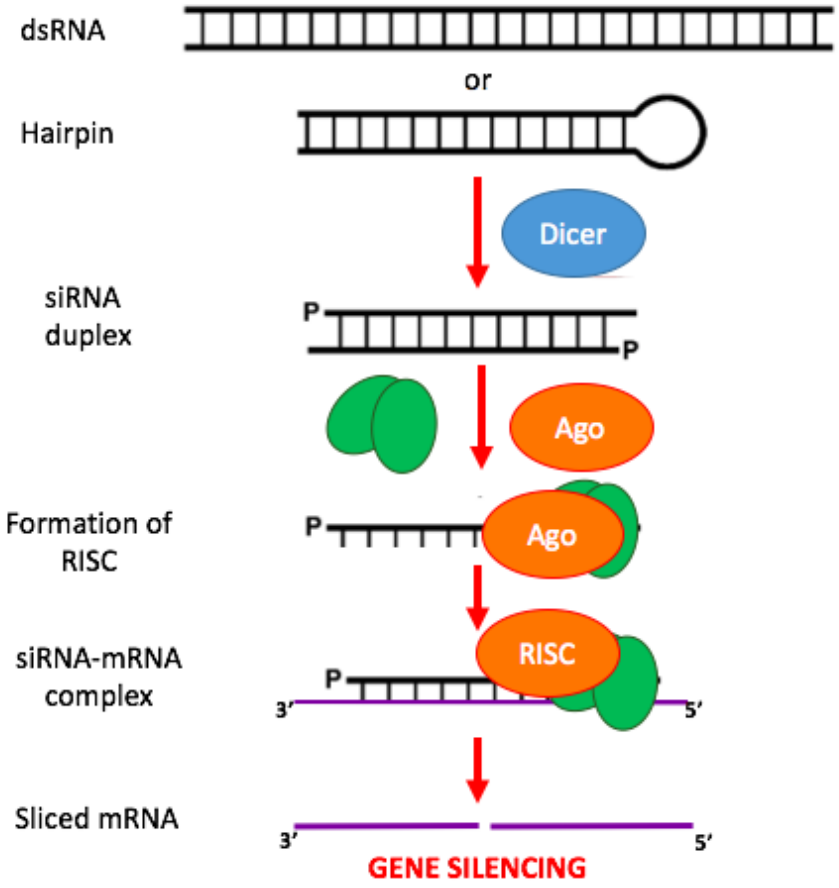
Craig C. Mello

USA

University of Massachusetts
Medical School
Worcester, MA, USA

Sự can thiệp của RNA hoạt động bằng cách triển khai một loại enzyme được gọi là 'Dicer'. Dicer cắt một đoạn RNA dài thành các đoạn ngắn. Sau đó, những mảnh nhỏ này có thể bắt đầu một nhiệm vụ tìm kiếm và tiêu diệt: chúng tìm kiếm một phân tử RNA thông tin phù hợp, sau đó sử dụng một loại enzyme giống như kéo để cắt nhỏ nó. Do đó, thông tin di truyền được thực hiện bởi RNA thông tin đó bị lỗi.

Doudna sắp khám phá ra cấu trúc phân tử của Dicer. Như đã làm với các intron RNA tự nối, cô sử dụng tinh thể học tia X để lập bản đồ các vòng xoắn và nếp gấp của nó, cô hy vọng sẽ cho thấy nó hoạt động như thế nào. Cho đến lúc đó, các nhà nghiên cứu vẫn chưa biết làm thế nào Dicer có thể cắt RNA thành các chuỗi chính xác để làm câm lặng một gen cụ thể. Bằng cách nghiên cứu cấu trúc Dicer, Doudna đã chỉ ra nó hoạt động giống như một cái thước có một cái kẹp ở một đầu, nó dùng để kẹp vào một sợi RNA dài và một cái dao cắt ở đầu kia để cắt.

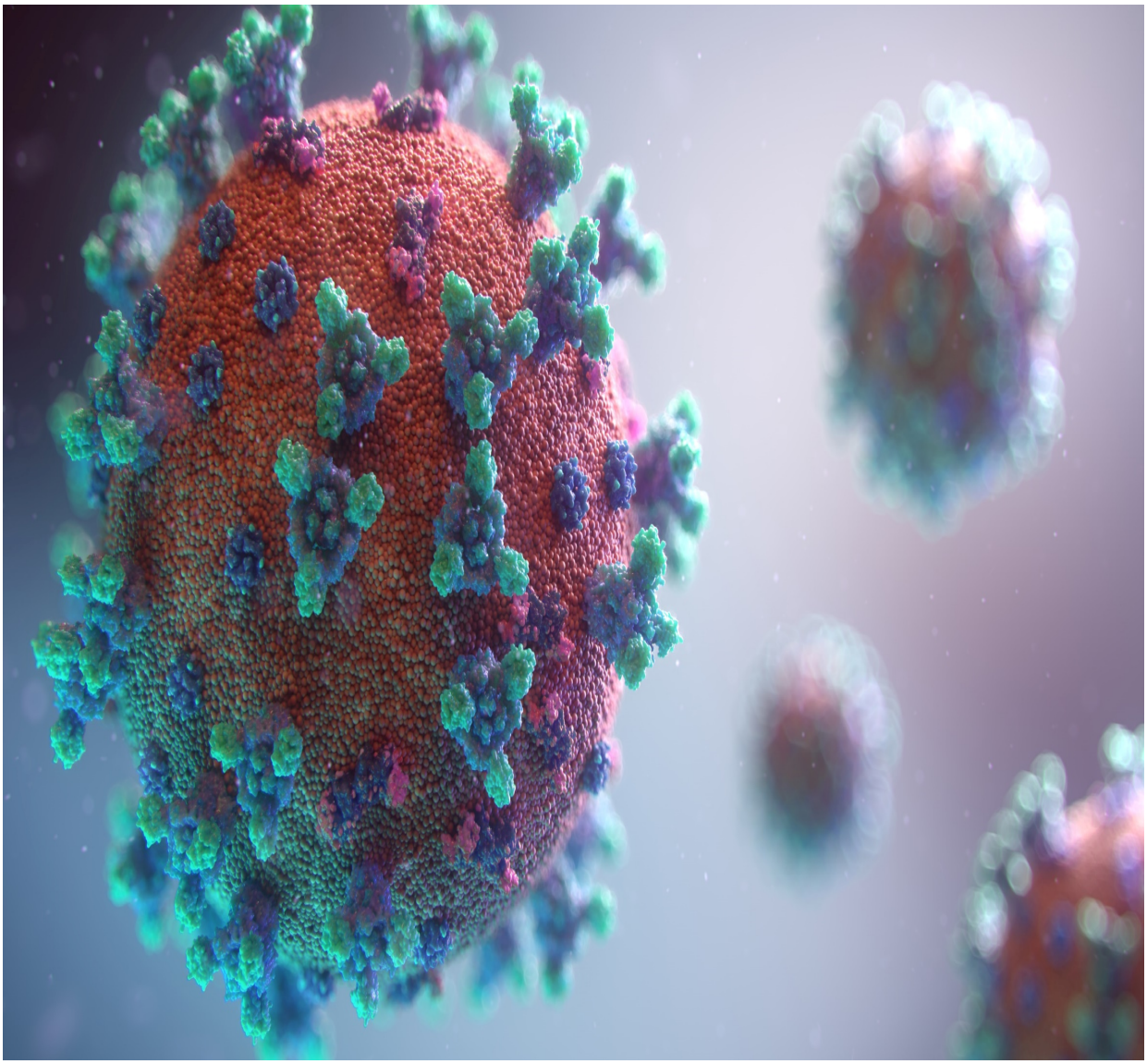


Doudna và nhóm của cô đã tiếp tục chỉ ra cách một miền cụ thể của enzym Dicer có thể được thay thế để tạo ra các công cụ có thể ngăn chặn các gen khác. "Có lẽ

phát hiện thú vị nhất của nghiên cứu là Dicer có thể được tổ chức lại," bài báo năm 2006 của họ lưu ý. Đó là một khám phá rất hữu ích. Nó cho phép các nhà nghiên cứu sử dụng sự can thiệp của RNA để tắt nhiều loại gen, vừa để khám phá những gì mỗi gen làm và điều chỉnh hoạt động của nó cho các mục đích y tế.

Trong thời đại của coronavirus, có một vai trò khác mà sự can thiệp của RNA có thể đóng. Trong suốt lịch sử sự sống trên hành tinh của chúng ta, một số sinh vật (mặc dù không phải con người) đã phát triển cách sử dụng sự can thiệp của RNA để chống lại virus. Như Doudna đã viết trong một ấn phẩm học thuật vào năm 2013, các nhà nghiên cứu hy vọng sẽ tìm ra cách sử dụng can thiệp RNA để Bảo vệ con người khỏi nhiễm trùng. Hai bài báo được xuất bản trên Science năm đó đã đưa ra bằng chứng mạnh mẽ, nó có thể hoạt động. Hy vọng sau đó là các loại thuốc dựa trên can thiệp RNA một ngày nào đó có thể là một lựa chọn tốt để điều trị các bệnh nhiễm virus nặng, bao gồm cả những bệnh từ coronavirus mới.

Bài báo của Doudna về sự can thiệp của RNA xuất hiện trên Science vào tháng 1 năm 2006. Vài tháng sau, một bài báo được xuất bản trên một tạp chí ít được biết đến đã mô tả một cơ chế chống lại virus khác tồn tại trong tự nhiên. Đó là bởi một nhà khoa học Tây Ban Nha ít người biết đến, người đã phát hiện ra cơ chế của vi sinh vật như vi khuẩn, có lịch sử chống lại virus lâu hơn và thậm chí tàn bạo hơn con người chúng ta. Lúc đầu, một số ít các nhà khoa học nghiên cứu hệ thống này cho rằng nó hoạt động thông qua sự can thiệp của RNA. Họ sẽ sớm phát hiện ra hiện tượng thậm chí còn thú vị hơn.



coronavirus

PHẦN HAI

CRISPR

Nhà khoa học không nghiên cứu thiên nhiên vì nó hữu ích.
Anh ấy nghiên cứu nó vì thích thú với nó,
và anh ấy thích thú với nó vì nó đẹp.

Henri Poincaré, Tạp chí Khoa học và Phương pháp, 1908

CHƯƠNG 9

Lặp lại theo cụm

Francisco Mojica

Khi Yoshizumi Ishino là sinh viên Đại học Osaka, Nhật Bản, nghiên cứu tiến sĩ của ông bao gồm giải trình tự một gen ở vi khuẩn E. coli. Đó là năm 1986, và việc giải

trình tự gen là một quá trình tốn nhiều công sức, nhưng cuối cùng ông đã thành công trong việc xác định 1.038 cặp bazơ của DNA tạo nên gen được đề cập. Trong một bài báo dài về gen mà ông đã xuất bản vào năm sau, ông đã lưu ý ở đoạn cuối cùng một điều kỳ lạ mà ông không cho là đủ quan trọng để đề cập đến trong phần tóm tắt của bài báo. "Một cấu trúc bất thường đã được tìm thấy," ông viết. "Năm trình tự tương đồng cao của 29 nucleotide được sắp xếp như những lần lặp lại trực tiếp." Nói cách khác, ông đã tìm thấy 5 đoạn DNA giống hệt nhau. Các trình tự lặp lại này, mỗi trình tự dài 29 cặp bazơ, được rải giữa các trình tự DNA trông bình thường, ông gọi là 'các bộ đệm'. Ishino không biết những cụm từ lặp đi lặp lại này là gì. Trong dòng cuối cùng của bài báo, ông viết, "Ý nghĩa sinh học của các trình tự này chưa được biết đến." Ông không theo đuổi chủ đề này nữa.

Yoshizumi Ishino

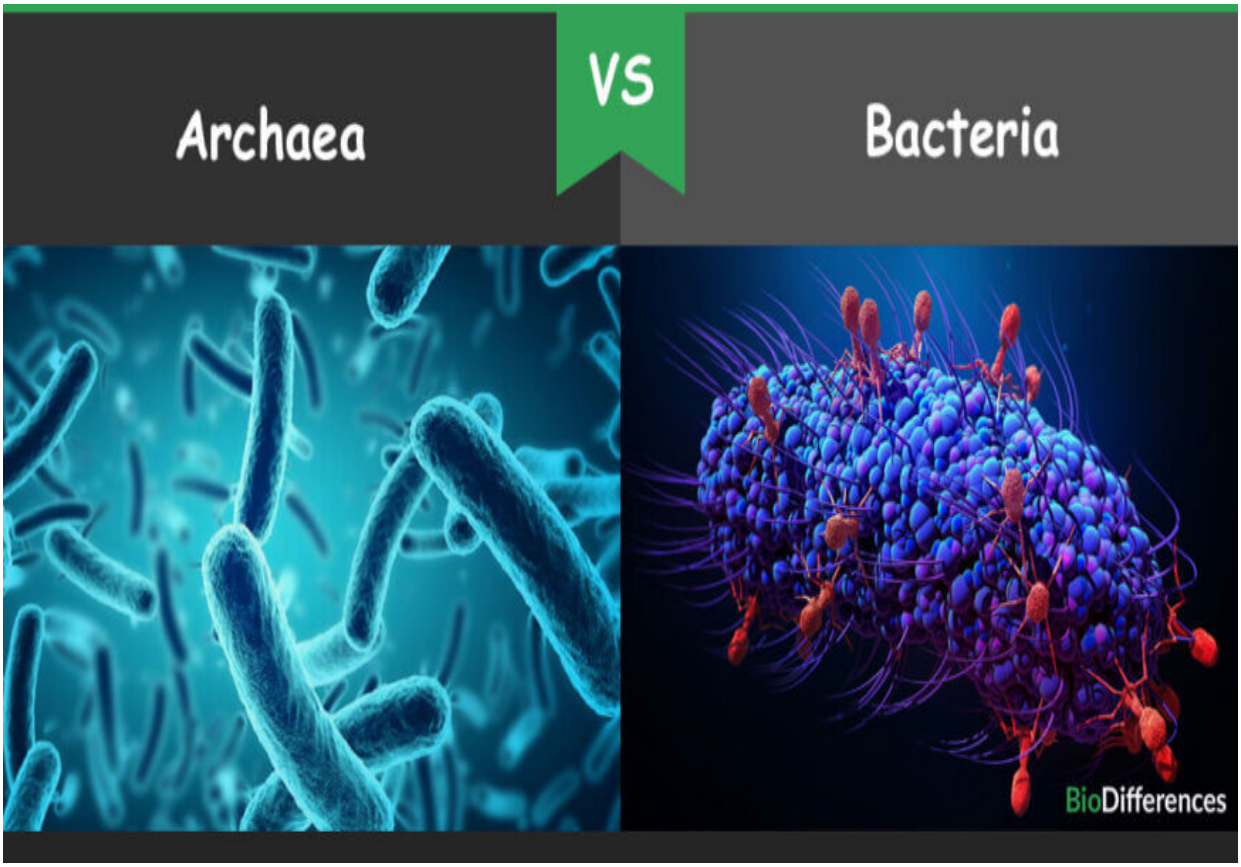
Nhà nghiên cứu đầu tiên tìm ra chức năng của các chuỗi lặp lại là Francisco Mojica, một nghiên cứu sinh tại Đại học Alicante trên bờ biển Địa Trung Hải của Tây Ban Nha. Năm 1990, ông bắt đầu làm luận án tiến sĩ về vi khuẩn cổ, giống như vi khuẩn, là những sinh vật đơn bào không có nhân. Loài cổ vật ông đang nghiên cứu phát triển mạnh trong các ao muối mặn hơn nước biển mười lần. Ông đang sắp xếp trình tự các vùng mà ông nghĩ có thể giải thích 'tình yêu' của muối

khi ông phát hiện ra mười bốn trình tự DNA giống hệt nhau được lặp lại với khoảng thời gian đều đặn. Chúng dường như là palindromes - chúng đọc ngược và xuôi như nhau.

Francisco Mojica

Lúc đầu, ông cho rằng đã làm sai trình tự. "Tôi nghĩ đó là một sai lầm, bởi vì hồi đó trình tự rất khó," ông nói với một giọng cười sảng khoái. Nhưng đến năm 1992, khi dữ liệu của ông liên tục hiển thị những lần lặp lại cách nhau đều đặn, Mojica tự hỏi liệu có ai khác đã tìm thấy thứ gì đó tương tự không. Google chưa tồn tại, cũng như không có lập chỉ mục trực tuyến, vì vậy ông đã sắp xếp theo cách thủ công các trích dẫn cho từ 'lặp lại' trong bộ Nội dung hiện tại, một chỉ mục được in ra của các bài báo học thuật. Bởi vì đây là vào thế kỷ trước, khi có rất ít ấn phẩm trực tuyến, bất cứ khi nào ông tìm thấy một danh sách có vẻ hứa hẹn, ông phải đến thư viện để tìm tạp chí có liên quan. Cuối cùng, ông cũng tìm thấy tờ giấy của Ishino.

Vi khuẩn E. coli mà Ishino nghiên cứu là một sinh vật rất khác với vi khuẩn cổ của Mojica. Vì vậy, thật ngạc nhiên khi cả hai đều có các trình tự lặp lại và các phân đoạn khoảng cách. Điều này thuyết phục Mojica rằng hiện tượng này phải có một số mục đích sinh học quan trọng. Trong một bài báo ông xuất bản năm 1995, ông và cố vấn luận án của mình đã gọi chúng là 'lặp đi lặp lại song song', và họ đoán, không chính xác, chúng có thể liên quan gì đó đến quá trình sao chép tế bào.



vi khuẩn cổ [archaea] và vi khuẩn ngày nay

Sau khi hai người làm xong luận án tiến sĩ, một ở Salt Lake City và người kia ở Oxford, Mojica trở lại trong năm 1997 đến Đại học Alicante, chỉ cách một vài dặm từ nơi ông được sinh ra, và tạo một nhóm để nghiên cứu những bí ẩn trình tự lặp đi lặp lại. Rất khó để có được tài trợ. Ông nói: "Tôi được yêu cầu ngừng ám ảnh về sự lặp lại, bởi vì có rất nhiều loại hiện tượng như vậy trong các sinh vật, và nghiên cứu của tôi có lẽ không có gì đặc biệt."

Nhưng ông biết vi khuẩn và vi khuẩn cổ có một lượng nhỏ vật chất di truyền. Chúng không thể lãng phí quá nhiều vào các chuỗi không có chức năng quan trọng. Vì vậy, ông tiếp tục cố gắng tìm ra mục đích của những lần lặp lại thành

cụm này. Có lẽ chúng đã giúp định hình cấu trúc DNA hoặc hình thành các vòng lặp mà protein có thể bám vào. Cả hai suy đoán đó cũng đã được chứng minh là sai.

Tên "CRISPR"

Đến lúc đó, các nhà nghiên cứu đã tìm thấy những chuỗi lặp đi lặp lại ở hai mươi loài vi khuẩn và vi khuẩn cổ khác nhau, và nhiều tên gọi khác nhau cho chúng đã ra đời. Mojica không hài lòng với cái tên mà cố vấn luận văn đã đặt, 'lặp lại song song'. Các trình tự được xen kẽ, không song song với nhau. Vì vậy, ông đổi tên chúng, ban đầu, 'các lần lặp lại cách nhau ngắn', hoặc SRSR. Mặc dù mô tả nhiều hơn, nó là một cái tên không thể gọi được với một từ viết tắt khó phát âm.

Mojica đã tương tác với Ruud Jansen của Đại học Utrecht ở Hà Lan, người đang nghiên cứu các trình tự này trong vi khuẩn lao. Ông ấy đã gọi chúng là 'những lần lặp lại trực tiếp', nhưng ông đồng ý họ cần phải nghĩ ra một cái tên hay hơn. Mojica đang lái xe về nhà từ phòng thí nghiệm vào một buổi tối khi nghĩ ra cái tên CRISPR, vì "các đoạn lặp lại palindromic ngắn xen kẽ nhau thường xuyên được tập hợp lại." Mặc dù cụm từ lắt léo gần như không thể nhớ được, nhưng từ viết tắt CRISPR quả thực là 'ngon'. Nó nghe có vẻ thân thiện hơn là đáng sợ, mặc dù chữ 'e' bị bỏ đi khiến nó có một vẻ ngoài tương lai. Về đến nhà, ông hỏi vợ nghĩ gì về cái tên đó. "Nghe có vẻ là một cái tên tuyệt vời cho một con chó," . "Crispr, Crispr, lại đây, anh bạn!" Ông cười và quyết định lấy tên đó.

Vào ngày 21 tháng 11 năm 2001, cái tên đã được dùng trong một email từ Jansen để trả lời đề nghị của Mojica. "Đức Francis thân mến," ông ấy viết, "Thật là một từ viết tắt tuyệt vời - CRISPR. Tôi thích CRISPR hay hơn SRSR và SPIDR."

Jansen đã chính thức hóa quyết định này trong một bài báo mà ông xuất bản vào tháng 4 năm 2002, báo cáo ông đã khám phá ra các gen dường như có liên quan đến CRISPR. Ở hầu hết các sinh vật có CRISPR, các trình tự lặp đi lặp lại được bao bọc bởi một trong những gen, gen này mã hóa các hướng để tạo ra một loại enzym. Ông đặt tên cho những enzym này là 'liên kết CRISPR' hoặc Cas.

Phòng chống virus

Khi Mojica bắt đầu giải trình tự DNA của vi khuẩn ưa muối của mình vào năm 1989, việc giải trình tự gen diễn ra chậm chạp. Nhưng Dự án Bộ gen người, mới

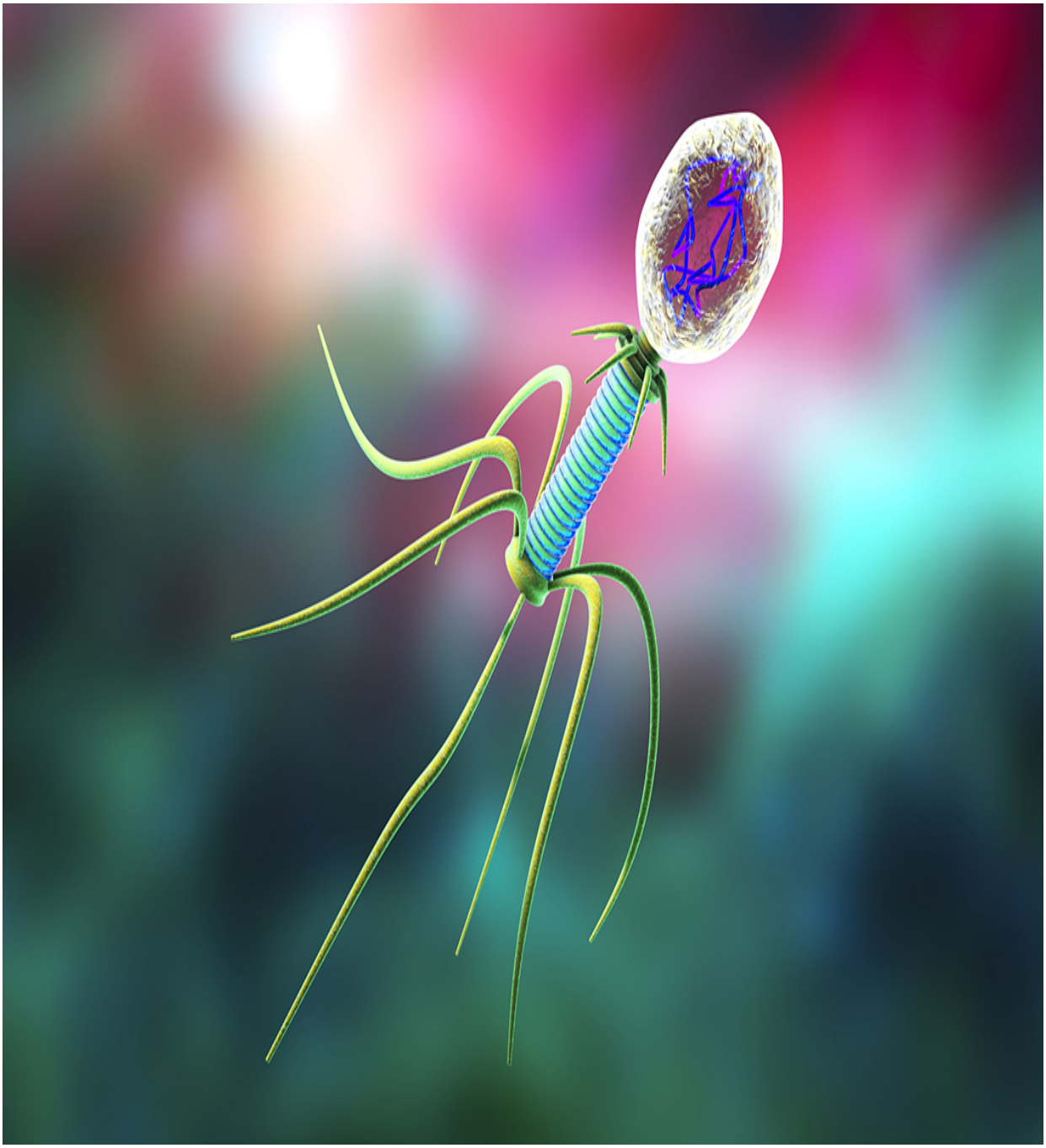
bắt đầu, cuối cùng đã tạo ra các phương pháp giải trình tự tốc độ cao mới. Đến năm 2003, khi Mojica tập trung vào việc tìm ra vai trò của CRISPR, bộ gen của gần 200 vi khuẩn đã được xác định trình tự (cũng như bộ gen của người và chuột).

Tháng Tám đó, Mojica đang đi nghỉ tại thành phố ven biển Santa Polo, khoảng mười hai dặm về phía nam của Alicante, tại nhà cha mẹ vợ. Đó không phải là ý tưởng về một thời điểm tốt. "Tôi thực sự không thích cát hoặc ở trên bãi biển vào mùa hè, khi trời nóng và đông người. Vợ tôi sẽ nằm trên bãi biển để phơi nắng, và tôi sẽ bắt đầu lái xe đến phòng thí nghiệm ở Alicante trong ngày. Cô ấy đã rất vui vẻ trên bãi biển, nhưng tôi có nhiều niềm vui hơn khi phân tích các trình tự từ vi khuẩn E.coli."

Điều khiến ông thích thú là 'miếng đệm', những vùng của các đoạn DNA trông bình thường nằm giữa các đoạn CRISPR lặp đi lặp lại. Ông lấy trình tự đệm của E. coli và chạy chúng qua cơ sở dữ liệu. Những gì ông tìm thấy thật hấp dẫn: các đoạn đệm khớp với các trình tự có trong virus tấn công E. coli. Ông đã tìm thấy điều tương tự khi xem xét các vi khuẩn khác có trình tự CRISPR; các phân đoạn đệm của chúng khớp với các phân đoạn của virus đã tấn công vi khuẩn đó. "Ôi Chúa ơi!" ông đã thốt lên tại một thời điểm.

Vào một buổi tối, khi chắc chắn về phát hiện của mình, ông đã giải thích điều đó với vợ sau khi trở về ngôi nhà trên bãi biển. "Anh vừa khám phá ra một điều thực sự tuyệt vời. Vi khuẩn có một hệ thống miễn dịch. Chúng có thể nhớ những loại virus nào đã tấn công chúng trong quá khứ." Cô ấy cười, thừa nhận không hiểu lắm, nhưng nói cô tin điều đó phải rất quan trọng vì ông rất vui mừng. Ông trả lời: "Trong một vài năm nữa, em sẽ thấy điều anh vừa khám phá ra sẽ được viết trên báo chí và trong sách lịch sử." Phần đó, cô không tin.

Những gì Mojica đã vấp phải là một trận chiến trong cuộc chiến kéo dài nhất, quy mô nhất và nguy hiểm nhất trên hành tinh này: giữa vi khuẩn và virus, được gọi là 'thực khuẩn'. Phage là loại virus lớn nhất trong tự nhiên. Thật vậy, virus phage cho đến nay là thực thể sinh học phong phú nhất trên trái đất. Có 1031 loài — một nghìn tỷ phage trong mỗi hạt cát và nhiều hơn tất cả các sinh vật (bao gồm cả vi khuẩn) cộng lại. Trong một mililit (0,03 ounce) nước biển có tới 900 triệu loại virus này.



Khi con người chúng ta đấu tranh để chống lại các chủng virus mới - vi khuẩn đã làm điều này trong khoảng ba tỷ năm, cho hoặc mất vài triệu thế kỷ. Hầu như ngay từ khi bắt đầu có sự sống trên hành tinh, đã có một cuộc chạy đua vũ trang khốc liệt giữa các vi khuẩn, chúng đã phát triển các phương pháp phòng thủ phức tạp chống lại virus và virus ngày càng phát triển, tìm cách ngăn cản các hệ thống phòng thủ đó.

Mojica phát hiện ra vi khuẩn có trình tự đệm CRISPR dường như miễn nhiễm với virus có cùng trình tự. Nhưng vi khuẩn không có miếng đệm đã bị nhiễm. Đó là một hệ thống phòng thủ khá khéo léo, nhưng có một thứ còn tuyệt hơn: nó dường như thích ứng với các mối đe dọa mới. Khi virus mới xuất hiện, những vi khuẩn sống sót có thể kết hợp một số DNA của virus đó và ở thế hệ con cháu của nó, khả năng miễn dịch có được đối với virus mới đó. Mojica nhớ lại đã bị xúc động mạnh khi nhận ra điều này, đến nỗi đã rơi nước mắt. Vẻ đẹp của thiên nhiên đôi khi có thể làm điều đó với bạn.

Đó là một khám phá đáng kinh ngạc và tao nhã, một khám phá sẽ có tác động lớn. Nhưng Mojica đã gặp khó khăn vô cùng khi xuất bản. Ông đã gửi một bài báo cho Nature vào tháng 10 năm 2003 với tựa đề "Sự lặp lại của tế bào nhân sơ liên quan đến hệ thống miễn dịch." Nói cách khác, hệ thống CRISPR là một cách mà vi khuẩn có được khả năng miễn dịch đối với virus. Các biên tập viên thậm chí còn không thèm xem xét. Họ đánh giá nó không chính xác, nhiều thứ không có trong các bài báo CRISPR trước đây. Họ cũng tuyên bố, với tính xác đáng hơn - Mojica đã không trình bày bất kỳ thí nghiệm nào trong phòng thí nghiệm cho thấy hệ thống CRISPR hoạt động như thế nào.

Bài báo của Mojica đã bị từ chối bởi hai ấn phẩm khác. Cuối cùng, ông đã có thể xuất bản trên Tạp chí Tiến hóa Phân tử, tạp chí không có uy tín nhưng phục vụ cho việc đưa những phát hiện của ông trong một ấn phẩm được bình duyệt. Ngay tại tạp chí đó, Mojica đã phải quấy rầy và thúc giục những biên tập viên chậm chạp. "Tôi đã liên hệ và cố gắng liên lạc với các biên tập viên gần như hàng tuần," ông nói. "Mỗi tuần thật khủng khiếp, một cơn ác mộng, bởi vì tôi biết chúng tôi đã khám phá ra một điều thực sự tuyệt vời. Và tôi biết một lúc nào đó những người khác sẽ phát hiện ra nó. Và tôi không thể khiến họ thấy nó quan trọng như thế nào." Tạp chí nhận được bài báo vào tháng 2 năm 2004, không đưa ra quyết định cho đến tháng 10 và chỉ xuất bản vào tháng 2 năm 2005, hai năm sau khi Mojica phát hiện ra.

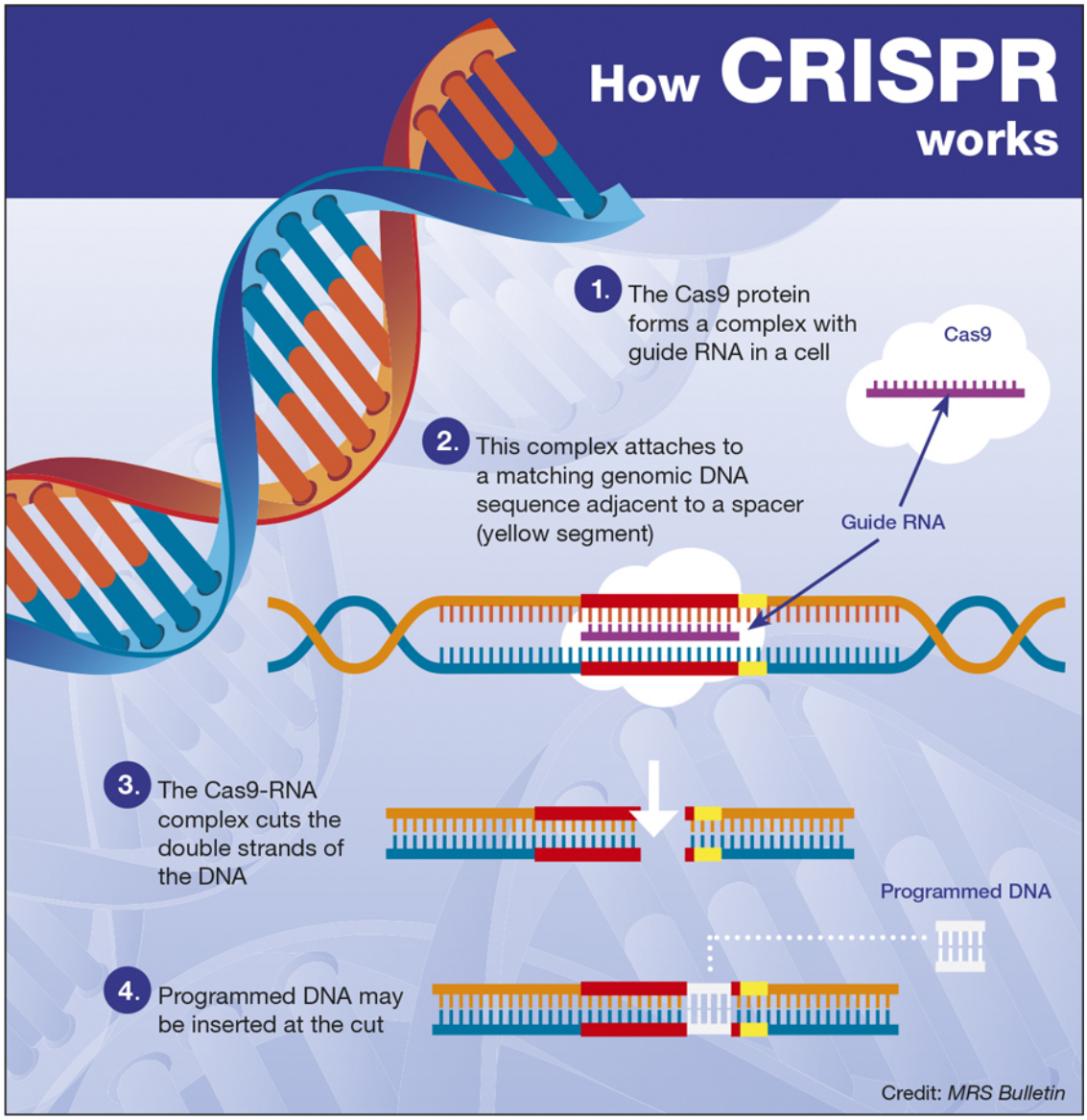
Mojica nói được thúc đẩy bởi tình yêu của mình đối với vẻ đẹp của thiên nhiên. Ở Alicante, ông có sự xa xỉ khi thực hiện nghiên cứu cơ bản mà không chỉ ra cách nó có thể chuyển thành một thứ gì đó hữu ích và ông chưa bao giờ cố gắng cấp bằng sáng chế cho những khám phá CRISPR của mình. Ông nói: "Khi bạn làm việc như tôi với những sinh vật kỳ lạ sống trong những môi trường khác thường, chẳng hạn như ao nước mặn, động lực duy nhất của bạn là sự tò mò." Có vẻ như

khám phá của chúng tôi không áp dụng cho các sinh vật bình thường hơn. Nhưng chúng tôi đã nhầm."

Như thường thấy trong lịch sử khoa học, những khám phá có thể có những ứng dụng bất ngờ. Mojica nói: "Khi bạn thực hiện nghiên cứu dựa trên sự tò mò, bạn sẽ không bao giờ biết nó có thể dẫn đến điều gì vào một ngày nào đó." Một cái gì đó cơ bản sau này có thể gây ra hiệu quả lớn." Lời tiên đoán của ông với vợ rằng một ngày nào đó tên ông sẽ được ghi vào sử sách đã được chứng minh là đúng.

Bài báo của Mojica là sự khởi đầu cho một làn sóng các bài báo cung cấp bằng chứng cho thấy CRISPR thực sự là một hệ thống miễn dịch mà vi khuẩn thích nghi bất cứ khi nào chúng bị tấn công bởi một loại virus mới. Trong vòng một năm, Eugene Koonin, một nhà nghiên cứu tại Trung tâm Thông tin Công nghệ Sinh học Quốc gia Hoa Kỳ, đã mở rộng lý thuyết của Mojica bằng cách chỉ ra vai trò của các enzym liên quan đến CRISPR là lấy các đoạn DNA ra khỏi virus tấn công và đưa chúng vào vi khuẩn. DNA, giống như việc cắt và dán một cốc virus nguy hiểm. Nhưng Koonin và nhóm của anh đã sai một điều. Họ suy đoán hệ thống phòng thủ CRISPR hoạt động thông qua sự can thiệp của RNA. Nói cách khác, họ cho vi khuẩn đã sử dụng các tấm ảnh chụp để tìm cách can thiệp vào các RNA thông tin thực hiện các lệnh được mã hóa bởi DNA.

Những người khác cũng nghĩ như vậy. Đó là lý do tại sao Jennifer Doudna, chuyên gia hàng đầu của Berkeley về can thiệp RNA, cuối cùng nhận được một cuộc điện thoại bất ngờ từ một đồng nghiệp đang cố gắng tìm ra CRISPR.



Cách CRISPR làm việc

CHƯƠNG 10

Quán cà phê phong trào tự do ngôn luận

Vào đầu năm 2006, ngay sau khi cô xuất bản bài báo đầu tiên của mình về Dicer, Doudna đang ở văn phòng Berkeley khi nhận được cuộc gọi từ một giáo sư Berkeley mà cô đã nghe nói đến nhưng không biết: Jillian Banfield, một nhà vi sinh vật học, giống như Mojica, đã quan tâm đến các sinh vật nhỏ bé được tìm thấy trong môi trường khắc nghiệt. Là một người Úc vui vẻ với nụ cười gượng gạo và bản tính hợp tác, Banfield đang nghiên cứu vi khuẩn mà nhóm của cô tìm thấy trong một hồ nước rất mặn ở Úc, một mạch nước phun nóng ở Utah và chất thải có tính axit cực cao thoát ra từ một mỏ đồng ở California vào một đầm lầy muối.

Khi Banfield giải mã trình tự DNA của vi khuẩn, cô ấy tiếp tục tìm thấy các ví dụ về các trình tự lặp lại theo cụm được gọi là CRISPR. Cô nằm trong số những người cho rằng hệ thống CRISPR hoạt động bằng cách sử dụng sự can thiệp của RNA. Khi cô nhập 'RNA và UC Berkeley' vào Google, tên của Doudna là kết quả đầu tiên, vì vậy Banfield đã gọi. "Tôi đang tìm một người nào đó ở Berkeley, người đang làm việc về hướng dẫn RNA, và tôi đã thực hiện tìm kiếm trên Google và tên của bạn xuất hiện". Họ đồng ý gặp nhau để uống trà.

Jillian Banfield

Doudna chưa bao giờ nghe nói về CRISPR. Sau khi cúp máy, cô đã nhanh chóng tìm kiếm trực tuyến và chỉ tìm thấy một vài bài báo về nó. Khi cô tìm đến liên kết bài báo nói CRISPR là viết tắt của cụm từ 'lặp lại palindromic ngắn thường xuyên xen kẽ nhau', cô quyết định đợi Banfield giải thích cho mình.

Họ gặp nhau vào một ngày mùa xuân chói chang tại một chiếc bàn đá trong sân của Quán cà phê Phong trào Tự do Ngôn luận, một nơi tụ tập với súp và salad ở lối vào thư viện đại học Berkeley. Banfield đã in các bài báo của Mojica và

Koonin. Cô nhận ra, để tìm ra chức năng của các chuỗi CRISPR, hợp tác với một nhà hóa sinh học như Doudna, người có thể phân tích từng thành phần của một phân tử bí ẩn trong phòng thí nghiệm là rất hợp lý.

Khi tôi ngồi xuống với hai người họ để nghe về cuộc gặp gỡ đó, họ đã thể hiện sự phấn khích khi mô tả về cảm giác hồi đó. Cả hai đều nói rất nhanh, đặc biệt là Banfield, và họ kết thúc câu nói trong khi cười. "Chúng tôi đang ngồi đó và uống trà, và bạn đã có một đống dữ liệu về các trình tự đã tìm thấy," Doudna nhớ lại. Banfield, người thường làm việc trên máy tính và hiếm khi in ra bất cứ thứ gì, đồng ý. "Tôi tiếp tục cho bạn xem các trình tự," cô nhớ lại. Doudna nói: "Bạn rất say mê, và bạn nói quá nhanh. Bạn đã có rất nhiều dữ liệu. Và tôi đang nghĩ, cô ấy thực sự, rất vui mừng về điều này."

Tại bàn café, Banfield vẽ một chuỗi kim cương và hình vuông đại diện cho các đoạn DNA mà cô đã tìm thấy trong vi khuẩn của mình. Cô nói, tất cả các viên kim cương đều có trình tự giống hệt nhau, nhưng các hình vuông xen kẽ có trình tự độc nhất. Cô nói với Doudna: "Có vẻ như chúng đang đa dạng hóa quá nhanh để đáp ứng điều gì đó. Ý tôi là, điều gì đã gây ra những chuỗi DNA kỳ lạ này? Chúng thực sự hoạt động như thế nào?"

Cho đến lúc đó, CRISPR phần lớn là mục tiêu của các nhà vi sinh vật học, chẳng hạn như Mojica và Banfield, những người đã nghiên cứu các sinh vật sống. Họ đã đưa ra những lý thuyết về CRISPR, một số trong số đó đúng, nhưng họ đã không thực hiện các thí nghiệm có kiểm soát trong ống nghiệm." Vào thời điểm đó, chưa ai thực sự cô lập các thành phần phân tử của hệ thống CRISPR, thử nghiệm chúng trong phòng thí nghiệm và tìm ra cấu trúc của chúng," Doudna nói. "Vì vậy, đã đến lúc thích hợp cho các nhà hóa sinh và sinh học cấu trúc như tôi nhảy vào cuộc."

CHƯƠNG 11

Nhảy vào

Blake Wiedenheft

Khi Banfield đề nghị cô cộng tác trên CRISPR, Doudna ban đầu đã bị cản trở. Cô không có ai trong phòng thí nghiệm của mình để làm việc đó.

Sau đó, một ứng viên bất thường bước vào văn phòng của cô để phỏng vấn cho một vị trí sau tiến sĩ. Blake Wiedenheft, một người Montana lôi cuốn và đáng yêu, nhiệt tình với hoạt động ngoài trời, đã dành phần lớn sự nghiệp học tập của mình để theo đuổi các cuộc phiêu lưu hoang dã, thu thập vi sinh vật từ những môi trường khắc nghiệt, từ Kamchatka ở Nga đến Vườn Quốc gia Yellowstone, giống như Banfield và Mojica. Những bức thư giới thiệu của anh không xuất sắc, nhưng anh tha thiết và đam mê chuyển mối quan tâm của mình từ sinh học của các sinh vật nhỏ sang sinh học của các phân tử, và khi Doudna hỏi anh muốn làm gì, anh nói những từ kỳ diệu: "Bạn đã bao giờ nghe nói về CRISPR chưa?"

Wiedenheft được sinh ra tại Fort Peck, Montana, cách 81 dặm từ biên giới Canada. Là con trai của một nhà sinh học thủy sản của Sở Động vật Hoang dã Montana, anh đã chạy đua, trượt tuyết, đấu vật và chơi bóng đá ở trường trung học.

Là sinh viên đại học Montana, anh theo học chuyên ngành sinh học, nhưng dành ít thời gian trong phòng thí nghiệm. Thay vào đó, anh thích đi vào Yellowstone gần đó và thu thập các vi sinh vật có thể tồn tại trong các suối axit sôi ở đó. "Nó gây ấn tượng rất lớn đối với tôi, vớt các sinh vật mẫu từ một suối nước nóng axit, mang chúng trở lại trong một phích nước, nuôi chúng trong những suối nước nóng nhân tạo mà chúng tôi đã xây dựng trong phòng thí nghiệm, và sau đó lấy mẫu đến kính hiển vi và nhìn qua ống kính, thấy một cái gì đó chưa từng thấy trước đây. Điều đó đã thay đổi cách tôi tưởng tượng về cuộc sống."

Montana State là một trường đại học hoàn hảo cho anh, bởi vì nó cho phép thỏa mãn tình yêu phiêu lưu. "Tôi luôn tìm kiếm những gì vượt qua đỉnh cao tiếp theo". Khi tốt nghiệp, anh không có kế hoạch trở thành một nhà khoa học nghiên cứu. Thay vào đó, giống như cha mình, anh quan tâm đến sinh học cá và anh đăng ký làm việc trên một tàu đánh bắt cua ở Biển Bering ngoài khơi Alaska, thu thập dữ liệu cho các cơ quan chính phủ. Sau đó, đã dành một mùa hè để dạy khoa học cho các sinh viên trẻ ở Ghana, tiếp theo là thời gian làm nhân viên tuần tra trượt tuyết ở Montana. "Tôi đã nghiện phiêu lưu."

Blake Wiedenheft

Nhưng trong chuyến đi của mình, anh vẫn đọc lại sách giáo khoa sinh học cũ vào ban đêm. Người cố vấn thời đại học của anh, Mark Young, đang nghiên cứu các loại virus tấn công vi khuẩn trong các suối axit sôi của Yellowstone. "Sự phấn khích của Mark khi hiểu được cách thức hoạt động của những cỗ máy sinh học này, theo nghĩa đen, là khả năng lây nhiễm." Sau ba năm lang thang, Wiedenheft quyết định có những cuộc phiêu lưu không chỉ ở ngoài trời mà còn trong phòng thí nghiệm. Anh trở lại Montana với tư cách là một nghiên cứu sinh tiến sĩ dưới thời Young, và họ cùng nhau nghiên cứu cách những loại virus này xâm nhập vào vi khuẩn.

Mặc dù Wiedenheft đã có thể giải trình tự DNA của virus, nhưng anh thấy mình muốn nhiều hơn thế. Anh nói: "Khi tôi bắt đầu xem xét các chuỗi DNA, tôi nhận ra chúng không có thông tin. Chúng tôi phải xác định cấu trúc, bởi vì cấu trúc, các nếp gấp và hình dạng, được bảo tồn trong một thời gian tiến hóa lâu hơn so với trình tự axit nucleic." Nói cách khác, trình tự các chữ cái trong DNA không tiết lộ

cách thức hoạt động của nó; điều quan trọng là cách nó gấp và xoắn, điều này sẽ tiết lộ cách nó tương tác với các phân tử khác.

Anh quyết định mình cần phải tìm hiểu sinh học cấu trúc và không có nơi nào tốt hơn phòng thí nghiệm của Doudna tại Berkeley.

"Tôi đến từ một phòng thí nghiệm nhỏ ở Montana, và tôi có đủ sự ngạo mạn để không bị đe dọa hoàn toàn, mặc dù lẽ ra tôi phải như vậy," anh nhớ lại. Anh đã có một vài lĩnh vực mà anh dự định sẽ giới thiệu, nhưng khi Doudna thể hiện sự quan tâm đến CRISPR, đó là niềm đam mê đầu tiên của anh, Wiedenheft trở nên tràn đầy năng lượng. "Tôi chỉ mới bắt đầu say mê và cố gắng tốt nhất có thể." Anh lên bảng trắng và vạch ra các dự án CRISPR đang được các nhà nghiên cứu khác theo đuổi, bao gồm John van der Oost và Stan Brouns, một nhóm từ Hà Lan mà anh đã làm việc cùng khi họ đến Yellowstone để thu thập vi sinh vật từ các suối nước nóng.

Anh và Doudna đã suy nghĩ về các cơ hội mà phòng thí nghiệm của cô có thể theo đuổi, đáng chú ý nhất là tìm ra chức năng của các enzym CRISPR liên kết (Cas). Doudna đã bị ấn tượng bởi năng lượng và sự nhiệt tình truyền nhiễm của anh. Về phần mình, Wiedenheft rất ấn tượng khi Doudna chia sẻ sự nhiệt tình đối với CRISPR. "Cô ấy có sở trường nhìn xung quanh các góc để biết điều quan trọng tiếp theo là gì."

Wiedenheft đã lao vào công việc trong phòng thí nghiệm của Doudna với niềm đam mê. Anh sẵn sàng lao thẳng vào những kỹ thuật mà chưa bao giờ sử dụng trước đây. Vào giờ ăn trưa, anh sẽ đạp xe, sau đó làm việc suốt buổi chiều và buổi tối, vẫn mặc đồ đi xe đạp, quanh quẩn trong phòng thí nghiệm trong chiếc mũ bảo hiểm. Anh đã từng dành 48 giờ liên tục cho một thí nghiệm, ngủ luôn tại đó.

Martin Jinek

Mong muốn tìm hiểu về sinh học cấu trúc của Wiedenheft đã khiến anh thu hút được, cả về trí tuệ và xã hội, một postdoc là chuyên gia về tinh thể học của Phòng thí nghiệm Doudna. Martin Jinek (YEE-nik) sinh ra tại thành phố Silesian thuộc Tiệp Khắc. Anh học hóa hữu cơ tại Đại học Cambridge và làm luận án tiến sĩ dưới sự cố vấn của nhà hóa sinh người Ý Elena Conti ở Heidelberg. Điều này tạo ra, ngoài một triển vọng khoa học nhanh nhẹn, một giọng lai tạo ra các cụm từ được phát âm rất chính xác lặp đi lặp lại xen kẽ với thán từ 'về cơ bản'.

Trong phòng thí nghiệm của Conti, Jinek đã phát triển niềm đam mê với phân tử ngôi sao của cuốn sách này, RNA. "Đó là một phân tử linh hoạt — nó có thể làm xúc tác, nó có thể gấp lại thành cấu trúc 3D," sau đó anh nói với Kevin Davies của Tạp chí CRISPR. "Đồng thời, nó là một hãng cung cấp thông tin. Đó là một công ty toàn diện trong thế giới phân tử sinh học!" Mục tiêu của anh là làm việc trong phòng thí nghiệm, nơi anh có thể tìm ra cấu trúc của các phức hợp kết hợp RNA và enzym.

Jinek rất giỏi trong việc vạch ra con đường của riêng mình. "Anh ấy là người có thể làm việc độc lập, điều luôn quan trọng trong phòng thí nghiệm bởi vì tôi không phải là một cố vấn sát sao," cô nói. "Tôi thích thuê những người có ý tưởng sáng tạo của riêng họ và muốn làm việc dưới sự hướng dẫn của tôi và như một phần trong nhóm của tôi, nhưng không phải với sự chỉ đạo hàng ngày." Cô đã sắp xếp để gặp Jinek khi cô đến Heidelberg dự một hội nghị, sau đó lôi kéo anh đến Berkeley và ngồi xuống với các thành viên trong phòng thí nghiệm. Cô cảm thấy điều quan trọng là những người trong nhóm thấy thoải mái với mỗi lần tuyển dụng mới.

Martin Jinek

Công việc ban đầu của Jinek trong phòng thí nghiệm của Doudna tập trung vào cách hoạt động can thiệp RNA. Các nhà nghiên cứu đã mô tả quá trình này trong các tế bào sống, nhưng Jinek biết một lời giải thích đầy đủ cần phải tạo lại quá trình trong một ống nghiệm. Các thí nghiệm trong ống nghiệm cho phép anh phân lập các enzym cần thiết để can thiệp vào sự biểu hiện của gen. Anh cũng có

thể xác định cấu trúc tinh thể của một loại enzyme cụ thể, từ đó chỉ ra cách nó có thể cắt RNA thông tin.

Jinek và Wiedenheft, với xuất thân và tính cách rất khác nhau, đã trở thành những hạt bổ sung cho nhau. Jinek là một nhà tinh thể học muốn có thêm kinh nghiệm làm việc với các tế bào sống, và Wiedenheft là một nhà vi sinh vật học muốn học tinh thể học. Họ thích nhau ngay lập tức. Wiedenheft có khiếu hài hước vui tươi hơn nhiều so với Jinek, nhưng nó rất dễ lây lan nên Jinek đã sớm mắc phải. Trong một chuyến đi, họ cùng với các thành viên phòng thí nghiệm đến Phòng thí nghiệm Quốc gia Argonne gần Chicago, họ đang làm việc trong một tòa nhà hình tròn khổng lồ chứa Nguồn Photon Nâng cao, một máy tia X mạnh mẽ. Nó lớn đến mức có những chiếc xe ba bánh cho các nhà nghiên cứu sử dụng để đi lại. Vào lúc 4 giờ sáng, sau khi làm việc cả đêm, Wiedenheft đã tổ chức một cuộc đua xe ba bánh quanh toàn bộ tòa nhà và tất nhiên anh đã giành chiến thắng.

Doudna quyết định mục tiêu của phòng thí nghiệm sẽ là phân tích hệ thống CRISPR thành các thành phần hóa học của nó và nghiên cứu cách hoạt động của từng hệ thống. Cô và Wiedenheft quyết định tập trung đầu tiên vào các enzym liên quan đến CRISPR.

Cas1

Hãy tạm dừng để có một khóa học bổ sung nhanh chóng.

Enzyme là một loại protein. Chức năng chính của chúng là hoạt động như một chất xúc tác gây ra các phản ứng hóa học trong tế bào của các sinh vật sống, từ vi khuẩn đến con người. Có hơn 5.000 phản ứng sinh hóa được xúc tác bởi các enzym. Chúng phá vỡ tinh bột và protein trong hệ tiêu hóa, khiến các cơ co lại, gửi tín hiệu giữa các tế bào, điều chỉnh sự trao đổi chất và (quan trọng nhất đối với cuộc thảo luận này) cắt và nối DNA và RNA.

Đến năm 2008, các nhà khoa học đã phát hiện ra một số ít các enzym được tạo ra bởi các gen liền kề với trình tự CRISPR trong DNA của vi khuẩn. Các enzym liên

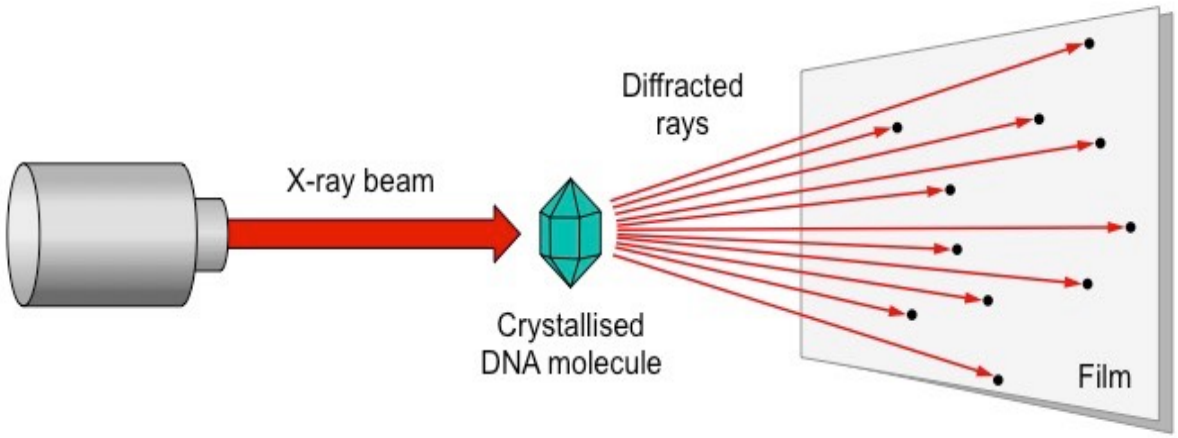
kết CRISPR (Cas) cho phép hệ thống cắt và dán các ký ức mới về virus tấn công vi khuẩn. Chúng cũng tạo ra các đoạn RNA ngắn, được gọi là CRISPR RNA (crRNA), có thể dẫn đường cho một loại enzyme giống chiếc kéo đến một loại virus nguy hiểm và cắt vật liệu di truyền của nó. Đó là cách vi khuẩn ranh ma tạo ra hệ thống miễn dịch thích ứng!

Hệ thống ký hiệu cho các enzym vẫn còn thay đổi vào năm 2009, phần lớn là do chúng được phát hiện trong các phòng thí nghiệm khác nhau. Cuối cùng chúng được chuẩn hóa thành các tên như Cas1, Cas9, Cas12 và Cas13.

Doudna và Wiedenheft quyết định tập trung vào cái được gọi là Cas1. Đây là enzym Cas duy nhất xuất hiện trong tất cả các vi khuẩn có hệ thống CRISPR, cho thấy nó thực hiện một chức năng cơ bản. Cas1 có một lợi thế khác đối với một phòng thí nghiệm đang sử dụng tinh thể học tia X để cố gắng khám phá cách cấu trúc của một phân tử xác định chức năng của nó: rất dễ dàng để làm cho nó kết tinh.

Wiedenheft đã có thể phân lập gen Cas1 từ vi khuẩn và sau đó nhân bản nó. Sử dụng sự khuếch tán hơi, sau đó anh có thể kết tinh nó. Nhưng anh đã bị cản trở khi cố gắng tìm ra cấu trúc tinh thể chính xác vì anh không có đủ kinh nghiệm trong việc sử dụng tinh thể học tia X.

Tinh thể học tia X là ngành khoa học xác định sự sắp xếp của các nguyên tử bên trong một tinh thể dựa vào dữ liệu về sự phân tán của các tia X sau khi chiếu vào các electron của tinh thể.



Doudna đã yêu cầu Jinek, người vừa xuất bản xong một bài báo với cô về can thiệp RNA, giúp Wiedenheft về phương pháp tinh thể học. Họ cùng nhau đi đến máy gia tốc hạt tại Phòng thí nghiệm Quốc gia Lawrence Berkeley gần đó, và

Jinek đã giúp phân tích dữ liệu để xây dựng mô hình nguyên tử của protein Cas1. "Trong quá trình này, tôi đã bị lây nhiễm bởi sự nhiệt tình của Blake. Sau đó, tôi quyết định tiếp tục tham gia vào phần CRISPR trong phòng thí nghiệm của Jennifer."

Họ phát hiện ra Cas1 có một nếp gấp khác biệt, cho thấy đó là cơ chế vi khuẩn sử dụng để phân cắt một đoạn DNA khỏi virus xâm nhập và kết hợp nó vào mảng CRISPR của chúng, đó là chìa khóa cho giai đoạn hình thành trí nhớ của hệ thống miễn dịch. Vào tháng 6 năm 2009, họ đã công bố khám phá của mình trong một bài báo là đóng góp ban đầu của Phòng thí nghiệm Doudna cho lĩnh vực CRISPR. Đó là lời giải thích đầu tiên về cơ chế CRISPR dựa trên phân tích cấu trúc của một trong các thành phần của nó.

CHƯƠNG 12

Các nhà sản xuất sữa chua

Nghiên cứu cơ bản và mô hình tuyến tính của đổi mới

Các nhà sử học khoa học và công nghệ, bao gồm cả tôi, thường viết về cái được gọi là 'mô hình tuyến tính của sự đổi mới'. Nó được truyền bá bởi Vannevar Bush, một trưởng khoa kỹ thuật của MIT, người đồng sáng lập Raytheon và trong Thế chiến II, đứng đầu Văn phòng Nghiên cứu và Phát triển Khoa học Hoa Kỳ, nơi giám sát việc phát minh ra radar và bom nguyên tử. Trong một báo cáo năm 1945, 'Khoa học, Biên giới vô tận', Bush lập luận khoa học cơ bản thúc đẩy sự tò mò là hạt giống cuối cùng dẫn đến các công nghệ và sáng tạo mới." Ông viết: "Các sản phẩm mới và quy trình mới chưa phát triển đầy đủ. Chúng được thành lập dựa trên các nguyên tắc mới và quan niệm mới, do đó chúng được phát triển một cách cẩn thận bằng nghiên cứu trong lĩnh vực khoa học thuần túy nhất. Nghiên cứu cơ bản là nhịp điệu của tiến bộ công nghệ." Dựa trên báo cáo, Tổng thống Harry Truman đã thành lập Quỹ Khoa học Quốc gia, một cơ quan chính phủ cung cấp kinh phí cho nghiên cứu cơ bản, chủ yếu tại các trường đại học.

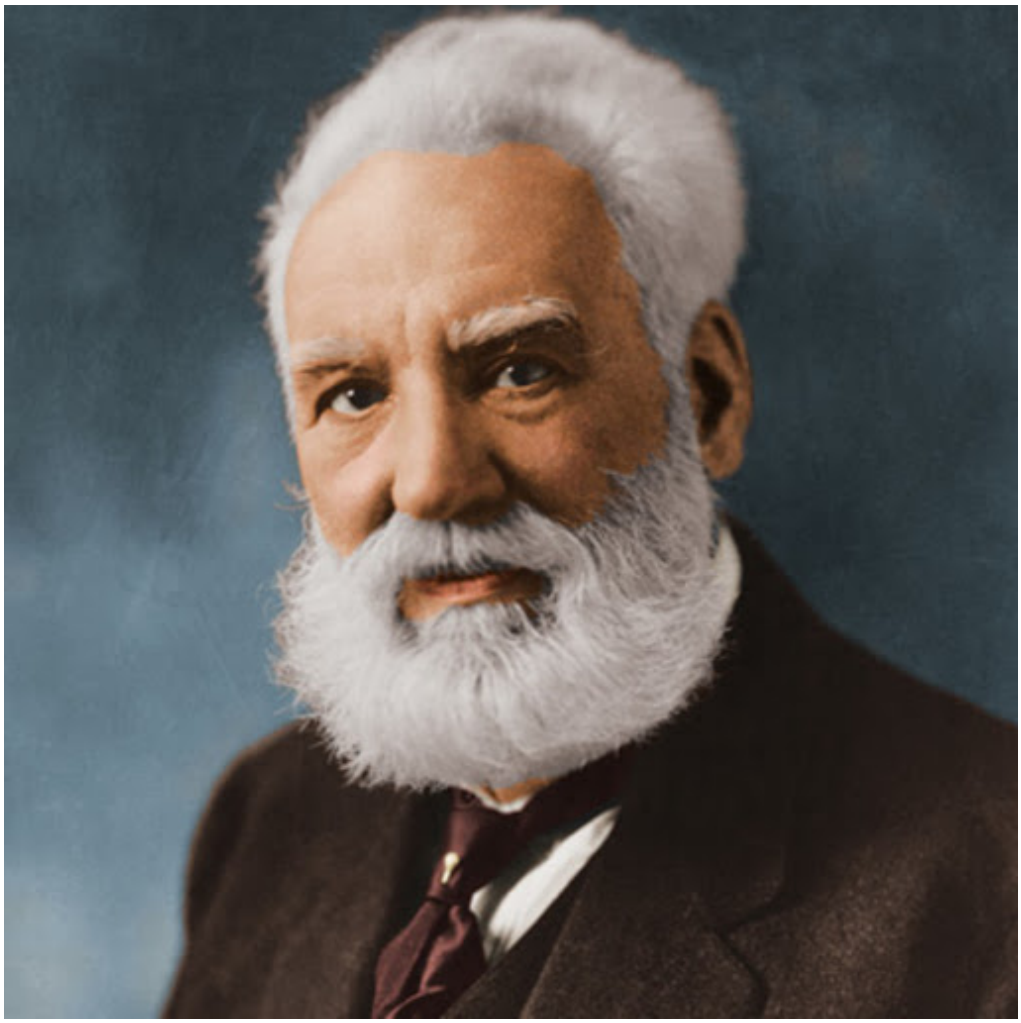
Vannevar Bush

Có một số sự thật đối với mô hình tuyến tính. Nghiên cứu cơ bản về lý thuyết lượng tử và vật lý trạng thái bề mặt của vật liệu bán dẫn đã dẫn đến sự phát triển của bóng bán dẫn. Nhưng nó không hoàn toàn đơn giản hay tuyến tính. Bóng bán dẫn được phát triển tại Bell Labs, tổ chức nghiên cứu của Công ty Điện

thoại và Điện báo Hoa Kỳ. Nó sử dụng nhiều nhà lý thuyết khoa học cơ bản, chẳng hạn như William Shockley và John Bardeen. Ngay cả Albert Einstein cũng ghé qua. Nhưng nó cũng đã kết hợp chúng với các kỹ sư thực hành và những người leo cột - những người biết cách khuếch đại tín hiệu điện thoại. Thêm vào hỗn hợp là các giám đốc phát triển kinh doanh, những người đã thúc đẩy các cách để cho phép các cuộc gọi đường dài trên khắp lục địa. Tất cả những người chơi đã thông báo và thúc đẩy lẫn nhau.

Phòng thí nghiệm Nokia Bell (Nokia Bell Laboratories, Bell Labs) hoặc Phòng thí nghiệm Điện thoại Bell (Bell Telephone Laboratories) là một công ty con phụ trách nghiên cứu và phát triển của Alcatel-Lucent. Trụ sở của Phòng thí nghiệm nằm ở Murray Hill, New Jersey, Hoa Kỳ trong khi các cơ sở nghiên cứu của nó đóng khắp nơi trên thế giới.

Phòng thí nghiệm lịch sử này ra đời từ cuối thế kỉ 19, khi đó gọi là Văn phòng và Phòng thí nghiệm Volta do Alexander Graham Bell lập nên. Nó từng là một chi nhánh của AT&T và Western Electric.



Alexander Graham Bell – 'cha đẻ' của điện thoại

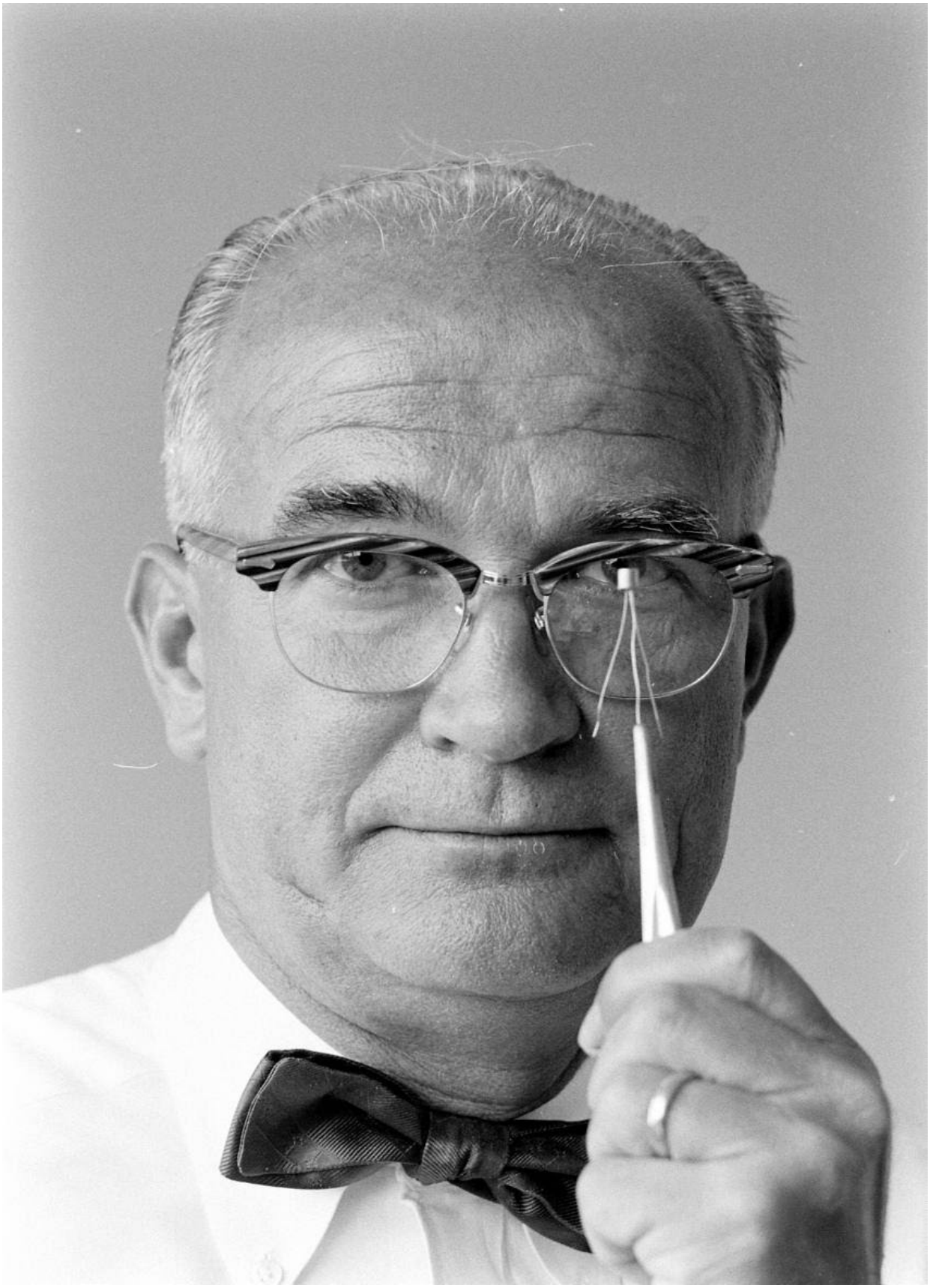
Là một trong những phòng thí nghiệm nổi tiếng nhất trong lịch sử khoa học, đây từng là nơi phát minh và phát triển ra transistor, laser, thiên văn học vô tuyến, CCD, lý thuyết thông tin, hệ điều hành UNIX, các ngôn ngữ lập trình C, C++, S, WLAN, CDMA và rất nhiều phát minh khác. Bảy giải Nobel từng được trao cho các công trình được thực hiện tại Phòng thí nghiệm Bell. Tuy nhiên, do thiếu tiền tài trợ và công ty mẹ rút vốn, Phòng thí nghiệm trở nên sa sút vào cuối thập niên 90 cho tới nay. Nhiều cơ sở của phòng thí nghiệm bị bán đi hoặc phá bỏ, trong đó có tòa nhà lịch sử nơi đã phát minh ra transistor. Công ty mẹ Lucent và sau đó là Alcatel-Lucent tập trung đội ngũ nghiên cứu để cải tiến công nghệ viễn thông thay vì nghiên cứu khoa học cơ bản. Theo một báo cáo của tờ Nature, tới tháng 7 năm 2008 chỉ có 4 nhà khoa học ở đây còn làm trong lĩnh vực nghiên cứu vật lý.

Phòng thí nghiệm được công ty Nokia mua lại vào năm 2016 và từ đó mang tên phòng thí nghiệm Nokia Bell.

***

William Bradford Shockley (13 tháng 2, năm 1910 – 12 tháng 8, năm 1989) là một nhà vật lý và nhà phát minh người Mỹ sinh tại Anh.

Cùng với John Bardeen và Walter Houser Brattain, Shockley là người đồng phát minh ra transistor. Nhờ phát minh này họ nhận được giải Nobel Vật lý vào năm 1956. Những nỗ lực của Shockley trong việc thương mại hóa một loại transistor mới từ năm 1950 đến những năm 1960 đã dẫn đến 'Silicon Valley' trở thành nơi cách tân các thiết bị điện tử, những thiết bị đóng vai trò lớn trong việc phát triển nhanh chóng của khoa học kỹ thuật trong nửa cuối thế kỷ 20. Shockley là giáo sư tại trường Đại học Stanford, ông là người ủng hộ thuyết ưu sinh.



Shockley sinh tại London, cha mẹ ông là người Mỹ, ông lớn lên ở California. Ông nhận bằng kỹ sư từ Đại học Kỹ thuật California năm 1932. Khi còn là một sinh viên, vào tháng 8 năm 1933, Shockley đã cưới Iowan Jean Bailey. Tháng 3 năm 1934 ông và Jean đã có con gái, Alison. Shockley nhận bằng Tiến sĩ từ Học viện Công nghệ Massachusetts (MIT) vào năm 1936. Đề tài luận án tiến sĩ của ông là **Các tính toán về Hàm số sóng điện từ trong tinh thể Natri clorua**. Sau khi nhận bằng tiến sĩ, ông gia nhập nhóm nghiên cứu được lãnh đạo bởi tiến sĩ C.J. Davisson tại Bell Labs ở New Jersey.

Khi Chiến tranh thế giới thứ hai nổ ra, Shockley bị cuốn vào việc nghiên cứu về radar tại một phòng thí nghiệm ở Whippany, New Jersey. Tháng 5 năm 1942 ông dời Bell Labs và trở thành giám đốc nghiên cứu của nhóm Nghiên cứu hoạt động chống tàu ngầm của Đại học Columbia. Các nghiên cứu này bao gồm cả việc phát minh ra những phương pháp chống lại các chiến thuật của tàu ngầm do việc phát triển kỹ thuật hộ vệ, quan sát, theo dõi những loại bom phá tàu... Dự án đòi hỏi phải thường xuyên đi lại giữa Pentagon [lầu năm góc] và Washington, nơi Shockley gặp các sĩ quan cấp cao và các quan chức chính phủ. Năm 1944, ông đã tổ chức một chương trình đào tạo cho các phi công lái máy bay ném bom B-29 để sử dụng loại radar mới phát hiện bom. Nhờ dự án, Bộ trưởng Chiến tranh Robert Patterson đã trao tặng Shockley Huân chương Merit vào năm 1946.

Câu chuyện về CRISPR thoạt đầu có vẻ phù hợp với mô hình tuyến tính. Các nhà nghiên cứu cơ bản như Francisco Mojica theo đuổi sự kỳ lạ của tự nhiên vì tò mò thuần túy, và điều đó đã tạo nền tảng cho các công nghệ ứng dụng như chỉnh sửa gen và các công cụ để chống lại coronavirus. Tuy nhiên, cũng như với bóng bán dẫn, nó không chỉ đơn giản là một tiến trình tuyến tính một chiều. Thay vào đó, có một cuộc 'khiêu vũ' lặp đi lặp lại giữa các nhà khoa học cơ bản, các nhà phát minh thực tiễn và các nhà lãnh đạo doanh nghiệp.

Khoa học có thể là cha mẹ của phát minh. Nhưng như Matt Ridley đã chỉ ra trong cuốn sách 'Cách thức hoạt động của đổi mới', đôi khi đó là một con đường hai chiều. Ông viết: "Cũng thường xảy ra trường hợp phát minh là cha đẻ của khoa học: các kỹ thuật và quy trình được phát triển để hoạt động, nhưng sự hiểu biết về chúng sẽ đến sau này," ông viết. "Động cơ hơi nước dẫn đến sự hiểu biết về nhiệt động lực học, không phải ngược lại. Chuyến bay được cung cấp năng lượng, đi trước gần như tất cả các khí động học."

Lịch sử đầy màu sắc của CRISPR cung cấp một câu chuyện tuyệt vời khác về sự cộng sinh giữa khoa học cơ bản và ứng dụng. Và nó liên quan đến sữa chua.

Barrangou và Horvath

Khi Doudna và nhóm bắt đầu làm việc trên CRISPR, hai nhà khoa học thực phẩm trẻ tuổi ở các châu lục khác nhau đã nghiên cứu CRISPR với mục tiêu cải tiến cách làm sữa chua và pho mát. Rodolphe Barrangou ở Bắc Carolina và Philippe Horvath

ở Pháp đã làm việc cho Danisco, một công ty sản xuất nguyên liệu thực phẩm Đan Mạch chuyên tạo ra các nền văn hóa khởi đầu, khởi xướng và kiểm soát quá trình lên men các sản phẩm từ sữa.

Các nền văn hóa ban đầu cho sữa chua và pho mát được làm từ vi khuẩn, và mối đe dọa lớn nhất đối với thị trường toàn cầu trị giá 40 tỷ đô la là virus có thể tiêu diệt vi khuẩn. Vì vậy, Danisco sẵn sàng chi rất nhiều tiền để nghiên cứu cách vi khuẩn tự vệ trước những loại virus này. Nó có một tài sản quý giá: một hồ sơ lịch sử về trình tự DNA của vi khuẩn mà nó đã sử dụng trong nhiều năm. Và đó là cách Barrangou và Horvath, những người lần đầu tiên nghe về nghiên cứu của Mojica về CRISPR tại một hội nghị, đã trở thành một phần của mối quan hệ giữa khoa học cơ bản và kinh doanh.

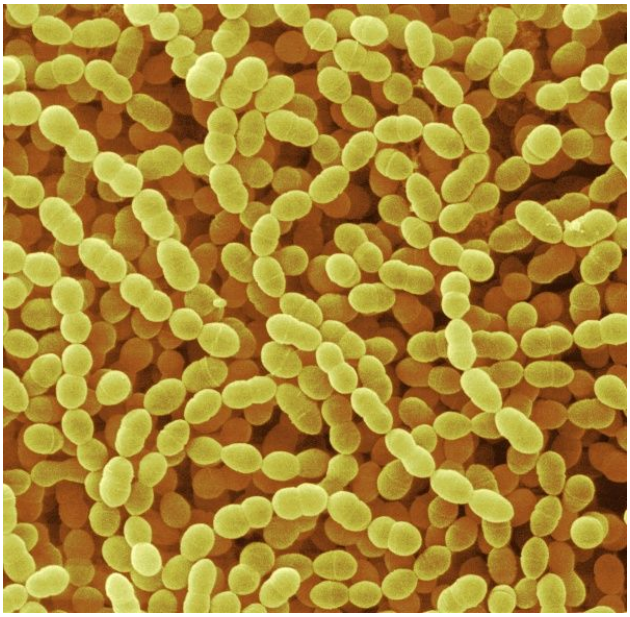
Barrangou sinh ra ở Paris, nơi đã tạo cho anh niềm đam mê với ẩm thực. Anh cũng yêu thích khoa học, và ở trường đại học, đã quyết định kết hợp các đam mê của mình. Anh trở thành người duy nhất tôi từng gặp đã chuyển từ Pháp đến Bắc Carolina để tìm hiểu thêm về thực phẩm. Anh đăng ký tại đại học North Carolina ở Raleigh và lấy bằng thạc sĩ về khoa học lên men dưa muối và dưa cải bắp. Anh tiếp tục lấy bằng tiến sĩ ở đó, kết hôn với một nhà khoa học thực phẩm mà anh gặp trong lớp, và theo cô đến Madison, Wisconsin, khi cô đến làm việc tại công ty thịt Oscar Mayer. Madison cũng là nơi Danisco sản xuất hàng trăm megaton vi khuẩn nuôi cấy cho các sản phẩm sữa lên men, bao gồm cả sữa chua. Barrangou nhận công việc ở đó với tư cách là giám đốc nghiên cứu vào năm 2005.

Rodolphe Barrangou

Nhiều năm trước, anh đã kết bạn với một nhà khoa học thực phẩm người Pháp khác, Philippe Horvath, người đang là nhà nghiên cứu tại phòng thí nghiệm Danisco ở Dangé-Saint-Romain, một thị trấn ở miền trung nước Pháp. Horvath đang phát triển các công cụ để xác định các loại virus tấn công các chủng vi khuẩn khác nhau, và cả hai đã bắt đầu hợp tác lâu dài để nghiên cứu CRISPR.

Philippe Horvath

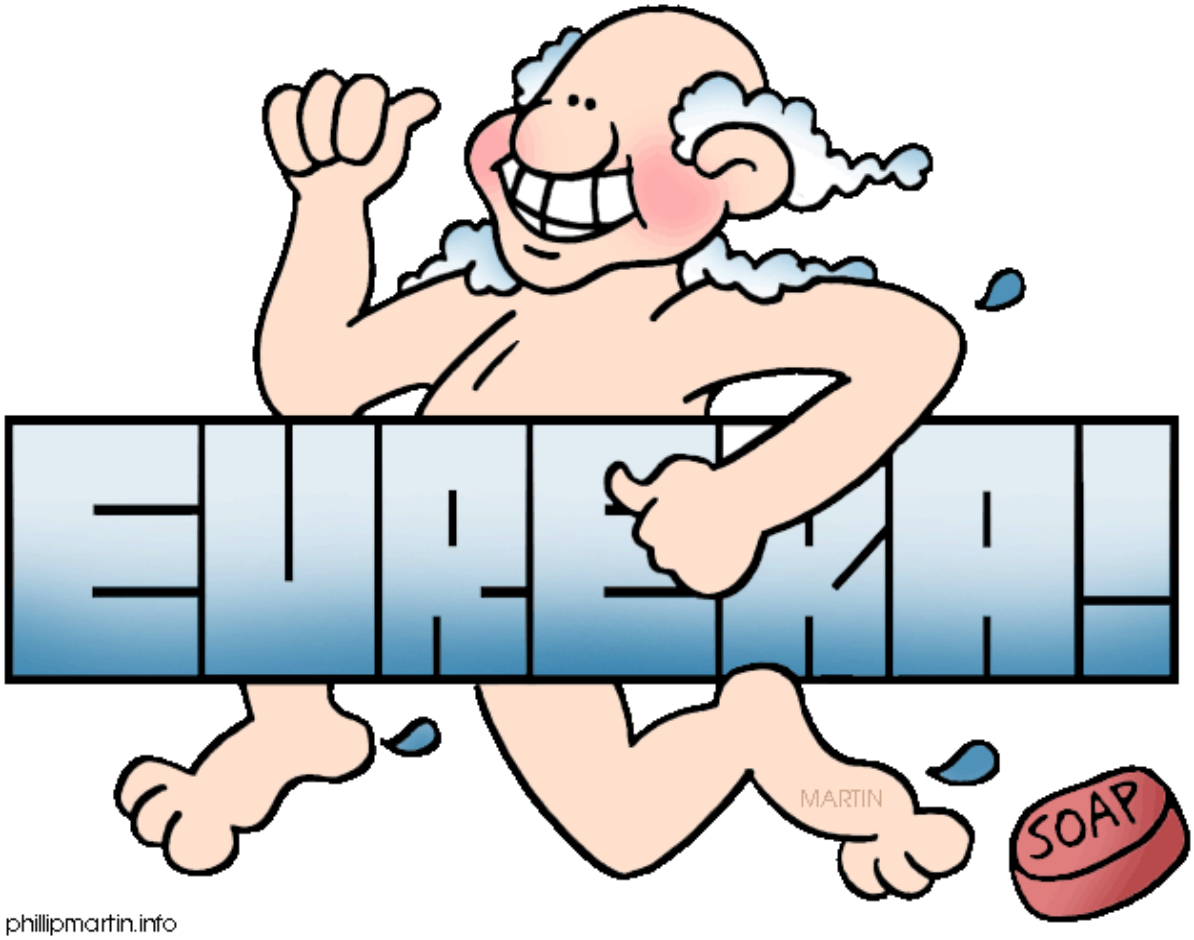
Họ sẽ nói chuyện qua điện thoại hai hoặc ba lần một ngày bằng tiếng Pháp khi vạch ra kế hoạch của mình. Phương pháp của họ là sử dụng sinh học tính toán để nghiên cứu trình tự CRISPR của vi khuẩn trong cơ sở dữ liệu khổng lồ của Danisco, bắt đầu với Streptococcus thermophilus, vi khuẩn 'ngựa giống' của ngành công nghiệp nuôi bò sữa. Họ so sánh trình tự CRISPR của vi khuẩn với DNA của virus đã tấn công chúng. Vẻ đẹp của bộ sưu tập lịch sử của Danisco là có các chủng vi khuẩn hàng năm kể từ đầu những năm 1980, vì vậy họ có thể quan sát những thay đổi xảy ra với chúng theo thời gian.



Streptococcus thermophilus

Họ nhận thấy vi khuẩn đã thu thập ngay sau một cuộc tấn công của virus đã có các bộ đệm mới với trình tự lấy từ những virus đó, cho thấy những vi khuẩn này đã thu thập như một cách để đẩy lùi các cuộc tấn công trong tương lai. Bởi vì khả năng miễn dịch bây giờ là một phần của DNA của vi khuẩn, nó đã được truyền lại cho tất cả các thế hệ vi khuẩn trong tương lai. Sau một so sánh cụ thể được thực hiện vào tháng 5 năm 2005, họ đã nhận ra. Barrangou nhớ lại: "Chúng tôi thấy có sự trùng khớp giữa CRISPR của chủng vi khuẩn và trình tự của virus mà chúng tôi biết đã tấn công nó. Đó là khoảnh khắc eureka." Đó là một xác nhận quan trọng cho luận điểm của Francisco Mojica và Eugene Koonin.

Eureka là một khoảnh khắc để kỷ niệm một khám phá hoặc phát minh. Nó là phiên âm của một câu cảm thán được gán cho nhà toán học và phát minh Hy Lạp cổ đại Archimedes.



Sau đó, họ đã hoàn thành một điều rất hữu ích: họ có thể thiết kế khả năng miễn dịch bằng cách phát minh và thêm các bộ đệm của riêng họ. Cơ sở nghiên cứu của Pháp không được chấp thuận cho kỹ thuật di truyền, vì vậy Barrangou đã thực hiện phần thí nghiệm đó ở Wisconsin. Anh nói: "Tôi đã chỉ ra khi thêm các trình tự từ virus vào vị trí CRISPR, vi khuẩn sẽ phát triển khả năng miễn dịch đối với virus đó." Những gì tôi đã làm là loại bỏ hai gen Cas," Barrangou nhớ lại. "Điều đó không dễ thực hiện cách đây 12 năm. Một trong số đó là Cas9, và chúng tôi thấy khi bạn hạ gục nó, chúng sẽ mất khả năng phản kháng."

Họ đã sử dụng những khám phá này vào tháng 8 năm 2005 để đăng ký và nhận một trong những bằng sáng chế đầu tiên được cấp cho hệ thống CRISPR-Cas. Năm đó Danisco bắt đầu sử dụng CRISPR để bảo vệ chủng vi khuẩn của mình.

Barrangou và Horvath đã xuất bản một bài báo cho tạp chí Khoa học vào tháng 3 năm 2007. "Đó là một khoảnh khắc tuyệt vời về thời gian," Barrangou nói. "Chúng tôi đây, những nhân viên của một công ty Đan Mạch vô danh, gửi bản thảo về

một hệ thống ít được biết đến của một sinh vật mà không nhà khoa học nào quan tâm. Ngay cả để được xem xét là tuyệt vời. Và chúng tôi đã được chấp nhận!"

Các cuộc họp CRISPR

Bài báo đã giúp đẩy sự quan tâm đến CRISPR lên một quỹ đạo cao hơn. Jillian Banfield, nhà sinh vật học người Berkeley, người đã mời Doudna tại Quán cà phê Phong trào Tự do Ngôn luận, ngay lập tức gọi cho Barrangou. Họ quyết định làm điều mà những người tiên phong trong các lĩnh vực mới nổi thường làm: bắt đầu một hội nghị thường niên. Lần đầu tiên, do Banfield và Blake Wiedenheft tổ chức, đã gặp nhau vào cuối tháng 7 năm 2008 tại Berkeley's Stanley Hall, nơi có phòng thí nghiệm của Doudna. Chỉ có 35 người tham dự, bao gồm Francisco Mojica, người đến từ Tây Ban Nha để trở thành một diễn giả nổi bật.

Hợp tác đường dài hoạt động hiệu quả trong khoa học - và đặc biệt là trong lĩnh vực CRISPR, như Barrangou và Horvath đã chỉ ra. Nhưng sự gần gũi về thể chất có

thể gây ra những phản ứng mạnh mẽ hơn; ý tưởng xuất hiện khi mọi người uống trà tại những địa điểm như Café Phong trào Tự do Ngôn luận. Barrangou nói: "Nếu không có những hội nghị CRISPR đó, lĩnh vực này sẽ không thể di chuyển với tốc độ như nó có. Tình bạn thân thiết sẽ không bao giờ tồn tại."

Nội quy hội nghị lỏng lẻo và thiếu tin tưởng. Mọi người có thể nói chuyện một cách không chính thức về dữ liệu mà họ chưa công bố và những người tham gia khác sẽ không tận dụng điều đó. "Các cuộc họp nhỏ, nơi dữ liệu và ý tưởng chưa được công bố có thể được chia sẻ và mọi người giúp đỡ nhau, có thể thay đổi thế giới," Banfield sau đó lưu ý. Trong số những thành tựu đầu tiên là tiêu chuẩn hóa biệt ngữ và tên, bao gồm cả việc áp dụng một ký hiệu chung cho các protein liên kết với CRISPR. Sylvain Moreau, một trong những người tham gia tiên phong, gọi cuộc họp tháng Bảy là "bữa tiệc Giáng sinh khoa học của chúng tôi."

Sontheimer và Marraffini

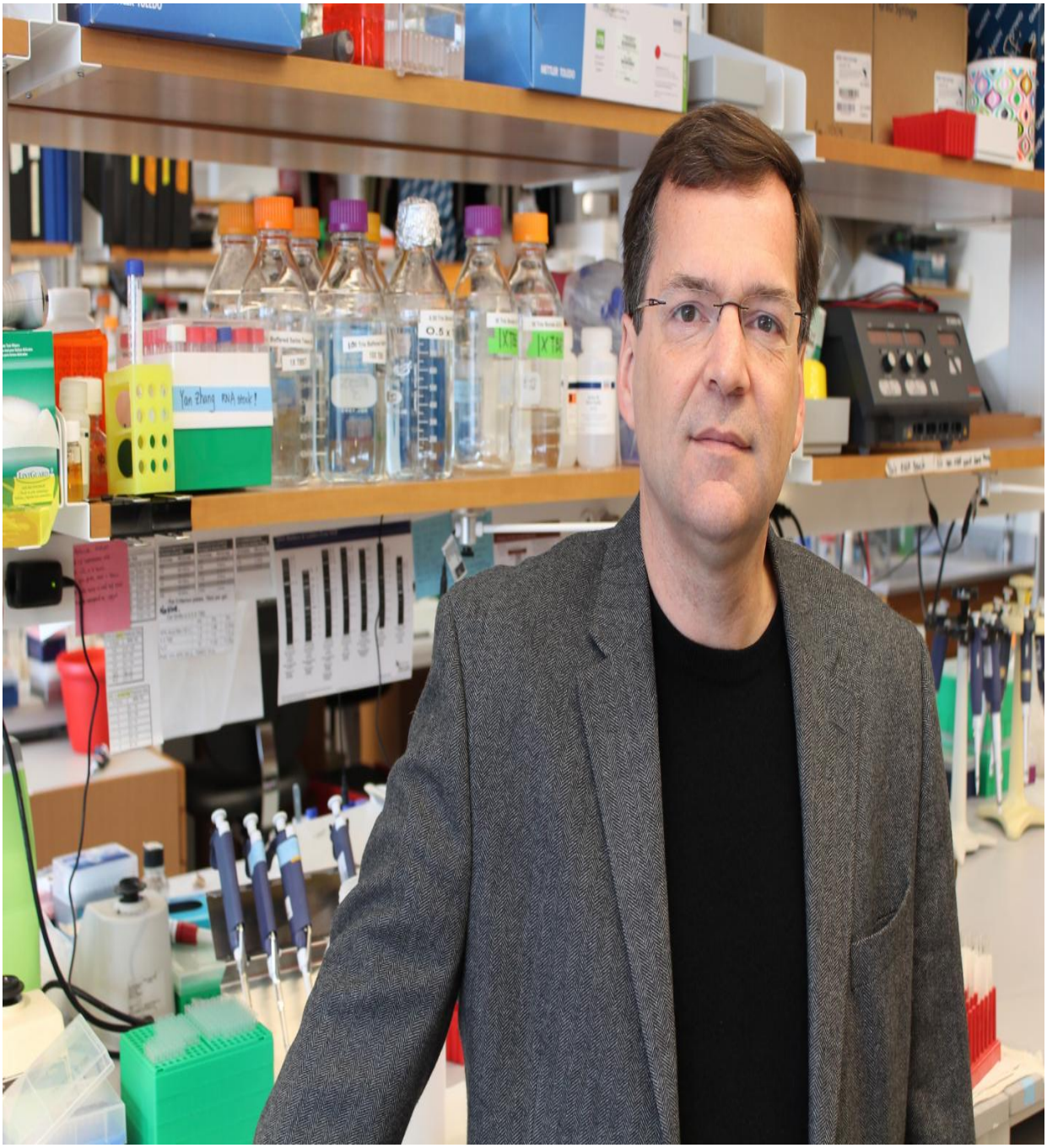
Năm khai mạc hội nghị đã tạo ra một bước tiến lớn. Luciano Marraffini và cố vấn Erik Sontheimer của Đại học Northwestern ở Chicago đã chỉ ra mục tiêu của hệ thống CRISPR là DNA. Nói cách khác, CRISPR không hoạt động thông qua sự can thiệp của RNA, đó là sự đồng thuận chung khi Banfield lần đầu tiên tiếp cận với Doudna. Thay vào đó, hệ thống CRISPR nhắm mục tiêu vào DNA của virus xâm nhập.

Như Marraffini và Sontheimer nhận ra, nếu hệ thống CRISPR nhắm vào DNA của virus, thì nó có thể được biến thành một công cụ chỉnh sửa gen. Khám phá quan trọng đó đã làm dấy lên một mức độ quan tâm mới đối với CRISPR trên khắp thế giới. Sontheimer nói: "Nó dẫn đến ý tưởng CRISPR có thể biến đổi về cơ bản. Nếu nó có thể nhắm mục tiêu và cắt DNA, nó sẽ cho phép bạn sửa chữa nguyên nhân của vấn đề di truyền."

Luciano Marraffini

Vẫn còn rất nhiều điều để tìm ra trước khi điều đó có thể xảy ra. Marraffini và Sontheimer không biết chính xác cách enzyme CRISPR cắt DNA. Nó có thể đã làm như vậy theo cách không tương thích với việc chỉnh sửa gen. Tuy nhiên, họ đã nộp đơn xin cấp bằng sáng chế vào tháng 9 năm 2008 để sử dụng CRISPR làm công cụ chỉnh sửa DNA. Nó đã bị từ chối, và đúng như vậy. Suy đoán của họ rằng

một ngày nào đó nó có thể là một công cụ chỉnh sửa gen là đúng, nhưng nó vẫn chưa được chứng minh bằng thực nghiệm."Bạn không thể chỉ cấp bằng sáng chế cho một ý tưởng," Sontheimer thừa nhận."Bạn phải thực sự phát minh ra những gì bạn đang tuyên bố." Họ cũng đã xin tài trợ từ Viện Y tế Quốc gia để theo đuổi khả năng của một công cụ chỉnh sửa gen. Điều đó cũng bị từ chối. Nhưng họ đã được ghi nhận là những người đầu tiên đề xuất cách hệ thống CRISPR-Cas có thể được sử dụng làm công cụ chỉnh sửa gen.



Erik Sontheimer

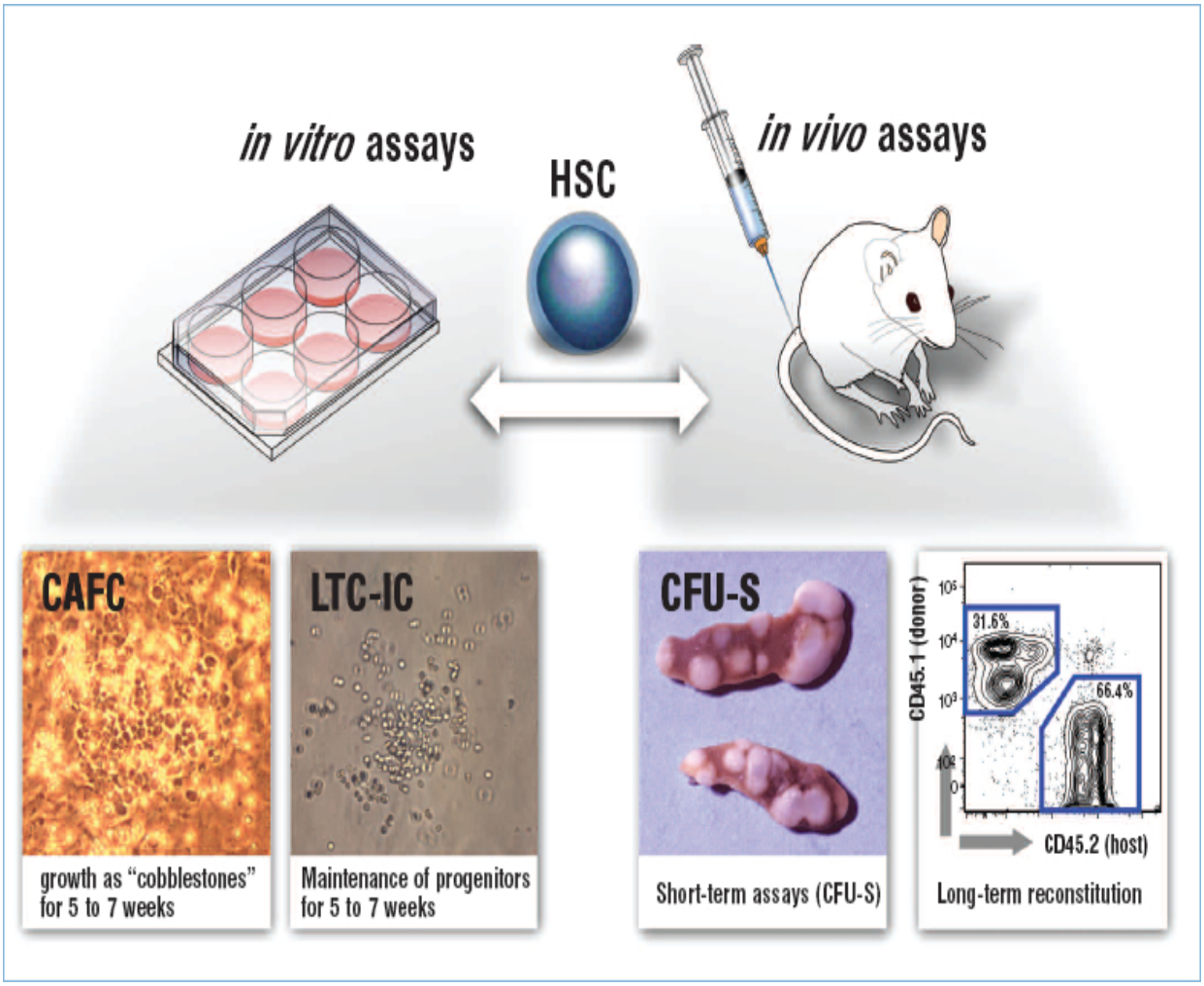
Sontheimer và Marraffini đã nghiên cứu CRISPR trong các tế bào sống, chẳng hạn như của vi khuẩn. Các nhà sinh học phân tử khác đã xuất bản bài báo về CRISPR vào năm đó cũng vậy. Nhưng cần phải có một cách tiếp cận khác để xác định các thành phần thiết yếu của hệ thống: các nhà hóa sinh làm việc với các phân tử trong ống nghiệm. Bằng cách cô lập các thành phần trong một ống nghiệm, các nhà hóa sinh có thể giải thích ở cấp độ phân tử những khám phá của các nhà vi sinh vật học in vivo và các nhà di truyền học tính toán so sánh dữ liệu trình tự in silico.

Những thí nghiệm được gọi là in vivo là những tác động của các tổ chức sinh học được thử nghiệm trên toàn bộ, sinh vật hoặc các tế bào còn sống, thường là động vật, kể cả con người, và thực vật, trái ngược với một các mẫu mô rời hoặc các sinh vật đã chết.

Trong sinh học và các khoa học thực nghiệm khác, thí nghiệm in silico được thực hiện trên máy tính hoặc thông qua mô phỏng máy tính. Cụm từ này có nghĩa trong tiếng Latinh là 'in silicon', dùng để chỉ silicon trong chip máy tính.

"Khi bạn thực hiện các thử nghiệm in vivo, bạn không bao giờ hoàn toàn chắc chắn được điều gì đang gây ra sự việc", Marraffini thừa nhận. "Chúng tôi không thể nhìn vào bên trong một phòng giam và xem mọi thứ đang hoạt động như thế nào." Để hiểu đầy đủ về từng thành phần, bạn cần lấy chúng ra khỏi tế bào và đặt chúng vào một ống nghiệm, nơi bạn kiểm soát chính xác những gì trong đó. Đây là đặc sản của Doudna và cũng là thứ Blake Wiedenheft và Martin Jinek đang theo đuổi trong phòng thí nghiệm của cô. Sau đó, cô viết: "Giải quyết những câu hỏi này đòi hỏi chúng ta phải vượt ra ngoài nghiên cứu di truyền học và thực hiện một cách tiếp cận sinh hóa hơn, một phương pháp cho phép chúng ta tách các phân tử thành phần và nghiên cứu hành vi của chúng."

Nhưng trước tiên, Doudna phải bước vào một con đường vòng trong sự nghiệp.



CHƯƠNG 13

Genentech

Bồn chồn

Vào mùa thu năm 2008, ngay sau khi loạt bài báo CRISPR được xuất bản, Jillian Banfield nói với Doudna rằng cô lo lắng những khám phá quan trọng nhất đã được thực hiện và có lẽ đã đến lúc 'ngừng tiếp tục'. Doudna từ chối. "Tôi xem

những gì đã được khám phá là khởi đầu chứ không phải kết thúc, của một cuộc hành trình thú vị," cô nhớ lại. "Tôi biết có một số loại miễn dịch thích ứng đang diễn ra và muốn biết nó hoạt động như thế nào."

Cô đã bốn mươi bốn tuổi, gia đình hạnh phúc, có một cậu con trai bảy tuổi thông minh và ngoan ngoãn. Tuy nhiên, bất chấp tất cả những thành công, cô đang gặp phải một cuộc khủng hoảng nhẹ ở tuổi trung niên. "Tôi đã điều hành một phòng thí nghiệm nghiên cứu hàn lâm trong mười lăm năm, và tôi bắt đầu tự hỏi, Còn nữa không?" Cô nhớ lại. "Tôi tự hỏi liệu công việc của mình có tác động theo nghĩa rộng hơn không."

Bất chấp sự phấn khích của việc đi đầu trong lĩnh vực CRISPR, cô đã trở nên bồn chồn với khoa học cơ bản. Cô mong muốn thực hiện nhiều nghiên cứu khoa học ứng dụng và chuyển dịch hơn, nhằm mục đích biến kiến thức khoa học cơ bản thành các liệu pháp nâng cao sức khỏe con người. Mặc dù, có những gợi ý CRISPR có thể trở thành một công cụ chỉnh sửa gen - sẽ có giá trị thực tế lớn, nhưng Doudna cảm thấy cần phải theo đuổi các dự án có tác động tức thì hơn.

Lúc đầu, cô đã tính đến việc đi học y khoa. Cô nói: "Tôi nghĩ mình có thể thích làm việc với những bệnh nhân thực tế và tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng. Cô cũng tính đến chuyện đi học kinh doanh. Columbia đã có một chương trình MBA điều hành cho phép những người tham gia đến lớp học vào cuối tuần và làm phần còn lại qua mạng. Chuyến đến và đi từ Berkeley, và cả Hawaii, nơi mẹ cô đang ốm yếu, sẽ rất mệt mỏi, nhưng cô đã nghiêm túc xem xét nó.

Sau đó, cô tình cờ gặp một đồng nghiệp học thuật cũ, người đã gia nhập nhà máy công nghệ sinh học Genentech ở San Francisco vào năm trước. Công ty là một điển hình cho sự đổi mới và lợi nhuận có thể đạt được khi khoa học cơ bản gặp gỡ các nhà đầu tư mạo hiểm.

Genentech, Inc.

Genentech được thành lập vào năm 1972, khi giáo sư y khoa Stanley Cohen ở Stanford và nhà hóa sinh Herbert Boyer của Đại học California, San Francisco, tham dự một hội nghị ở Honolulu để cập đến công nghệ DNA tái tổ hợp, đó là khám phá của nhà hóa sinh học Stanford Paul Berg về cách nối các mảnh của DNA từ các sinh vật khác nhau để tạo ra con lai. Tại hội nghị, Boyer đã nói

chuyện về việc ông đã khám phá ra một loại enzyme có thể tạo ra những giống lai một cách rất hiệu quả. Cohen sau đó nói về cách sao chép hàng nghìn bản sao giống hệt nhau của một đoạn DNA bằng cách đưa nó vào vi khuẩn E. coli.

Stanley Cohen là một nhà hóa sinh người Mỹ, đã đoạt giải Nobel Sinh lý và Y khoa năm 1986 chung với Rita Levi-Montalcini. Ông là một nhà nghiên cứu lỗi lạc và giảng viên cộng tác với trường Y khoa Đại học Vanderbilt tại Nashville, Tennessee.

Chán và vẫn còn hơi đói sau bữa tối hội nghị vào một đêm, họ đi bộ đến một cửa hàng bán đồ ăn nhanh kiểu New York, với bảng hiệu neon ghi 'Shalom' thay vì 'Aloha' thông thường, trong một trung tâm mua sắm dài gần Bãi biển Waikiki. Qua những chiếc bánh mì kẹp pastrami, họ đã suy nghĩ về cách kết hợp những

khám phá của mình để tạo ra một phương pháp kỹ thuật và sản xuất gen mới. Họ đồng ý làm việc cùng nhau về ý tưởng, và trong vòng 4 tháng, họ đã ghép các đoạn DNA từ các sinh vật khác nhau lại và nhân bản hàng triệu lần, khai sinh ra lĩnh vực công nghệ sinh học và khởi động cuộc cách mạng kỹ thuật di truyền.

Một trong những luật sư sở hữu trí tuệ tỉnh táo của Stanford đã tiếp cận và trước sự ngạc nhiên của họ, đề nghị giúp họ nộp đơn đăng ký bằng sáng chế. Năm 1974, họ đã làm, và cuối cùng nó đã được chấp thuận. Họ không hoàn toàn biết rằng người ta có thể cấp bằng sáng chế cho các quy trình DNA tái tổ hợp, vốn được tìm thấy trong tự nhiên. Điều này cũng không xảy ra với các nhà khoa học khác, và nhiều người đã rất tức giận — đặc biệt là Paul Berg, người đã tạo ra những đột phá ban đầu về DNA tái tổ hợp. Ông gọi những tuyên bố này là "đáng ngờ, tự phụ và kiêu ngạo."

WINTHROP SEARS MEDAL
2005

Herbert Boyer

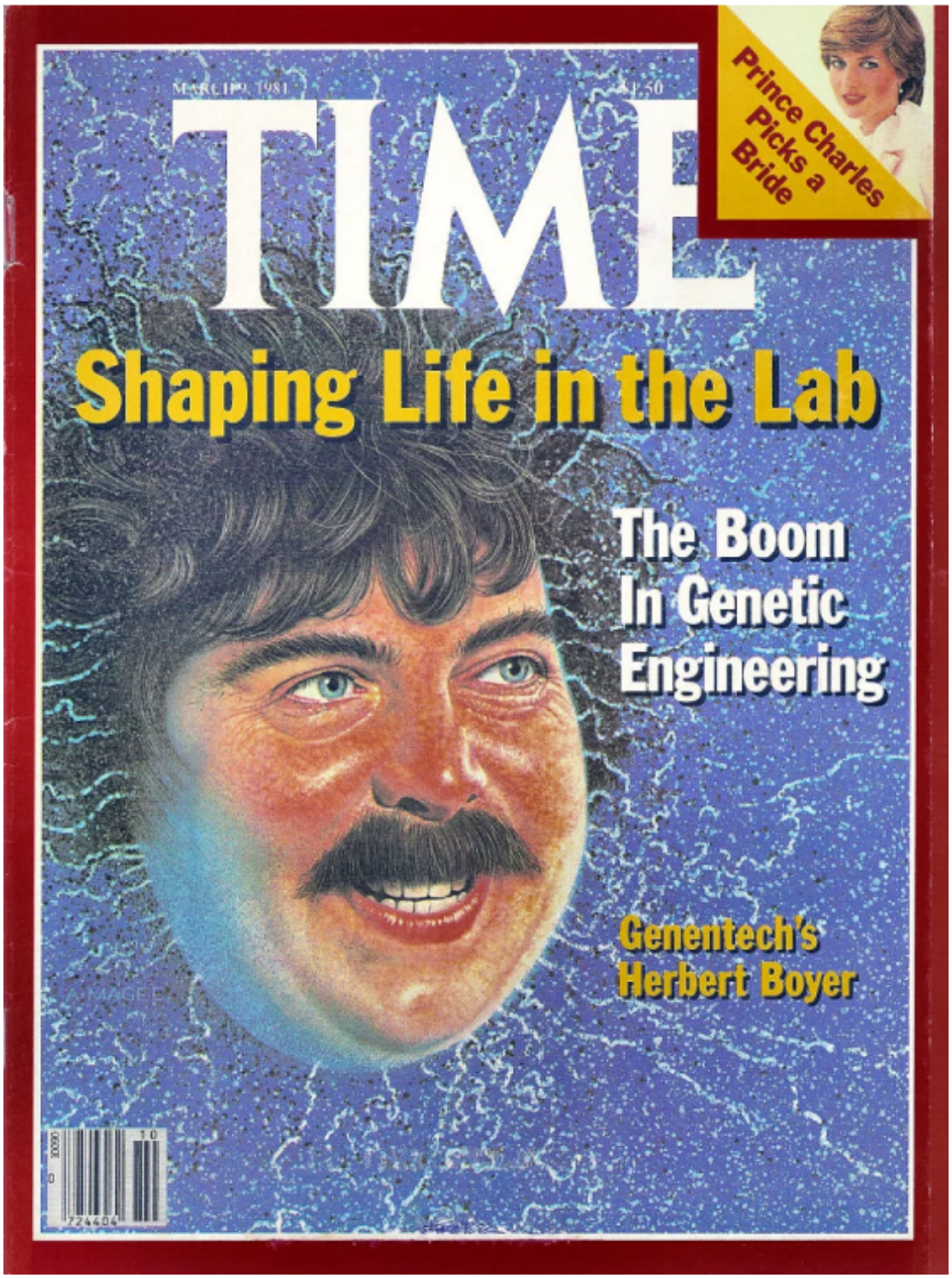
Vào cuối năm 1975, một năm sau khi đơn xin cấp bằng sáng chế của Cohen-Boyer được nộp, một nhà đầu tư mạo hiểm trẻ tuổi đang gặp khó khăn tên là Robert Swanson bắt đầu thực hiện các cuộc gọi điện thoại cho các nhà khoa học có thể quan tâm đến việc thành lập một công ty kỹ thuật di truyền. Swanson đã có một kỷ lục thất bại liên tục với tư cách là nhà đầu tư mạo hiểm. Vào thời điểm đó, anh ta đang sống trong một căn hộ chung cư, lái một chiếc Datsun cũ kỹ, và sống sót bằng những chiếc bánh mì. Nhưng anh ta đã đọc được DNA tái tổ hợp và tự thuyết phục, cuối cùng đã tìm thấy một con ngựa chiến thắng. Khi anh tra cứu danh sách các nhà khoa học theo thứ tự bảng chữ cái, người đầu tiên đồng ý gặp là Boyer. (Berg từ chối) Swanson đến văn phòng cho cuộc họp kéo dài mười phút, nhưng anh ta và Boyer cuối cùng đã dành ba giờ tại một quán bar trong khu phố, nơi họ lên kế hoạch cho một loại hình công ty mới sẽ sản xuất thuốc từ gen di truyền. Mỗi bên đồng ý bỏ vào 500 đô la để trang trải các khoản phí pháp lý ban đầu.

Robert Swanson và Herbert Boyer

Swanson gợi ý họ nên gọi công ty là HerBob, một sự kết hợp lại những cái tên đầu tiên của họ nghe giống như một dịch vụ hẹn hò trực tuyến hoặc tiệm làm đẹp giá rẻ. Boyer đã khôn ngoan từ chối điều đó và thay vào đó đề nghị họ gọi nó là Genentech, một sự kết hợp của 'công nghệ kỹ thuật di truyền'. Nó bắt đầu tạo ra các loại thuốc biến đổi gen và vào tháng 8 năm 1978, nó đã phát triển vượt

bậc khi giành chiến thắng trong cuộc đua giữa các công ty để tạo ra một phiên bản tổng hợp của insulin để điều trị bệnh tiểu đường.

Cho đến lúc đó, một pound [0.45kg] insulin cần tám nghìn pound [3628kg] tuyến tụy bị xé nát từ hơn 23.000 con lợn hoặc con bò. Thành công của Genentech với insulin không chỉ thay đổi cuộc sống của bệnh nhân tiểu đường (và rất nhiều lợn bò); nó đã nâng toàn bộ ngành công nghệ sinh học vào quỹ đạo. Một bức tranh chân dung của Boyer đang mỉm cười xuất hiện trên trang bìa của Time với tiêu đề 'Sự bùng nổ trong kỹ thuật di truyền'. Cùng tuần đó, Thái tử Charles của Anh đã chọn Diana làm công nương của mình, một sự kiện chỉ được đề cập là thứ yếu trên trang bìa của tạp chí.



Thành công của Genentech đã dẫn đến dấu ấn đáng nhớ của San Francisco Examiner vào tháng 10 năm 1980, khi trở thành công ty công nghệ sinh học đầu tiên thực hiện IPO và được giao dịch công khai. Cổ phiếu của nó, giao dịch dưới biểu tượng GENE, mở cửa ở mức 35 đô la một cổ phiếu và trong vòng một giờ đã

được bán ở mức 88 đô la. 'Genentech tạo cú sốc trên Wall Street,' dòng tiêu đề trên trang nhất. Ngay bên dưới nó là một bức tranh cho một câu chuyện hoàn toàn riêng biệt: Paul Berg tươi cười trên điện thoại khi biết tin tức ông đã giành được giải Nobel, vào cùng ngày hôm đó, vì đã khám phá ra DNA tái tổ hợp.

Đường vòng

Vào thời điểm Genentech bắt đầu tuyển dụng Doudna vào cuối năm 2008, công ty có giá trị gần 100 tỷ USD. Đồng nghiệp cũ của cô, người hiện đang nghiên cứu các loại thuốc điều trị ung thư bằng công nghệ biến đổi gen tại Genentech, nói với cô, anh rất thích vai trò mới của mình. Nghiên cứu của anh ấy tập trung hơn nhiều so với khi còn là một viện sĩ, và anh đang làm việc trực tiếp về các vấn đề sẽ dẫn đến phương pháp trị liệu mới. "Vì vậy, điều đó khiến tôi phải suy nghĩ," Doudna nói. "Thay vì quay lại trường học, có lẽ tôi nên đến một nơi mà tôi có thể áp dụng kiến thức của mình."

Bước đầu tiên của cô là trình bày một vài cuộc hội thảo tại Genentech để mô tả công việc của mình. Đó là một cách để cô và nhóm Genentech đánh hơi nhau. Trong số những người yêu thích cô có Sue Desmond-Hellmann, giám đốc phát triển sản phẩm. Họ có những tính cách giống nhau, đều là những người háo hức lắng nghe với đầu óc nhanh nhạy và nụ cười sẵn sàng."Khi tôi được tuyển dụng ở đó, tôi và cô ấy gặp ở văn phòng của cô và Sue với tôi, cô sẽ là người cố vấn nếu tôi đến Genentech," Doudna nhớ lại.

Sue Desmond-Hellmann

Khi Doudna quyết định nhận công việc, cô được cho biết có thể mang theo một số thành viên trong nhóm Berkeley của mình. Rachel Haurwitz, một trong những người đang làm luận án tiến sĩ của Doudna, cũng giống như hầu hết những người khác, nhớ lại: "Tất cả chúng tôi đều đang chuẩn bị cho việc chuyển nhà."

Nhưng ngay khi Doudna bắt đầu làm việc tại Genentech, vào tháng 1 năm 2009, cô nhận ra mình đã mắc sai lầm. Cô nói: "Tôi cảm thấy mình đã đến sai chỗ." Cô không ngủ nhiều. Cô đang buồn ở nhà. Cô gặp khó khăn khi thực hiện các chức năng cơ bản nhất. Cuộc khủng hoảng ở tuổi trung niên của cô đang chuyển thành suy sụp tinh thần nhẹ. Cô luôn là một người rất cân đo đong đếm, luôn kiểm soát sự bất an và đôi khi lo lắng.

Tình trạng hỗn loạn của cô lên đến đỉnh điểm chỉ sau vài tuần. Vào một đêm mưa cuối tháng Giêng, cô thấy mình đang nằm thao thức trên giường. Cô đứng dậy và đi ra ngoài trong bộ đồ ngủ."Tôi ngồi ngoài trời mưa ở sân sau, ướt sũng và tôi nghĩ, mình xong rồi." Chồng thấy cô ngồi bất động dưới mưa liền dỗ dành cô vào trong. Cô tự hỏi liệu mình có bị trầm cảm về mặt lâm sàng hay không. Cô biết mình muốn quay lại phòng nghiên cứu ở Berkeley, nhưng cô sợ cánh cửa đã đóng lại.

Người hàng xóm của cô, Michael Marletta, chủ nhiệm khoa hóa học tại Berkeley, đã đến giải cứu. Cô gọi cho anh ấy vào sáng hôm sau và yêu cầu anh đến nhà, anh ấy đã làm như vậy. Marletta ngay lập tức bị ấn tượng bởi vẻ ngoài vô cùng không vui của cô, và đã nói "Tôi cá là bạn muốn trở lại Berkeley."

"Tôi nghĩ có thể cánh cửa đó đã đóng sập," cô trả lời.

"Không," anh trấn an cô. "Tôi có thể giúp bạn trở lại."

Ngay lập tức, tâm trạng của cô nâng lên. Đêm đó cô có thể ngủ lại. Cô nói: "Tôi biết sẽ quay trở lại nơi tôi đã định ở đó. Cô quay trở lại phòng thí nghiệm Berkeley của mình vào đầu tháng 3, chỉ sau hai tháng.

Từ bước đi sai lầm này, cô nhận thức rõ hơn về niềm đam mê và kỹ năng của mình — và cả những điểm yếu. Cô thích trở thành một nhà khoa học nghiên cứu trong phòng thí nghiệm. Cô giỏi động não với những người mà cô tin tưởng. Cô không giỏi trong việc điều hướng trong môi trường công ty, nơi cạnh tranh để giành quyền lực và thăng tiến hơn là khám phá."Tôi không có bộ kỹ năng hoặc niềm đam mê phù hợp để làm việc tại một công ty lớn." Nhưng mặc dù thời gian ngắn ngủi của cô tại Genentech không thành công, nhưng mong muốn gắn kết

nghiên cứu của mình với việc tạo ra các công cụ mới thiết thực và các công ty có thể thương mại hóa chúng sẽ thúc đẩy chương tiếp theo của cuộc đời cô.

CHƯƠNG 14

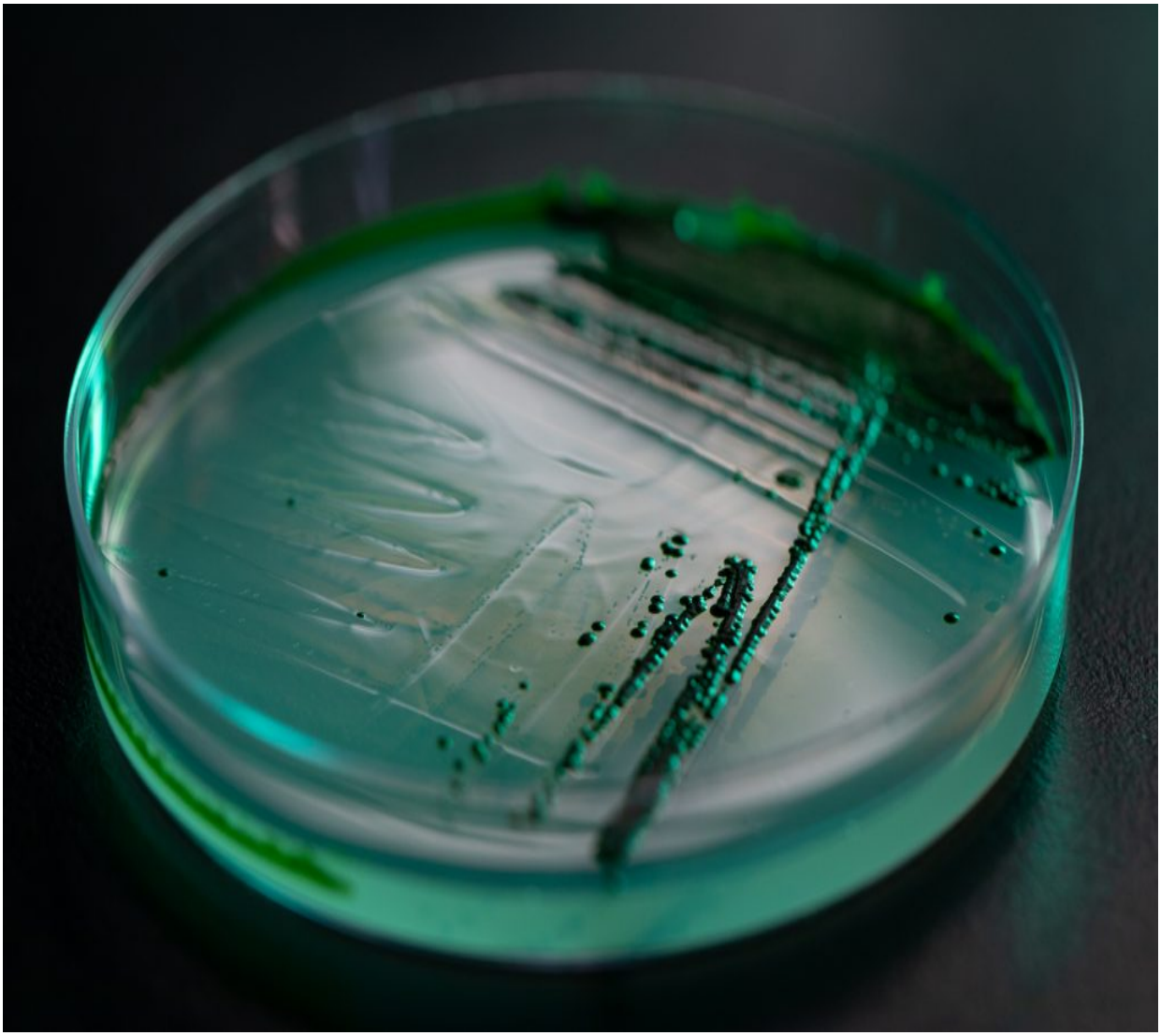
Phòng thí nghiệm

Tuyển dụng

Có hai thành phần để khám phá khoa học: thực hiện nghiên cứu tuyệt vời và xây dựng một phòng thí nghiệm thực hiện nghiên cứu tuyệt vời. Tôi đã từng hỏi Steve Jobs sản phẩm tốt nhất của anh ấy là gì, và thay vì nói Macintosh hoặc iPhone, anh nói việc tạo ra những sản phẩm tuyệt vời là quan trọng, nhưng điều quan trọng hơn là tạo ra một nhóm có thể liên tục tạo ra những sản phẩm như vậy.

Doudna rất thích trở thành một nhà khoa học trên băng ghế dự bị, một nhà nghiên cứu đến phòng thí nghiệm sớm, đeo găng tay cao su và áo khoác trắng, và bắt đầu làm việc với pipet và đĩa Petri. Trong vài năm đầu tiên sau khi thành lập phòng thí nghiệm của mình tại Berkeley, cô đã có thể làm việc ở băng ghế dự bị một nửa thời gian của mình. "Tôi không muốn từ bỏ điều đó," cô nói. "Tôi nghĩ mình là một người thử nghiệm khá giỏi. Đó là cách trí óc tôi hoạt động. Tôi có thể nhìn thấy các thí nghiệm trong tâm trí, đặc biệt là khi tôi đang tự mình làm việc." Nhưng đến năm 2009, sau khi trở về từ Genentech, Doudna nhận ra cô phải dành nhiều thời gian hơn để nuôi cấy phòng thí nghiệm của mình hơn là nuôi cấy vi khuẩn.

Đĩa Petri là một loại đĩa bằng thủy tinh hoặc chất dẻo dạng hình trụ có nắp đậy mà các nhà sinh vật học sử dụng để nuôi cấy tế bào hay những cây rêu nhỏ. Nó được đặt theo tên của nhà vi khuẩn học người Đức Julius Richard Petri do ông là người đã phát minh ra đĩa khi còn làm trợ lý cho Robert Koch.



Quá trình chuyển đổi từ cầu thủ sang huấn luyện viên diễn ra trong nhiều lĩnh vực. Nhà văn trở thành biên tập viên, kỹ sư trở thành nhà quản lý. Khi các nhà khoa học dự bị trở thành người đứng đầu phòng thí nghiệm, nhiệm vụ quản lý mới của họ bao gồm việc thuê các nhà nghiên cứu trẻ phù hợp, cố vấn cho họ, xem xét kết quả của họ, đề xuất các thử nghiệm mới và cung cấp những hiểu biết sâu sắc có được từ đó.

Doudna đã hoàn thành xuất sắc những nhiệm vụ này. Khi xem xét các ứng viên là nghiên cứu sinh tiến sĩ hoặc nghiên cứu sinh sau tiến sĩ trong phòng thí nghiệm của mình, cô đảm bảo các thành viên khác trong nhóm tin họ sẽ phù hợp. Khi công việc của cô về CRISPR tăng lên, cô đã tìm thấy hai nghiên cứu sinh Tiến sĩ có sự kết hợp phù hợp giữa sự háo hức và thông minh để trở thành thành viên cốt lõi trong nhóm cùng với Blake Wiedenheft và Martin Jinek.

Rachel Haurwitz

Khi còn là một cô gái trẻ lớn lên ở Austin, Texas, Rachel Haurwitz, theo cách nói của cô ấy, là "một con mọt sách khoa học". Giống như Doudna, cô bắt đầu quan tâm đến RNA. Cô lấy phân tử làm trọng tâm trong nghiên cứu của mình khi còn là sinh viên đại học tại Harvard, và sau đó cô đến Berkeley để theo đuổi bằng tiến sĩ. Không có gì ngạc nhiên khi cô háo hức được làm việc trong phòng thí nghiệm của Doudna. Cô tham gia vào năm 2008 và nhanh chóng bị cuốn vào quỹ đạo CRISPR của Blake Wiedenheft, bị thu hút bởi tính cách tử tính và sự nhiệt tình vui vẻ của anh đối với những vi khuẩn kỳ quặc. "Khi tôi bắt đầu làm việc với Blake, tôi hầu như chưa nghe đến CRISPR, vì vậy tôi đã đọc tất cả các bài báo đã được xuất bản trong lĩnh vực này," cô nhớ lại. "Tôi chỉ mất khoảng hai giờ. Cả tôi và Blake đều không cảm nhận được phần chóp nhỏ của tảng băng trôi mà chúng tôi đang đứng."

Haurwitz đang ở nhà để ôn cho kỳ thi tiến sĩ vào đầu năm 2009 thì cô nghe tin Doudna quyết định cắt ngắn việc chuyển đến Genentech và quay trở lại Berkeley. Đó là điều may mắn. Họ chia sẻ tình yêu cả về hóa sinh và ngoài trời; Wiedenheft thậm chí còn giúp cô phát triển một chế độ luyện tập và ăn uống mới giúp cô trở lại chạy marathon.

Doudna nhận ra ở Haurwitz một điều gì đó của bản thân: CRISPR là một lĩnh vực rủi ro vì nó quá mới, và đó là điều khiến Haurwitz muốn nhảy vào. "Cô ấy thích sự thật đây là một lĩnh vực mới lạ, mặc dù một số sinh viên sẽ sợ," Doudna nói. "Vì vậy, tôi đã nói với cô ấy, "Hãy làm thôi."

Sau khi Wiedenheft tìm ra cấu trúc của Cas1, anh quyết định làm điều tương tự đối với năm protein liên kết CRISPR khác có trong vi khuẩn mà anh đang nghiên cứu. Bốn trong số đó xử lý dễ dàng. Nhưng Cas6 rất khó để bẻ khóa, vì vậy anh đã gia nhập với Haurwitz. "Anh ấy đã cho tôi một đứa trẻ có vấn đề," cô nói.

Rachel Haurwitz

Nguồn gốc của khó khăn hóa ra là do trình tự sắp xếp bộ gen của vi khuẩn đã được chú thích không chính xác trong sách giáo khoa và cơ sở dữ liệu. "Blake nhận ra lý do khiến chúng tôi gặp quá nhiều khó khăn là họ đã bắt đầu sai," Haurwitz giải thích. Sau khi tìm ra vấn đề, họ có thể tạo Cas6 trong phòng thí nghiệm.

Bước tiếp theo là tìm hiểu xem nó đã làm gì và làm như thế nào. Haurwitz giải thích: "Tôi đã sử dụng hai thứ mà Phòng thí nghiệm Doudna làm: "Hóa sinh để tìm ra chức năng của nó và sinh học cấu trúc để tìm ra nó trông như thế nào." Các thí nghiệm hóa sinh cho thấy vai trò của Cas6 là bám vào các RNA dài được tạo ra

bởi mảng CRISPR và cắt chúng thành các đoạn CRISPR RNA ngắn hơn, nhằm mục tiêu chính xác vào DNA của virus tấn công.

Bước sau đó là giải mã cấu trúc của Cas6, điều này sẽ giải thích cách nó hoạt động. "Vào thời điểm đó, cả Blake và tôi đều không có đầy đủ các kỹ năng để tự làm sinh học cấu trúc," Haurwitz nói. "Vì vậy, tôi vỗ vai Martin Jinek, ngồi ở băng ghế kế bên, và hỏi liệu anh ấy có tham gia dự án không và giúp chúng tôi cách thực hiện."

Họ phát hiện ra điều gì đó bất thường. Cas6 liên kết với RNA theo cách mà sách giáo khoa nói là không nên: nó có thể tìm đúng trình tự trong RNA có vị trí cấu trúc để liên kết. Cô nói: "Không có protein Cas nào khác mà chúng tôi từng thấy có thể làm được điều đó. Kết quả là Cas6 sẽ nhận ra và cắt một vị trí rất chính xác và không làm xáo trộn RNA khác."

Trong bài báo của mình, họ gọi nó là "một cơ chế nhận dạng bất ngờ". Có một "kẹp tóc RNA" nơi Cas6 có thể tương tác với đúng trình tự. Một lần nữa, các đường xoắn và nếp gấp của hình dạng phân tử là chìa khóa để khám phá cách nó hoạt động.

Sam Sternberg

Đầu năm 2008, Sam Sternberg được nhận vào nhiều chương trình Tiến sĩ hàng đầu, bao gồm cả Harvard và MIT. Anh quyết định đến Berkeley vì anh đã gặp Doudna và muốn làm việc với cô về cấu trúc RNA. Nhưng cuối cùng anh đã hoãn ghi danh để có thể hoàn thành một bài báo khoa học về công việc mà anh đã làm khi còn là một sinh viên đại học tại Columbia.

Trong thời gian trì hoãn đó, anh đã rất ngạc nhiên khi biết về việc Doudna đột ngột chuyển sang Genentech và thậm chí còn có sự phục hồi đột ngột hơn. Lo lắng về việc liệu mình có lựa chọn đúng hay không, anh gửi cho cô một email hỏi cô đã cam kết với Berkeley như thế nào. "Tôi không tin tưởng để hỏi trực tiếp cô ấy vì tôi quá lo lắng," anh thừa nhận. Doudna đã gửi lại một câu trả lời trấn an rằng bây giờ cô chắc chắn Berkeley là nơi phù hợp nhất. "Điều đó đủ thuyết phục để tôi quyết định thực hiện kế hoạch học tập ở đó."

Sam Sternberg

Haurwitz đã mời Sternberg đến dự Lễ Vượt Qua Seder tại căn hộ mà cô đã chia sẻ với bạn trai của mình. Chủ đề chính của cuộc trò chuyện là CRISPR. "Tôi liên tục yêu cầu cô ấy nói cho tôi biết thêm về những thí nghiệm mà cô đang làm," anh nói. Cô ấy đưa cho anh xem một tờ báo mà cô đang viết về Cas enzyme, và anh ấy đã bị cuốn hút. "Sau đó, tôi đã nói rõ với Jennifer rằng tôi không muốn tiếp tục làm việc về can thiệp RNA," anh nói. "Tôi đã nói với cô ấy, tôi muốn làm việc với CRISPR mới này."

Sau khi Sternberg nghe một bài nói chuyện của giáo sư Eric Greene ở Columbia về phương pháp hiển vi huỳnh quang đơn phân tử, anh đã hỏi Doudna, rất chần chừ, liệu anh có thể thử áp dụng phương pháp đó cho một trong những protein CRISPR-Cas hay không. "Ôi trời, vâng," cô trả lời. "Hoàn toàn đồng ý." Đó là kiểu tiếp cận mạo hiểm mà cô thích. Thành công khoa học của cô luôn đến từ việc kết nối các chấm nhỏ để tạo ra những bức tranh lớn, và cô lo lắng Sternberg chỉ giải quyết các chủ đề CRISPR nhỏ. Sau khi khen anh sáng sủa và tài năng, cô thẳng thừng: "Hiện giờ anh đang đấm dưới sức nặng của mình. Bạn không thực hiện các loại dự án mà một sinh viên như bạn có khả năng thực hiện. Tại sao chúng ta lại làm khoa học? Chúng tôi làm điều đó để giải quyết những câu hỏi lớn và chấp nhận rủi ro. Nếu bạn không thử mọi thứ, bạn sẽ không bao giờ có được đột phá."

Sternberg đã bị thuyết phục. Anh hỏi liệu có thể đến Columbia trong một tuần để tìm hiểu thêm về kỹ thuật này không. "Cô ấy không chỉ gửi tôi ra đó trong một tuần để thử nó, cô ấy còn trả tiền để tôi dành cả sáu tháng ở đó." Trong sáu tháng trở lại trường cũ của mình, Sternberg đã tìm ra cách sử dụng phương pháp huỳnh quang đơn phân tử để kiểm tra hoạt động của các enzym liên quan đến CRISPR. Jinek, Wiedenheft và Doudna — lần đầu tiên cho thấy chính xác cách thức các protein dẫn đường bằng RNA của hệ thống CRISPR tìm thấy các trình tự mục tiêu phù hợp của một loại virus xâm nhập.

Sternberg đặc biệt thân thiện với Wiedenheft, người đã trở thành hình mẫu. Họ có cơ hội trải qua một tuần làm việc căng thẳng cùng nhau vào cuối năm 2011, khi Wiedenheft đang viết một bài báo đánh giá trên CRISPR cho Nature. Họ đã dành nhiều ngày ngồi cạnh nhau trên máy tính để tranh luận về từ ngữ và chọn hình ảnh minh họa để xuất bản. Họ gắn bó với nhau hơn khi cùng phòng tại một hội nghị ở Vancouver. "Đó là khi sự nghiệp khoa học của tôi bắt đầu cất cánh," Sternberg nói, "bởi vì tôi bắt đầu suy nghĩ về cách tôi có thể làm điều gì đó lớn hơn mang lại cho Blake."

Sternberg và Wiedenheft và Haurwitz ngồi trong một khoang của phòng thí nghiệm cách nhau vài chục cm. Nó đã trở thành 'thiên đường' cho những 'mọt sách sinh học'. Khi một thử nghiệm lớn đang được tiến hành, họ sẽ đặt cược vào kết quả. "Chúng ta đang đánh cược cái gì?" Blake sẽ hỏi, và sau đó chính anh ta trả lời, "Chúng ta đang đánh cược một ly sữa lắc." Vấn đề là khu vực Berkeley đã trở nên quá sành điệu, hoặc chưa đủ sành điệu để có những cửa hàng sữa lắc thuận tiện. Tuy nhiên, họ sẽ sử dụng phép đếm sữa lắc để giữ điểm.

Tình bạn thân thiết trong phòng thí nghiệm không phải là một sự tình cờ: trong việc tuyển dụng, Doudna nhấn mạnh nhiều vào việc đảm bảo ai đó phù hợp như khi cô đánh giá thành tích nghiên cứu của họ. Khi chúng tôi đi ngang qua phòng thí nghiệm của cô ấy một ngày, tôi đã thách thức Doudna về cách làm này. Nó có thể loại bỏ một số sai lầm tuyệt vời, những người sẽ thách thức người khác hoặc phá vỡ suy nghĩ của nhóm, nhưng theo cách có lợi? "Tôi đã nghĩ về điều đó một chút," cô nói. "Tôi biết một số người thích xung đột sáng tạo. Nhưng tôi thích có trong phòng thí nghiệm những người làm việc ăn ý với nhau."

Khả năng lãnh đạo

Khi Ross Wilson, một tiến sĩ mới ra lò từ Ohio, nộp đơn xin trở thành nghiên cứu sinh sau tiến sĩ tại phòng thí nghiệm của Doudna, Jinek đã kéo anh ta sang một bên để cảnh báo. "Bạn phải tự túc. Nếu bạn không có động lực tự thân, Jennifer sẽ không giúp bạn nhiều hoặc làm thay bạn. Đôi khi cô ấy sẽ có vẻ thảnh thơi. Nhưng nếu bạn là người tự bắt đầu, cô ấy sẽ cho bạn cơ hội chấp nhận rủi ro, đưa ra hướng dẫn thực sự thông minh và ở đó khi bạn cần cô ấy."

Phòng thí nghiệm của Doudna là nơi duy nhất Wilson phỏng vấn vào năm 2010. Anh ấy quan tâm đến cách RNA tương tác với các enzym và anh coi cô là chuyên gia hàng đầu thế giới. Khi cô chấp nhận, anh đã khóc vì vui sướng. "Tôi thực sự đã làm được," anh ấy nói. "Đây là lần duy nhất trong đời tôi làm được điều đó."

Ross Wilson

Anh ấy nói, lưu ý cảnh báo của Jinek là "chính xác 100%", nhưng điều đó đã khiến phòng thí nghiệm của cô trở thành một nơi thú vị để làm việc cho một người tự chủ. Wilson, người hiện đang điều hành phòng thí nghiệm Berkeley của riêng mình phù hợp với Doudna, nói: "Cô ấy chắc chắn không lướt qua bạn," nhưng khi cô ấy xem xét các thí nghiệm và kết quả với bạn, đôi khi cô sẽ hạ giọng một chút, nhìn thẳng vào mắt bạn, nghiêng người và nói, "Điều gì sẽ xảy ra nếu bạn đã thử?" Sau đó, cô ấy sẽ mô tả một cách tiếp cận mới, một thử nghiệm mới hoặc thậm chí là một ý tưởng mới, thường liên quan đến một số cách triển khai RNA mới.

Một ngày nọ, chẳng hạn, Wilson đến văn phòng của cô để trình bày một số kết quả về cách hai phân tử đã kết tinh tương tác với nhau. "Nếu bạn có thể làm gián đoạn sự tương tác dựa trên việc biết nó hoạt động như thế nào," cô nói, "có lẽ chúng ta có thể tạo ra sự gián đoạn tương tự bên trong tế bào và xem nó thay đổi hành vi của tế bào như thế nào." Nó đã thúc đẩy Wilson vượt ra ngoài ống

nghiệm và đi sâu vào hoạt động bên trong của một tế bào sống. Tôi sẽ không bao giờ nghĩ đến việc làm điều đó," anh nói, "nhưng nó đã hiệu quả."

Hầu hết các buổi sáng khi cô ở trong phòng thí nghiệm của mình, Doudna lên lịch cho các nhà nghiên cứu thường xuyên đến trình bày các kết quả gần đây nhất của họ. Câu hỏi của cô có xu hướng Socrate: Bạn đã nghĩ đến việc thêm RNA chưa? Chúng ta có thể hình dung điều đó trong các tế bào sống không? Jinek nói: "Cô ấy có sở trường đặt những câu hỏi quan trọng phù hợp khi bạn đang phát triển dự án của mình. Chúng được thiết kế để các nhà nghiên cứu của cô có thể tra cứu từ các chi tiết và nhìn thấy bức tranh lớn. Tại sao bạn làm điều này? cô ấy sẽ hỏi. Vấn đề ở đây là gì?"

Sokrates là một triết gia người Hy Lạp cổ đại, ông được coi là một trong những người đã sáng tạo ra nền triết học phương Tây, và là nhà triết gia đạo đức đầu tiên của nền tư tưởng đạo đức phương Tây.

Mặc dù cô có cách tiếp cận không 'bình thường' trong giai đoạn đầu dự án của một nhà nghiên cứu, nhưng khi nó gần đi đến kết quả, cô đã tham gia rất nhiều. Lucas Harrington, một trong những sinh viên cũ của cô cho biết: "Một khi điều gì đó thú vị xuất hiện hoặc một khám phá thực sự đang được thực hiện, cô ấy sẽ cảm nhận được khi đó là một vấn đề lớn và cô sẽ tham gia rất nhiều. Nó phát ra theo xung. Đó là lúc các loại nước trái cây cạnh tranh của Doudna bắt đầu xuất hiện. Cô ấy không muốn một phòng thí nghiệm khác đánh bại mình. Cô ấy có thể đột nhập vào phòng thí nghiệm một cách bất ngờ," Harrington nói, "và không cần cao giọng để nói rõ những việc cần phải làm và được thực hiện nhanh chóng."

Khi phòng thí nghiệm của cô tạo ra một khám phá mới, Doudna đã kiên trì trong việc công bố. "Tôi đã phát hiện ra các biên tập viên của tạp chí ưu tiên những người hung hăng hoặc tự đề cao," cô nói. "Đó không hẳn là bản chất của tôi, nhưng tôi đã trở nên hung hăng hơn khi cảm thấy các biên tập viên tạp chí không đánh giá cao việc chúng tôi đã làm thực sự quan trọng."

Phụ nữ trong lĩnh vực khoa học có xu hướng ngại quảng bá bản thân và điều đó gây ra chi phí nghiêm trọng. Một nghiên cứu vào năm 2019 với hơn sáu triệu bài báo với phụ nữ là tác giả chính cho thấy họ ít có khả năng sử dụng các thuật ngữ tự quảng cáo, chẳng hạn như 'mới lạ', 'độc đáo' và 'chưa từng có' để mô tả phát hiện của họ. Xu hướng này đặc biệt đúng đối với các bài báo trên các tạp chí uy tín nhất, theo định nghĩa, hầu hết các nghiên cứu đều có tính đột phá. Trong các tạp chí có tác động cao nhất công bố nghiên cứu tiên tiến quan trọng nhất, phụ nữ ít sử dụng những từ ngữ tích cực và tự quảng cáo hơn 21% khi mô tả công việc

của họ. Do đó, một phần là các bài báo của họ được trích dẫn ít thường xuyên hơn khoảng 10%.

Doudna không rơi vào cái bẫy đó. Chẳng hạn, vào thời điểm năm 2011, cô và Wiedenheft, cùng với đồng nghiệp ở Berkeley, Eva Nogales, đã hoàn thành một bài báo về mảng Cas enzyme có tên là CASCADE. Nó có thể trú ngụ tại một vị trí chính xác của DNA trong virus xâm nhập và sau đó tuyển dụng một loại enzyme để cưa nó thành hàng trăm mảnh. Họ đã gửi nó đến một trong những tạp chí có uy tín nhất, Nature, đã chấp nhận nó. Nhưng các biên tập viên cho biết đây không phải là một bước đột phá đủ quan trọng để trở thành một 'bài báo' nổi bật trên tạp chí, vì vậy họ muốn xuất bản nó như một 'báo cáo', điều này có ý nghĩa thấp hơn một chút. Hầu hết nhóm nghiên cứu đã rất vui mừng khi bài báo nhanh chóng được chấp nhận bởi một ấn phẩm quan trọng như vậy. Nhưng Doudna đã rất buồn. Cô lập luận mạnh mẽ, đó là một tiến bộ lớn và xứng đáng được đối xử tốt hơn – viết một lá thư và trưng cầu những lá thư ủng hộ – nhưng các biên tập viên vẫn kiên quyết. Wiedenheft nói: "Hầu hết mọi người sẽ nhảy cẫng lên nếu họ nhận được lời đồng ý từ Nature." Jennifer đã nhảy cẫng lên vì cô ấy phát điên, nó sẽ là một báo cáo chứ không phải một bài báo."

Nature, xuất bản lần đầu tiên ngày 4 tháng 11 năm 1869, là một trong những tập san khoa học đa ngành có trích dẫn nhiều nhất bởi Tổ chức Báo cáo dẫn chứng trên các tạp chí Journal Citation Reports tại đánh giá Science Edition năm 2010. Ngày nay đa số các tập san khoa học chỉ đăng những bài báo trong một chuyên ngành hẹp, và tập san Nature cùng một số ít tập san khoa học khác (những tuần san khoa học như Science và Proceedings of the National Academy of Sciences) vẫn đăng các công trình nghiên cứu gốc trong nhiều lĩnh vực khác nhau. Nhiều kết quả nghiên cứu khoa học trong các lĩnh vực khác nhau mang lại bước tiến mới hay những nghiên cứu gốc quan trọng được công bố trong mục bài viết khoa học hoặc bài viết tổng quan trong Nature. Những bài viết hay công trình đăng trong tạp chí được cộng đồng các nhà khoa học đánh giá rất cao và một trong những tiêu chí đánh giá chất lượng học thuật của công trình khoa học là nó được chấp nhận đăng ở những tạp chí lớn như Nature hay không.

Các nhà khoa học là những độc giả chính đối với các tập san khoa học, nhưng các bài viết tổng quan hay đánh giá cũng nhận được sự chú ý không chỉ đối với những nhà khoa học làm việc ở lĩnh vực khác mà còn đối với cả công chúng không chuyên. Các trang đầu ở mỗi số là những bài viết tổng quan, chọn lọc, bình luận, tin tức mới từ các biên tập viên của tạp chí nhằm khái quát những sự kiện khoa học diễn ra gần đây và nội dung các bài chuyên ngành đăng ở số ra lần này. Những sự kiện khoa học có thể là các hội nghị chuyên đề, quỹ khoa học, các công ty hoạt động trong lĩnh vực liên quan đến khoa học, chính sách dành cho khoa học ở một quốc gia nào đó hay những tin tức mang tính đột phá trong một lĩnh vực. Cũng có chuyên mục đánh giá sách mới xuất bản và nghệ thuật hay nghề nghiệp. Phần còn lại của tạp chí dành cho các bài viết với hàm lượng khoa học cao, mang tính chất hàn lâm và học thuật lớn. Do giới hạn độ dài của mỗi bài viết, các bài báo khoa học trong ấn bản in thường chỉ nêu kết quả tổng quát, các phương pháp mà những nhà nghiên cứu áp dụng, các bài báo trích dẫn; còn chi tiết chứng minh, bố trí thí nghiệm, bảng dữ liệu... thường được nêu trong Phụ lục tại trang web của Nature.

Các công trình gửi đến sẽ được ban biên tập xem xét sau đó gửi đến những nhà khoa học nhằm đánh giá chất lượng công trình gửi đến. Trong quá trình này, nhà khoa học đánh giá sẽ làm việc và trao đổi với các tác giả nhằm làm rõ nội dung trong bài báo. Các tác giả trả lời câu hỏi của người đánh giá, và cuối cùng nếu được chấp nhận thì ban biên tập sẽ hiệu chỉnh nội dung, hình ảnh để đăng lên chính thức. Thường quá trình đánh giá mất từ 3 đến 6 tháng.

Năm 2007 Nature (cùng với Science) nhận Giải thưởng Hoàng tử xứ Asturias cho sự truyền bá tiến bộ Khoa học và Nhân văn.

nature

THE INTERNATIONAL WEEKLY JOURNAL OF SCIENCE

Dawn of the gene-editing age

PAGE 155

EVERYWHERE

CONSERVATION

A WORLD OF TWO HALVES

E. O. Wilson's vision for an Earth shared with nature

PAGE 170

PLANT BIOLOGY

FLOWER ARRANGEMENT

An attractant/receptor pair driving pollen-tube growth

PAGES 179, 241 & 245

GROUP DYNAMICS

THE RIGHT SIZE FOR A LAB

The skills mix and head count needed for success

PAGE 263

NATURE.COM/NATURE

10 March 2016 £10

Vol. 531, No. 7593

CHƯƠNG 15

Caribou

Thực tiễn

Mặc dù quyết định không trở thành một phần của thế giới khoa học - doanh nghiệp tại Genentech, Doudna vẫn giữ mong muốn chuyển những khám phá cơ bản về CRISPR thành những công cụ có thể hữu ích trong y học. Cơ hội của cô đến sau khi Wiedenheft và Haurwitz thành công trong việc khám phá cấu trúc của Cas6.

Đó là sự khởi đầu của một khía cạnh mới trong sự nghiệp của cô: tìm cách biến những khám phá CRISPR thành công cụ có thể hữu ích trong y học. Haurwitz đã đưa ra ý tưởng thêm một bước nữa. Nếu Cas6 có thể được biến thành một công cụ y tế, nó có thể trở thành cơ sở cho một công ty. "Khi chúng tôi hiểu được cách thức hoạt động của protein Cas6," cô ấy nói, "chúng tôi bắt đầu có một số ý tưởng về cách chúng tôi có thể ăn cắp nó từ vi khuẩn và tái sử dụng nó cho các mục đích của chúng tôi."

Trong phần lớn thế kỷ 20, hầu hết các loại thuốc mới đều dựa trên những tiến bộ hóa học. Nhưng sự ra mắt của Genentech vào năm 1976 đã chuyển trọng tâm thương mại hóa từ hóa học sang công nghệ sinh học, liên quan đến việc thao tác các tế bào sống, thường là thông qua kỹ thuật di truyền, để đưa ra các phương pháp điều trị y tế mới. Genentech trở thành hình mẫu để thương mại hóa các khám phá công nghệ sinh học: các nhà khoa học và nhà đầu tư mạo hiểm huy động vốn bằng cách chia cổ phần, sau đó họ ký thỏa thuận với các công ty dược phẩm lớn để cấp phép, sản xuất và tiếp thị một số khám phá của họ.

Do đó, công nghệ sinh học đã đi theo con đường của công nghệ kỹ thuật số trong việc xóa mờ ranh giới giữa nghiên cứu hàn lâm và kinh doanh. Sự hợp nhất trong lĩnh vực kỹ thuật số bắt đầu ngay sau Thế chiến II, chủ yếu xung quanh Stanford. Với sự thúc đẩy từ người đứng đầu Frederick Terman, các giáo sư Stanford đã được khuyến khích biến những khám phá của họ thành những công ty khởi nghiệp. Các công ty bước ra khỏi Stanford bao gồm Litton Industries, Varian Associates và Hewlett-Packard [HP], tiếp theo là Sun Microsystems và Google. Quá trình này đã giúp biến một thung lũng vườn mơ thành Thung lũng Silicon.

Thung lũng Silicon (Silicon Valley) là phần phía Nam của vùng vịnh San Francisco tại phía Bắc California ở Mỹ. Ban đầu tên này được dùng để chỉ một số lượng lớn các nhà phát minh và hãng sản xuất các loại chíp silicon (bộ xử lý vi mạch bằng silic), nhưng sau đó nó trở thành cái tên hoán dụ cho tất cả các khu thương mại công nghệ cao (high tech) trong khu vực.

SILICON VALLEY
San Francisco
Oakland
Concord
Foster City
Hayward
San Mateo
Fremont
Palo Alto
Milpitas
Santa Clara
Sunnyvale
San Jose
Cupertino
Scotts Valley
Campbell
Morgan Hill
Los Gatos
KWE
JTT
adax
opensys
CENTRAL COMPUTERS
FusionStorm
RIVERBED
HITACHI
ProActive
princeton
EXC Technology
Silicon Maps
Standards
PSI TECHNOLOGIES
ULTRA
MIPOX
DSA
KSI
BiT MICRO
IIS
WINTEC
Check Point
Sun
SMART
GLOBAL
Gold Technologies
DETECON
VISTO
OPENWAVE
Tele Atlas
C3-ilex
TIBARON
NewSoft
JEM
OPLINK
opnext
PGP
necpath
postini
MIPS
NEW WAVE
ExperExchange
T-U-NET
YAHOO!
NetApp
OGIS
FOX
SanDisk
PIXIM
ARM
DEVCON
Studley
GUZIK
HALO
Juniper
ReadSoft
agere
phoenix
tok
TIBCO
AMCC
NetD
RAE
ANALOG DEVICES
SOLECTRON
hp
Microsoft
TRIANZ
intel
iPark
pillar
LINEAR
TOYOTA
bmc software
DITECH
Covansys
TRAZAR
Chartered
AVNET
CAVIUM NETWORKS
FOUNDRY
ChipMOS
Ultratech
DDI
NS Electronics
everypath
JULY
EMC
legato
YAMAICHI ELECTRONICS
I-O DATA
SAMSUNG
veraz
UTEC
VaST
TECHNO
FOUNDRY
TRDA
SUPERMICRO
HUMANE SOCIETY
NORTHROP GRUMMAN
SPREADTRUM
HARBOR
TOSHIBA
HNL
ST
YAMATAKE
FUJITSU SIEMENS
Signetics
amdocs
SMIC
SANYO
PHILIPS
BELL MICROPRODUCTS
National Semiconductor
KASHIYAMA
HITACHI DATA SYSTEMS
Infineon
UMC
DNP
CDS
ZORAN
SHIMADZU
TECDIA
Leaf Moon Arts
Bay Area Internet Solutions
Wolfe Engineering
Santa Clara University
GESS
CENTRAL COMPUTERS
YOSEMITE TECHNOLOGIES
KODAMA.COM
ROAMWARE
HITACHI Inspire the Next
PLANTRONICS
TRANSERA
Borland
DEVICE net
MIKASA SIGIR CO.,LTD.
sanz
IPextreme
XILINX
RICOH
HRS
ONStor
IBM
SV probe
TRESTRIA
WESTERN COMPONENTS
LE

Silicon Valley bao gồm bộ phận phía bắc của thung lũng Santa Clara và một số cộng đồng kế cận của miền nam bán đảo San Francisco cùng Vịnh Đông. Địa phận của nó kéo dài ước chừng từ Menlo Park (nằm trên bán đảo) và Fremont/Newark tại Vịnh Đông xuống thông qua San Jose, và điểm trung tâm của nó ước chừng là Sunnyvale ở California. Đường 17 là hành lang thông qua dãy Santa Cruz vào đến Thung lũng Scotts và Santa Cruz, trong quận Santa Cruz, là con đường mà nhiều người cho rằng nó trực thuộc địa phận của Silicon Valley.

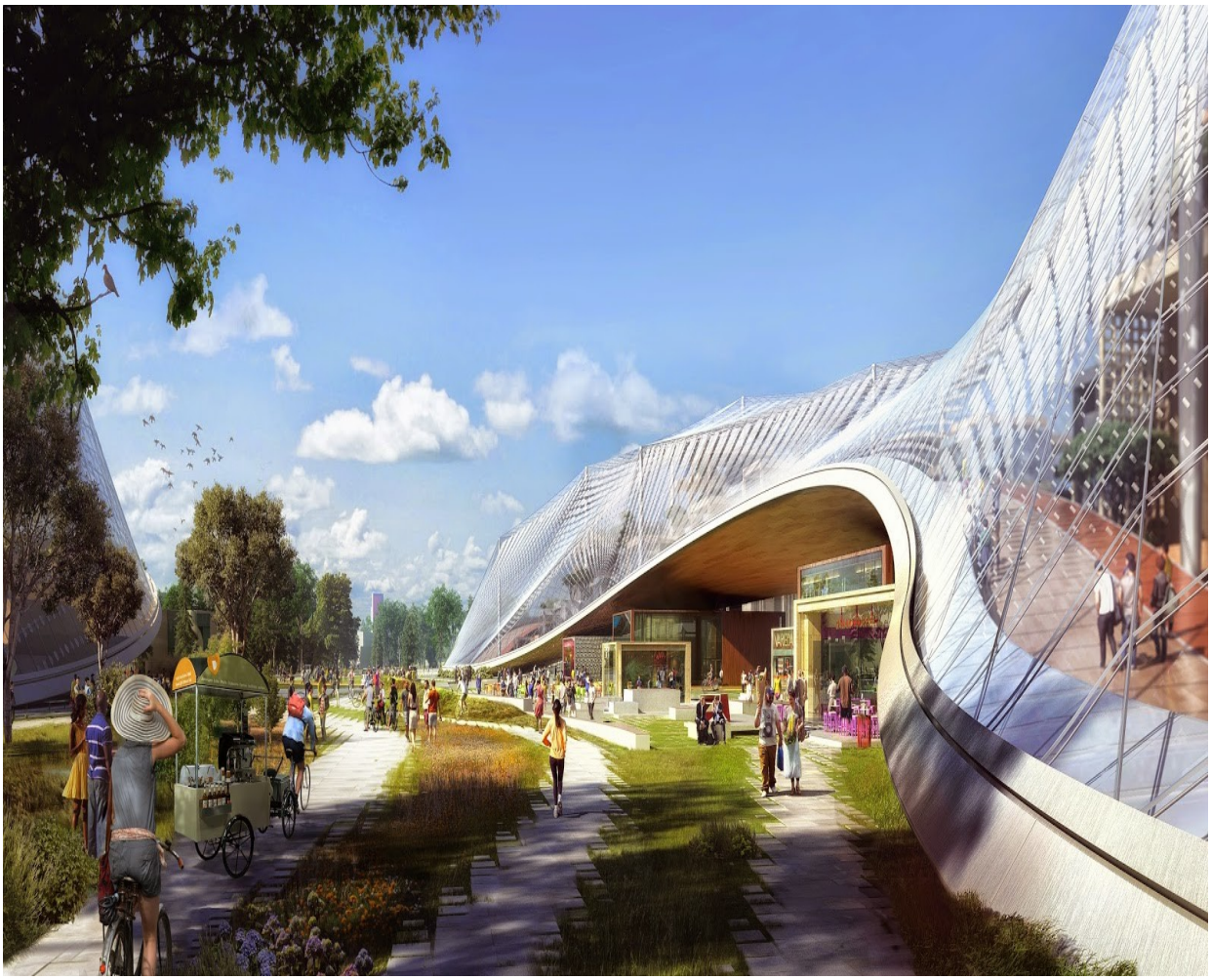
'Silicon Valley' là cái tên được nhà báo Don Hoefler đặt cho vào năm 1971. Ông lấy nó làm tiêu đề cho loạt các bài báo của mình, gọi tên là 'Silicon Valley USA', đăng trong tuần báo thương mại Electronic News, bắt đầu phát hành vào ngày 11 tháng 1 năm 1971.

Silicon ám chỉ đến công nghệ bán dẫn và công nghệ vi tính trong vùng. Chữ Valley (thung lũng) ám chỉ đến thung lũng Santa Clara, nằm ở cực Nam của vịnh San Francisco.

Cái tên này còn có thể được áp dụng để chỉ các vùng lân cận nằm ở hai bên vịnh San Francisco. Tại đó, nhiều ngành công nghiệp được phát triển một cách nhanh chóng. Về địa lý mà nói, nếp gấp của bề mặt Trái Đất tạo nên Silicon Valley, cũng đồng thời tạo nên vịnh San Francisco – điều khác biệt duy nhất giữa chúng là độ cao.

Trong rất nhiều năm giữa hai thập niên 1970 và thập niên 1980, các nhà báo thường nhắc đến nó với cái tên Silicon Valley. Đây là cái tên người ta dùng trước khi nó trở thành một cái tên thông dụng trong nền văn hóa Hoa Kỳ. Do không quen thuộc với silic, các tác giả viết báo chí thường hiểu nhầm nó là một chữ đánh vần sai của chữ silicon, một chất liệu dùng để trét (caulking), để bơm ngực (breast implants) và còn là chất liệu dùng trong nhiều sản phẩm khác được giới thiệu với công chúng gần đây.

Trụ sở 'táo khuyết' tại Silicon Valley



Đây là anh 'Google' tương lai

Trong thời kỳ này, nhiều trường đại học khác, bao gồm cả Harvard và Berkeley, quyết định gắn bó với nghiên cứu khoa học cơ bản là thích hợp hơn. Các giáo sư và nhà khuyến khích truyền thống của họ coi thường sự vướng mắc thương mại. Nhưng sau khi ghen tị với sự thành công của Stanford trong lĩnh vực công nghệ thông tin và sau đó là công nghệ sinh học, họ bắt đầu bắt tay vào khởi nghiệp. Các nhà nghiên cứu được khuyến khích cấp bằng sáng chế cho các khám phá của họ, hợp tác với các nhà đầu tư mạo hiểm và tạo ra các doanh nghiệp. "Các công ty thường xuyên duy trì liên kết với các trường đại học, hợp tác chặt chẽ với các giảng viên và ứng viên sau tiến sĩ trong các dự án nghiên cứu, và đôi khi sử dụng các phòng thí nghiệm của trường đại học," giáo sư Gary Pisano của Trường Kinh doanh Harvard viết. "Trong nhiều trường hợp, các nhà khoa học sáng lập thậm chí còn giữ lại các bài viết trong khoa của họ." Đây sẽ trở thành cách tiếp cận của Doudna.

Khởi động

Cho đến lúc đó, Doudna chưa bao giờ nghĩ nhiều đến việc thương mại hóa. Lúc đó, tiền không phải là động lực chính trong cuộc sống của cô. Cô cùng Jamie và Andy sống trong một ngôi nhà rộng rãi nhưng không xa hoa ở Berkeley, và cô chưa bao giờ có mong muốn có được một căn nhà lớn hơn. Nhưng cô thích ý tưởng trở thành một phần của doanh nghiệp, đặc biệt là doanh nghiệp có tác động trực tiếp đến sức khỏe của mọi người. Và không giống như Genentech, một công ty khởi nghiệp sẽ không có chính trị doanh nghiệp, cũng như không kéo cô ra khỏi giới hàn lâm.

Haurwitz cũng cảm thấy sức hấp dẫn của công việc kinh doanh. Mặc dù cô ấy giỏi ở băng ghế phòng thí nghiệm, cô ấy nhận ra mình không phù hợp để trở thành một nhà nghiên cứu hàn lâm. Vì vậy, cô bắt đầu tham gia các khóa học tại Trường Kinh doanh Berkeley Haas. Món yêu thích của cô là do nhà đầu tư mạo hiểm Larry Lasky dạy. Ông chia lớp học của mình thành các nhóm gồm sáu, một nửa là sinh viên kinh doanh và nửa còn lại là các nhà nghiên cứu khoa học. Mỗi nhóm xây dựng một loạt các bộ bài cho một công ty khởi nghiệp công nghệ sinh học hư cấu và sau đó dành cả học kỳ để hoàn thiện cách họ giới thiệu nó với các nhà đầu tư. Cô cũng theo học lớp từ Jessica Hoover, người từng là trưởng bộ phận phát triển kinh doanh tại một công ty công nghệ sinh học chuyên nghiên cứu các cách thương mại hóa các sản phẩm y tế, bao gồm cả cách bảo đảm và cấp phép bằng sáng chế.

Trong năm cuối của Haurwitz trong phòng thí nghiệm, Doudna hỏi cô muốn làm gì tiếp theo. "Điều hành một công ty công nghệ sinh học," Haurwitz trả lời. Đó hẳn là một phản ứng không mấy ngạc nhiên ở Stanford, nơi việc thương mại hóa nghiên cứu được tổ chức, nhưng đây là lần đầu tiên Doudna nghe được câu trả lời như vậy tại Berkeley, nơi hầu hết các sinh viên tiến sĩ đều nhắm đến sự nghiệp học tập.

Vài ngày sau, cô vào phòng thí nghiệm để tìm Haurwitz. "Tôi đã nghĩ có lẽ chúng ta nên thành lập một công ty xung quanh việc sử dụng Cas6 và một số enzym CRISPR khác làm công cụ." Không do dự, Haurwitz trả lời, "Tất nhiên là chúng ta nên làm."

Vì vậy, họ đã làm. Công ty được thành lập vào tháng 10 năm 2011 và vẫn có trụ sở tại phòng thí nghiệm học thuật của Doudna trong một năm khi Haurwitz hoàn

thành chương trình học của mình. Sau khi lấy bằng Tiến sĩ vào mùa xuân năm 2012, cô trở thành chủ tịch và Doudna là cố vấn khoa học chính của nỗ lực còn non trẻ.

Ý tưởng là công ty sẽ thương mại hóa các bằng sáng chế liên quan đến cấu trúc Cas6 và cuối cùng là những khám phá khác từ phòng thí nghiệm của Doudna. Mục đích ban đầu của họ là biến Cas6 thành một công cụ chẩn đoán mà các phòng khám có thể sử dụng để phát hiện sự hiện diện của virus ở người.

Công ty

Vào thời điểm Doudna và Haurwitz thành lập công ty vào năm 2011, Berkeley đã trở nên hiểu biết hơn về việc khuyến khích các nhà nghiên cứu của mình 'có máu' kinh doanh hơn. Nó đã đưa ra một loạt các chương trình để nuôi dưỡng các công ty khởi nghiệp được thành lập bởi các sinh viên và giáo sư. Một trong số đó, được thành lập vào năm 2000 với sự hợp tác của các cơ sở khác của Đại học California ở Vùng Vịnh, là Viện Khoa học Sinh học Định lượng California (QB3), với mục tiêu là "sự hợp tác giữa nghiên cứu của trường đại học và ngành công nghiệp tư nhân." Doudna và Haurwitz đã được chọn để trở thành người tham gia chương trình QB3's Startup in a Box, chương trình cung cấp dịch vụ đào tạo, tư vấn pháp lý và ngân hàng cho các nhà khoa học - doanh nhân muốn biến những khám phá cơ bản của họ thành các dự án thương mại.

Một ngày nọ, Doudna và Haurwitz đi tàu điện ngầm đến San Francisco để gặp luật sư mà Startup in a Box đã tranh thủ giúp họ thành lập công ty mới. Khi anh ấy hỏi tên, Haurwitz nói, "Tôi đã nói chuyện với bạn trai về nó, và chúng tôi nghĩ nên gọi là Caribou." Tên là sự kết hợp cắt và nối của "Cas" và "ribonucleotide," là các khối cấu tạo của RNA và DNA.

Haurwitz có những tài năng không thường thấy ở các doanh nhân ở Thung lũng Silicon. Với tính cách kiên định, cô ấy tự nhiên là một nhà quản lý giỏi. Cô là người bất cần, thực tế và thẳng thắn. Không có sự kết hợp giữa cái tôi và sự bất an của nhiều CEO khởi nghiệp. Cô không phóng đại quá mức. Điều đó mang lại nhiều lợi thế, một trong số đó là mọi người có xu hướng đánh giá thấp cô ấy.

Mặt khác, cô ấy chưa bao giờ là giám đốc điều hành, vì vậy cô có một số việc phải học. Điều đó khiến cô tham gia một nhóm phát triển nghề nghiệp địa phương dành cho các CEO trẻ, Liên minh các Giám đốc điều hành, nhóm họp nửa ngày mỗi tháng để chia sẻ các vấn đề và giải pháp. Thật khó để tưởng tượng Steve Jobs

hay Mark Zuckerberg tham gia một nhóm hỗ trợ như vậy, nhưng Haurwitz, giống như người cố vấn, Doudna, có sự tự nhận thức và khiêm tốn thường không có ở những người đàn ông alpha. Trong số những thứ khác, nhóm Alliance đã hướng dẫn cô cách tạo ra một đội với các loại chuyên môn khác nhau.

Ngày nay, chỉ sự xuất hiện của từ CRISPR trong một bản cáo bạch cũng đủ khiến các nhà đầu tư mạo hiểm phát cuồng. Nhưng khi Doudna và Haurwitz cố gắng quyên góp tiền, họ đã có chút may mắn. Doudna nói: "Vào thời điểm đó, chủ đề về chẩn đoán phân tử là một mối quan tâm đối với các nhà đầu tư mạo hiểm. Tôi cũng cảm thấy có một xu hướng chống lại phụ nữ, và tôi đã lo lắng nếu chúng tôi nhận đầu tư mạo hiểm, Rachel có thể bị đẩy ra khỏi vị trí Giám đốc điều hành." Không ai trong số các nhà đầu tư mạo hiểm mà họ gặp là phụ nữ, và đây là vào năm 2012. Vì vậy, thay vì tiếp tục tìm kiếm tiền mạo hiểm, họ quyết định huy động những gì có thể từ bạn bè và gia đình. Cả Doudna và Haurwitz đều tự bỏ tiền túi ra.

Hình tam giác

Bề ngoài, thành công của nó có thể khiến Caribou Biosciences giống như điển hình cho chủ nghĩa tư bản thị trường tự do thuần túy. Nhưng điều quan trọng là phải xem xét sâu hơn và xem làm thế nào, cũng như ở rất nhiều công ty khác, từ Intel đến Google, sự đổi mới là sản phẩm của sự kết hợp các chất xúc tác đặc biệt của Mỹ.

Khi Chiến tranh thế giới thứ hai kết thúc, kỹ sư vĩ đại và quan chức nhà nước Vannevar Bush lập luận, động cơ đổi mới của Mỹ sẽ đòi hỏi sự hợp tác ba bên giữa chính phủ, doanh nghiệp và học viện. Ông có đủ điều kiện để hình dung ra tam giác đó, bởi vì ông có chân trong cả ba trại. Ông từng là trưởng khoa kỹ thuật của MIT, người sáng lập Raytheon và giám đốc quản lý khoa học của chính phủ, một trong số các dự án là việc chế tạo bom nguyên tử.

Khuyến nghị của Bush là chính phủ không nên xây dựng các phòng nghiên cứu lớn của riêng mình, như họ đã làm với dự án bom nguyên tử, mà thay vào đó nên tài trợ cho nghiên cứu tại các trường đại học và phòng thí nghiệm của công ty. Mối quan hệ đối tác giữa chính phủ-doanh nghiệp-đại học đã tạo ra những đổi mới vĩ đại thúc đẩy nền kinh tế Hoa Kỳ trong thời kỳ hậu chiến, bao gồm bóng bán dẫn, vi mạch, máy tính, giao diện người dùng đồ họa, GPS, laser, internet và công cụ tìm kiếm.

Caribou là một ví dụ của cách tiếp cận này. Berkeley, một trường đại học công lập với những người ủng hộ từ thiện tư nhân, đặt phòng thí nghiệm của Doudna và có quan hệ đối tác với Phòng thí nghiệm Quốc gia Lawrence Berkeley do liên bang tài trợ. Số tiền tài trợ liên bang từ Viện Y tế Quốc gia (NIH) đến Berkeley để hỗ trợ nghiên cứu của Doudna về hệ thống CRISPR-Cas là 1,3 triệu đô la. Ngoài ra, bản thân Caribou cũng có thể nhận được khoản trợ cấp liên bang từ sự đổi mới kinh doanh nhỏ của NIH chương trình đã cung cấp 159.000 đô cho công ty để tạo ra các bộ dụng cụ phân tích phức hợp RNA-protein. Chương trình được thiết kế để giúp các nhà đổi mới biến nghiên cứu cơ bản thành sản phẩm thương mại. Nó giữ cho Caribou sống sót trong những năm đầu tiên.

Có một yếu tố khác thường được thêm vào bộ ba học thuật-chính phủ-doanh nghiệp: quỹ từ thiện. Trong trường hợp của Caribou, đó là một khoản tài trợ từ Quỹ Bill và Melinda Gates, cung cấp 100.000 đô la để tài trợ cho công việc sử dụng Cas6 như một công cụ chẩn đoán nhiễm virus. "Chúng tôi có kế hoạch tạo ra một bộ các enzym đặc biệt nhận dạng các chuỗi RNA đặc trưng của virus bao gồm HIV, viêm gan C và cúm," Doudna viết trong đề xuất của mình với quỹ. Đó là màn dạo đầu cho khoản tài trợ mà Doudna sẽ nhận được từ Gates vào năm 2020 để sử dụng hệ thống CRISPR để phát hiện coronavirus.

Quỹ Bill & Melinda Gates (Bill & Melinda Gates Foundation) là tổ chức từ thiện lớn nhất thế giới, được sự góp vốn bởi Bill Gates, chủ tịch và người sáng lập tập đoàn Microsoft, và vợ của ông, bà Melinda Gates. Có trụ sở tại Seattle, Washington, Mỹ, được thành lập vào năm 2000 và nó là quỹ tư nhân lớn nhất trên thế giới, nắm giữ 46,8 tỷ đô la tài sản. Quỹ được thành lập tháng 1 năm 2000 bởi sự hợp nhất của Quỹ khuyến học Gates và Quỹ William H. Gates với mục đích nâng cao chăm sóc y tế và giảm nghèo đói trên toàn cầu, và giúp tăng cơ hội học tập và tiếp cận công nghệ thông tin tiên tiến tại Hoa Kỳ.

Tổ chức được kiểm soát bởi ba người được ủy thác là Bill, Melinda Gates, và Warren Buffett. Giám đốc điều hành của tổ chức là Mark Suzman. Tháng 10 năm 2006, quỹ hỗ trợ vốn vào khoảng 31.9 tỷ USD. Tính đến ngày 31 tháng 12 năm 2018, quỹ có nguồn vốn lên tới 46.8 tỷ USD. Tính đến năm 2018, Bill và Melinda Gates đã quyên góp khoảng 36 tỷ USD cho quỹ. Kể từ khi thành lập, quỹ đã quyên góp và hỗ trợ một loạt các dự án phát triển xã hội, y tế và giáo dục, bao gồm cả việc thành lập Học bổng Gates Cambridge tại Đại học Cambridge.

Bill & Melinda Gates

CHƯƠNG 16

Emmanuelle Charpentier

Người lang thang

Trong khi tham dự một hội thảo ở Puerto Rico vào mùa xuân năm 2011, Doudna đã có một cuộc gặp gỡ tình cờ với Emmanuelle Charpentier, một nhà sinh vật học người Pháp, người có sự pha trộn quyến rũ giữa bí ẩn và trí tuệ của người Paris. Cô cũng đã nghiên cứu CRISPR, và đã nghiên cứu về enzyme liên quan đến CRISPR được gọi là Cas9.

Charpentier là một phụ nữ của nhiều thành phố, nhiều phòng thí nghiệm, nhiều bằng cấp và chương trình postdoc, nhưng không ở lâu một chỗ, luôn sẵn sàng đóng gói pipet của mình và di chuyển, không bao giờ để lộ ra bên ngoài bất kỳ dấu hiệu lo lắng hoặc bản năng cạnh tranh. Điều này khiến cô khác nhiều so với Doudna, đó có lẽ là lý do tại sao lúc đầu họ gắn bó với nhau, mặc dù chủ yếu là theo cách khoa học hơn là tình cảm. Cả hai đều có nụ cười ấm áp khiến lớp vỏ bảo vệ của họ gần như, nhưng không hoàn toàn, vô hình.

Charpentier lớn lên ở một vùng ngoại ô rợp bóng cây trên sông Seine, phía nam Paris. Cha cô phụ trách hệ thống công viên trong khu phố, còn mẹ là y tá hành chính của một bệnh viện tâm thần. Một ngày nọ khi Charpentier mười hai tuổi, cô đi ngang qua Viện Pasteur, trung tâm nghiên cứu ở Paris chuyên về các bệnh truyền nhiễm. "Con sẽ làm việc ở đó khi lớn lên," cô nói với mẹ. Vài năm sau, khi cô phải chọn một lĩnh vực cho kỳ thi tú tài của mình, thứ quyết định quá trình học tập của sinh viên ở trường đại học, cô ấy đã chọn khoa học đời sống.

Cô cũng quan tâm đến nghệ thuật. Cô học piano từ một người hàng xóm là một nhạc công hòa nhạc và theo đuổi múa ba lê với khả năng có thể trở thành một vũ công chuyên nghiệp, tiếp tục đào tạo bài bản ở tuổi đôi mươi. "Tôi muốn trở thành một vũ công ba lê, nhưng cuối cùng tôi nhận ra đó sẽ là một nghề quá rủi ro. Tôi thiếu vài cm và gặp vấn đề về dây chằng, ảnh hưởng đến việc kéo dài chân phải của tôi."

Có những bài học từ nghệ thuật, cô sẽ khám phá, áp dụng cho khoa học. "Phương pháp luận là quan trọng cho cả hai. Bạn cũng phải biết những điều cơ bản và nắm vững các phương pháp. Điều đó đòi hỏi sự kiên trì — lặp đi lặp lại các thí nghiệm, hoàn thiện cách chuẩn bị DNA khi bạn nhân bản một gen, và sau đó làm đi làm lại. Đó là một phần của quá trình đào tạo, giống như công việc khó khăn của một vũ công ba lê, lặp đi lặp lại cả ngày các động tác và phương pháp giống nhau. Cũng giống như nghệ thuật, một khi nhà khoa học nắm vững những thói quen cơ bản, cô ấy phải kết hợp nó với sự sáng tạo. Bạn phải nghiêm khắc và có kỷ luật," Charpentier giải thích, "nhưng cũng biết khi nào nên thả lỏng bản thân và hòa mình vào một cách tiếp cận sáng tạo. Tôi đã tìm thấy trong nghiên cứu sinh học sự kết hợp đúng đắn giữa tính bền bỉ và sáng tạo."

Emmanuelle Charpentier

Thực hiện lời tiên đoán với mẹ, cô theo đuổi chương trình cao học tại Viện Pasteur, nơi cô học được cách vi khuẩn có thể kháng lại thuốc kháng sinh. Cô cảm thấy như ở nhà trong phòng thí nghiệm. Đó là một ngôi đền yên tĩnh cho sự bền bỉ và chiêm nghiệm của mỗi cá nhân. Cô ấy có thể sáng tạo và độc lập khi theo đuổi con đường khám phá của riêng mình. "Tôi bắt đầu thấy mình là một nhà khoa học chứ không chỉ là một sinh viên," cô nói. "Tôi muốn tạo ra kiến thức, không chỉ học nó."

Viện Pasteur, Paris

Charpentier trở thành một người 'lang thang' sau luận án tiến sĩ, đăng ký học tại Đại học Rockefeller ở Manhattan trong phòng thí nghiệm của nhà vi sinh vật học Elaine Tuomanen, người đang nghiên cứu cách vi khuẩn gây viêm phổi có chuỗi

DNA có thể thay đổi, khiến vi khuẩn kháng thuốc kháng sinh. Vào ngày cô đến, Charpentier phát hiện ra Tuomanen đang di chuyển cùng với phòng thí nghiệm và các bác sĩ hậu cần của nó đến Bệnh viện Nghiên cứu Trẻ em St. Jude ở Memphis. Ở đó Charpentier đã làm việc với Rodger Novak, một postdoc khác trong phòng thí nghiệm của Tuomanen, và anh ấy đã trở thành một người bạn đồng hành lãng mạn và sau đó là một đối tác kinh doanh trong một thời gian. Trong khi ở Memphis, họ đã hợp tác với Tuomanen một nghiên cứu quan trọng cho thấy làm thế nào kháng sinh như penicillin kích hoạt các enzym trong vi khuẩn tan thành tế bào của chúng.

Trí óc và tinh thần cầu thị của Charpentier khiến cô luôn sẵn sàng chuyển sang những thành phố mới và những chủ đề mới, và điều này được thúc đẩy nhanh chóng bởi một khám phá sinh học khó chịu mà cô đã thực hiện ở Memphis: Muỗi sông Mississippi thích máu Pháp. Ngoài ra, cô muốn chuyển trọng tâm của mình từ các vi sinh vật đơn bào như vi khuẩn và tìm hiểu về gen ở động vật có vú, chủ yếu là chuột. Vì vậy, cô chuyển sang một phòng thí nghiệm tại Đại học New York, nơi cô đã công bố một bài báo về các cách điều khiển gen chuột để điều chỉnh sự phát triển của lông. Cô cũng đã thực hiện một postdoc thứ ba, trong đó cô cùng với Novak, tập trung vào vai trò của các phân tử RNA nhỏ trong việc điều chỉnh biểu hiện gen ở Streptococcus pyogenes, một loại vi khuẩn gây nhiễm trùng da và viêm họng.

Sau sáu năm ở Mỹ, cô quay trở lại châu Âu vào năm 2002 để trở thành người đứng đầu phòng thí nghiệm vi sinh và di truyền học tại Đại học Vienna. Nhưng một lần nữa cô lại trở nên bồn chồn. "Mọi người ở Vienna biết nhau quá rõ," cô nói, điều mà cô cho rằng rõ ràng là một nhược điểm hơn là một lợi ích. "Động lực học gặp một chút khó khăn và các cấu trúc trở nên ức chế." Vì vậy, vào thời điểm cô gặp Doudna vào năm 2011, cô đã bỏ lại hầu hết các nhà nghiên cứu trong phòng thí nghiệm của mình để tự mình chuyển đến Umea, phía bắc Thụy Điển. Umea không phải Vienna. Bốn trăm dặm về phía bắc của Stockholm, đại học xây dựng năm 1960 của thành phố bao gồm một cụm các tòa nhà hiện đại trên mảnh đất đã từng là nơi chăn thả tuần lộc. Nó được biết đến nhiều nhất với nghiên cứu về cây cối. "Đúng, đó là một bước đi mạo hiểm," Charpentier đồng ý, "nhưng nó đã cho tôi một cơ hội để suy nghĩ."

Trong những năm kể từ khi cô vào Viện Pasteur năm 1992, Charpentier đã làm việc tại mười cơ sở tại bảy thành phố ở năm quốc gia. Cuộc sống du mục của cô phản ánh sự thật, và củng cố sự thật cô chống lại những ràng buộc. Không có gia

đình, cô tìm kiếm những môi trường thay đổi và thích nghi với chúng mà không có bất kỳ ràng buộc cá nhân nào gây ức chế. "Tôi tận hưởng sự tự do của riêng mình, không phụ thuộc vào quan hệ đối tác," cô nói. Cô ghét cụm từ "cân bằng giữa công việc và cuộc sống" vì nó ngụ ý công việc cạnh tranh với cuộc sống. Cô nói công việc trong phòng thí nghiệm và "niềm đam mê khoa học" đã mang lại cho cô một "niềm hạnh phúc viên mãn như bất kỳ niềm đam mê nào khác."

Giống như những sinh vật cô đã nghiên cứu, nhu cầu thích nghi với môi trường mới đã giúp cô luôn đổi mới. "Bản năng tiếp tục di chuyển của tôi có thể gây mất ổn định, nhưng điều đó có thể tốt," cô nói. "Nó đảm bảo bạn không bao giờ gặp khó khăn. Đi từ nơi này, nơi khác là cách liên tục xem xét lại nghiên cứu của mình và buộc bản thân phải bắt đầu lại. Càng di chuyển nhiều, người ta càng học cách phân tích tình huống mới và nhìn thấy những điều mà những người khác trong hệ thống đã lâu vẫn chưa xác định được."

Việc di chuyển cũng khiến cô cảm thấy mình giống như một người nước ngoài hầu hết thời gian, giống như cách cô gái trẻ Jennifer Doudna cảm thấy khi còn nhỏ ở Hawaii. Charpentier nói: "Điều quan trọng là phải biết cách trở thành một người ngoài cuộc. Bạn không bao giờ hoàn toàn ở nhà và điều đó có thể khiến bạn mất hứng thú. Nó có thể thách thức bạn không tìm kiếm cảm giác thoải mái." Cũng như rất nhiều người có óc quan sát và sáng tạo khác, cô nhận thấy cảm giác tách rời hoặc xa lánh đôi chút giúp tìm ra các lực lượng trong cuộc chơi tốt hơn. Điều đó đã giúp cô tôn vinh câu châm ngôn thường được chính Louis Pasteur thuyết giảng: Hãy chuẩn bị cho những điều bất ngờ.

Kết quả là, Charpentier trở thành một trong những nhà khoa học có thể vừa tập trung vừa phân tâm. Mặc dù, chải chuốt hoàn hảo và thanh lịch giản dị ngay cả khi đi xe đạp, cô cũng phù hợp với khuôn mẫu của một giáo sư đãng trí. Khi tôi đến gặp cô ở Berlin, nơi cô chuyển đến sau Umea, cô đạp xe đến khách sạn của tôi muộn vài phút. Hóa ra sáng hôm đó cô đến từ chuyến thăm Munich, và khi rời nhà ga, cô nhận ra mình đã để lại hành lý trên tàu. Bằng cách nào đó, cô bắt kịp chuyến tàu ở ga cuối, lấy hành lý và sau đó đạp xe đến khách sạn của tôi. Khi chúng tôi đi bộ đến phòng thí nghiệm gần đó của cô tại Viện các bệnh truyền nhiễm Max Planck, trong khuôn viên của Charité, bệnh viện giảng dạy đáng kính ở giữa Berlin, cô cố tình đẩy chiếc xe đạp của mình xuống một con đường chính cho đến khi, sau vài dãy nhà, cô nhận ra, đã dẫn chúng tôi đi sai hướng. Ngày hôm sau, khi một người bạn và tôi đưa cô ấy đi xem một buổi biểu diễn tại một bảo tàng nghệ thuật, cô đã để mất vé vào cửa giữa phòng vé và lối vào chính, và

khi chúng tôi đến một nhà hàng Nhật Bản thanh bình để ăn tối, cô ấy rời đi và quên điện thoại. Tuy nhiên, khi chúng tôi ngồi trong phòng thí nghiệm hoặc trong bữa ăn sushi nhiều món, cô có thể nói hàng giờ với sự tập trung cao độ.

tracrRNA

Vào năm 2009, năm Charpentier khởi động từ Vienna và chuyển đến Umea, đám đông CRISPR đã tập hợp lại xung quanh Cas9 như là loài thú vị nhất trong số các enzym liên quan đến CRISPR. Các nhà nghiên cứu đã chỉ ra nếu vô hiệu hóa Cas9 trong vi khuẩn, hệ thống CRISPR không còn cắt được virus xâm nhập nữa. Họ cũng đã thiết lập vai trò thiết yếu của một phần khác của phức hợp: CRISPR RNA, được gọi là crRNA. Đây là những đoạn RNA nhỏ chứa một số mã di truyền từ một loại virus đã tấn công vi khuẩn trong quá khứ. CrRNA này hướng dẫn các enzym Cas tấn công virus đó khi nó cố gắng xâm nhập lần nữa. Hai yếu tố này là cốt lõi của hệ thống CRISPR: một đoạn RNA nhỏ đóng vai trò dẫn đường và một enzyme đóng vai trò như kéo.

Nhưng có một thành phần bổ sung của hệ thống CRISPR-Cas9 đóng một vai trò thiết yếu — hoặc hóa ra là hai vai trò. Nó được mệnh danh là 'RNA CRISPR kích hoạt chuyển hóa,' hay tracrRNA, phát âm là 'tracer-RNA'. Hãy nhớ phân tử nhỏ bé này; nó sẽ đóng một vai trò lớn trong câu chuyện của chúng ta. Đó là bởi vì khoa học tiên tiến nhất không phải bằng những khám phá vĩ đại mà bằng những bước tiến nhỏ. Và các tranh chấp trong khoa học thường là về việc ai đã thực hiện từng bước này — và tầm quan trọng của mỗi bước. Đây sẽ là trường hợp của những khám phá liên quan đến tracrRNA.

Nó chỉ ra tracrRNA thực hiện hai nhiệm vụ quan trọng. Đầu tiên, nó tạo điều kiện thuận lợi cho việc tạo ra crRNA, trình tự mang ký ức của một loại virus đã tấn công vi khuẩn trước đó. Sau đó, nó đóng vai trò như một tay cầm để bám lấy virus xâm nhập để crRNA có thể nhắm vào đúng vị trí để enzyme Cas9 cắt nhỏ.

Quá trình khám phá những vai trò này của tracrRNA bắt đầu vào năm 2010, khi Charpentier nhận thấy phân tử này liên tục xuất hiện trong các thí nghiệm của cô với vi khuẩn. Cô không thể tìm ra vai trò của nó, nhưng nhận ra nó nằm ở vùng lân cận của các túi đệm khí CRISPR, vì vậy cô suy đoán chúng được kết nối với nhau. Cô có thể kiểm tra điều này bằng cách xóa tracrRNA ở một số vi khuẩn. Kết quả là các crRNA không được tạo ra. Các nhà nghiên cứu chưa bao giờ xác định rõ

cách thức các crRNA được tạo ra bên trong tế bào vi khuẩn. Bây giờ Charpentier đã có một giả thuyết: chính tracrRNA chỉ đạo việc tạo ra các crRNA ngắn.

Charpentier đang chuyển đến Thụy Điển vào thời điểm đó. Khi các nhà nghiên cứu trong phòng thí nghiệm ở Vienna gửi cho cô một email nói họ đã thấy sự vắng mặt của tracrRNA sẽ khiến crRNA không được sản xuất, cô đã dành cả đêm để vẽ ra một kế hoạch dài các thí nghiệm để họ thực hiện tiếp theo. "Tôi bị ám ảnh bởi tracrRNA," cô nói. "Tôi bướng bỉnh. Điều quan trọng là tôi phải theo dõi. Tôi nói "Chúng ta phải đi theo nó! Tôi muốn ai đó nhìn vào nó."

Vấn đề là không có ai trong phòng thí nghiệm Vienna có thời gian và khuynh hướng theo đuổi tracrRNA. Đó là hạn chế của việc trở thành một giáo sư lang thang: bạn bỏ mặc sinh viên của mình và họ chuyển sang những thứ khác.

Charpentier đã cân nhắc việc tự mình thực hiện các thí nghiệm, mặc dù cô đang trong quá trình chuyển nhà. Nhưng cuối cùng cô đã tìm thấy một tình nguyện viên trong phòng thí nghiệm ở Vienna của mình: một sinh viên trẻ đến từ Bulgaria, đang học lấy bằng thạc sĩ, tên là Elitza Deltcheva. Charpentier nói: "Elitza rất năng động và cô ấy tin tưởng vào tôi. Cô ấy hiểu những gì đang xảy ra, mặc dù chỉ đang làm luận án thạc sĩ." Cô thậm chí còn thuyết phục một trong những sinh viên tốt nghiệp, Krzysztof Chylinski, làm việc chung.

Nhóm nghiên cứu nhỏ của Charpentier đã phát hiện ra hệ thống CRISPR-Cas9 đã hoàn thành sứ mệnh bảo vệ virus chỉ sử dụng ba thành phần: tracrRNA, crRNA và enzyme Cas9. TracrRNA lấy các sợi RNA dài và xử lý chúng thành các crRNA nhỏ nhắm vào các trình tự cụ thể trong virus tấn công. Họ đã chuẩn bị một bài báo cho tạp chí Nature, sẽ được xuất bản vào tháng 3 năm 2011, trong đó Deltcheva là tác giả chính - và những sinh viên tốt nghiệp từ chối giúp đỡ đã không được lưu vào lịch sử.

Bí ẩn còn lại

Charpentier đã trình bày những phát hiện tại một hội nghị CRISPR vào tháng 10 năm 2010 ở Hà Lan. Cô đã gặp khó khăn khi bài báo của mình đang trong quá trình biên tập tại Nature, và việc công khai tác phẩm trước khi nó được xuất bản là rất rủi ro. Nhưng cô nghĩ có lẽ một trong những người đánh giá của tờ báo sẽ ở trong khán giả và sẽ bị thuyết phục để đẩy nhanh quá trình.

Cô đã bị căng thẳng trong buổi thuyết trình vì vẫn chưa tìm ra điều gì đã xảy ra với tracrRNA sau khi nó giúp tạo ra một crRNA. Công việc của tracrRNA đã được thực hiện xong chưa? Hay hai RNA nhỏ đã dính vào nhau khi đến thời điểm dẫn đường cho protein Cas để cắt đứt virus xâm nhập? Một khán giả đã hỏi cô trực tiếp, "Ba yếu tố có kết hợp với nhau như một tổ hợp không?" Charpentier cố gắng làm chệch hướng câu hỏi. "Tôi cố gắng cười và cố tình tỏ ra rất khó hiểu," cô nói.

Vấn đề đó — và những gì Charpentier biết về nó — có vẻ phức tạp. Nhưng nó đã dẫn đến một loạt các tranh chấp làm sáng tỏ cách các nhà nghiên cứu CRISPR — và Doudna nói riêng — có thể cạnh tranh về việc ai xứng đáng nhận được công lao đối với mỗi bước tiến nhỏ. Thực tế là tracrRNA đã bám vào và đóng một vai trò quan trọng trong quá trình phân cắt nằm trong số những khám phá được công bố trong bài báo năm 2012 mà Charpentier sẽ viết cùng với Doudna. Nhưng trước sự khó chịu của Doudna, Charpentier đôi khi ám chỉ, nhiều năm sau, cô đã biết sự thật này vào năm 2011.

Khi tôi hỏi cô ấy, Charpentier thừa nhận trên thực tế, bài báo trên Nature năm 2011 của cô không mô tả đầy đủ vai trò của tracrRNA: "Tôi thấy rõ ràng là tracrRNA cần tiếp tục được liên kết với crRNA, nhưng có một số chi tiết chúng tôi đã không hiểu đầy đủ, vì vậy chúng tôi đã không đưa điều này vào báo cáo." Thay vào đó, cô ấy đã quyết định viết về chức năng tracrRNA cho đến khi cô có thể tìm ra cách thuyết phục để chứng minh nó bằng thực nghiệm.

Cô đã nghiên cứu hệ thống CRISPR trong tế bào sống. Để đến bước tiếp theo, các nhà sinh hóa học có thể cô lập từng thành phần hóa học trong một ống nghiệm và tìm ra chính xác cách thức hoạt động của từng thành phần. Đó là lý do tại sao cô muốn gặp Doudna, người đã được lên kế hoạch phát biểu tại hội nghị tháng 3 năm 2011 của Hiệp hội Vi sinh vật Hoa Kỳ ở Puerto Rico. "Tôi biết cả hai chúng tôi đều sẽ tham dự," cô nói, "và tôi nghĩ sẽ tìm thấy cơ hội để nói chuyện với cô ấy."

Puerto Rico, tháng 3 năm 2011

Khi Jennifer Doudna bước vào quán cà phê của khách sạn ở Puerto Rico vào buổi chiều thứ hai của hội nghị, Emmanuelle Charpentier ngồi ở một chiếc bàn trong góc, như cô ấy thường làm, trông thanh lịch hơn nhiều so với những khách quen khác. Doudna đi cùng bạn là John van der Oost, nhà nghiên cứu CRISPR người Hà Lan, người đã thấy Charpentier và đề nghị giới thiệu cô. "Điều đó thật tuyệt," Doudna trả lời. "Tôi đã đọc bài báo của cô ấy."

Doudna nhận thấy Charpentier rất quyến rũ: chỉ là một chút nhút nhát, hoặc giả vờ nhút nhát, cùng với khiếu hài hước hấp dẫn và rất phong cách. "Tôi ngay lập tức bị ấn tượng bởi sự mạnh mẽ cũng như hài hước ranh mãnh của cô ấy," Doudna nói. "Tôi ngay lập tức thích cô ấy." Họ trò chuyện trong vài phút và sau đó Charpentier đề nghị gặp nhau để thảo luận nghiêm túc hơn. "Tôi đã nghĩ đến việc liên hệ với bạn về việc cộng tác," cô nói.

Ngày hôm sau, họ ăn trưa, sau đó đi dạo dọc theo những con đường lát đá cuội của San Juan. Khi cuộc thảo luận chuyển sang Cas9, Charpentier trở nên hào hứng. "Chúng ta phải tìm ra chính xác cách thức hoạt động của nó," cô thúc giục Doudna. "Cơ chế chính xác mà nó sử dụng để cắt DNA là gì?"

Charpentier đã bị thu hút bởi sự nghiêm túc và chú ý đến từng chi tiết của Doudna. "Tôi nghĩ sẽ rất vui khi được làm việc với bạn." Doudna cũng bị rung động tương tự bởi cường độ của Charpentier. "Bằng cách nào đó, cách cô ấy nói sẽ rất vui khi được làm việc chung khiến tôi ớn lạnh sống lưng," cô nhớ lại. Sự lôi cuốn khác là ý thức về mục đích: truy tìm chìa khóa của một trong những bí ẩn cơ bản của cuộc sống.

Ngay trước khi Doudna rời đến Puerto Rico, cô đã có một cuộc trò chuyện tư vấn nghề nghiệp với Martin Jinek, postdoc trong phòng thí nghiệm của cô, người đang nghiên cứu cấu trúc của Cas1 và Cas6. Anh ấy đã nghi ngờ, điều này hóa ra là không có cơ sở, về việc liệu anh ấy có thành công với tư cách là một nhà nghiên cứu hàn lâm hay không, và thay vào đó đã nghĩ đến việc trở thành biên tập viên của một tạp chí y khoa. Nhưng anh ấy đã quyết định chống lại nó. "Tôi nghĩ sẽ ở trong phòng thí nghiệm của bạn khoảng một năm nữa," anh ấy nói với cô. "Bạn muốn tôi làm việc trên cái gì?" Anh ấy đặc biệt quan tâm đến việc tìm kiếm một dự án CRISPR của riêng mình.

Vì vậy, khi Doudna nghe thấy lời chào hàng của Charpentier, cô nghĩ đó sẽ là một dự án hoàn hảo cho Jinek. "Tôi có một nhà hóa sinh tuyệt vời cũng là một nhà sinh học cấu trúc," cô nói với Charpentier. Họ đồng ý sẽ kết nối Jinek với postdoc trong phòng thí nghiệm của Charpentier, người đã làm việc trên bài báo Cas9 trước đó của cô, Krzysztof Chylinski, một nhà sinh vật học người Ba Lan. Bộ tứ,

cùng nhau sẽ tạo nên một trong những tiến bộ quan trọng nhất trong khoa học hiện đại.

Krzysztof Chylinski

CHƯƠNG 17

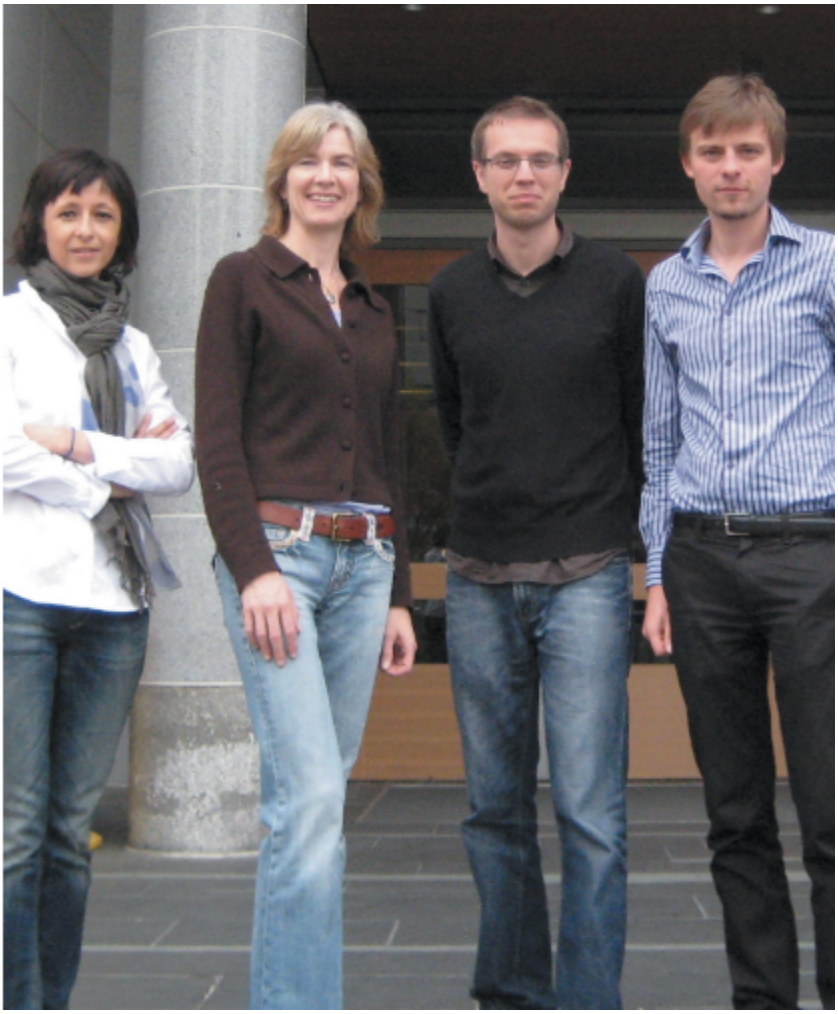
CRISPR-Cas9

Thành công

Khi Doudna trở lại Berkeley, cô và Jinek bắt đầu một loạt cuộc gọi qua Skype với Charpentier ở Umea và Chylinski ở Vienna để vạch ra chiến lược tìm ra cơ chế của CRISPR-Cas9. Sự hợp tác giống như một mô hình kiểu mẫu của Liên hợp quốc: một giáo sư Berkeley đến từ Hawaii, một postdoc của cô từ Cộng hòa Séc, một giáo sư người Paris làm việc ở Thụy Điển và postdoc sinh ra ở Ba Lan của cô ấy làm việc ở Vienna.

"Nó đã trở thành một ca phẫu thuật kéo dài 24 giờ," Jinek nhớ lại. "Tôi sẽ làm một thử nghiệm vào cuối ngày, tôi sẽ gửi một email tới Vienna, và Krzysztof sẽ đọc nó ngay khi anh ấy thức dậy vào buổi sáng." Sau đó, sẽ có một cuộc gọi Skype, và họ sẽ quyết định bước tiếp theo nên làm." Krzysztof sẽ thực hiện thử nghiệm đó vào ban ngày và gửi cho tôi kết quả khi tôi đang ngủ, để khi tôi thức dậy và mở hộp thư đến sẽ có thông tin cập nhật."

Lúc đầu, Charpentier và Doudna chỉ tham gia các cuộc gọi Skype một hoặc hai lần mỗi tháng. Nhưng tốc độ đã tăng lên vào tháng 7 năm 2011, khi Charpentier và Chylinski bay đến Berkeley để tham dự hội nghị CRISPR hàng năm đang phát triển nhanh chóng. Mặc dù, họ đã gắn bó qua Skype nhưng đây là lần đầu tiên Jinek gặp gỡ Chylinski, một nhà nghiên cứu cao lớn với tính cách dễ mến và háo hức được tham gia vào việc biến nghiên cứu cơ bản thành một công cụ.



Emmanuelle Charpentier, Jennifer Doudna, Martin Jinek và Krzysztof Chylinski

Các cuộc họp trực tiếp có thể tạo ra các ý tưởng theo cách mà các cuộc gọi hội nghị từ xa không làm được. Điều đó đã xảy ra ở Puerto Rico, và nó lại xảy ra khi bốn nhà nghiên cứu gặp nhau lần đầu tiên ở Berkeley. Ở đó, họ có thể nghĩ ra chiến lược để tìm ra chính xác những phân tử nào cần thiết cho hệ thống CRISPR để cắt DNA. Các cuộc họp trực tiếp đặc biệt hữu ích khi một dự án đang ở giai đoạn đầu. "Không gì bằng ngồi trong phòng với mọi người và xem phản ứng của họ đối với mọi thứ và có cơ hội trao đổi trực tiếp các ý tưởng," Doudna nói. "Đó là nền tảng cho mọi sự hợp tác mà chúng tôi đã có, ngay cả ở nơi chúng tôi đang tiến hành rất nhiều công việc bằng giao tiếp điện tử."

Jinek và Chylinski ban đầu không thể làm cho CRISPR-Cas9 cắt DNA của virus trong ống nghiệm. Họ đã cố gắng làm cho nó hoạt động chỉ với hai thành phần: enzyme Cas9 và crRNA. Về lý thuyết, crRNA sẽ hướng dẫn enzyme Cas9 đến mục

tiêu virus, sau đó cắt nhỏ. Nhưng nó không hoạt động. Một cái gì đó đã bị thiếu. Jinek nhớ lại: "Điều đó vô cùng khó hiểu đối với chúng tôi."

Đây là lúc tracrRNA nhắc lại câu chuyện của chúng ta. Trong bài báo năm 2011, Charpentier đã chỉ ra tracrRNA là cần thiết để tạo ra hướng dẫn crRNA. Sau đó, cô ấy nói cô nghi ngờ nó đóng một vai trò lớn hơn, đang diễn ra, mặc dù khả năng đó không phải là một phần của vòng thử nghiệm ban đầu của họ. Khi những thí nghiệm đó thất bại, Chylinski quyết định ném tracrRNA vào hỗn hợp ống nghiệm của mình.

Nó đã hoạt động: phức hợp ba thành phần tạo ra DNA mục tiêu một cách đáng tin cậy. Jinek ngay lập tức nói với Doudna tin tức: "Nếu không có tracrRNA, hướng dẫn crRNA không liên kết với enzyme Cas9." Sau bước đột phá đó, Doudna và Charpentier tham gia nhiều hơn vào công việc hàng ngày. Rõ ràng là họ đang hướng tới một khám phá quan trọng: xác định các thành phần thiết yếu của hệ thống cắt gen CRISPR.

Đêm này qua đêm khác, Chylinski và Jinek sẽ kiểm tra qua lại các kết quả, mỗi kết quả thêm một chút câu đố, với Charpentier và Doudna tham gia các cuộc gọi chiến lược ngày càng thường xuyên. Họ đã có thể khám phá ra các cơ chế chính xác của từng thành phần trong số ba thành phần thiết yếu của phức hợp CRISPR-Cas9. CrRNA chứa một chuỗi hai mươi chữ cái hoạt động như một tập hợp các tọa độ để hướng dẫn phức hợp đến một đoạn DNA có trình tự tương tự. TracrRNA, thứ đã giúp tạo ra crRNA, giờ có thêm vai trò hoạt động giống như một giàn giáo giữ các thành phần khác ở đúng vị trí khi chúng bám vào DNA mục tiêu. Sau đó, enzyme Cas9 bắt đầu cắt.

Một buổi tối, ngay sau khi một thí nghiệm quan trọng cho kết quả khả quan, Doudna đang ở nhà nấu mì spaghetti. Những vòng xoáy trong nước sôi khiến cô nhớ lại tinh trùng cá hồi mà cô đã nghiên cứu dưới kính hiển vi hồi trung học khi biết về DNA, và cô bắt đầu bật cười. Con trai cô, Andy, 9 tuổi, đã hỏi cô tại sao. Cô giải thích: "Chúng ta đã tìm thấy loại protein này, một loại enzyme có tên là Cas9. Nó có thể được lập trình để tìm virus và cắt chúng. Thật đáng kinh ngạc." Andy tiếp tục hỏi nó hoạt động như thế nào. Cô giải thích, qua hàng tỷ năm, vi khuẩn đã tiến hóa theo cách hoàn toàn kỳ lạ và đáng kinh ngạc để tự bảo vệ mình khỏi virus. Và nó có thể thích ứng được; mỗi khi một loại virus mới xuất hiện, nó sẽ học cách nhận ra và đánh bại nó. Cậu đã bị mê hoặc. "Đó là một niềm vui nhân đôi," cô nhớ lại, "một khoảnh khắc khám phá cơ bản về một điều gì đó

thật tuyệt vời, và có thể chia sẻ nó với con trai và giải thích nó theo cách mà nó có thể hiểu được." Sự tò mò có thể trở nên tuyệt vời theo cách đó.

Một công cụ chỉnh sửa gen

Hệ thống nhỏ tuyệt vời này, nó nhanh chóng trở nên rõ ràng, có một ứng dụng tiềm năng thực sự quan trọng: hướng dẫn crRNA có thể được sửa đổi để nhắm mục tiêu bất kỳ chuỗi DNA nào mà bạn có thể muốn cắt. Nó đã được lập trình. Nó có thể trở thành một công cụ chỉnh sửa.

Nghiên cứu về CRISPR sẽ trở thành một ví dụ sinh động về sự song ca giữa cuộc gọi và phản hồi giữa khoa học cơ bản và y học phiên dịch. Lúc đầu, nó được thúc đẩy bởi sự tò mò thuần túy của những người săn vi khuẩn, những người muốn giải thích một điều kỳ lạ mà họ đã vấp phải khi giải trình tự DNA của vi khuẩn khác thường. Sau đó, nó được nghiên cứu với nỗ lực bảo vệ vi khuẩn trong nền sữa chua khỏi virus tấn công. Điều đó đã dẫn đến một khám phá về các hoạt động cơ bản của sinh học. Giờ đây, một phân tích sinh hóa đã chỉ ra con đường phát minh ra một công cụ có khả năng sử dụng thực tế. Doudna nói: "Khi chúng tôi tìm ra các thành phần của cụm CRISPR-Cas9, chúng tôi nhận ra chúng tôi có thể tự lập trình nó. Nói cách khác, chúng tôi có thể thêm một crRNA khác và làm cho nó cắt bất kỳ chuỗi DNA nào khác mà chúng tôi đã chọn."

Trong lịch sử khoa học, có rất ít khoảnh khắc eureka thực sự xảy ra, và điều này đã đến khá gần. Doudna nói: "Đó không chỉ là một quá trình dần dần mà nó đang từ từ hé lộ với chúng tôi. Đó là một khoảnh khắc tuyệt vời." Khi Jinek cho Doudna xem dữ liệu chứng minh có thể lập trình Cas9 với các RNA dẫn đường khác nhau để cắt DNA ở bất cứ đâu, họ thực sự dừng lại và nhìn nhau. "Ôi Chúa ơi, đây có thể là một công cụ mạnh mẽ để chỉnh sửa gen," cô tuyên bố. Tóm lại, họ nhận ra đã phát triển một phương tiện để viết lại mã sự sống.

RNA hướng dẫn đơn

Bước tiếp theo là tìm hiểu xem liệu hệ thống CRISPR có thể đơn giản hơn nữa hay không. Nếu vậy, nó có thể không chỉ trở thành một công cụ chỉnh sửa gen mà còn là một công cụ dễ lập trình hơn và rẻ hơn nhiều so với các phương pháp hiện có.

Một ngày nọ, Jinek đi từ phòng thí nghiệm xuống hành lang vào văn phòng của Doudna. Anh đã thử nghiệm để xác định các yêu cầu tối thiểu đối với crRNA đóng vai trò dẫn đường và tracrRNA kẹp nó vào DNA mục tiêu. Họ đang đứng trên một tấm bảng trắng đặt trước bàn làm việc của cô, và anh đang phác thảo một sơ đồ về cấu trúc của hai RNA nhỏ. Cô hỏi phần nào của crRNA và tracrRNA là cần thiết để cắt DNA trong ống nghiệm? Anh nói: "Có vẻ như hệ thống có một số linh hoạt về thời gian tồn tại của hai RNA. Mỗi RNA nhỏ có thể bị cắt bớt một chút và vẫn hoạt động." Doudna có hiểu biết sâu sắc về cấu trúc của RNA và niềm vui gần như trẻ thơ khi tìm ra cách hoạt động của nó. Khi động não, họ thấy rõ rằng có thể liên kết hai RNA lại với nhau, hợp nhất đuôi của RNA này với đầu của RNA kia theo cách giữ cho phân tử kết hợp hoạt động.

Mục tiêu của họ là tạo ra một phân tử RNA đơn có thông tin hướng dẫn ở một đầu và chốt liên kết ở đầu kia. Điều đó sẽ tạo ra thứ mà họ gọi là 'RNA dẫn đường đơn' (sgRNA). Họ dừng lại một lúc và nhìn nhau, sau đó Doudna nói, "Chà." Như cô ấy nhớ lại, "Đó là một trong những khoảnh khắc khoa học đến với bạn. Tôi ớn lạnh và những sợi tóc nhỏ trên cổ dựng đứng. Trong khoảnh khắc đó, hai chúng tôi nhận ra 'dự án vui nhộn, kích thích sự tò mò này' có thể thay đổi hướng đi của dự án một cách sâu sắc." Đó là một cảnh phù hợp để tưởng tượng: hành vi của một phân tử nhỏ có thể khiến những sợi lông nhỏ trên cổ của Doudna dựng đứng lên.

Doudna thúc giục Jinek bắt tay ngay vào việc hợp nhất hai phân tử RNA để hoạt động như một hướng dẫn duy nhất cho Cas9, và anh ta vội vàng trở lại hành lang để đặt hàng với một công ty về các phân tử RNA cần thiết. Anh ấy cũng thảo luận về ý tưởng với Chylinski, và họ nhanh chóng thiết kế một loạt các thí nghiệm. Khi họ đã tìm ra những phần nào của hai RNA có thể bị xóa và cách chúng có thể được kết nối với nhau, chỉ mất ba tuần để tạo ra một RNA dẫn đường duy nhất hoạt động.

Rõ ràng ngay lập tức hướng dẫn duy nhất này sẽ làm cho CRISPR-Cas9 trở thành một công cụ linh hoạt hơn, dễ sử dụng và có thể lập trình lại để chỉnh sửa gen. Điều khiến hệ thống hướng dẫn duy nhất trở nên đặc biệt quan trọng - từ quan điểm khoa học và sở hữu trí tuệ - nó là một phát minh thực sự do con người tạo ra, không chỉ đơn thuần là một khám phá về một hiện tượng tự nhiên.

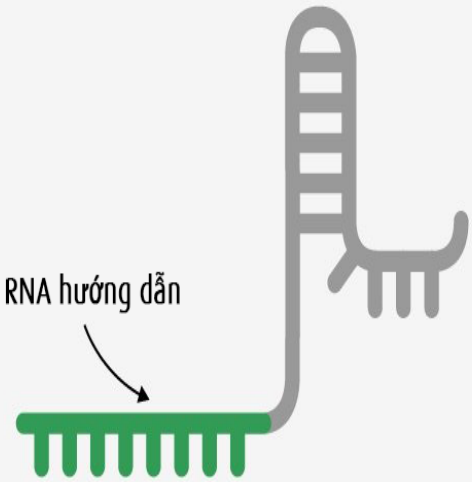
Cho đến nay, sự hợp tác của Doudna với Charpentier đã tạo ra hai bước tiến quan trọng. Đầu tiên là phát hiện ra tracrRNA đóng một vai trò thiết yếu không chỉ

trong việc tạo ra hướng dẫn crRNA mà còn quan trọng hơn, giữ nó cùng với enzyme Cas9 và liên kết tất cả với DNA mục tiêu cho quá trình cắt. Thứ hai là phát minh ra cách hợp nhất hai RNA thành một RNA dẫn đường đơn. Bằng cách nghiên cứu một hiện tượng mà quá trình tiến hóa đã mất một tỷ năm để hoàn thiện ở vi khuẩn, họ đã biến phép màu của tự nhiên thành một công cụ cho con người.

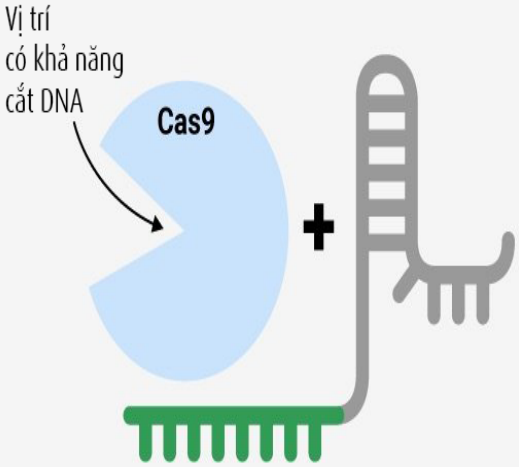
Vào ngày cô và Jinek nghĩ cách thiết kế một RNA dẫn đường duy nhất, Doudna giải thích ý tưởng với chồng mình trong bữa tối. Nhận ra nó sẽ có ý nghĩa đối với một bằng sáng chế khả thi về công nghệ chỉnh sửa gen, anh ấy nói với cô cần phải ghi đầy đủ vào sổ ghi chép của phòng thí nghiệm và có chứng kiến. Vì vậy, Jinek đã trở lại phòng thí nghiệm vào đêm hôm đó và viết một bản mô tả chi tiết về khái niệm của họ. Đã gần 9 giờ tối, nhưng Sam Sternberg và Rachel Haurwitz vẫn ở đó. Máy tính xách tay phòng thí nghiệm có dòng chữ ký của nhân chứng ở cuối mỗi trang để ghi lại những tiến bộ quan trọng và Jinek đã yêu cầu cả hai người cùng ký. Sternberg chưa bao giờ được yêu cầu làm điều đó trước đây, vì vậy anh nhận ra đó là một buổi tối lịch sử.

CÔNG NGHỆ CHỈNH SỬA GEN CRISPR

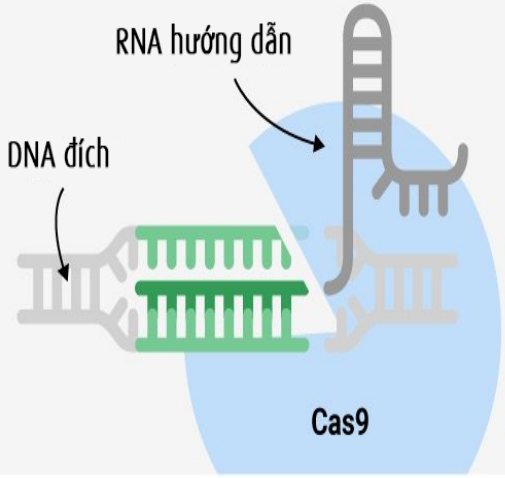
1 Các nhà khoa học tạo ra một chuỗi thông tin di truyền gọi là "RNA hướng dẫn", khớp với các đoạn DNA mà **họ muốn thay đổi.**



2 Chuỗi này được thêm vào một tế bào kèm theo đó là một protein tên Cas9, có vai trò **tương tự như một cái kéo** có thể cắt DNA



3 RNA hướng dẫn sẽ sẽ đi đến vị trí của đoạn DNA cần chỉnh sửa, và Cas9 sẽ cắt nó ra. Khi hoàn thành công việc, RNA hướng dẫn và Cas9 đều sẽ rời khỏi khu vực đó.



4 Lúc này, một đoạn DNA đã bị thay thế bằng một đoạn mới, và **các enzyme sẽ chịu trách nhiệm làm lành vết cắt**. Xong, chỉnh sửa gen đã hoàn tất.

NGUỒN: Nature News; Carl Zimmer

Việt hóa bởi tieumichanhche - tinhte.vn BUSINESS INSIDER

CHƯƠNG 18

Tạp chí Khoa học, 2012

Khi đến lúc viết một bài báo học thuật mô tả CRISPR-Cas9, Doudna và các đồng đội của cô đã sử dụng cùng một phương pháp cộng tác liên tục mà họ đã sử dụng trong các thí nghiệm của mình. Bản thảo đã được chia sẻ trong Dropbox, với mỗi thay đổi của họ được theo dõi trong thời gian thực. Jinek và Doudna làm việc cả ngày ở California, hoàn thành công việc bằng một cuộc gọi Skype vào đêm khuya khi bình minh ló dạng ở châu Âu, sau đó Charpentier và Chylinski sẽ dẫn đầu trong 12 giờ tới. Vì mặt trời không bao giờ lặn ở Umea trong suốt mùa xuân, Charpentier tuyên bố cô có thể làm việc bất kỳ giờ nào trong ngày. "Bạn thực sự không thể ngủ nhiều khi trời sáng", cô ấy nói, "và bạn không bao giờ thực sự mệt mỏi trong những tháng đó, vì vậy tôi luôn túc trực bất cứ lúc nào."

Trời đêm Umea, Thụy Điển vào mùa xuân

Vào ngày 8 tháng 6 năm 2012, Doudna nhấn nút Gửi trên máy tính của mình để gửi bản thảo cho các biên tập viên của tạp chí Science. Nó liệt kê sáu tác giả: Martin Jinek, Krzysztof Chylinski, Ines Fonfara, Michael Hauer, Jennifer Doudna và Emmanuelle Charpentier. Một dấu hoa thị bên cạnh tên của Jinek và Chylinski cho thấy họ đã đóng góp như nhau. Doudna và Charpentier được liệt kê cuối cùng vì họ là những nhà nghiên cứu chính đứng đầu phòng thí nghiệm.

Bài báo dài 3.500 từ đã trình bày rất chi tiết về cách thức hoạt động của crRNA và tracrRNA để liên kết protein Cas9 với DNA mục tiêu. Nó cũng cho thấy cấu trúc của hai miền Cas9 xác định cách mỗi miền cắt một trong các sợi DNA tại một vị

trí cụ thể. Cuối cùng, nó mô tả cách họ có thể dung hợp crRNA và tracrRNA để tạo ra một RNA dẫn đường đơn. Hệ thống này, các tác giả lưu ý, có thể được sử dụng để chỉnh sửa gen.

Khi các biên tập viên của Science nhận được bài báo, họ rất phấn khích. Mặc dù, nhiều hoạt động của CRISPR-Cas9 trong tế bào sống đã được mô tả trước đây, nhưng đây là lần đầu tiên các nhà nghiên cứu phân lập được các thành phần thiết yếu của hệ thống và khám phá cơ chế sinh hóa của chúng. Ngoài ra, bài báo còn có một phát minh hữu ích tiềm năng: RNA dẫn đường đơn.

Trước sự thúc giục của Doudna, các biên tập viên đã theo dõi nhanh quá trình xem xét. Cô biết các tài liệu khác về CRISPR-Cas9, bao gồm cả một tài liệu của một nhà nghiên cứu người Lithuania (sẽ có thêm thông tin về anh ta trong chốc lát), đã được lưu hành và cô muốn đảm bảo nhóm của mình là người đầu tiên xuất bản. Các biên tập viên tại Science có động lực cạnh tranh của riêng họ: không muốn bị một tạp chí đối thủ hất cẳng. Họ yêu cầu người tiên phong của CRISPR Erik Sontheimer là một trong những người đánh giá và nói sẽ phải lấy nhận xét của anh trong hai ngày, một sự thay đổi nhanh chóng bất thường. Anh ấy đã từ chối nhiệm vụ vì đang làm công việc riêng của mình về chủ đề này, nhưng các biên tập viên của tạp chí có thể tìm những người khác để đánh giá bài báo một cách nhanh chóng.

Nhận xét của người đánh giá chỉ chứa một số yêu cầu làm rõ. Có một vấn đề quan trọng mà họ không nêu ra. Các thí nghiệm đã xem xét hệ thống CRISPR-Cas9 của Streptococcus pyogenes, một loại vi khuẩn phổ biến có thể gây ra bệnh viêm họng. Giống như tất cả các vi khuẩn, nó là một sinh vật đơn bào không có nhân. Nhưng bài báo cho rằng hệ thống CRISPR-Cas9 có thể hữu ích cho việc chỉnh sửa gen ở người. Charpentier nghĩ điều đó sẽ gợi lên một số câu hỏi. "Tôi đã nghĩ những người đánh giá sẽ hỏi liệu có bằng chứng nào cho thấy nó hoạt động trong tế bào người không," cô nhớ lại. "Nhưng họ không bao giờ nêu ra điều đó, ngay cả sau khi tôi viết kết luận nói nó sẽ là một giải pháp thay thế cho các phương pháp chỉnh sửa gen hiện có."

Các biên tập viên của Science đã phê duyệt các sửa đổi và chính thức chấp nhận bài báo vào thứ Tư, ngày 20 tháng 6 năm 2012, ngay khi những người tham gia đang tập trung tại Berkeley cho hội nghị CRISPR hàng năm. Charpentier đã đến từ Umea và Chylinski từ Vienna sớm vài ngày để họ có thể cùng nhau thực hiện lần hiệu đính và chỉnh sửa cuối cùng. Charpentier nhớ lại: "Krzysztof đến nơi

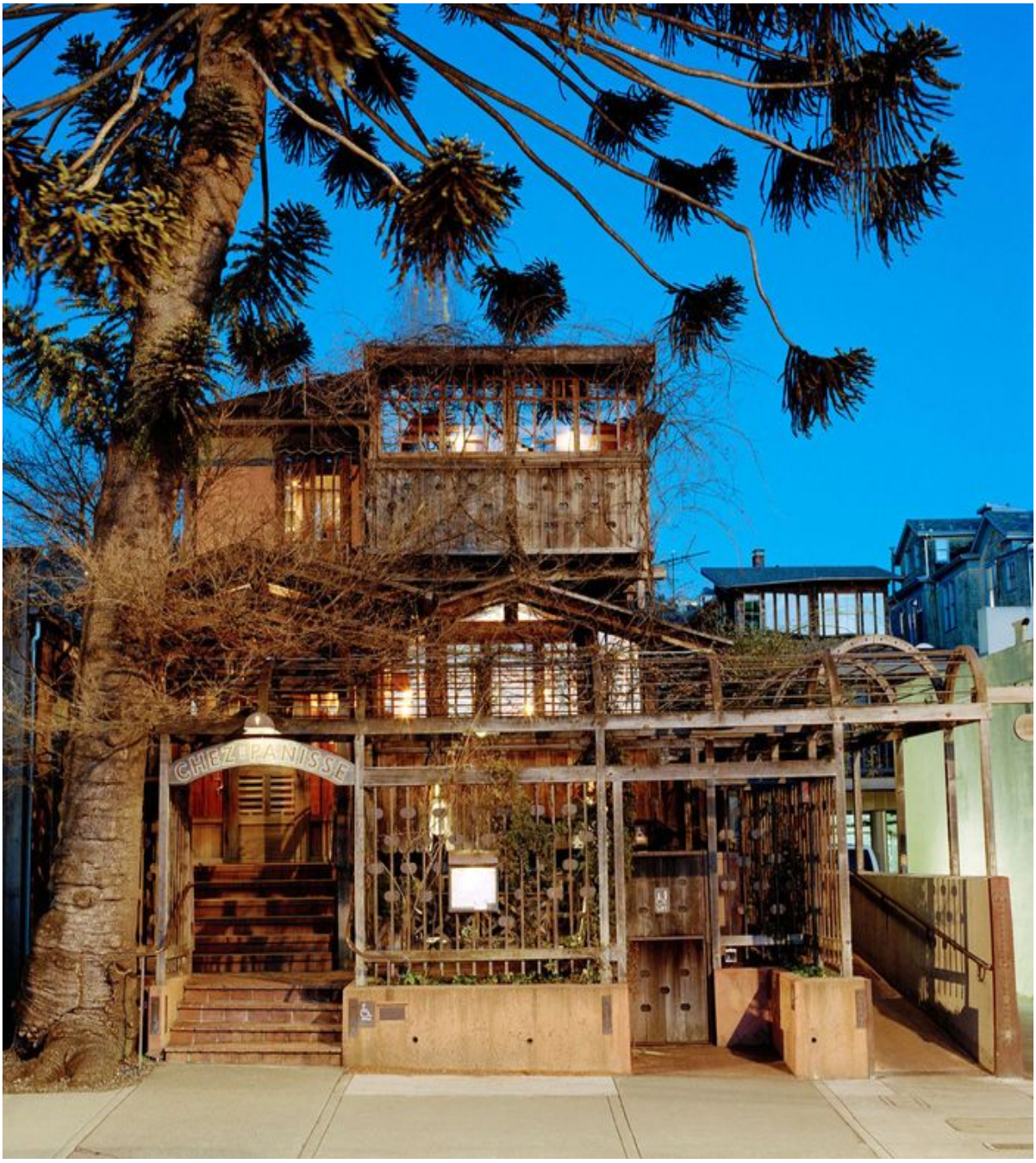
trong tình trạng bị trễ máy bay, nhưng đó không phải là trường hợp của tôi vì tôi đã ở Umea, nơi trời sáng suốt và tôi không ngủ theo nhịp điệu."

Họ tập trung tại văn phòng tầng bảy của Doudna và xem trên máy tính của cô khi các tệp PDF và đồ họa cuối cùng được tải lên hệ thống trực tuyến của tạp chí. "Bốn người chúng tôi đang ngồi trong văn phòng xem các chỉ báo trạng thái cho các video tải lên," Jinek nhớ lại, "và có rất nhiều sự phấn khích khi quá trình upload hoàn thành 100%."

Sau khi các bản sửa đổi cuối cùng được gửi, Doudna và Charpentier đã ngồi cùng nhau, chỉ hai người họ, trong văn phòng của Doudna. Đã mười bốn tháng kể từ lần đầu tiên họ gặp nhau ở Puerto Rico. Khi Charpentier chiêm ngưỡng khung cảnh mặt trời lặn buổi chiều muộn trên Vịnh San Francisco, Doudna nói về việc cộng tác với cô ấy thật dễ chịu. "Đó là một khoảnh khắc vinh quang khi cuối cùng chúng tôi được chia sẻ trực tiếp niềm vui khám phá và cả những tâm sự cá nhân," Doudna nhớ lại. "Chúng tôi đã nói chuyện về sự chăm chỉ, chúng tôi đã làm việc với nhau qua hàng ngàn dặm."

Khi cuộc nói chuyện hướng về tương lai, Charpentier cho biết cô quan tâm đến việc tập trung vào khoa học cơ bản về vi sinh vật hơn là tạo ra các công cụ để chỉnh sửa gen, và cô ấy tâm sự đã sẵn sàng chuyển đi một lần nữa, có thể là đến Viện Max Planck ở Berlin. Doudna hỏi, có phần trêu chọc, liệu cô có muốn ổn định cuộc sống, kết hôn và sinh con không. "Cô ấy nói không muốn điều đó," Doudna nhớ lại. "Cô ấy nói thích ở một mình và trân trọng thời gian riêng tư của mình và không tìm kiếm sự đồng hành như vậy."

Tối hôm đó, Doudna tổ chức bữa tối ăn mừng tại Chez Panisse, nhà hàng Berkeley, nơi đầu bếp Alice Waters đi tiên phong trong ẩm thực từ nông trại đến bàn ăn. Chưa phải là một người nổi tiếng ngoài lĩnh vực khoa học, Doudna không thể đặt chỗ ở phòng ăn xa hoa ở tầng dưới, nhưng cô đã có được một chiếc bàn dài ở quán cà phê bình dị hơn ở tầng trên. Họ gọi rượu sâm panh và thưởng thức những gì họ biết sẽ là một kỷ nguyên mới trong sinh học. Doudna nhớ lại: "Chúng tôi có cảm giác như đang ở giai đoạn đầu của thời kỳ căng thẳng khi khoa học sắp thành công, và chúng tôi đang suy nghĩ về những tác động của nó." Jinek và Chylinski rời đi trước món tráng miệng. Họ phải làm việc vào đêm hôm đó trên các slide cho bài thuyết trình mà họ sẽ thực hiện tại hội nghị vào ngày hôm sau. Khi họ đi bộ trở lại phòng thí nghiệm, trong ánh sáng cuối cùng của hoàng hôn, Chylinski rít một điếu thuốc.



Chez Panisse – nơi ăn mừng chiến quả

CHƯƠNG 19

Đối đầu

Virginijus Šikšnys

Virginijus Šikšnys của Đại học Vilnius ở Lithuania là một nhà sinh hóa học ôn hòa với cặp kính gọng có dây và nụ cười bẽn lẽn. Anh học hóa hữu cơ tại Vilnius, lấy bằng tiến sĩ tại Đại học Tổng hợp Moscow, sau đó trở về quê hương Litva. Anh ấy bị hấp dẫn bởi CRISPR khi đọc bài báo năm 2007 của các nhà nghiên cứu sữa chua Danisco Rodolphe Barrangou và Philippe Horvath cho thấy CRISPR là một vũ khí mà vi khuẩn có được trong cuộc đấu tranh chống lại virus.

Đến tháng 2 năm 2012, anh đã cho ra một bài báo, với Barrangou và Horvath là tác giả thứ hai, mô tả cách, trong một hệ thống CRISPR, một enzym Cas9 được hướng dẫn bởi một crRNA để cắt một virus xâm nhập. Anh gửi nó đến tạp chí Cell, và tờ báo đã từ chối. Trên thực tế, tạp chí không cho rằng bài báo đủ thú vị để gửi đi đánh giá đồng cấp. Šikšnys nói: "Thậm chí còn bực bội hơn, chúng tôi đã gửi nó đến Cell Reports, một loại tạp chí chị em với Cell. Họ cũng từ chối."

Vì vậy, nỗ lực tiếp theo là gửi nó đến PNAS, ấn phẩm của Viện Hàn lâm Khoa học Quốc gia Hoa Kỳ. Một con đường nhanh nhất để được PNAS chấp nhận là được thành viên của học viện chấp thuận. Vào ngày 21 tháng 5 năm 2012, Barrangou quyết định gửi bản tóm tắt của bài báo cho thành viên quen thuộc nhất với lĩnh vực này: Jennifer Doudna.

Doudna vừa hoàn thành bài báo của mình với Charpentier. Cô chỉ đọc phần tóm tắt, không đọc toàn bộ bài báo. Nhưng đọc phần tóm tắt cũng đủ để cô biết Šikšnys đã khám phá ra nhiều cơ chế, như phần tóm tắt đã nói, "Sự phân tách

DNA được thực hiện bởi Cas9." Bản tóm tắt cũng tuyên bố điều này có thể dẫn đến một phương pháp chỉnh sửa DNA: "Những phát hiện này mở đường cho việc tạo ra các endonucleases DNA hướng dẫn RNA có thể được lập trình phổ quát."

Việc Doudna sau đó vội vã đẩy bài báo của nhóm cô được xuất bản, gây ra một cuộc tranh cãi nhỏ, hoặc ít nhất là một vài người nhướng mày, giữa một số thành viên của đám đông CRISPR. "Bạn nên xem xét thời gian nộp bằng sáng chế của Jennifer và việc nộp bài báo của cô ấy cho Science," Barrangou nói với tôi. Thoạt nhìn, nó có thể trông đáng ngờ. Doudna nhận bản tóm tắt của Šikšnys vào ngày 21 tháng 5 và cô cùng các đồng nghiệp của mình đã nộp đơn đăng ký bằng sáng chế vào ngày 25 tháng 5 và gửi bài báo của họ cho Science vào ngày 8 tháng 6.

Trên thực tế, đơn xin cấp bằng sáng chế và giấy của nhóm Doudna đã hoạt động tốt trước khi cô nhận được bản tóm tắt của Šikšnys. Barrangou nhấn mạnh anh ta không buộc tội Doudna làm bất cứ điều gì sai trái. Anh nói: "Nó không phải là không đúng hay thậm chí là bất thường. Nó không giống như cô ấy đã ăn cắp bất cứ thứ gì. Chúng tôi đã gửi nó cho cô ấy. Chúng tôi không thể đổ lỗi cho cô ấy. Đây là cách khoa học được tăng tốc, khi bạn biết đó là một tình huống cạnh tranh. Nó cho bạn một động lực để thúc đẩy quá trình." Hóa ra, Doudna vẫn thân thiện với cả Barrangou và Šikšnys. Sự kết hợp giữa cạnh tranh và hợp tác là một phần của quá trình mà tất cả họ đều hiểu.

Tuy nhiên, có một đối thủ đã đặt câu hỏi về sự vội vàng của Doudna: Eric Lander, giám đốc Viện Broad tại MIT và Harvard. "Cô ấy nói với các biên tập viên của Science rằng họ có sự cạnh tranh, cô ấy chạy đua bài báo và Science gấp rút tìm những người đánh giá," anh ta nói. "Toàn bộ công việc sẽ được hoàn thành trong ba tuần, vì vậy cô ấy khiến người Litva cảm thấy hứng thú."

Tôi thấy những lời chỉ trích ngụ ý của Lander về Doudna là thú vị, thậm chí có chút buồn cười, bởi vì anh ấy là một trong những người cạnh tranh vui vẻ nhất mà tôi biết. Thực tế là cả anh ấy và Doudna đều rất thoải mái khi được cạnh tranh, tôi nghi ngờ, đã đó khiến cho sự cạnh tranh của họ trở nên gay gắt hơn. Nhưng tôi cũng nghĩ điều đó có nghĩa là họ hiểu nhau, theo cách mà hai đối thủ trong tiểu thuyết The Masters của C. P. Snow có thể hiểu nhau hơn bất kỳ người ngoài cuộc nào có thể. Lander nói với tôi trong bữa tối rằng anh ta có email mà Doudna gửi cho các biên tập viên của Science, chứng tỏ cô ấy đã thúc đẩy họ in vội bài báo năm 2012 của mình sau khi cô ấy nhìn thấy bản tóm tắt của Šikšnys. Khi tôi hỏi Doudna về điều này, cô ấy dễ dàng đồng ý cô đã nói với các biên tập

viên của Science có một bài báo đang được gửi cho một tạp chí cạnh tranh và yêu cầu những người đánh giá đẩy nhanh quá trình của họ. "Vậy thì sao?" cô ấy nói. "Hỏi Eric xem anh ấy đã bao giờ làm điều đó chưa." Vì vậy, lần sau khi tôi ăn tối với Lander, tôi nói với anh ấy là Doudna muốn tôi hỏi anh ấy câu hỏi đó. Anh ta dừng lại, cười và sau đó vui vẻ thừa nhận, "Tất nhiên là tôi có. Đó là cách khoa học hoạt động. Đây là hành vi hoàn toàn bình thường."

Šikšnys tặng quà

Barrangou là một trong những người tổ chức hội nghị CRISPR tháng 6 năm 2012 ở Berkeley, hội nghị Charpentier và Chylinski đã bay qua để tham dự, và anh đã mời Šikšnys trình bày công việc của mình tại đó. Điều này tạo tiền đề cho cuộc đối đầu giữa hai đội đang chạy đua để mô tả các cơ chế CRISPR-Cas9.

Cả Šikšnys và nhóm Doudna-Charpentier dự kiến sẽ trình bày công việc của họ vào chiều thứ Năm, ngày 21 tháng 6, một ngày sau khi Doudna tải lên phiên bản cuối cùng của bài báo Science và cùng các đồng nghiệp ăn mừng tại Chez Panisse. Barrangou đã quyết định, ngay cả khi tác phẩm của Šikšnys chưa được chấp nhận để xuất bản, anh ấy nên trình bày trước, ngay sau đó là phần trình bày của nhóm Doudna-Charpentier.

Bài báo của Doudna-Charpentier đã được Science chấp nhận và sẽ được xuất bản trực tuyến vào ngày 28 tháng 6, trong khi Šikšnys sẽ không được xuất bản cho đến ngày 4 tháng 9. Tuy nhiên, quyết định của Barrangou để Šikšnys lần đầu tiên trình bày tại hội nghị Berkeley có khả năng mang lại cho anh ta một tuyên bố nhỏ về một số vinh quang — nếu nghiên cứu của anh ta hóa ra phù hợp hoặc vượt quá nghiên cứu của nhóm Doudna-Charpentier. Barrangou nói: "Tôi phụ trách thứ tự của các diễn giả. Tôi nhận được yêu cầu từ một người nào đó trong phòng thí nghiệm của Jennifer để chuyển bài nói chuyện của họ đến trước Virginijus. Tôi đã bác bỏ điều đó. Virginijus đã gửi bài báo của anh ấy cho tôi trước, hồi tháng 2 khi chúng tôi đang cố gắng đăng nó trên Cell, và tôi nghĩ thật công bằng nếu Virginijus trình bày trước."

Vì vậy, ngay sau bữa trưa vào thứ Năm, ngày 21 tháng 6, Virginijus Šikšnys đã có một bài thuyết trình, dựa trên bài báo chưa được xuất bản của mình, trong khán phòng tầng trệt bảy mươi tám chỗ của Trung tâm Li Ka Shing mới của Berkeley, nơi hội nghị được tổ chức. Anh thông báo: "Chúng tôi đã phân lập phức hợp Cas9-crRNA và chứng minh trong ống nghiệm, nó tạo ra đứt gãy sợi kép tại các vị trí

cụ thể trong phân tử DNA mục tiêu. Anh tiếp tục nói một ngày nào đó hệ thống có thể trở thành một công cụ chỉnh sửa gen.

Tuy nhiên, có một số lỗ hổng trong bài viết và trình bày của Šikšnys. Đáng chú ý nhất, anh nói về 'phức hợp Cas9-crRNA' và không đề cập đến vai trò của tracrRNA trong quá trình cắt gen. Mặc dù, anh đã mô tả vai trò của tracrRNA trong việc tạo ra crRNA, nhưng không nhận ra phân tử này cần phải bám vào để liên kết crRNA và Cas9 vào vị trí DNA được nhắm mục tiêu để phá hủy.

Đối với Doudna, điều này có nghĩa là Šikšnys đã không phát hiện ra vai trò thiết yếu của tracrRNA. "Nếu bạn không biết tracrRNA là cần thiết để cắt DNA," sau đó, cô ấy nói, "không có cách nào bạn có thể triển khai nó như một công nghệ. Bạn chưa xác định các thành phần là gì để làm cho nó hoạt động."

Có sự căng thẳng tràn ngập không khí và Doudna có ý định đảm bảo sự mất hiệu lực của Šikšnys liên quan đến vai trò của tracrRNA được đánh dấu. Cô ngồi ở hàng thứ ba của khán phòng, và ngay khi Šikšnys nói xong, cô đã giơ tay lên. Cô hỏi dữ liệu của bạn có cho thấy vai trò của tracrRNA trong quá trình phân cắt không?

Lúc đầu, Šikšnys không trực tiếp nói về vấn đề này, vì vậy Doudna liên tục thúc ép anh ta làm rõ. Anh không cố bắt bẻ cô. Sam Sternberg nói: "Tôi nhớ có một chút tranh luận trong cuộc thảo luận sau câu hỏi của Jennifer, và cô ấy rất kiên quyết khi nói tracrRNA là một phần thiết yếu đã bị bỏ qua trong công việc mà Virginijus đã trình bày." Anh ấy không đồng ý, nhưng không giải thích được. Charpentier cũng ngạc nhiên. Cô là người viết về một phần vai trò của tracrRNA vào năm 2011. "Điều tôi không hiểu là tại sao Šikšnys, sau khi đọc bài báo năm 2011 của tôi, không xem xét thêm về vai trò của tracrRNA."

Công bằng mà nói, Šikšnys xứng đáng được ghi nhận rất nhiều, điều mà tôi hy vọng đã trao cho anh ấy, vì đã đưa ra nhiều phát hiện sinh hóa cùng thời với Doudna và Charpentier. Có lẽ tôi đã tập trung quá nhiều vào vai trò của tracrRNA nhỏ bé, vì tôi đang viết cuốn sách từ vị trí thuận lợi của Doudna và vì cô ấy đã nhấn mạnh nó trong nhiều cuộc phỏng vấn của chúng tôi. Nhưng tôi thực sự nghĩ điều đó rất quan trọng. Trong việc giải thích các cơ chế tuyệt vời của cuộc sống, những điều nhỏ nhặt cũng quan trọng. Và những điều rất nhỏ cũng quan trọng. Việc chỉ ra chính xác vai trò thiết yếu của hai đoạn RNA — tracrRNA và crRNA — là chìa khóa để hiểu đầy đủ về cách CRISPR-Cas9 có thể là một công cụ chỉnh sửa gen và cách hai RNA có thể được hợp nhất với nhau để tạo ra một hướng dẫn đơn giản với mục tiêu gen phù hợp.

Virginijus Šikšnys

Wow

Ngay sau khi Šikšnys kết thúc, đã đến lúc Doudna và Charpentier cung cấp những gì mà hầu hết những người tham dự khi đó đều biết là một loạt các bước đột phá lớn. Hai người ngồi cạnh nhau trên khán đài và quyết định bài thuyết trình sẽ

được thực hiện bởi postdocs – những người đã thực hiện hầu hết các thí nghiệm thực hành, Jinek và Chylinski.

Khi buổi thuyết trình sắp bắt đầu, hai giáo sư sinh học của Berkeley bước vào cùng với một số postdocs và sinh viên của họ. Doudna đã nói chuyện với họ về việc hợp tác để CRISPR-Cas9 hoạt động ở người, nhưng hầu hết những người tham gia khác không biết họ là ai. Sternberg đoán họ là luật sư sáng chế. Sự xuất hiện của họ làm tăng cảm giác kịch tính. Doudna nói: "Tôi nhớ mọi người đã rất ngạc nhiên khi có hàng chục người vô danh đã nộp hồ sơ. Đó là cảnh báo một điều gì đó đặc biệt sắp xảy ra."

Jinek và Chylinski đã cố gắng làm cho bài thuyết trình của họ trở nên thú vị. Họ đã chuẩn bị các slide để có thể thay phiên nhau giải thích từng thí nghiệm mà họ đã làm, và họ đã thực hành hai lần trước khi xuất hiện. Tuy khán giả ít và thân thiện nhưng rõ ràng là họ rất lo lắng, đặc biệt là Jinek. "Martin đã rất căng thẳng, điều đó khiến tôi căng thẳng vì anh ấy," Doudna nói.

Không cần phải lo lắng. Buổi thuyết trình là một thành công. Sylvain Moineau, một nhà tiên phong CRISPR tại Đại học Laval ở Quebec, đã đứng lên và nói: "Chà!" Những người khác vội vã gửi email và nhắn tin cho các đồng nghiệp trong phòng thí nghiệm của họ ở quê nhà.

Barrangou, nhà nghiên cứu Danisco, người từng cộng tác với Šikšnys, sau đó nói, ngay khi nghe bài thuyết trình, anh ấy biết Doudna và Charpentier đã đưa lĩnh vực này lên một tầm cao mới. "Bài báo của Jennifer rõ ràng tốt hơn rất nhiều so với của chúng tôi," anh thừa nhận. "Nó khác. Đó là điểm khởi đầu đã chuyển lĩnh vực CRISPR từ một tính năng thế giới vi sinh vật thú vị mang phong cách riêng sang một công nghệ. Vì vậy, Virginijus và tôi, chúng tôi không có cảm giác khó khăn nào."

Erik Sontheimer có một phản ứng đặc biệt rõ ràng, một sự pha trộn giữa phấn khích và ghen tị. Anh là một trong những người đầu tiên dự đoán CRISPR sẽ trở thành một công cụ chỉnh sửa gen. Khi Jinek và Chylinski kết thúc phần trình bày của họ, anh ấy giơ tay và đặt một câu hỏi: Làm thế nào công nghệ hướng dẫn đơn có thể được sử dụng để chỉnh sửa gen trong tế bào nhân thực, nghĩa là những tế bào có nhân? Cụ thể hơn, liệu nó có hoạt động trong tế bào người không? Họ gợi ý nó có thể được điều chỉnh, giống như nhiều công nghệ phân tử trước đây. Sau cuộc thảo luận, Sontheimer, một nhà khoa học hiền lành và kiểu cũ, quay sang Doudna, người đang ngồi hai hàng ghế sau anh ta, và nói những từ

"Hãy nói chuyện". Trong thời gian nghỉ tiếp theo, họ trốn ra ngoài để gặp nhau ở một hành lang.

"Tôi cảm thấy thoải mái khi nói chuyện với cô ấy bởi vì mặc dù chúng tôi cố gắng làm những điều tương tự, nhưng tôi biết cô ấy là người đáng tin cậy," Sontheimer nói. "Tôi nói với cô ấy, tôi đang cố gắng làm cho CRISPR hoạt động trong nấm men. Cô ấy nói muốn tiếp tục nói chuyện, bởi vì việc điều chỉnh CRISPR cho các tế bào nhân chuẩn sẽ diễn ra nhanh chóng."

Tối hôm đó, Doudna đi dạo vào trung tâm thành phố Berkeley để ăn tại một nhà hàng sushi với ba trong số các nhà nghiên cứu đã, đang và sẽ tiếp tục là đồng nghiệp và đối thủ cạnh tranh: Erik Sontheimer và hai người đàn ông vừa bị cô ấy làm lu mờ, Rodolphe Barrangou và Virginijus Šikšnys. Thay vì khó chịu, Barrangou nói anh nhận ra họ đã được đối xử một cách công bằng. Trên thực tế, khi họ đang đi bộ từ đồi đến nhà hàng, anh đã hỏi Doudna liệu anh và Šikšnys có thể rút lại bài báo vẫn đang chờ xuất bản của họ hay không. Cô ấy đã cười. "Không, Rodolphe, bài báo của anh sẽ ổn thôi," cô nói. "Đừng rút lại. Nó giống như tất cả chúng ta đều cố gắng làm vậy."

Tại bữa ăn tối, bốn người đã chia sẻ về nơi mà mỗi phòng thí nghiệm của họ có thể đi từ đó. Sontheimer nói: "Tất cả đều rất ấm áp, bất chấp khả năng gây khó xử. Chỉ là một bữa tối rất thú vị vào một thời điểm rất thú vị khi tất cả chúng tôi đều nhận ra điều này sẽ quan trọng như thế nào."

Bài báo của Doudna-Charpentier, được xuất bản trực tuyến vào ngày 28 tháng 6 năm 2012, đã đánh dấu một lĩnh vực công nghệ sinh học hoàn toàn mới: làm cho CRISPR hoạt động trong việc chỉnh sửa gen người. Sontheimer nói: "Tất cả chúng tôi đều biết chúng tôi sẽ tham gia một cuộc đua lớn để thực hiện điều này trong tế bào người. Đó là một ý tưởng đã đến lúc, và sẽ phải chạy nước rút để xem ai đạt được điều đó trước tiên."

PHẦN BA

Chỉnh sửa gen

Con người tốt đẹp biết bao!

Ồ thế giới mới tốt đẹp,

Nhưng có những người không như vậy!

William Shakespeare, The Tempest

Giông tố (The Tempest) là tên một vở kịch được William Shakespeare sáng tác vào khoảng 1610-1611, và theo nhiều nhà phê bình văn học thì đây là tác phẩm cuối cùng Shakespeare viết một mình. Bối cảnh chính của vở kịch được lấy trên một hòn đảo hoang chỉ có Prospero, vốn là công tước hợp pháp của Milan, sống cùng với con gái Miranda. Họ bị lưu đày bởi Antonio, em trai của Prospero, người đã họp mưu với Alonso, vua xứ Naples, để hãm hại Prospero và chiếm ngôi. Xuyên suốt vở kịch là diễn biến những mưu mô của Prospero nhằm lấy lại quyền lực đã mất và tìm cách đưa Miranda lấy lòng Ferdinand, con trai của Alonso, để nàng trở thành hoàng hậu sau này.

CHƯƠNG 20

Một công cụ của con người

Liệu pháp gen

Con đường kỹ thuật gen người bắt đầu vào năm 1972 khi Giáo sư Paul Berg ở Stanford phát hiện ra cách lấy một chút DNA của một loại virus được tìm thấy ở khỉ và nối nó với DNA của một loại virus hoàn toàn khác. Ông đã tạo ra thứ gọi là 'DNA tái tổ hợp'. Herbert Boyer và Stanley Cohen đã khám phá ra những cách để tạo ra những gen nhân tạo hiệu quả hơn và sau đó nhân bản hàng triệu bản sao của chúng. Do đó, khoa học kỹ thuật di truyền - và kinh doanh công nghệ sinh học - đã ra đời.

Phải mất mười lăm năm nữa, các nhà khoa học mới bắt đầu đưa DNA đã được thiết kế vào tế bào của con người. Mục đích tương tự như tạo ra một loại thuốc. Không có nỗ lực nào để thay đổi DNA của bệnh nhân; nó không phải là chỉnh sửa gen. Thay vào đó, liệu pháp gen liên quan đến việc cung cấp vào tế bào của bệnh nhân một số DNA đã được thiết kế để chống lại gen bị lỗi gây ra bệnh.

Thử nghiệm đầu tiên được tiến hành vào năm 1990 trên một bé gái 4 tuổi bị đột biến gen làm tê liệt hệ thống miễn dịch và khiến bé có nguy cơ bị nhiễm trùng. Các bác sĩ đã tìm ra cách để đưa các bản sao hoạt động của gen bị thiếu vào các tế bào T trong hệ thống máu của bé. Các tế bào T đã được lấy ra khỏi cơ thể bé, cung cấp gen bị thiếu, và sau đó đưa lại vào cơ thể bé. Điều này dẫn đến sự cải thiện đáng kể hệ thống miễn dịch và cho phép bé sống một cách khỏe mạnh.

Lĩnh vực liệu pháp gen ban đầu cho thấy thành công khiêm tốn, nhưng ngay sau đó đã có những thất bại. Năm 1999, một cuộc thử nghiệm lâm sàng ở Philadelphia bị dừng lại khi một thanh niên chết do phản ứng miễn dịch lớn gây ra bởi virus vận chuyển gen trị liệu. Vào đầu những năm 2000, một quy trình điều trị gen cho một căn bệnh suy giảm miễn dịch đã vô tình kích hoạt một gen gây ung thư dẫn đến 5 bệnh nhân phát triển bệnh bạch cầu. Những bi kịch như vậy đã đóng băng trong ít nhất một thập kỷ hầu hết các thử nghiệm lâm sàng, nhưng những cải tiến ngày càng tăng trong các liệu pháp gen sẽ đặt nền tảng cho lĩnh vực chỉnh sửa gen đầy tham vọng.

Chỉnh sửa gen

Thay vì điều trị các vấn đề di truyền thông qua liệu pháp gen, một số nhà nghiên cứu y tế bắt đầu tìm cách khắc phục các vấn đề tại nguồn gốc của chúng. Mục đích là để chỉnh sửa các trình tự sai sót của DNA trong các tế bào liên quan của bệnh nhân, được gọi là chỉnh sửa gen.

Giáo sư Harvard Jack Szostak, cố vấn luận án của Doudna, đã phát hiện ra vào những năm 1980 một trong những chìa khóa để chỉnh sửa gen: gây ra đứt gãy cả hai sợi của chuỗi xoắn kép DNA, được gọi là đứt gãy sợi kép. Khi điều này xảy ra, không sợi nào có thể phục vụ như một khuôn mẫu để sửa chữa sợi kia. Vì vậy, bộ gen tự sửa chữa theo một trong hai cách. Đầu tiên được gọi là 'kết hợp cuối không nguyên nhân'. Trong những trường hợp như vậy, DNA được sửa chữa bằng cách chỉ cần khâu hai đầu lại với nhau mà không cần cố gắng tìm ra một trình tự phù hợp. Đây có thể là một quá trình cẩu thả dẫn đến việc chèn và xóa vật liệu di truyền không mong muốn. Một quy trình chính xác hơn, 'sửa chữa theo hướng tương đồng', xảy ra khi DNA bị cắt tìm thấy một khuôn mẫu thay thế phù hợp gần đó. Tế bào thường sẽ sao chép và chèn trình tự tương đồng có sẵn nơi xảy ra đứt gãy sợi kép.

Việc phát minh ra chỉnh sửa gen cần hai bước. Đầu tiên, các nhà nghiên cứu phải tìm ra loại enzyme phù hợp có thể cắt đứt gãy sợi kép trong DNA. Sau đó, họ phải tìm một hướng dẫn có thể điều hướng enzyme đến mục tiêu chính xác trong DNA của tế bào nơi họ muốn cắt.

Các enzym có thể cắt DNA hoặc RNA được gọi là 'nuclease'. Để xây dựng một hệ thống chỉnh sửa gen, các nhà nghiên cứu cần một nuclease có thể được hướng dẫn để cắt bất kỳ trình tự nào mà các nhà nghiên cứu đã chọn. Đến năm 2000, họ đã tìm ra một công cụ để làm điều này. Enzyme FokI, được tìm thấy trong một số vi khuẩn trong đất và ao hồ, có hai phần: một phần hoạt động như kéo có thể cắt DNA và một phần khác đóng vai trò hướng dẫn nó đi đâu. Các miền này có thể được tách biệt và miền đầu tiên có thể được lập trình lại để đi đến bất kỳ đâu mà các nhà nghiên cứu muốn.

Các nhà nghiên cứu đã có thể tạo ra các protein có thể đóng vai trò như một hướng dẫn để đưa vùng cắt tới một chuỗi DNA mục tiêu. Một hệ thống, nucleases ngón tay kẽm (ZFNs), đến từ việc hợp nhất vùng cắt với một protein có hình dạng ngón tay nhỏ nhờ sự hiện diện của ion kẽm, cho phép nó bám vào một trình tự DNA xác định. Một phương pháp tương tự nhưng thậm chí còn đáng tin cậy hơn, được gọi là TALENs (nucleases tác động giống như chất kích hoạt phiên mã), đến từ việc hợp nhất vùng cắt với một protein có thể hướng dẫn nó đến các chuỗi DNA dài hơn.

Ngay khi TALENs đang được hoàn thiện, CRISPR đã xuất hiện. Nó hơi giống nhau: nó có một enzym cắt, đó là Cas9, và một chất dẫn đường dẫn enzym cắt một

điểm mục tiêu trên sợi DNA. Nhưng trong hệ thống CRISPR, hướng dẫn không phải là protein mà là một đoạn RNA. Điều này có một lợi thế lớn. Với ZFN và TALENs, bạn phải xây dựng một hướng dẫn protein mới mỗi khi bạn muốn nhắm mục tiêu là một trình tự di truyền khác để cắt; nó khó khăn và tốn thời gian. Nhưng với CRISPR, bạn chỉ cần tìm hiểu trình tự di truyền của hướng dẫn RNA. Một sinh viên giỏi có thể làm điều đó nhanh chóng trong phòng thí nghiệm.

Có một câu hỏi, dù lớn hay nhỏ, tùy thuộc vào quan điểm của bạn và phe của bạn trong cuộc chiến bằng sáng chế sẽ nổ ra sau này. Hệ thống CRISPR hoạt động trên vi khuẩn và vi khuẩn cổ, là những sinh vật đơn bào không có nhân. Nhưng điều đó đặt ra câu hỏi: Liệu chúng có hoạt động trong các tế bào có nhân, đặc biệt là các sinh vật đa bào như thực vật, động vật, bạn và tôi không?

Do đó, bài báo của Doudna-Charpentier vào tháng 6 năm 2012 đã khởi động một cuộc chạy nước rút dữ dội tại nhiều phòng thí nghiệm trên khắp thế giới, bao gồm cả Doudna, để chứng minh CRISPR-Cas9 có thể hoạt động trong tế bào người. Chiến thắng đó đã được hoàn thành trong khoảng sáu tháng. Thành công khá nhanh chóng này có thể được lấy làm bằng chứng, như Doudna và các đồng nghiệp của cô sau này lập luận rằng việc làm cho CRISPR-Cas9 hoạt động trong tế bào người là một bước dễ dàng và hiển nhiên không phải là một phát minh riêng biệt. Hoặc nó có thể được sử dụng để lập luận, như các đối thủ cạnh tranh của Doudna, đó là một bước phát minh quan trọng xuất hiện sau một cuộc đua cạnh tranh khốc liệt.

Giải câu hỏi đó sẽ là bằng sáng chế và giải thưởng.

CHƯƠNG 21

Cuộc Đua

Cạnh tranh thúc đẩy sự khám phá. Doudna gọi đó là 'ngọn lửa đốt cháy động cơ' và chắc chắn nó đã đốt cháy động cơ của cô. Kể từ khi còn là một đứa trẻ, cô không hề xấu hổ khi tỏ ra tham vọng, nhưng cô biết cách cân bằng điều này bằng cách sống tập thể và thẳng thắn. Cô đã học về tầm quan trọng của sự cạnh tranh khi đọc The Double Helix, cuốn sách mô tả bước chân của Linus Pauling được nhận thức như thể là chất xúc tác cho James Watson và Francis Crick. Sau đó, cô viết: "Đối thủ lành mạnh", "đã thúc đẩy nhiều khám phá vĩ đại nhất của loài người."

Các nhà khoa học chủ yếu được thúc đẩy bởi niềm vui đến từ sự hiểu biết về thiên nhiên, nhưng hầu hết sẽ thừa nhận họ cũng bị thúc đẩy bởi những phần thưởng, cả về ngoại cảm và thực chất, khi là người đầu tiên có bài báo được xuất bản, bằng sáng chế được cấp, giải thưởng giành được, và đồng nghiệp ấn tượng. Giống như bất kỳ con người nào (đó có phải là một đặc điểm tiến hóa không?), Họ muốn được ghi nhận cho những thành tích của mình, sự đền đáp cho sức lao động, sự tán dương từ công chúng và những dải băng giải thưởng được đặt trên cổ. Đó là lý do tại sao họ làm việc đến khuya, thuê các nhà xuất bản và luật sư cấp bằng sáng chế, và thậm chí mời các nhà văn (như tôi) vào phòng thí nghiệm của họ.

Cạnh tranh trở nên tồi tệ. Nó bị đổ lỗi cho việc không khuyến khích cộng tác, hạn chế việc chia sẻ dữ liệu và khuyến khích mọi người giữ quyền sở hữu trí tuệ thay vì cho phép nó được tự do và mở để sử dụng chung. Nhưng lợi ích của cạnh tranh là rất lớn. Nếu nó đẩy nhanh việc khám phá ra cách chữa chứng loạn dưỡng cơ, ngăn ngừa AIDS hoặc phát hiện ung thư, thì sẽ có ít người chết sớm hơn. Để lấy một ví dụ liên quan đến ngày này, nhà vi khuẩn học người Nhật Bản Kitasato Shibasaburō và đối thủ người Thụy Sĩ là Alexandre Yersin, cả hai đều vội vã đến Hồng Kông vào năm 1894 để điều tra dịch hạch thể phổi và, làm việc với các phương pháp khác nhau, đã phát hiện ra vi khuẩn gây bệnh trong vòng vài ngày.

Có một cuộc thi trong cuộc đời của Doudna nổi bật vì trở nên nóng bỏng và sau đó trở nên gay gắt: cuộc đua vào năm 2012 để chứng minh cách CRISPR có thể

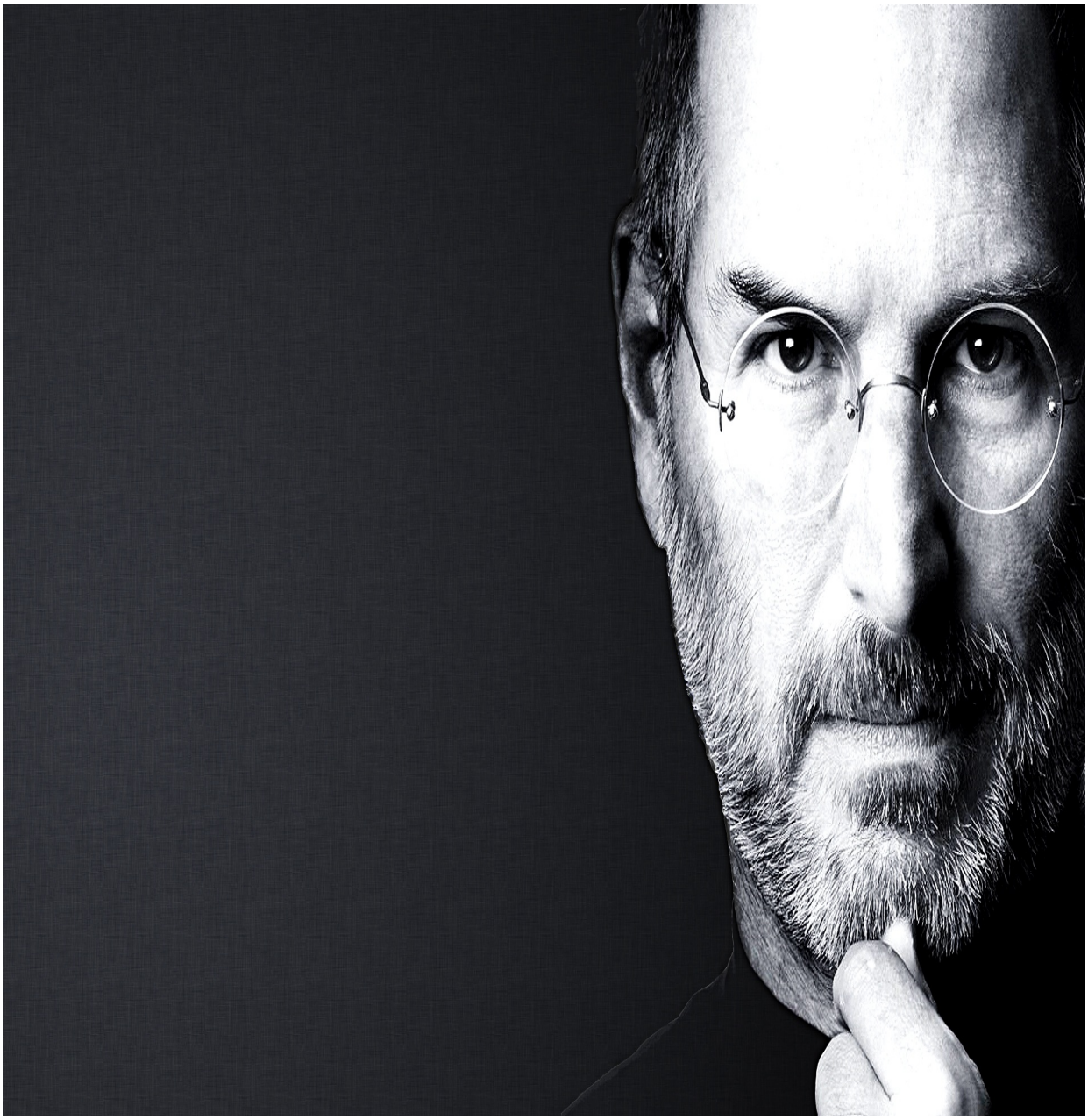
chỉnh sửa gen của con người. Có thể không có chuyện Charles Darwin và Alfred Russel Wallace hội tụ ý tưởng về sự tiến hóa hay Newton và Leibniz tranh chấp ai là người đầu tiên tìm ra lời giải. Nhưng đó là đối thủ đương đại của chúng ta trong cuộc chạy đua giữa Pauling và nhóm của Watson và Crick để khám phá cấu trúc của DNA.

Doudna tham gia cuộc thi khi không có đội ngũ cộng tác viên là những chuyên gia làm việc với tế bào người. Phòng thí nghiệm của cô không chuyên về những thí nghiệm như vậy. Các nhà nghiên cứu của nó chủ yếu là các nhà hóa sinh học thoải mái khi làm việc với các phân tử trong ống nghiệm. Vì vậy, Doudna cuối cùng đã phải vật lộn để giữ được tốc độ trong cuộc thi kéo dài sáu tháng điên cuồng.

Có rất nhiều phòng thí nghiệm trên khắp thế giới tham gia vào cuộc đua này, nhưng màn kịch chính - về mặt tình cảm và cá nhân cũng như khoa học - có sự tham gia của ba người chơi. Tất cả đều cạnh tranh theo cách riêng của họ, nhưng họ rất khác nhau về mức độ thoải mái với khả năng cạnh tranh của mình: Feng Zhang thuộc Viện Broad của MIT và Harvard. Mặc dù, cạnh tranh như bất kỳ nhà nghiên cứu ngôi sao nào, anh ấy được ban cho một sự ngọt ngào vui vẻ khiến anh không thoải mái khi thể hiện đặc điểm đó. Với những giá trị sâu sắc được thấm nhuần từ mẹ, anh có một sự khiêm tốn bẩm sinh thường che đậy tham vọng không kém phần tự nhiên của mình. Cứ như thể anh ta có lõi kép, một cạnh tranh và một hạnh phúc, cùng tồn tại khá thoải mái. Anh ấy có một nụ cười ấm áp hiếm khi rời khỏi khuôn mặt của mình ngoại trừ những khoảnh khắc khi cuộc nói chuyện chuyển sang cạnh tranh - hoặc tầm quan trọng cho thành tích của Doudna - lúc đó môi anh ấy sẽ tiếp tục cười, nhưng mắt không còn nhập vào nữa. Anh ấy có xu hướng nhút nhát trước ánh đèn sân khấu, nhưng đã được người cố vấn Eric Lander, một nhà khoa học trở thành nhà toán học xuất sắc và nổi tiếng, người đã chỉ đạo Viện Broad, thúc đẩy cạnh tranh để nhận được tín nhiệm cũng như những khám phá.

George Church ở Harvard, bạn lâu năm của Doudna, người đã coi mình, ít nhất là trong một thời gian, là người cố vấn học tập của Zhang. Cả bề ngoài lẫn chiều sâu mà mắt tôi có thể nhận ra, anh ấy là người kém cạnh tranh nhất trong số họ. Một người ăn chay, có bộ râu ông già Noel, muốn sử dụng kỹ thuật di truyền để mang con voi ma mút trở lại, anh ta đã bị thôi thúc bởi một trí tò mò vui tươi và tha thiết.

Và cuối cùng là Doudna, người không chỉ thích cạnh tranh mà còn cảm thấy thoải mái với khả năng cạnh tranh của mình. Đó là một trong những lý do khiến cô và Charpentier nảy sinh sự lạnh nhạt nhất định, người đã bày tỏ sự thích thú và một chút coi thường đối với động lực giành được tín nhiệm của Doudna. Charpentier nói: "Đôi khi cô ấy bị căng thẳng về tín nhiệm, điều này khiến cô ấy có vẻ không an toàn hoặc không hoàn toàn biết ơn về thành công của mình. Tôi là người Pháp, vì vậy tôi luôn nói với cô ấy 'hãy lướt trên con sóng tốt'." Nhưng khi bị thúc ép, Charpentier thừa nhận khả năng cạnh tranh mà Doudna thể hiện là động lực thúc đẩy hầu hết các nhà tiên phong khoa học, và khoa học cũng vậy. "Nếu không có những người thích cạnh tranh như Jennifer, thế giới của chúng ta sẽ không tốt đẹp như vậy," cô nói. "Bởi vì điều thúc đẩy mọi người làm những điều tốt là sự công nhận."



CÁCH DUY NHẤT ĐỂ LÀM ĐƯỢC NHỮNG ĐIỀU VĨ ĐẠI LÀ YÊU THÍCH THỨ BẠN LÀM

CHƯƠNG 22

Feng Zhang

Des Moines

Khi tôi lần đầu tiên đến gặp Feng Zhang để hỏi liệu tôi có thể dành thời gian với anh ấy không, tôi đã rất lo lắng. Tôi đã nói với anh ấy là tôi đang thực hiện một cuốn sách tập trung vào Jennifer Doudna, đối thủ của anh, và tôi nghĩ anh ấy sẽ từ chối, thậm chí có thể khó chịu.

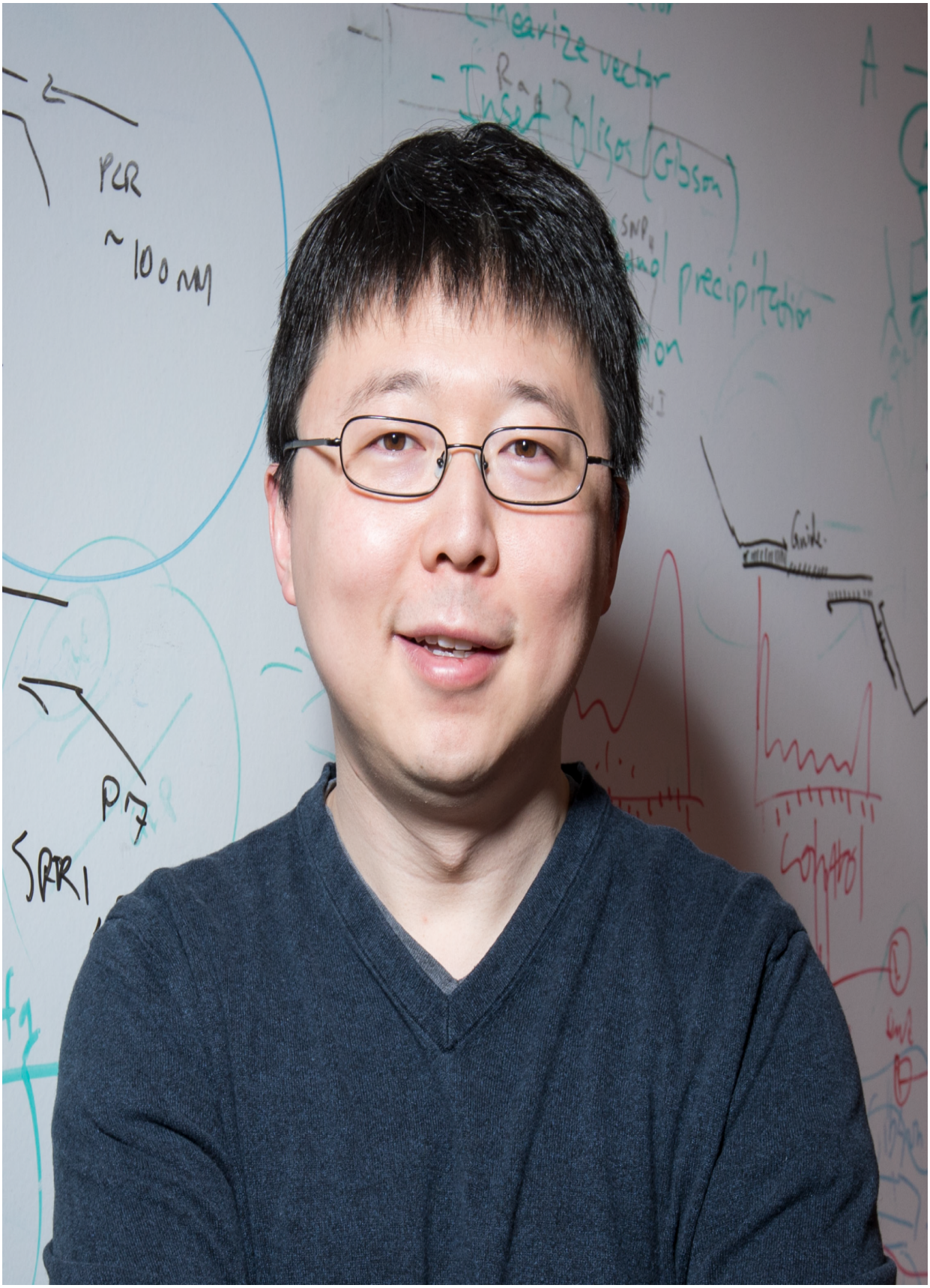
Thay vào đó, khi tôi đến thăm anh ấy tại phòng thí nghiệm của anh ở Viện Broad gần MIT, với cửa sổ cao nhìn ra sông Charles và các ngọn tháp của Harvard, anh ấy đã tỏ ra vô cùng lịch thiệp, như khi anh ấy ở trong các cuộc trò chuyện, bữa trưa và bữa tối sau đó của chúng tôi. Tôi không thể biết liệu thiên tính của anh ta là thật hay phát sinh từ một đánh giá rằng điều đó sẽ dẫn đến việc anh ta được miêu tả tốt hơn trong cuốn sách của tôi. Nhưng càng dành nhiều thời gian cho anh ấy, tôi càng tin đó là con người thật của anh.

Viện Broad của MIT và Harvard là một trung tâm nghiên cứu bộ gen và y sinh đặt tại Cambridge, Massachusetts, Hoa Kỳ. Viện được điều hành và hỗ trợ độc lập như một tổ chức nghiên cứu phi lợi nhuận và là đối tác với Viện Công nghệ Massachusetts, Đại học Harvard.

Hành trình của Zhang, xứng đáng là một cuốn sách của riêng nó, là một trong những câu chuyện nhập cư kinh điển đã làm nên sự vĩ đại của nước Mỹ. Anh sinh năm 1981 tại Thạch Gia Trang, một thành phố công nghiệp với 4,3 triệu dân, phía

tây nam Bắc Kinh. Mẹ anh dạy khoa học máy tính, bố anh là quản trị viên đại học. Các đường phố của thành phố được trang trí với các biểu ngữ hô hào theo phong tục của Trung Quốc, đáng chú ý nhất là những biểu ngữ hô hào nghĩa vụ yêu nước trong nghiên cứu khoa học. "Tôi lớn lên với bộ dụng cụ robot và bị cuốn hút bởi bất cứ thứ gì liên quan đến khoa học," anh nhớ lại.

Năm 1991, khi Zhang mười tuổi, mẹ anh đến Hoa Kỳ với tư cách là một học giả thỉnh giảng tại Đại học Dubuque, một viên ngọc quý nằm ẩn mình trong một thành phố bang Iowa giàu kiến trúc dọc theo sông Mississippi. Một ngày nọ, bà đến thăm một trường học địa phương, nơi bà ngạc nhiên trước phòng máy tính và việc học thuộc lòng không được chú trọng. Giống như bất kỳ bậc cha mẹ yêu thương nào, bà tưởng tượng điều đó qua con mắt của con mình. "Bà ấy nghĩ tôi sẽ thích ở trong một phòng thí nghiệm và trường học như vậy, vì vậy bà quyết định ở lại và đưa tôi đến," Zhang kể lại. Bà nhận được một công việc tại công ty giấy ở Des Moines và với visa H-1B, bà đã có thể đưa con trai mình đến Mỹ vào năm sau.


PCR
~100 nm
precipitation
Gibson

Ngay sau đó, cha anh cũng qua nhưng ông không bao giờ học tốt tiếng Anh, vì vậy mẹ đã trở thành động lực trong gia đình. Bà là người đã đi tiên phong trên con đường đến Mỹ, kiếm việc làm, kết bạn trong công việc và tình nguyện thiết lập máy tính cho các tổ chức từ thiện địa phương. Vì bà, và vì lòng hiếu khách đã ăn sâu vào các thành phố miền trung Hoa Kỳ, gia đình luôn có lời mời đến nhà hàng xóm vào Lễ Tạ ơn và các ngày lễ khác.

Zhang nói: "Mẹ luôn nói với tôi hãy cúi đầu và không được kiêu ngạo." Bà ban tặng cho anh món quà là sự khiêm tốn dễ tính, mà anh không hợp. Nhưng bà cũng truyền cho anh một tham vọng đổi mới và không bao giờ thụ động. "Bà thúc đẩy tôi làm mọi thứ, ngay cả trên máy tính, thay vì chơi với những thứ mà người khác đã làm." Nhiều năm sau, khi tôi viết cuốn sách này, mẹ của Zhang đã chuyển đến sống bán thời gian với vợ chồng anh ở Boston để giúp chăm sóc hai đứa cháu nhỏ. Khi anh nói về bà - khi đang chọn bánh hamburger trong một nhà hàng hải sản ở Cambridge, Zhang cúi thấp đầu và dừng lại một lúc. "Tôi chắc chắn sẽ nhớ khi bà ấy đi," anh nói bằng một giọng rất nhẹ nhàng.

Lúc đầu, Zhang có vẻ sẽ đi theo con đường của rất nhiều đứa trẻ siêu thông minh trong những năm 1990 và trở thành một người đam mê máy tính. Khi có chiếc máy tính đầu tiên (PC, không phải Mac) vào năm 12 tuổi, anh đã học cách tháo rời nó và sử dụng các thành phần để tạo ra các máy tính khác. Anh cũng trở thành một thuật sĩ trong việc sử dụng phần mềm hệ điều hành Linux mã nguồn mở. Vì vậy, mẹ đã gửi anh đến trại máy tính và, chỉ để đảm bảo anh có đủ khả năng thành công, và cả tranh luận nữa. Đó là kiểu tăng cường mà các bậc cha mẹ có đặc quyền có thể thực hiện ngay cả khi không chỉnh sửa gen.

Tuy nhiên, thay vì theo đuổi khoa học máy tính, Zhang đã trở thành người đi trước cho thứ mà tôi nghĩ sẽ sớm trở thành phổ biến trong giới chuyên môn đầy tham vọng: sở thích của anh chuyển từ công nghệ kỹ thuật số sang công nghệ sinh học. Mã máy tính là thứ mà cha mẹ anh và thế hệ của họ đã làm. Anh trở nên quan tâm hơn đến mã di truyền.

Con đường đến với sinh học của Zhang bắt đầu với Chương trình Tài năng của trường trung học cơ sở Des Moines, bao gồm một lớp học thêm vào thứ Bảy về sinh học phân tử. "Cho đến lúc đó, tôi không biết nhiều về sinh học và không thấy thú vị, bởi vì tất cả những gì họ làm là đưa cho bạn một cái khay có một con ếch và bảo bạn mổ nó và xác định trái tim," anh kể lại. "Đó là tất cả những gì cần

nhớ." Trong lớp học thêm thứ bảy, trọng tâm là DNA và cách RNA thực hiện các chỉ dẫn của nó, với trọng tâm là vai trò của các enzyme trong quá trình, những phân tử protein đóng vai trò như chất xúc tác để kích hoạt các hoạt động trong tế bào. Zhang nói: "Giáo viên của tôi yêu thích các enzym." Ông ấy nói với tôi, "bất cứ khi nào em gặp một câu hỏi hóc búa trong sinh học, chỉ cần nói 'Enzyme'. Đó là câu trả lời chính xác cho hầu hết các câu hỏi trong sinh học."

Họ đã thực hiện rất nhiều thí nghiệm thực hành, trong đó có một thí nghiệm biến đổi vi khuẩn để khiến chúng kháng lại thuốc kháng sinh. Họ cũng đã xem bộ phim Công viên kỷ Jura năm 1993, trong đó các nhà khoa học đưa khủng long trở lại sau sự tuyệt chủng bằng cách kết hợp DNA của chúng với DNA của ếch. Anh nói: "Tôi rất phấn khích khi phát hiện ra động vật là một hệ thống có thể lập trình được." Điều đó có nghĩa là mã hóa di truyền của con người cũng có thể lập trình được." Nó thú vị hơn Linux.

Với tính ham học hỏi và khám phá, Zhang đã trở thành một ví dụ về tác động mà các chương trình tài năng có thể làm trong việc biến những đứa trẻ Mỹ thành những nhà khoa học đẳng cấp thế giới. Bộ Giáo dục Hoa Kỳ đã công bố, vào năm 1993, một nghiên cứu có tên "Cách phát triển tài năng của nước Mỹ", dẫn đến việc tài trợ cho các khu học chính của địa phương "để thách thức những học sinh có thành tích hàng đầu của chúng ta lên những tầm cao hơn." Đó là những ngày mọi người thực hiện rất nghiêm túc, ngay cả khi nó có nghĩa là chi tiền thuế, mục đích tạo ra một hệ thống giáo dục đẳng cấp thế giới, một hệ thống sẽ giữ cho nước Mỹ dẫn đầu thế giới về đổi mới. Ở Des Moines, đó là chương trình gọi là STING (Khoa học - Công nghệ - Tương lai), khai thác một nhóm nhỏ học sinh tài năng và có động lực để thực hiện các dự án ban đầu và làm việc tại các bệnh viện hoặc cơ sở nghiên cứu địa phương.

Giáo viên ngày thứ Bảy của Zhang đã giúp anh được chọn để dành các buổi chiều và thời gian rảnh tại phòng thí nghiệm trị liệu gen của Bệnh viện Methodist ở Des Moines. Khi còn là một học sinh trung học, anh đã làm việc dưới sự điều hành của một nhà sinh học phân tử có tâm lý căng thẳng nhưng rất dễ thương tên là John Levy, người giải thích công việc ông đang làm mỗi ngày và giao cho Zhang những thí nghiệm ngày càng phức tạp hơn. Vào một số ngày, Zhang sẽ đến ngay sau khi tan học và làm việc cho đến tám giờ tối. "Mẹ yêu quý của tôi thường lái xe đến đón mỗi ngày và sau đó ngồi trong bãi đậu xe cho đến khi tôi xong việc."

Thí nghiệm lớn đầu tiên của anh liên quan đến một công cụ cơ bản trong sinh học phân tử: một gen từ sứa tạo ra protein huỳnh quang màu xanh lục, phát sáng khi tiếp xúc với ánh sáng cực tím và có thể được sử dụng làm chất đánh dấu trong các thí nghiệm tế bào. Levy đầu tiên đảm bảo Zhang hiểu mục đích tự nhiên cơ bản của nó. Vẽ phác thảo trên một tờ giấy khi nhấp một ngụm trà, ông ấy giải thích tại sao một con sứa có thể cần loại protein huỳnh quang đó khi nó di chuyển lên xuống các lớp của đại dương trong các giai đoạn khác nhau của vòng đời. "Ông ấy đã vẽ nó theo cách mà bạn có thể hình dung ra những con sứa, đại dương và các kỳ quan thiên nhiên."

Levy 'nắm tay tôi', Zhang nhớ lại, "khi anh thực hiện thí nghiệm đầu tiên của mình". Nó liên quan đến việc đưa gen của protein huỳnh quang xanh vào các tế bào u ác tính (ung thư da) ở người. Đó là một ví dụ đơn giản nhưng thú vị về kỹ thuật di truyền: anh đã chèn một gen từ một sinh vật (sứa) vào tế bào của một sinh vật khác (người) và anh có thể thấy bằng chứng thành công của mình khi ánh sáng xanh lục phát ra từ các ô được thao tác. "Tôi rất phấn khích đến nỗi hét lên: Nó đang phát sáng!"

Zhang đã dành vài tháng tiếp theo để nghiên cứu xem liệu protein huỳnh quang màu xanh lá cây, hấp thụ tia cực tím khi nó phát sáng, có thể bảo vệ DNA của tế bào người khỏi những tổn thương có thể gây ra do tiếp xúc hay không. Nó đã làm việc. Anh nói: "Tôi đã sử dụng GFP của sứa như một loại kem chống nắng để bảo vệ DNA của con người khỏi tác hại của tia cực tím."

Dự án khoa học thứ hai, anh thực hiện với Levy là giải mã HIV, loại virus gây ra bệnh AIDS và kiểm tra cách thức hoạt động của từng thành phần. Một phần trong mục tiêu của các chương trình bồi dưỡng Des Moines là giúp học sinh thực hiện các dự án để cạnh tranh trong Cuộc thi Tìm kiếm Khoa học Intel, một cuộc thi cấp quốc gia. Thí nghiệm virus của Zhang giúp anh giành vị trí thứ ba, mang về giải thưởng kếch xù 50.000 đô la. Anh đã sử dụng nó để trả học phí khi vào Harvard năm 2000.

Harvard và Stanford

Zhang học Harvard cùng lúc với Mark Zuckerberg và thật thú vị khi suy đoán xem ai trong số họ sẽ có tác động nhiều nhất đến thế giới. Đó là một đại diện cho câu hỏi lớn hơn mà các nhà sử học tương lai sẽ trả lời, về việc liệu cuộc cách mạng kỹ thuật số hay cuộc cách mạng khoa học đời sống sẽ trở nên quan trọng hơn.

Thông thạo cả hóa học và vật lý, Zhang ban đầu nghiên cứu với Don Wiley, một nhà tinh thể học, người đã thành thạo trong việc xác định cấu trúc của các phân tử phức tạp. "Tôi không hiểu gì về sinh học trừ khi tôi biết nó trông như thế nào," anh thích nói, một cương lĩnh xứng đáng với tất cả các nhà sinh học cấu trúc, từ Watson, Crick đến Doudna. Nhưng vào tháng 11 năm thứ hai của Zhang, Wiley biến mất một cách bí ẩn vào một đêm khi đang tham dự một hội nghị tại Bệnh viện Nhi đồng St. Jude ở Memphis, để lại chiếc xe thuê của mình trên một cây cầu. Xác của anh ta sau đó được tìm thấy dưới sông.

Năm đó Zhang cũng phải giúp đỡ một người bạn thân trong lớp của mình, người đang rơi vào vòng xoáy trầm cảm nặng. Người bạn đó đang ngồi học bài trong phòng, rồi đột nhiên anh ta bị một cơn lo âu hoặc trầm cảm tấn công và không thể đứng dậy hay di chuyển được. Zhang nói: "Tôi đã từng nghe nói về chứng trầm cảm, nhưng tôi nghĩ nó giống như một ngày tồi tệ và bạn phải cố gắng vượt qua. Lớn lên trong gia đình, tôi đã nhầm tưởng bệnh tâm thần là khi ai đó không đủ mạnh mẽ." Zhang sẽ ngồi với bạn của mình để giúp anh ta tránh tự tử. Trải nghiệm khiến Zhang chuyển sự chú ý sang nghiên cứu các phương pháp điều trị bệnh tâm thần.

Vì vậy, khi đến Stanford để học cao học, anh đã xin gia nhập phòng thí nghiệm của Karl Deisseroth, một nhà tâm thần học và khoa học thần kinh, người đang phát triển các cách để làm cho hoạt động của não và các tế bào thần kinh có thể nhìn thấy rõ hơn. Cùng với một nghiên cứu sinh khác, họ đã đi tiên phong trong lĩnh vực di truyền quang học, sử dụng ánh sáng để kích thích các tế bào thần kinh trong não. Điều đó cho phép họ lập bản đồ các mạch khác nhau trong não và có được những hiểu biết sâu sắc về cách chúng hoạt động hoặc bị trục trặc.

Zhang tập trung vào việc chèn các protein nhạy cảm với ánh sáng vào các tế bào thần kinh - một tiếng vang về công việc thời trung học của anh là chèn protein huỳnh quang xanh vào các tế bào da. Phương pháp là sử dụng virus như một cơ chế phân phối. Trong một lần trình diễn, anh đã đưa những protein, được kích hoạt khi ánh sáng chiếu vào chúng, vào phần não chuột điều khiển chuyển động của nó. Bằng cách sử dụng các xung ánh sáng, các nhà nghiên cứu có thể kích hoạt các tế bào thần kinh và khiến những con chuột đi theo vòng tròn.

Zhang phải đối mặt với một thách thức. Rất khó để chèn gen của các protein nhạy cảm với ánh sáng vào đúng vị trí DNA của tế bào não. Thật vậy, toàn bộ lĩnh vực kỹ thuật di truyền đã bị cản trở do thiếu các công cụ phân tử đơn giản để cắt

và dán các gen mong muốn vào các chuỗi DNA bên trong tế bào. Vì vậy, sau khi lấy bằng tiến sĩ vào năm 2009, Zhang đã nhận một vị trí postdoc tại Harvard và bắt đầu nghiên cứu các công cụ chỉnh sửa gen có sẵn vào thời điểm đó, chẳng hạn như TALENs.

Tại Harvard, Zhang tập trung vào các cách làm cho TALENs linh hoạt hơn để chúng có thể được lập trình để nhắm vào các trình tự gen khác nhau. Điều đó thật khó khăn; TALEN rất khó để thiết kế và cải tiến. May mắn thay, anh đang làm việc trong phòng thí nghiệm thú vị nhất tại Trường Y Harvard, được điều hành bởi một giáo sư được yêu mến vì đã đưa ra những ý tưởng mới, đôi khi hơi ngông cuồng, và người đã nuôi dưỡng bầu không khí vui vẻ, khuyến khích sự khám phá: người bạn lâu năm của Doudna, người năng nổ và bận rộn - George có râu, một trong những huyền thoại đương đại của sinh học và một danh nhân khoa học. Ông đã trở thành cố vấn của Zhang, cũng như hầu hết các sinh viên của mình, một người cố vấn đáng yêu và được yêu mến - cho đến ngày Church tin Zhang đã phản bội ông.

CHƯƠNG 23

George Church

Cao lớn và ngang tàng, George Church trông giống, và thực tế là, vừa là một người khổng lồ hiền lành vừa là một nhà khoa học điên rồ. Anh ấy là một trong những nhân vật mang tính biểu tượng có sức lôi cuốn không kém trên chương trình truyền hình của Stephen Colbert và trong phòng thí nghiệm nhộn nhịp ở Boston, giữa một đám đông các nhà nghiên cứu yêu mến. Luôn bình tĩnh và từ tốn, anh có phong thái thích thú của một nhà du hành thời gian, người đang

mong muốn quay trở lại tương lai. Với bộ râu và mái tóc vầng hào quang của người đàn ông hoang dã, anh ta trông giống như con lai giữa Charles Darwin và một con voi ma mút, một loài đã tuyệt chủng mà anh muốn, có lẽ vì một cảm giác họ hàng mơ hồ, hồi sinh bằng cách sử dụng CRISPR.

Mặc dù, anh là người dễ thương và quyến rũ, nhưng Church cũng giống như các nhà khoa học thành công và những người đam mê công việc. Tại một thời điểm,

chúng tôi đang thảo luận về một số quyết định mà Doudna đã đưa ra, và tôi hỏi liệu anh có nghĩ điều đó là cần thiết hay không. "Cần thiết?" anh ấy đã trả lời. "Không có gì là cần thiết. Ngay cả thở cũng không cần thiết. Bạn thậm chí có thể ngừng thở nếu bạn thực sự muốn." Khi tôi nói đùa rằng anh đã hiểu lầm, anh nói một lý do khiến anh là một nhà khoa học giỏi, và cũng bị coi là một kẻ điên rồ, đó là anh đặt câu hỏi về sự cần thiết của bất kỳ tiền đề nào. Sau đó, anh đi 'lang thang' trong một bài diễn thuyết về ý chí tự do (điều anh không tin là con người có) cho đến khi tôi có thể giúp anh ấy trở lại đúng hướng khi nói về sự nghiệp của mình.

Sinh năm 1954, anh lớn lên ở vùng đầm lầy ngoại ô Clearwater, trên Bờ biển Vịnh Florida gần Tampa, nơi mẹ anh đã trải qua ba đời chồng. Kết quả là, George có nhiều họ và nhiều trường khác nhau, điều này khiến anh cảm thấy, "như một người ngoài cuộc thực sự". Cha đẻ của anh từng là phi công tại Căn cứ Không quân MacDill gần đó và là nhà vô địch trượt nước chân trần. "Nhưng ông ấy không thể giữ công việc, và mẹ tôi phải lo," Church giải thích.

Church trẻ đã bị cuốn hút bởi khoa học. Vào những ngày cha mẹ lơ đảng, mẹ đã để anh lang thang một mình trong đầm lầy và bãi bồi gần Vịnh Tampa, săn bắt rắn và côn trùng. Anh sẽ bò qua đám cỏ đầm lầy cao để thu thập các mẫu vật. Một ngày nọ, anh tìm thấy một con sâu bướm kỳ lạ trông giống như một chiếc 'tàu ngầm có chân' và bỏ nó vào lọ. Ngày hôm sau, anh ngạc nhiên phát hiện ra nó đã biến thành một con chuồn chuồn, biến hình thực sự là một trong những phép lạ ly kỳ của tự nhiên. "Điều đó đã giúp tôi đặt chân đến con đường trở thành một nhà sinh vật học."

Khi trở về nhà vào buổi tối, trên đôi ủng dính bùn, anh sẽ tìm hiểu những cuốn sách mà mẹ cung cấp, bao gồm một bộ Bách khoa toàn thư của Collier và một bộ sách về thiên nhiên được minh họa sống động gồm 25 tập từ Time-Life. Vì mắc chứng khó đọc nhẹ nên anh khó đọc nhưng có thể tiếp thu thông tin từ tranh ảnh. "Nó khiến tôi trở thành một người trực quan hơn. Tôi có thể tưởng tượng ra các vật thể 3D và bằng cách hình dung cấu trúc, tôi có thể hiểu cách mọi thứ hoạt động."

Khi George lên chín, mẹ anh kết hôn với một bác sĩ tên là Gaylord Church. Người cha dượng mới có một chiếc túi y tế căng phồng mà George rất thích lục lọi. Anh đặc biệt bị cuốn hút bởi cây kim tiêm dưới da, thứ cha dượng đã sử dụng một cách tự do để tiêm thuốc giảm đau và kích thích tố tạo cảm giác tốt cho bệnh

nhân và cho chính bản thân anh. Ông đã dạy George cách sử dụng các nhạc cụ. Tại một quán rượu ở Quảng trường Harvard với chiếc bánh burger đậu nành, Church cười khúc khích khi nhớ lại thời thơ ấu kỳ quặc này. "Cha tôi sẽ để tôi tiêm cho các bệnh nhân nữ của ông những mũi hormone, và họ yêu ông ấy vì điều đó và ông đã để tôi tiêm cho ông những mũi Demerol. Sau đó tôi nhận ra ông nghiện thuốc giảm đau."

Sử dụng các thành phần trong túi thuốc của cha dượng, Church bắt đầu thực hiện các thí nghiệm. Ở tuổi mười ba, Church cho một số kích thích tố vào nước của một nhóm nòng nọc, để lại một nhóm khác trong nước chưa qua xử lý. Nhóm đầu tiên phát triển nhanh hơn. "Đó là thí nghiệm sinh học thực sự đầu tiên của tôi, với một bộ điều khiển."

Khi mẹ chở anh trên chiếc Buick đến Hội chợ Thế giới năm 1964 ở New York, anh đã bị trêu ngươi bởi tương lai. Nó khiến anh cảm thấy mất kiên nhẫn về việc bị mắc kẹt trong hiện tại. "Tôi muốn tiến tới tương lai, tôi cảm thấy đó là nơi tôi thuộc về và đó là khi tôi nhận ra đó là thứ tôi phải giúp tạo ra." Như nhà văn khoa học Ben Mezrich đã lưu ý về Church, "Sau này khi lớn lên, anh ta sẽ trở lại khoảnh khắc này ngay khi lần đầu tiên anh ta bắt đầu nghĩ mình là một người du hành thời gian. Trong sâu thẳm, anh bắt đầu tin mình đến từ tương lai xa, và bằng cách nào đó đã bị bỏ lại trong quá khứ. Nhiệm vụ của anh ấy trong cuộc sống là cố gắng quay trở lại, cố gắng chuyển thế giới về nơi anh ấy đã từng ở."

Chán học ở trường trung học nghèo nàn của mình, Church muốn rời đi và cha dượng đồng ý. "Ông quyết định cho tôi đi xa," Church nói, "và mẹ nhận ra đó là một cơ hội tuyệt vời, vì ông ấy sẽ trả tiền học nội trú." Vì vậy, anh đã được chuyển đến Học viện Phillips ở Andover, Massachusetts, trường dự bị lâu đời nhất của Hoa Kỳ. Những khu đất bình dị với những tòa nhà thời Georgia của họ kỳ diệu như vùng đầm lầy thời thơ ấu. Anh đã tự học mã máy tính, học tất cả các khóa hóa học, và sau đó được trao chìa khóa phòng thí nghiệm hóa học để có thể tự khám phá.

Anh tiếp tục học tại Duke, nơi anh có hai bằng đại học trong hai năm và sau đó chuyển sang chương trình Tiến sĩ. Ở đó anh đã vấp ngã. Anh đã tham gia vào nghiên cứu trong phòng thí nghiệm của cố vấn cho mình, bao gồm việc sử dụng tinh thể học để tìm ra cấu trúc ba chiều của các phân tử RNA khác nhau, đến nỗi anh đã ngừng đến lớp học. Sau khi trượt hai môn, anh nhận được một lá thư từ trưởng khoa, lạnh lùng thông báo: "Bạn không còn là ứng viên cho bằng Tiến sĩ

tại khoa Hóa sinh tại Đại học Duke." Anh giữ bức thư như một nguồn tự hào, như cách những người khác giữ những tấm bằng tốt nghiệp đóng khung của họ.

Anh đã là đồng tác giả của năm bài báo quan trọng và đã có thể tiến vào Trường Y Harvard. "Đó là một bí ẩn tại sao Harvard chấp nhận tôi sau khi Duke loại bỏ," anh nói "Thường thì ngược lại." Ở đó, anh đã làm việc với người đoạt giải Nobel Walter Gilbert để phát triển các phương pháp giải trình tự DNA, và anh đã tham gia khóa tu học đầu tiên năm 1984 do Bộ Năng lượng tài trợ, dẫn đến việc khởi động Dự án Bộ gen người. Nhưng sau đó, anh đụng độ với Eric Lander, người đã từ chối phương pháp của Church để hợp lý hóa các nhiệm vụ trình tự bằng cách khuếch đại DNA nhân bản.

Church trở thành một nhân vật nổi tiếng kỳ quặc vào năm 2008, khi nhà báo khoa học Nicholas Wade của New York Times phỏng vấn về khả năng sử dụng các công cụ kỹ thuật di truyền để tái tạo loài voi ma mút đã tuyệt chủng từ những sợi lông đông lạnh được tìm thấy ở Bắc Cực. Không có gì đáng ngạc nhiên khi ý tưởng này có sức hấp dẫn vui vẻ đối với Church, sinh ra từ những ngày anh ép nòng nọc bằng hormone. Anh đã trở thành gương mặt đại diện cho nỗ lực, vẫn đang được tiến hành, để lấy tế bào da từ một con voi hiện đại, chuyển nó sang trạng thái phôi thai, và sau đó chỉnh sửa các gen cho đến khi chúng khớp với các gen được giải mã từ voi ma mút.

Khi Jennifer Doudna là nghiên cứu sinh tại Harvard vào cuối những năm 1980, cô ngưỡng mộ phong cách và tư duy độc đáo của Church. "Anh ấy là một giáo sư mới, cao to và ngổ ngáo, đã để sẵn bộ râu quai nón, và anh ấy khá là maverick," cô nói. "Anh ấy không sợ khác biệt, và tôi thích điều đó." Church nhớ lại đã bị ấn tượng bởi cách cư xử của Doudna. Anh nói: "Cô ấy đã làm được những công việc xuất sắc, đặc biệt là về cấu trúc của RNA. Chúng tôi đã chia sẻ mối quan tâm bí truyền đó."

Maverick là một động vật, thường là một dạng gia súc. Nó là một từ cũng được sử dụng để mô tả một người hành động không bị ràng buộc.

Trong suốt những năm 1980, Church đã làm việc để tạo ra các phương pháp giải trình tự gen mới. Anh trở nên sung mãn không chỉ với tư cách là một nhà nghiên cứu mà còn là một nhà sáng lập của các công ty để thương mại hóa công trình sắp ra mắt từ phòng thí nghiệm của mình. Sau đó, anh tập trung vào việc tìm kiếm các công cụ mới để chỉnh sửa gen. Vì vậy, khi bài báo của Doudna và Charpentier trên Science mô tả CRISPR-Cas9 lên mạng vào tháng 6 năm 2012, Church quyết định cố gắng làm cho nó hoạt động ở người.

Anh đã làm điều lịch sự là gửi email cho cả hai người. "Tôi là đồng nghiệp và cố gắng tìm hiểu những người đang làm việc trong lĩnh vực này để xem họ có phiền nếu tôi làm như vậy không," anh nhớ lại. Là một người dậy sớm, anh đã gửi email lúc 4 giờ sáng:

Jennifer và Emmanuelle,

Chỉ cần một ghi chú nhanh để nói bài báo CRISPR của các bạn truyền cảm hứng và hữu ích như thế nào.

Nhóm của tôi đang cố gắng áp dụng một số bài học từ nghiên cứu của các bạn vào kỹ thuật bộ gen trong tế bào gốc của con người. Tôi chắc chắn các bạn đã nhận được những nhận xét đánh giá cao tương tự từ các phòng thí nghiệm khác.

Tôi mong được giữ liên lạc khi mọi thứ tiến triển.

Những lời chúc tốt đẹp nhất, George.

Cuối ngày hôm đó, Doudna viết lại:

Chào George,

Cảm ơn tin nhắn của bạn. Chúng tôi sẽ rất quan tâm đến việc các thử nghiệm của bạn tiến triển như thế nào. Và đúng vậy, hiện có rất nhiều sự quan tâm đến Cas9 — chúng tôi hy vọng nó sẽ trở nên hữu ích cho việc chỉnh sửa và điều chỉnh bộ gen ở các loại tế bào khác nhau.

Chúc mọi điều tốt đẹp, Jennifer.

Họ có một số cuộc trò chuyện qua điện thoại, và Doudna nói với anh, cô cũng đang cố gắng để CRISPR hoạt động trong tế bào người. Đó là đặc điểm của cách Church làm khoa học: về mặt tập thể, với khuynh hướng hợp tác và cởi mở hơn là cạnh tranh và bí mật. "Đó là điều rất điển hình của George," Doudna nói. "Anh ấy không quanh co." Cách tốt nhất để khiến một người tin tưởng bạn là bạn tin tưởng họ. Doudna là một người thận trọng, nhưng cô luôn cởi mở với Church.

Có một người Church không nghĩ sẽ liên hệ: Feng Zhang. Anh nói, lý do là anh không biết nghiên cứu sinh tiến sĩ cũ của mình đang làm việc trên CRISPR. "Nếu tôi biết Feng đang làm việc đó, tôi đã hỏi anh ấy về điều đó," Church nói. "Nhưng anh ấy rất bí mật khi đột nhiên nhảy vào CRISPR."

CHƯƠNG 24

Zhang 'cản' CRISPR

Chế độ tàng hình

Sau khi hoàn thành công việc tại phòng thí nghiệm của Trường Y Harvard ở Boston, Zhang đã chuyển qua sông Charles đến Viện Broad ở Cambridge. Được đặt riêng trong các tòa nhà phòng thí nghiệm hiện đại ở rìa khuôn viên của MIT, Broad được thành lập vào năm 2004 bởi Eric Lander tài giỏi với sự tài trợ (cuối cùng là 800 triệu đô la) từ Eli và Edythe Broad. Nhiệm vụ của nó là thúc đẩy việc điều trị các căn bệnh bằng cách sử dụng kiến thức do Dự án Bộ gen Người tạo ra, nơi Lander là người sung mãn nhất.

Eric Lander

Một nhà toán học trở thành nhà sinh vật học, Lander hình dung Broad như một nơi mà các bộ môn khác nhau sẽ làm việc cùng nhau. Điều này đòi hỏi một loại hình tổ chức mới, một tổ chức tích hợp đầy đủ sinh học, hóa học, toán học, khoa học máy tính, kỹ thuật và y học. Lander còn tạo ra một thứ khó hơn: sự hợp tác

giữa MIT và Harvard. Đến năm 2020, cộng đồng Broad bao gồm hơn ba nghìn nhà khoa học và kỹ sư. Nó phát triển mạnh mẽ bởi vì Lander là người cố vấn, người cổ vũ và người gây quỹ vui vẻ và tận tâm mạnh mẽ cho làn sóng này đến làn sóng khác của các nhà khoa học trẻ, những người đã đến với Broad. Ông cũng có thể kết nối khoa học với chính sách công và lợi ích xã hội; chẳng hạn, ông đang dẫn đầu phong trào có tên 'Count Me In' khuyến khích bệnh nhân ung thư chia sẻ ẩn danh thông tin y tế và trình tự DNA của họ trong cơ sở dữ liệu công khai mà bất kỳ nhà nghiên cứu nào cũng có thể truy cập.

Khi Feng Zhang chuyển đến Broad vào tháng 1 năm 2011, anh tiếp tục nghiên cứu đã thực hiện trong phòng thí nghiệm của Church về việc sử dụng TALENs để chỉnh sửa gen. Nhưng mỗi dự án chỉnh sửa mới yêu cầu xây dựng các TALEN mới. "Điều đó đôi khi sẽ mất đến ba tháng. Tôi đã bắt đầu tìm kiếm một cách tốt hơn."

Viện Broad

Đó chính là CRISPR. Vài tuần sau khi đến viện Broad, Zhang đã tham dự một cuộc hội thảo của một nhà vi sinh vật học Harvard, người đang nghiên cứu về một loài

vi khuẩn. Tình cờ anh ta đề cập đến, khi lướt qua, chúng chứa trình tự CRISPR với các enzym có thể cắt DNA của virus xâm nhập. Zhang hầu như không nghe nói đến CRISPR, nhưng kể từ khi học lớp ngoại khóa năm lớp bảy, anh đã học được cách nâng cao năng lực khi đề cập đến các enzym. Anh đặc biệt quan tâm đến những enzym, được gọi là nucleaza, cắt DNA. Vì vậy, anh làm những gì mà bất kỳ ai trong chúng ta cũng sẽ làm: tìm CRISPR trên Google.

Ngày hôm sau, anh bay đến Miami để tham dự một hội nghị về gen, nhưng thay vì ngồi xem tất cả các cuộc nói chuyện, anh ở trong phòng khách sạn đọc hàng tá bài báo khoa học lớn về CRISPR mà anh tìm thấy trên mạng. Đặc biệt, anh đã bị ấn tượng bởi kết quả được công bố vào tháng 11 trước bởi hai nhà nghiên cứu sữa chua tại Danisco, Rodolphe Barrangou và Philippe Horvath, cho thấy hệ thống CRISPR-Cas có thể cắt DNA sợi đôi tại một mục tiêu cụ thể. "Khi tôi đọc bài báo đó, tôi nghĩ điều này thật tuyệt vời."

Zhang có một người bảo vệ và một người bạn vẫn đang là nghiên cứu sinh trong phòng thí nghiệm của Church: Le Cong, một người đam mê sinh học ở Bắc Kinh với cặp kính lớn có niềm yêu thích điện tử thuở nhỏ, giống như Zhang, đã nhường chỗ cho niềm đam mê sinh học. Cũng giống như Zhang, Cong quan tâm đến kỹ thuật di truyền vì anh hy vọng có thể giảm bớt những đau khổ do chứng rối loạn tâm thần gây ra, chẳng hạn như bệnh tâm thần phân liệt và bệnh lưỡng cực.

Ngay sau khi đọc các bài báo về CRISPR trong phòng khách sạn ở Miami, Zhang đã gửi email cho Cong và đề nghị họ làm việc cùng nhau để xem liệu nó có thể trở thành một công cụ chỉnh sửa gen ở người hay không, có lẽ là một công cụ tốt hơn TALEN mà họ đang sử dụng. Zhang viết: "Hãy nhìn vào điều này, bao gồm một liên kết đến bài báo của Barrangou-Horvath." Có lẽ, chúng ta có thể thử nghiệm trong hệ thống động vật có vú." Cong đồng ý và trả lời, "Nó sẽ rất tuyệt." Vài ngày sau, Zhang gửi một email khác. Cong vẫn còn là một sinh viên trong phòng thí nghiệm của Church và Zhang muốn đảm bảo anh ấy giữ bí mật về ý tưởng, ngay cả với cố vấn của mình. "Xin hãy giữ bí mật điều này," anh viết. Mặc dù, Cong chính thức vẫn là một trong những sinh viên tốt nghiệp của Church tại Harvard, anh đã tuân theo lệnh đó và không nói với Church rằng anh sẽ làm việc trên CRISPR khi chuyển đến Broad cùng với Zhang.

Văn phòng, hành lang, phòng hội nghị và khu vực phòng thí nghiệm của Zhang có nhiều bảng trắng, sẵn sàng chứa mọi thông tin chi tiết – có thể được nghĩ ra một cách ngẫu nhiên. Đó là một phần của bầu không khí tại Broad. Whiteboarding

giống như một môn thể thao, cách chơi bi lắc ở các văn phòng. Trên một trong những tấm bảng trắng được sử dụng nhiều của Zhang, anh và Le Cong bắt đầu liệt kê những việc họ sẽ phải làm để hệ thống CRISPR-Cas thâm nhập vào nhân tế bào của con người. Sau đó, họ kéo những người trong phòng thí nghiệm thức khuya - nhờ ăn mì ramen.

Ngay cả trước khi họ bắt đầu thử nghiệm, Zhang đã nộp "Bản ghi nhớ bí mật về phát minh" cho Viện Broad, vào ngày 13 tháng 2 năm 2011. "Khái niệm chính của phát minh này dựa trên CRISPR được tìm thấy trong nhiều vi sinh vật." Anh giải thích, hệ thống sử dụng các đoạn RNA để hướng dẫn một loại enzyme tạo ra các vết cắt DNA tại các điểm được nhắm mục tiêu. Zhang lưu ý, nếu nó có thể hoạt động ở người, nó sẽ là một công cụ chỉnh sửa gen linh hoạt hơn nhiều so với ZFN và TALEN. Bản ghi nhớ của anh, chưa bao giờ được chia sẻ công khai, kết luận "phát minh có thể hữu ích cho việc sửa đổi bộ gen của vi khuẩn, tế bào, thực vật, động vật."

Mặc dù có tiêu đề, bản ghi nhớ của Zhang không mô tả một phát minh thực tế. Anh chỉ mới bắt đầu phác thảo một kế hoạch nghiên cứu, và anh chưa thực hiện thí nghiệm nào cũng như không nghĩ ra bất kỳ kỹ thuật nào biến khái niệm thành thực tế.

Zhang dường như đã cảm nhận được ngay từ đầu, cuộc đua biến CRISPR thành một công cụ chỉnh sửa gen người sẽ trở nên rất cạnh tranh. Anh giữ bí mật về kế hoạch của mình. Anh đã không chia sẻ bản ghi nhớ về phát minh của mình, cũng như không đề cập đến CRISPR trong một video anh thực hiện vào cuối năm 2011 mô tả các dự án nghiên cứu mà anh đã thực hiện. Nhưng anh bắt đầu ghi lại từng thí nghiệm và khám phá của mình trên các trang ghi chép.

Trong cuộc cạnh tranh để điều chỉnh CRISPR thành một công cụ chỉnh sửa gen ở người, Zhang và Doudna đã đến với đấu trường từ những con đường khác nhau. Zhang chưa bao giờ làm việc trên CRISPR. Những người trong lĩnh vực đó sau này sẽ gọi anh như một người đến sau và người liên kết, một người đã nhảy vào CRISPR sau khi những người khác đã đi tiên phong trong lĩnh vực này. Thay vào đó, chuyên môn của anh là chỉnh sửa gen, và đối với anh CRISPR chỉ đơn giản là một phương pháp khác để đạt được cùng một mục tiêu, cùng với ZFNs và TALENs, mặc dù tốt hơn nhiều. Về phần mình, Doudna và nhóm chưa bao giờ làm việc về chỉnh sửa gen trong tế bào sống. Trọng tâm của họ trong 5 năm là tìm ra các thành phần của CRISPR. Kết quả là, Zhang sẽ gặp một số khó khăn trong việc

phân loại các phân tử thiết yếu trong hệ thống CRISPR-Cas9, trong khi khó khăn của Doudna là tìm cách đưa hệ thống vào nhân tế bào người.

Vào đầu năm 2012 — trước khi Doudna và Charpentier công bố trực tuyến bài báo Khoa học cho thấy ba thành phần thiết yếu của hệ thống CRISPR-Cas9, Zhang đã không có tiến bộ nào được ghi nhận. Anh và một nhóm đồng nghiệp từ Broad đã nộp đơn xin tài trợ để theo đuổi các thí nghiệm chỉnh sửa gen. Zhang viết trong đơn đăng ký: "Chúng tôi sẽ thiết kế hệ thống CRISPR để nhắm mục tiêu các enzym Cas tới nhiều mục tiêu cụ thể trong bộ gen của động vật có vú." Nhưng anh không tuyên bố đã hoàn thành bất kỳ bước quan trọng nào để đạt được mục tiêu này. Thật vậy, đơn xin tài trợ chỉ ra công việc trên các tế bào động vật có vú dự kiến sẽ không bắt đầu cho đến một vài tháng sau đó.

Ngoài ra, Zhang vẫn chưa tìm ra vai trò đầy đủ của tracrRNA phiền phức. Nhớ lại bài báo năm 2011 của Charpentier và công trình được thực hiện bởi Šikšnys vào năm 2012 đã mô tả công việc mà phân tử này đã thực hiện trong việc tạo ra một RNA dẫn đường, được gọi là crRNA, điều hướng một enzyme đến vị trí DNA chính xác để cắt. Tuy nhiên, một trong những khám phá được báo cáo bởi Doudna và Charpentier trong bài báo năm 2012 của họ là tracrRNA có một vai trò quan trọng khác: nó cần bám sát để hệ thống CRISPR thực hiện việc cắt RNA mục tiêu. Đơn xin tài trợ của Zhang cho biết anh vẫn chưa phát hiện ra điều này; nó chỉ nói về "một phần tử tracrRNA để tạo điều kiện thuận lợi cho việc xử lý các RNA dẫn đường." Một trong những hình minh họa chỉ cho thấy crRNA chứ không phải tracrRNA là một phần của phức hợp với Cas9 để thực hiện quá trình cắt. Điều này có vẻ như là một điều nhỏ. Nhưng chính nhờ những khám phá nhỏ như vậy, hoặc thiếu chúng, mà các cuộc chiến giành công trạng lịch sử mới được tiến hành.

Marraffini giúp sức

Nếu mọi thứ diễn ra theo cách khác, Feng Zhang và Luciano Marraffini có thể là một câu chuyện hợp tác đầy cảm hứng như câu chuyện của Doudna và Charpentier. Câu chuyện của Zhang tự nó khá tuyệt vời: một cậu bé người nhập cư gốc Hoa háo hức và thích cạnh tranh được nuôi dưỡng ở Iowa và sự tò mò không ngừng đã khiến cậu trở thành một ngôi sao tại Stanford, Harvard và MIT. Nhưng nó sẽ kết hợp chặt chẽ với câu chuyện của Marraffini, một người nhập cư từ Argentina vào đầu năm 2012 đã hợp tác với Zhang.

Marraffini thích nghiên cứu vi khuẩn, và khi còn là một nghiên cứu sinh tiến sĩ tại Đại học Chicago, anh đã quan tâm đến hiện tượng CRISPR mới được phát hiện. Bởi vì vợ anh có công việc là phiên dịch trong hệ thống tòa án Chicago, anh muốn ở lại thành phố, vì vậy anh đã nhận được một vị trí postdoc trong phòng thí nghiệm của Erik Sontheimer tại Đại học Northwestern. Sontheimer đang nghiên cứu sự can thiệp của RNA, như Doudna đã làm, nhưng ông và Marraffini sớm nhận ra hệ thống CRISPR hoạt động theo cách mạnh mẽ hơn. Đó là cách họ thực hiện khám phá quan trọng của mình vào năm 2008, nó hoạt động bằng cách cắt nhỏ DNA của virus xâm nhập.

Marraffini gặp Doudna vào năm sau khi cô đến Chicago dự hội nghị. Anh quyết định ngồi vào bàn bên cạnh cô. Anh nói: "Tôi thực sự muốn gặp cô ấy vì công việc của cô về cấu trúc RNA, vốn rất khó khăn." Kết tinh protein là một điều, nhưng kết tinh RNA thì khó hơn rất nhiều, và điều đó đã gây ấn tượng với tôi." Cô ấy vừa mới bắt đầu làm việc trên CRISPR, và họ đã thảo luận về khả năng anh có thể tham gia phòng thí nghiệm của cô. Nhưng không có cơ hội phù hợp cho anh, vì vậy vào năm 2010, anh chuyển đến Đại học Rockefeller ở Manhattan, nơi anh thành lập một phòng thí nghiệm nghiên cứu CRISPR trong vi khuẩn.

Vào đầu năm 2012, anh nhận được một email từ Zhang, người anh không biết. "Chúc mừng năm mới!" Zhang viết. "Tên tôi là Feng Zhang và tôi là một nhà nghiên cứu tại MIT. Tôi đã đọc rất nhiều bài báo của bạn về hệ thống CRISPR với sự quan tâm lớn và tôi tự hỏi liệu bạn có quan tâm đến việc hợp tác để phát triển hệ thống CRISPR cho các ứng dụng trong tế bào động vật có vú hay không."

Marraffini đã thực hiện một cuộc tìm kiếm trên Google để biết Zhang là ai, vì anh ta vẫn chưa được biết đến với hầu hết cộng đồng nghiên cứu CRISPR. Zhang đã gửi email của mình vào khoảng 10 giờ tối và Marraffini đã trả lời khoảng một giờ sau đó. "Tôi sẽ rất quan tâm đến một sự hợp tác," anh viết và nói thêm anh đã làm việc trên một hệ thống "tối thiểu" - nói cách khác, một hệ thống đã được loại bỏ chỉ còn các phân tử thiết yếu. Họ đồng ý nói chuyện qua điện thoại vào ngày hôm sau. Tưởng chừng như đây sẽ là sự khởi đầu của một tình bạn đẹp.

Marraffini có ấn tượng Zhang đã bị rối loạn và đang thử nhiều loại protein Cas. Marraffini nói: "Anh ấy không chỉ thử nghiệm Cas9 mà còn tất cả các hệ thống CRISPR khác nhau, bao gồm Cas1, Cas2, Cas3 và Cas10." Không có gì hoạt động. Vì vậy, Marraffini, ít nhất bằng hồi ức của chính mình, đã trở thành người thúc đẩy

anh ấy tập trung vào Cas9. "Tôi rất chắc chắn về Cas9. Tôi là một chuyên gia trong lĩnh vực này. Tôi nhận ra nghiên cứu các enzym khác sẽ quá khó."

Sau cuộc điện thoại, Marraffini đã gửi cho Zhang một danh sách những việc họ nên làm. Mục đầu tiên là bỏ bất kỳ enzym nào khác ngoài Cas9. Anh cũng đã gửi, bằng thư thông thường, một bản in toàn bộ chuỗi CRISPR của vi khuẩn, bao gồm nhiều trang (ATGGTAGAAAACACTAAATTA...). Khi Marraffini kể cho tôi nghe câu chuyện, anh đứng dậy khỏi bàn và in ra các trang trình tự cho tôi. "Với tất cả dữ liệu này," anh nói với tôi, "Tôi đã khiến Feng nhận ra anh ấy phải sử dụng Cas9 và tôi đã đưa ra một lộ trình để anh ấy tuân theo."

Trong một thời gian, họ đã hợp tác bằng cách chia nhỏ các nhiệm vụ. Zhang sẽ đưa ra những ý tưởng mà anh hy vọng sẽ hoạt động trên con người. Sau đó, Marraffini, người chuyên về vi khuẩn, sẽ thử nghiệm xem ý tưởng có hoạt động với vi khuẩn hay không, một thí nghiệm dễ dàng hơn. Một trường hợp quan trọng liên quan đến việc thêm tín hiệu vị trí hạt nhân (NLS) cần thiết để đưa CRISPR-Cas9 vào nhân tế bào người. Zhang đã nghĩ ra nhiều cách để thêm các tín hiệu vị trí hạt nhân khác nhau vào Cas9, và sau đó Marraffini đã thử nghiệm để xem liệu chúng có hoạt động trong vi khuẩn hay không. "Nếu bạn thêm NLS và nó ngừng hoạt động ở vi khuẩn, thì bạn biết nó cũng sẽ không hoạt động ở người."

Marraffini tin họ đã có một sự hợp tác hiệu quả, dựa trên sự tôn trọng lẫn nhau, có thể dẫn đến việc, nếu họ thành công, trở thành đồng tác giả của bài báo và đồng sáng chế về những gì có thể là một bộ bằng sáng chế sinh lợi.

Anh ấy biết điều đó khi nào?

Công việc Zhang đã thực hiện vào đầu năm 2012 với Marraffini sẽ không dẫn đến bất kỳ kết quả nào được công bố cho đến đầu năm 2013. Điều đó sẽ đặt ra câu hỏi hàng triệu đô la cho các bồi thẩm viên giải thưởng, giám định bằng sáng chế và biên niên sử đánh giá Cuộc đua CRISPR vĩ đại: Điều gì Zhang biết và làm gì trước khi Doudna và Charpentier xuất bản bài báo Khoa học CRISPR-Cas9 của họ trực tuyến vào tháng 6 năm 2012?

Một người sau này đã tái tạo lại lịch sử đó là Eric Lander, người cố vấn của Zhang tại Broad. Trong một bài báo gây tranh cãi có tiêu đề "Những anh hùng của CRISPR", mà tôi sẽ thảo luận một chút phía sau cuốn sách này, Lander sẽ đề cao tầm quan trọng của Zhang. Ông viết: "Vào giữa năm 2012, Zhang đã có một hệ thống ba thành phần mạnh mẽ bao gồm Cas9 từ S. pyogenes hoặc S.

thermophilus, tracrRNA và mảng CRISPR. Nhắm mục tiêu đến 16 vị trí trong bộ gen người và chuột, anh cho thấy có thể gây đột biến gen với độ chính xác và hiệu quả cao."

Lander không đưa ra bằng chứng nào về khẳng định và Zhang vẫn chưa công bố bất kỳ bằng chứng nào cho thấy anh đã thực nghiệm xác định vai trò chính xác của tất cả các thành phần CRISPR-Cas9. Zhang nói: "Chúng tôi đã kìm lại. Tôi không nhận ra có sự cạnh tranh."

Nhưng sau đó, vào tháng 6 năm đó, bài báo của Doudna-Charpentier đã được xuất bản trực tuyến. Zhang đã đọc nó khi nhận được một trong những email thông báo thường xuyên được gửi bởi tạp chí Science, và nó đã thúc đẩy anh ấy tiếp tục hành động. "Đó là khi tôi nhận ra chúng tôi phải kết thúc điều này và xuất bản," anh nói. "Tôi tự nghĩ, chúng tôi không muốn bị lôi cuốn vào phần chỉnh sửa gen. Đó là điểm mấu chốt đối với tôi: cho thấy bạn có thể sử dụng phần này để chỉnh sửa trong tế bào người."

Zhang hơi xây xẩm mặt mày khi tôi hỏi liệu anh có đang xây dựng dựa trên khám phá Charpentier-Doudna hay không. Anh khẳng định, đã phấn đấu hơn một năm để biến CRISPR thành một công cụ chỉnh sửa gen. "Tôi không coi đó là lấy ngọn đuốc từ họ." Anh đã nghiên cứu tế bào sống của chuột và người, không chỉ trong ống nghiệm. "Chúng không phải là bài báo về chỉnh sửa gen. Đó là một thí nghiệm hóa sinh trong một ống nghiệm."

Đối với Zhang, "một thí nghiệm hóa sinh trong ống nghiệm" có nghĩa là một sự chê bai. Anh nói: "Việc cho thấy CRISPR-Cas9 phân tách DNA trong ống nghiệm không phải là một tiến bộ về mặt chỉnh sửa gen." Trong chỉnh sửa gen, bạn phải biết liệu nó có phân cắt trong tế bào hay không. Tôi luôn làm việc trực tiếp. Không phải trong ống nghiệm. Vì môi trường trong tế bào khác với môi trường hóa sinh."

Doudna đưa ra lập luận ngược lại, nói một số tiến bộ quan trọng nhất trong sinh học đến khi các thành phần phân tử được phân lập trong một ống nghiệm. "Những gì Feng đang làm là sử dụng toàn bộ hệ thống Cas9, với tất cả các gen và mảng CRISPR là một phần của nó, và thể hiện điều đó trong các tế bào," cô nói. "Họ không thực hiện hóa sinh, vì vậy họ không thực sự biết các thành phần riêng lẻ là gì. Họ không biết cho đến khi bài báo của chúng tôi đưa ra những gì cần thiết."

Cả hai đều đúng. Sinh học tế bào và sinh hóa học bổ sung cho nhau. Điều đó đã đúng với nhiều khám phá quan trọng trong di truyền học, đáng chú ý nhất là CRISPR, và nhu cầu kết hợp hai cách tiếp cận là cơ sở cho sự hợp tác giữa Charpentier và Doudna.

Zhang khẳng định ý tưởng chỉnh sửa gen của anh đã có sẵn khi đọc bài báo của Doudna-Charpentier. Anh trình bày các trang sổ tay mô tả các thí nghiệm trong đó sử dụng ba thành phần của hệ thống CRISPR: Cas9 — crRNA, tracrRNA và enzyme Cas9 để thực hiện các chỉnh sửa trong tế bào người.

Tuy nhiên, có bằng chứng cho thấy vào tháng 6 năm 2012 anh ấy vẫn còn một chặng đường dài phía trước. Một sinh viên tốt nghiệp từ Trung Quốc tên Shuailiang Lin đã làm việc trong phòng thí nghiệm của Zhang trong dự án CRISPR trong chín tháng và anh ta sẽ được liệt kê là đồng tác giả trên bài báo mà Zhang cuối cùng đã đưa ra. Vào tháng 6 năm 2012, khi Lin chuẩn bị trở về Trung Quốc, anh đã chuẩn bị một trình chiếu có tựa đề "Tóm tắt công việc CRISPR trong thời gian từ tháng 10 năm 2011 đến tháng 6 năm 2012." Nó chỉ ra những nỗ lực của Zhang trong việc chỉnh sửa gen cho đến nay đều không thể kết luận hoặc đã thất bại. Không thấy sửa đổi," một trang trình bày báo cáo. Một người khác cho thấy một cách tiếp cận khác và tuyên bố, "CRISPR 2.0 không thể gây ra sửa đổi bộ gen." Và trang trình bày tóm tắt cuối cùng tuyên bố, "Có thể protein Csn1 [lúc đó được gọi là Cas9] quá lớn, chúng tôi đã thử một số phương pháp để nhắm mục tiêu nó thành hạt nhân nhưng tất cả đều thất bại... Có thể cần xác định các yếu tố khác." Nói cách khác, theo trình bày của Lin, phòng thí nghiệm của Zhang đã không thể có được hệ thống CRISPR để cắt tế bào người vào tháng 6 năm 2012.

Khi Zhang bị lôi kéo với Doudna trong một cuộc chiến bằng sáng chế ba năm sau đó, Shuailiang Lin đã mở rộng thông tin trình chiếu của mình trong một email gửi cho Doudna. Lin viết: "Feng không chỉ bất công với tôi mà còn đối với lịch sử khoa học." trang khai báo dữ liệu luciferase của anh ấy và Le Cong là sai và phóng đại... Chúng tôi đã không tìm ra nó trước khi xem bài báo của bạn, điều đó thực sự đáng tiếc."

Viện Broad đã bác bỏ email của Lin, cho email này được gửi với hy vọng có được một công việc trong phòng thí nghiệm của Doudna. "Có rất nhiều ví dụ khác," Broad nói trong một tuyên bố, "làm rõ bắt đầu từ năm 2011, Zhang và các thành viên khác trong phòng thí nghiệm đã tích cực và thiết kế thành công một hệ

thống chỉnh sửa bộ gen sinh vật có nhân chuẩn CRISPR/Cas9 độc nhất trước đó và độc lập về những gì sau đó đã được xuất bản [bởi Charpentier và Doudna]."

Một trong những trang sổ ghi chép của Zhang ghi lại các thí nghiệm từ mùa xuân năm 2012 mà anh ta tuyên bố là tài liệu anh ta có thể tạo ra kết quả cho thấy hệ thống CRISPR-Cas9 đã thực hiện các chỉnh sửa trong tế bào người. Nhưng như thường lệ với các thí nghiệm khoa học, dữ liệu được mở để giải thích. Họ không chứng minh rõ ràng Zhang đã thành công trong việc chỉnh sửa các ô vì một số kết quả cho thấy khác. Dana Carroll, một nhà hóa sinh tại Đại học Utah, đã kiểm tra các trang sổ tay của Zhang với tư cách là một nhân chứng chuyên môn thay mặt cho Doudna và các đồng nghiệp của cô. Ông nói Zhang đã bỏ sót một số dữ liệu mâu thuẫn hoặc không thể kết luận được trong sổ ghi chép của mình. Ông kết luận. "Họ thậm chí còn có dữ liệu chỉ ra hiệu ứng chỉnh sửa khi không có Cas9."

Có một khía cạnh khác trong công việc của Zhang vào đầu năm 2012 dường như đã không còn hiệu quả. Nó quay trở lại vấn đề đó về vai trò của tracrRNA. Nếu bạn nhớ lại, Charpentier đã phát hiện ra trong bài báo năm 2011 của cô rằng tracrRNA là cần thiết để tạo ra crRNA đóng vai trò là hướng dẫn cho enzyme Cas9. Nhưng phải đến bài báo của Doudna-Charpentier tháng 6 năm 2012, người ta mới thấy rõ ràng tracrRNA có vai trò quan trọng hơn khi trở thành một phần của cơ chế liên kết cho phép Cas9 cắt DNA ở vị trí được nhắm mục tiêu.

Trong đơn xin tài trợ tháng 1 năm 2012, Zhang đã không mô tả đầy đủ vai trò của tracrRNA. Tương tự như vậy, trong các trang sổ tay của anh ấy và tuyên bố mô tả công việc đã làm trước tháng 6 năm 2012, không có bằng chứng nào cho thấy anh ấy đánh giá cao vai trò của tracrRNA trong việc phân tách DNA mục tiêu. Một trong những trang có liên quan, Carroll nói, "bao gồm một công thức khá chi tiết của các thành phần được bao gồm, và danh sách đó không có bất kỳ điều gì cho thấy một tracrRNA đã được bao gồm." Sự thiếu hiểu biết của Zhang về vai trò của tracrRNA, Doudna và những người ủng hộ cô sau này sẽ nói đó là lý do chính khiến các thí nghiệm của anh ấy không hoạt động tốt trước tháng 6 năm 2012.

Bản thân Zhang, trong bài báo mà cuối cùng anh và các đồng nghiệp xuất bản vào tháng 1 năm 2013, dường như thừa nhận sự hiểu biết đầy đủ về vai trò của tracrRNA đã không đến cho đến khi anh xem những gì Doudna và Charpentier đã công bố. Anh lưu ý trước đó người ta đã chứng minh tracrRNA là cần thiết để phân tách DNA, và đã chú thích đến bài báo của Doudna-Charpentier vào thời điểm đó. Doudna nói: "Lý do mà Feng biết hai RNA đó là bắt buộc dựa trên việc

đọc bài báo của chúng tôi. Nếu bạn xem bài báo năm 2013 của Feng, chúng tôi đã được trích dẫn."

Khi tôi hỏi Zhang về điều này, anh ấy nói đã đưa phần chú thích vào như một thông lệ tiêu chuẩn, vì bài báo của Doudna-Charpentier xuất bản đầu tiên về vai trò đầy đủ của tracrRNA. Nhưng anh ấy và Viện Broad nói anh đã thử nghiệm với các hệ thống liên kết tracrRNA với crRNA.

Đây là những tuyên bố âm u để sắp xếp. Đối với những gì quan trọng, đánh giá của riêng tôi là Zhang đã bắt đầu sử dụng CRISPR để chỉnh sửa gen người vào năm 2011 và đến giữa năm 2012, anh ấy đã tập trung vào hệ thống Cas9 và cho thấy một số thành công, nhưng không nhiều. Tuy nhiên, không có bằng chứng rõ ràng và chắc chắn cho thấy anh đã phân loại đầy đủ các thành phần chính xác cần thiết hoặc anh đánh giá cao vai trò liên tục của tracrRNA cho đến khi đọc bài báo của Doudna-Charpentier vào tháng 6 năm 2012.

Zhang đã cởi mở về một điều mà anh học được từ bài báo của Doudna-Charpentier: khả năng kết hợp crRNA và tracrRNA thành một RNA dẫn đường duy nhất có thể được lập trình để nhắm mục tiêu một chuỗi DNA mong muốn. "Chúng tôi đã điều chỉnh một thiết kế lai crRNA-tracrRNA mã hóa gần đây đã được xác nhận trong ống nghiệm," sau đó anh viết, với trích dẫn bài báo Doudna-Charpentier. Marraffini, người vẫn làm việc với Zhang vào tháng 6 năm 2012, đồng ý: "Feng và tôi chỉ bắt đầu sử dụng RNA dẫn đường đơn sau khi chúng tôi xem bài báo của Jennifer."

Như Zhang đã chỉ ra, việc tạo ra một hướng dẫn duy nhất là một phát minh hữu ích nhưng không hoàn toàn thiết yếu. Hệ thống CRISPR-Cas9 có thể hoạt động với tracrRNA và crRNA còn lại riêng biệt thay vì hợp nhất thành một phân tử đơn giản hơn như nhóm của Doudna và Charpentier đã làm. Hướng dẫn duy nhất đơn giản hóa hệ thống và cho phép nó được đưa vào tế bào con người dễ dàng hơn, nhưng đó không phải là thứ cho phép hệ thống hoạt động.

CHƯƠNG 25

Doudna tham gia cuộc đua

"Chúng tôi không phải là người chỉnh sửa bộ gen"

Thật ngạc nhiên khi Jennifer Doudna thậm chí còn là một ứng viên trong cuộc đua làm cho CRISPR-Cas9 hoạt động ở người. Cô chưa bao giờ thử nghiệm với tế bào người, cũng như chưa từng chế tạo các công cụ chỉnh sửa gen như TALENs. Điều đó cũng đúng với nhà nghiên cứu chính của cô, Martin Jinek. Cô nói: "Tôi có một phòng thí nghiệm đầy rẫy các nhà hóa sinh và những người làm tinh thể học và những thứ đại loại như vậy." Cho dù đó là tạo ra tế bào người được nuôi cấy hay thậm chí là tế bào của giun tròn, đó không phải là loại khoa học mà phòng thí nghiệm của tôi là chuyên gia." Vì vậy, đó là một minh chứng cho việc cô sẵn sàng chấp nhận rủi ro khi nhảy vào những gì cô biết sẽ là một cuộc chạy đua đông đúc để thực hiện những khám phá về CRISPR-Cas9 và biến nó thành một công cụ có thể hoạt động trên tế bào người.

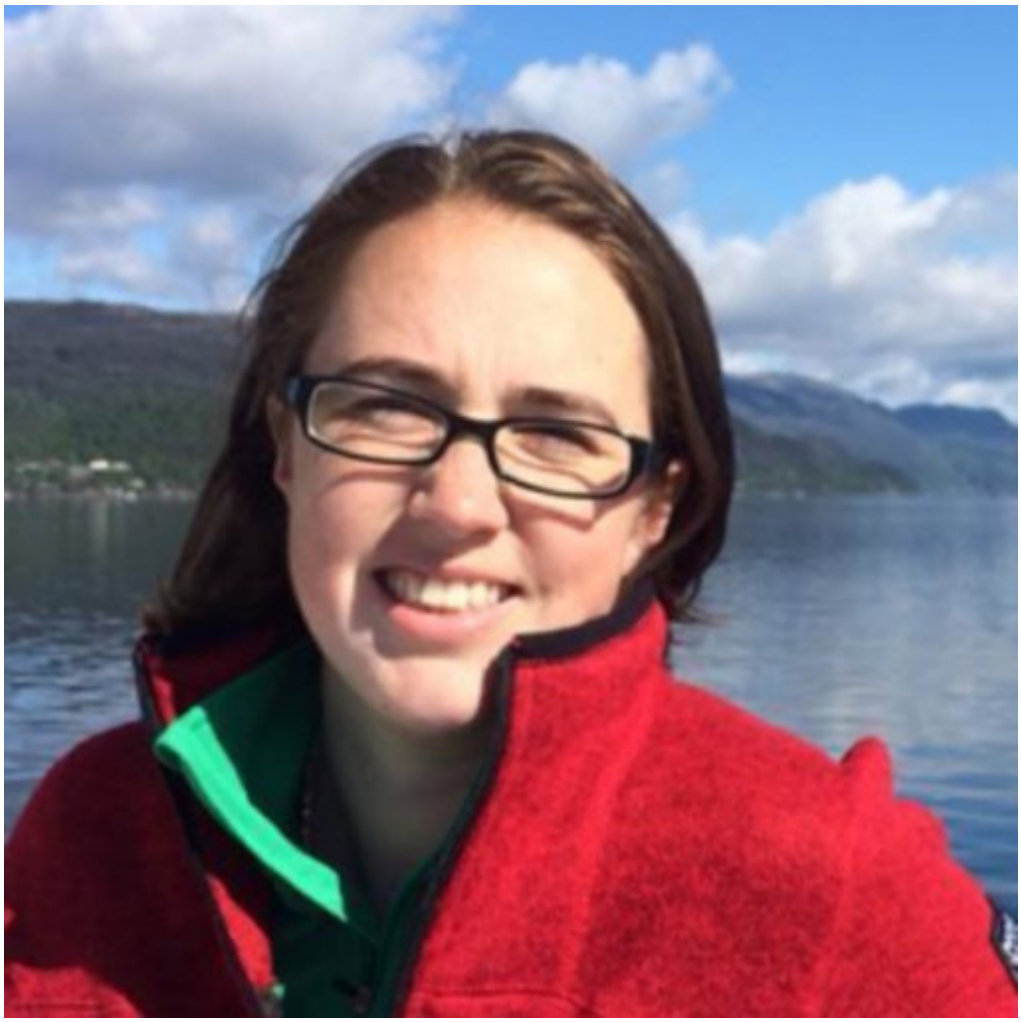
Doudna nhận ra một cách chính xác việc sử dụng CRISPR để chỉnh sửa gen người là bước đột phá tiếp theo đang chờ đợi. Cô cho các nhà nghiên cứu khác, bao gồm cả Eric Sontheimer và có lẽ là những người ở Broad, đang chạy đua để làm điều đó, và cô cảm thấy một sự cấp bách mang tính cạnh tranh. "Sau bài báo tháng 6 của chúng tôi, tôi biết chúng tôi phải tăng tốc và không rõ là các cộng tác viên của chúng tôi có cùng cam kết hay không," cô nhớ lại. "Đó là một sự thất vọng đối với tôi. Tôi là người cạnh tranh." Vì vậy, cô đã thúc đẩy Jinek hoạt động tích cực hơn. "Bạn cần đặt điều này là ưu tiên tuyệt đối của mình," cô liên tục nói với anh ta, "bởi vì nếu Cas9 là một công nghệ mạnh mẽ để chỉnh sửa bộ gen người thì thế giới sẽ thay đổi." Jinek lo lắng nó sẽ khó khăn. "Chúng tôi không phải là những người chỉnh sửa bộ gen, không giống như một số phòng thí nghiệm đi tiên phong trong phương pháp này, vì vậy chúng tôi phải phát minh lại những gì những người khác đã làm."

Alexandra East

Lúc đầu, Doudna thừa nhận, cô đã phải chịu 'nhiều thất vọng' trong nhiệm vụ làm cho CRISPR-Cas9 hoạt động trong tế bào người. Nhưng khi học kỳ mùa thu năm 2012 bắt đầu - và Zhang đang chạy đua để hoàn thành các thí nghiệm của riêng mình - cô đã gặp may. Một sinh viên mới ra trường tên là Alexandra East, người

đã có kinh nghiệm làm việc với tế bào người, đã tham gia phòng thí nghiệm. Điều khiến cô đặc biệt thú vị là nơi cô ấy đến: cô đã được đào tạo và trau dồi kỹ năng chỉnh sửa gen với tư cách là một kỹ thuật viên tại Viện Broad, làm việc với Feng Zhang và những người khác.

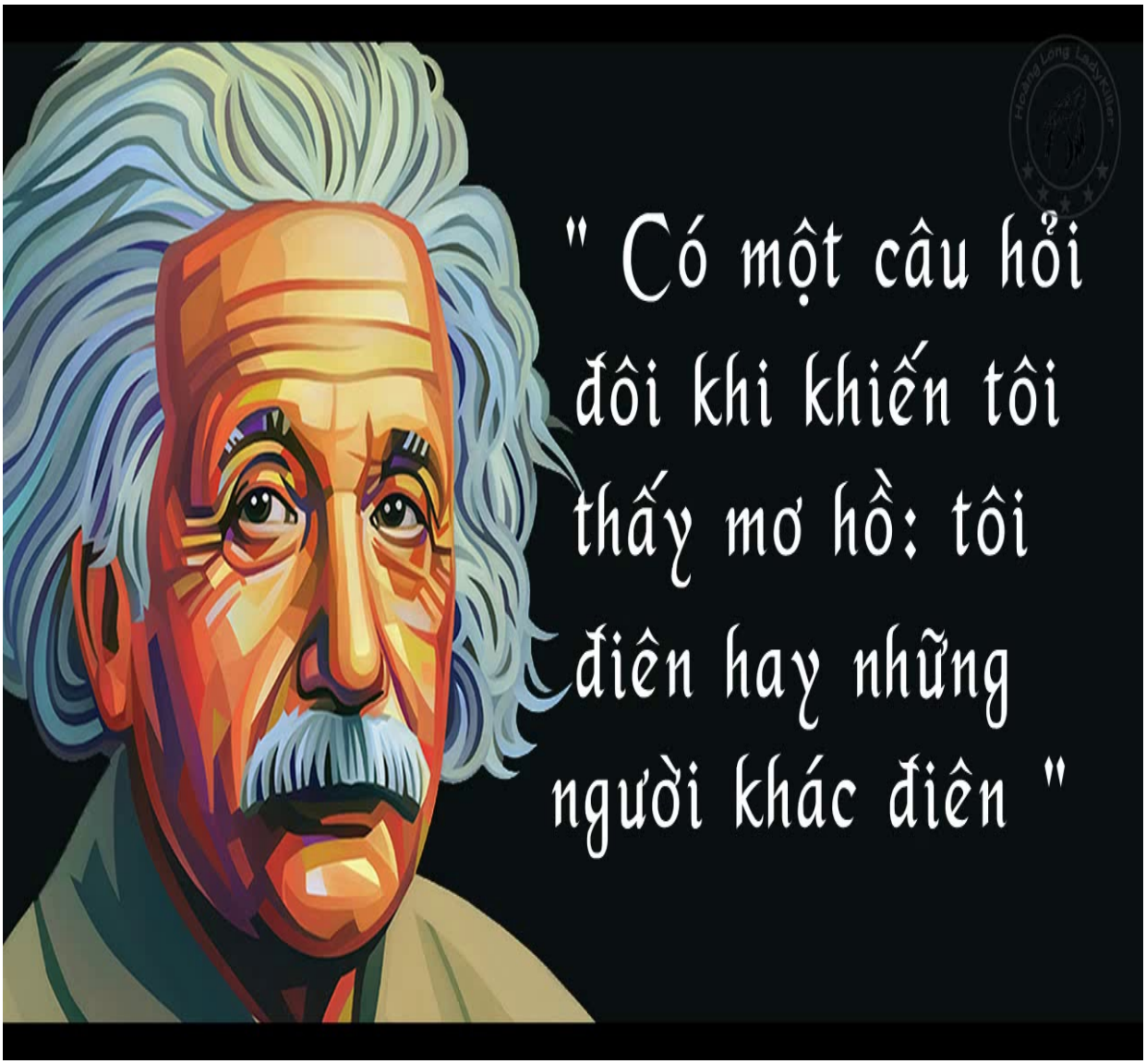
East đã có thể phát triển các tế bào cần thiết của con người và sau đó bắt đầu thử nghiệm các cách để đưa Cas9 vào hạt nhân. Khi bắt đầu lấy dữ liệu từ các thí nghiệm của mình, cô không chắc chúng cho thấy bằng chứng về việc chỉnh sửa gen. Đôi khi các thí nghiệm sinh học không có kết quả rõ ràng. Nhưng Doudna, người có con mắt đánh giá kết quả tốt hơn nhiều, đã coi các thí nghiệm là thành công. Doudna nói: "Khi cô ấy cho tôi xem dữ liệu, tôi thấy rõ rằng cô ấy có bằng chứng tuyệt đẹp về việc chỉnh sửa bộ gen của Cas9 trong tế bào người." Đây là sự khác biệt kinh điển giữa một sinh viên đang trong quá trình đào tạo và một người như tôi, người đã làm việc này được một thời gian. Tôi biết mình đang tìm kiếm gì và khi tôi nhìn thấy dữ liệu cô ấy có, tôi nghĩ, 'cô ấy hiểu rồi'. Trong khi cô ấy không chắc chắn và nghĩ có thể phải thực hiện lại các thí nghiệm, tôi đã nói , "Ôi trời ơi, cái này rất lớn! Điều này thật thú vị!"



Alexandra East

Đối với Doudna, đây là bằng chứng cho thấy việc CRISPR-Cas9 chỉnh sửa trong tế bào người không phải là một bước nhảy vọt khó khăn hay một phát minh mới lớn: "Người ta đã biết rất rõ về cách bạn có thể gắn thẻ các protein bằng các tín hiệu bản địa hóa hạt nhân để đưa chúng vào hạt nhân, đó là những gì chúng tôi đã làm với Cas9. Người ta cũng biết cách thay đổi cách sử dụng codon trong gen để nó được biểu hiện tốt trong tế bào động vật có vú so với vi khuẩn, và chúng tôi cũng đã làm được điều đó." Vì vậy, cô không cảm thấy đó là một bước phát minh vĩ đại, mặc dù cô đang chạy đua để trở thành người đầu tiên thực hiện nó. Nó chỉ yêu cầu các phương pháp thích nghi mà những người khác đã sử dụng trước đây, chẳng hạn như với TALENs, để đưa các enzym vào nhân tế bào. "Thật dễ dàng khi bạn biết các thành phần," Doudna nói. "Một sinh viên năm nhất đã có thể làm được."

Doudna cảm thấy điều quan trọng là phải xuất bản một cái gì đó càng sớm càng tốt. Cô đã nhận ra — chính xác, hóa ra — nếu các phòng thí nghiệm khác trở thành nơi đầu tiên cho thấy CRISPR-Cas9 có thể được chuyển vào tế bào người, họ sẽ tuyên bố đó là một khám phá quan trọng. Vì vậy, cô đã thúc đẩy East củng cố dữ liệu của mình thông qua các thí nghiệm lặp đi lặp lại. Trong khi chờ đợi, Jinek đã nghiên cứu các cách để biến RNA dẫn đường đơn mà họ đã nghĩ ra trong ống nghiệm thành một hướng dẫn có thể đưa Cas9 đến đúng mục tiêu trong tế bào người. Nó không phải dễ dàng. RNA dẫn đường đơn anh đã thiết kế hóa ra không đủ dài để hoạt động hiệu quả nhất trên DNA của con người.



CHƯƠNG 26

Ảnh đã xong

Vòng cuối của Zhang

Khi Feng Zhang bắt đầu thử nghiệm ý tưởng sử dụng RNA dẫn đường đơn, anh phát hiện ra phiên bản được mô tả trong bài báo của Doudna-Charpentier vào tháng 6 năm 2012 hoạt động kém hiệu quả trong tế bào người. Vì vậy, anh đã tạo ra một phiên bản dài hơn của RNA dẫn đường đơn bao gồm một vòng quay. Điều đó làm cho hướng dẫn đơn hiệu quả hơn.

Sửa đổi của Zhang cho thấy một điểm khác biệt giữa việc thực hiện điều gì đó trong ống nghiệm, như nhóm của Doudna và thực hiện điều đó trong tế bào người. Anh nói: "Jennifer có lẽ đã bị thuyết phục bởi các kết quả sinh hóa rằng RNA không cần thêm đoạn đó. Cô ấy nghĩ chỉ dẫn ngắn gọn mà Jinek đã thiết kế là đủ, bởi vì nó hoạt động trong một ống nghiệm. Tôi biết hóa sinh không phải lúc nào cũng dự đoán được điều gì sẽ thực sự xảy ra trong các tế bào sống."

Zhang cũng đã làm những việc khác để cải thiện hệ thống CRISPR-Cas9 và tối ưu hóa để nó hoạt động trong các tế bào của con người. Đôi khi rất khó để đưa một phân tử lớn xuyên qua màng bao quanh nhân tế bào. Zhang đã sử dụng một kỹ thuật liên quan đến việc gắn thẻ enzyme Cas9 với trình tự bản địa hóa hạt nhân, cho phép một protein truy cập vào nhân tế bào không thể xâm nhập.

Ngoài ra, anh đã sử dụng một kỹ thuật nổi tiếng được gọi là 'tối ưu hóa codon' để làm cho hệ thống CRISPR-Cas9 hoạt động trong tế bào người. Codon là đoạn mã gồm ba chữ cái của DNA cung cấp hướng dẫn cho sự sắp xếp cụ thể của các axit amin, là các khối xây dựng được sử dụng để tạo ra protein. Nhiều loại codon có thể mã hóa cho cùng một loại axit amin. Ở các sinh vật khác nhau, một hoặc nhiều trong số các codon thay thế này có thể hoạt động hiệu quả hơn. Khi cố gắng di chuyển hệ thống biểu hiện gen từ sinh vật này sang sinh vật khác, chẳng

hạn như từ vi khuẩn sang người, việc tối ưu hóa codon sẽ chuyển trình tự codon thành trình tự hoạt động tốt nhất.

Vào ngày 5 tháng 10 năm 2012, Zhang đã gửi bài báo của mình cho các biên tập viên của Science, họ đã chấp nhận nó vào ngày 12 tháng 12. Trong số các tác giả có Shuailiang Lin, người đăng bài nói Zhang đã tiến bộ rất ít cho đến khi bài báo Doudna-Charpentier xuất hiện, và Luciano Marraffini, người đã giúp Zhang tập trung vào Cas9 nhưng sau đó đã bị loại khỏi đơn xin cấp bằng sáng chế chính của mình. Sau khi mô tả các thí nghiệm và kết quả của họ, bài báo kết luận bằng một câu quan trọng: "Khả năng thực hiện chỉnh sửa bộ gen đa hợp trong tế bào động vật có vú cho phép các ứng dụng mạnh mẽ trong khoa học cơ bản, công nghệ sinh học và y học."

Church đấu với Zhang

Trong hai mươi lăm năm, George Church đã nghiên cứu nhiều phương pháp khác nhau để thiết kế gen. Anh đã đào tạo Feng Zhang và trên danh nghĩa vẫn là cố vấn học tập của đồng tác giả chính của Zhang, Le Cong. Nhưng cho đến cuối mùa thu năm 2012, anh vẫn chưa được nói - hoặc nghĩ anh đã không được nói - bởi một trong hai người rằng họ đã làm việc hơn một năm để biến CRISPR thành một công cụ chỉnh sửa gen người.

Mãi đến tháng 11 năm đó, khi Church đến Viện Broad để nói chuyện, anh mới biết Zhang đã nộp một bài báo cho Science về việc sử dụng CRISPR-Cas9 trong tế bào người. Đó là một cú sốc, bởi vì Church vừa nộp một bài báo cho cùng một tạp chí về cùng chủ đề. Anh rất tức giận và cảm thấy bị phản bội. Trước đây, anh đã xuất bản các bài báo về chỉnh sửa gen với Zhang, và không nhận ra sinh viên cũ của mình giờ đây coi anh là đối thủ hơn là cộng tác viên. "Tôi đoán Feng không có được văn hóa đầy đủ về phòng thí nghiệm của tôi," Church nói. "Hoặc có thể anh ấy chỉ cảm thấy tiền đặt cọc quá cao nên đã không nói với tôi." Mặc dù Le Cong đã chuyển đến viện Broad để làm việc với Zhang, anh vẫn còn là sinh viên tại Harvard và Church vẫn là cố vấn của anh. "Điều đó khiến tôi khó chịu và dường như là một sự vi phạm giao thức mà chính sinh viên của tôi đang làm điều gì đó mà anh ấy biết là sẽ khiến tôi quan tâm nhưng anh ấy lại tránh xa tôi," Church nói.

Church đã nêu vấn đề với trưởng khoa nghiên cứu sau đại học của Trường Y Harvard, người đã đồng ý điều đó là không đúng. Eric Lander sau đó cáo buộc

Church bắt nạt Le Cong. Church nói: "Tôi không muốn đưa ra một vụ án liên bang. Tôi không nghĩ mình đang bắt nạt anh ấy, nhưng Eric thì có. Vì vậy, tôi đã lùi bước."

Để giải quyết vấn đề, tôi đã qua lại giữa các bên tranh chấp khác nhau, nhận thấy bản thân liên tục được nhắc nhở ký ức có thể là một hướng dẫn không đáng tin cậy cho lịch sử. Zhang khẳng định trên thực tế, anh đã nói với Church rằng anh đang làm việc trên CRISPR vào tháng 8 năm 2012, khi họ cùng nhau lái xe đến sân bay San Francisco từ một hội nghị, được gọi là Science Foo Camp, được tổ chức trong khuôn viên Google. Church mắc chứng ngủ quên, và thừa nhận có thể đã ngủ quên trong khi Zhang đang nói chuyện. Nhưng ngay cả khi điều đó xảy ra, ít nhất là theo quan điểm của Church, điều đó không khiến Zhang bị sa thải vì không thông báo kế hoạch của mình, vì anh ta chắc chắn sẽ nhận thấy không nhận được phản hồi từ Church.

Trong bữa tối một đêm, tôi hỏi Lander quan điểm của anh về vụ tranh chấp. Anh nhấn mạnh, vấn đề chứng ngủ quên của Church là 'vô nghĩa' và anh cáo buộc Church chỉ bắt đầu công việc của riêng mình trên CRISPR sau khi Zhang nói. Khi tôi hỏi Church về điều này, tôi nghĩ có thể phát hiện ra khuôn mặt bình thản của anh ấy đang thắt lại bên dưới bộ râu. "Điều đó thật vô lý," anh trả lời. "Nếu các học trò của tôi nói họ muốn tạo dựng tên tuổi của mình trong việc này, thì tôi đã rút lui. Tôi có rất nhiều điều khác để làm."

Cuộc cãi vã khiến Le Cong, người nhút nhát và lịch sự, bất an và sau đó tránh làm nhiều việc hơn trong lĩnh vực CRISPR. Khi tôi theo dõi anh ấy tại Trường Y Stanford, nơi anh đang tập trung nghiên cứu về miễn dịch học và khoa học thần kinh, anh ấy vừa trở về sau tuần trăng mật. Anh ấy nói với tôi, mình đã cư xử đúng mực khi giấu giếm Church chi tiết về những gì đang làm trong phòng thí nghiệm của Zhang. Anh nói: "Hai phòng thí nghiệm là các nhóm nghiên cứu độc lập tại hai viện nghiên cứu. Các nghiên cứu viên chính [Zhang và Church] chịu trách nhiệm chia sẻ thông tin hoặc tài liệu. Đây là những gì chúng tôi được dạy khi tham gia nghiên cứu sinh Tiến sĩ trong lớp Ứng xử Nghiên cứu có Trách nhiệm."

Khi tôi kể cho anh ấy nghe phiên bản câu chuyện của Cong, Church cười khúc khích. Anh dạy một khóa học đạo đức tại Harvard, và đồng ý hành vi của Zhang và Cong không phải là trái đạo đức. "Nó nằm trong các tiêu chuẩn của khoa học." Tuy nhiên, nó đã vi phạm các tiêu chuẩn mà anh đã cố gắng trau dồi trong phòng

thí nghiệm của chính mình. Anh nói, lịch sử sẽ khác đi một chút nếu Zhang và Cong tiếp tục làm việc cho anh hơn là chuyển đến Broad. "Nếu họ ở lại phòng thí nghiệm của tôi, nơi có văn hóa ứng xử cởi mở, tôi sẽ đảm bảo mối quan hệ của họ với Jennifer sẽ hợp tác hơn nhiều và sẽ không có tất cả các cuộc chiến về bằng sáng chế."

Ăn sâu vào tính cách của Church là bản năng thúc đẩy sự hòa giải. Zhang cũng vậy, tránh xung đột. Anh ta sử dụng nụ cười như một lá chắn hiệu quả để tránh đối đầu. "Khi một trong những đứa cháu của tôi được sinh ra, Feng đã gửi cho chúng tôi một tấm thảm chơi đầy màu sắc với bảng chữ cái trên đó," Church nói. "Anh ấy cũng mời tôi đến các hội thảo của anh ấy mỗi năm. Tất cả chúng ta đều tiến lên." Zhang cũng cảm thấy như vậy. "Chúng tôi ôm nhau khi gặp."

Church thành công

Church và Zhang đã có một mối quan hệ ảo trong việc chỉ ra cách CRISPR-Cas9 có thể được thiết kế để sử dụng trong tế bào người. Church nộp bài báo của mình cho Science vào ngày 26 tháng 10, ba tuần sau khi Zhang gửi bài báo của mình. Sau khi xử lý các ý kiến của trọng tài, cả hai đều được các biên tập viên chấp nhận vào cùng ngày 12 tháng 12 và được công bố trực tuyến đồng thời vào ngày 3 tháng 1 năm 2013.

Giống như Zhang, Church đã tạo ra một phiên bản Cas9 được tối ưu hóa codon và có trình tự bản địa hóa hạt nhân. Dựa trên (và ghi nhận một cách hào phóng hơn Zhang đã làm) bài báo của Doudna-Charpentier vào tháng 6 năm 2012, Church cũng đã tổng hợp một RNA dẫn đường đơn. Phiên bản của ông dài hơn phiên bản mà Zhang nghĩ ra và thậm chí còn hoạt động tốt hơn. Ngoài ra, Church đã cung cấp các mẫu để sửa chữa DNA theo hướng tương đồng sau khi CRISPR-Cas9 bị đứt sợi kép.

Mặc dù, bài báo của họ có phần khác nhau, nhưng cả hai đều đi đến cùng một kết luận lịch sử. Bài báo của Church tuyên bố: "Kết quả của chúng tôi thiết lập một công cụ chỉnh sửa có hướng dẫn bằng RNA."

Biên tập viên của Science đã rất ngạc nhiên và hơi nghi ngờ tạp chí đã nhận được hai bài báo về cùng một chủ đề từ các nhà nghiên cứu được cho là đồng nghiệp và cộng tác viên. Anh ta có bị nhầm lẫn không? "Người biên tập cảm thấy như thể Feng và tôi đang làm một số kiểu nhúng đôi, làm hai bài báo khi đáng lẽ chúng

tôi chỉ nên nộp một," Church nhớ lại. "Anh ta yêu cầu một lá thư từ tôi nói những báo cáo này thực sự được thực hiện mà không liên quan với nhau."

Science (khoa học) là tập san học thuật của Hiệp hội Mỹ vì sự Phát triển Khoa học (American Association for the Advancement of Science - AAAS) và được coi là một trong những tập san khoa học có uy tín nhất. Tập san có quá trình bình duyệt (peer review), được xuất bản hàng tuần, và có vào khoảng 130.000 người mua tập san dài hạn. Do những học viện mua tập san và website của tập san phục vụ thêm người, số độc giả ước lượng đến một triệu người.

Chức năng chính của tập san là xuất bản nghiên cứu mới và phê bình nghiên cứu quan trọng về khoa học, nhưng Science cũng xuất bản tin tức khoa học, ý kiến về chính sách khoa học và những việc quan trọng đối với các nhà khoa học và những người chăm chú về các hiệu quả của khoa học và công nghệ. Tuy các tập san khoa học chuyên ngành thường tập trung về một lĩnh vực trong khoa học, nhưng Science và tập san cạnh tranh Nature đăng tải tất cả những lĩnh vực khoa học. Hệ số ảnh hưởng (impact factor, IF) của Science vào năm 2014 là 33,611 (theo thống kê của Thomson ISI).

Tuy là tập san của Hiệp hội Mỹ vì sự Phát triển Khoa học, nhưng các nhà khoa học không cần tham gia AAAS để có bài trong Science; họ nhận bài từ những tác giả khắp nơi trên thế giới. Có sự cạnh tranh sôi nổi để được đăng trên tập san, tại vì sau khi có bài viết trong một tập san khoa học nổi tiếng như Science, một nhà khoa học có thể có được tên tuổi và triển vọng trong tương lai. Ít hơn 10% những bài được gửi đến ban biên tập được chấp nhận, và tất cả mọi bài nghiên cứu được bình duyệt trước khi được xuất bản trong tập san.

Năm 2007, các tập san Science và Nature được trao giải thưởng Hoàng tử xứ Asturias cho sự truyền bá tiến bộ khoa học và nhân văn.

Science có trụ sở chính tại Washington, D.C. (Hoa Kỳ) và trụ sở thứ hai tại Cambridge (Anh).

CHƯƠNG 27

Nước rút cuối cùng của Doudna

Vào tháng 11 năm 2012, Doudna và nhóm đã nỗ lực cố gắng xác định kết quả thí nghiệm để họ có thể giành chiến thắng trong cuộc đua công bố về việc sử dụng CRISPR-Cas9 ở người. Cô không biết Church vừa nộp một bài báo cho Science, và cô hầu như chưa nghe nói về Feng Zhang. Sau đó, cô nhận được một cuộc điện thoại từ một đồng nghiệp. "Tôi hy vọng bạn đang ngồi," người gọi nói. "CRISPR đang trong tay của George Church."

Doudna đã biết từ email của Church rằng anh đang làm việc trên CRISPR và khi cô nghe về sự tiến bộ của anh trong việc làm cho nó hoạt động ở người, cô đã gọi. Anh ân cần giải thích những thí nghiệm đã làm và bài báo đã nộp. Lúc đó, Church

đã biết về tác phẩm của Zhang và anh nói với Doudna rằng nó cũng được dự kiến xuất bản.

Church đồng ý gửi cho Doudna một bản sao của bản thảo ngay sau khi các biên tập viên tại Science chấp nhận nó. Khi cô nhận được nó vào đầu tháng 12, cô đã bị xì hơi. Jinek vẫn đang thực hiện các thí nghiệm và dữ liệu họ có không nhiều như của Church.

"Dù sao thì tôi vẫn nên tiếp tục và cố gắng xuất bản tác phẩm của mình chứ?" cô hỏi Church. Anh nói đồng ý. "Anh ấy rất ủng hộ công việc của chúng tôi và việc chúng tôi xuất bản," cô nói. "Tôi nghĩ anh ấy cư xử như một đồng nghiệp tuyệt vời." Church nói với Doudna, bất cứ dữ liệu thí nghiệm nào mà cô tạo ra sẽ bổ sung vào việc tích lũy bằng chứng, đặc biệt là về cách tốt nhất để điều chỉnh hướng dẫn RNA.

"Tôi cảm thấy điều quan trọng là phải tiếp tục thúc đẩy các thí nghiệm của chúng tôi, ngay cả khi những người khác đã làm công việc tương tự," Doudna sau đó nói với tôi, "bởi vì điều đó sẽ cho thấy việc sử dụng Cas9 để chỉnh sửa bộ gen người dễ dàng như thế nào. Nó cho thấy bạn không cần phải có chuyên môn đặc biệt để sử dụng công nghệ và tôi cảm thấy điều đó rất quan trọng để mọi người biết." Việc xuất bản công trình của họ cũng sẽ giúp cô khẳng định CRISPR-Cas9 có thể hoạt động trong tế bào người cùng lúc với các phòng thí nghiệm cạnh tranh.

Điều đó có nghĩa là cô cần phải nhanh chóng xuất bản bài báo của mình. Vì vậy, cô gọi cho một đồng nghiệp ở Berkeley, người gần đây đã thành lập một tạp chí điện tử truy cập mở, eLife, xuất bản các bài báo sau ít thời gian xem xét hơn các tạp chí truyền thống như Science và Nature. "Tôi đã nói chuyện với anh ấy, mô tả dữ liệu và gửi cho anh một tiêu đề," Doudna nói. "Anh ấy nói nó có vẻ thú vị và sẽ nhanh chóng xem xét."

Jinek, tuy nhiên, miễn cưỡng xuất bản bài báo. "Anh ấy là một người cầu toàn thực sự và muốn có nhiều dữ liệu hơn, một câu chuyện lớn hơn," cô nhớ lại. "Anh ấy cảm thấy những gì chúng tôi có không đáng để xuất bản." Họ đã có nhiều cuộc thảo luận sôi nổi, bao gồm cả một cuộc thảo luận ở khu Berkeley trước phòng thí nghiệm của họ ở Stanley Hall.

"Martin, chúng ta phải xuất bản điều này, ngay cả khi nó không hoàn toàn là câu chuyện mà chúng ta muốn kể," Doudna nói. "Chúng ta phải đưa ra câu chuyện

hay nhất có thể, với dữ liệu mà chúng ta có, bởi vì không còn thời gian nữa. Những bài báo khác sắp ra mắt và chúng ta phải xuất bản."

"Nếu chúng ta xuất bản tác phẩm này, chúng ta sẽ trông giống như những người nghiệp dư trong lĩnh vực chỉnh sửa bộ gen," Jinek nói lại.

"Nhưng Martin, chúng ta là nghiệp dư, và không sao cả," cô trả lời. "Tôi không nghĩ mọi người sẽ nghĩ xấu về chúng ta. Nếu chúng ta có thêm sáu tháng nữa, chúng ta có thể làm được nhiều hơn nữa, nhưng tôi nghĩ bạn sẽ hiểu rõ hơn khi thời gian trôi qua, điều cực kỳ quan trọng là phải xuất bản điều này ngay bây giờ."

Doudna nhớ lại cô đã 'đặt chân xuống,' và sau khi thảo luận thêm một chút, họ đã đi đến thống nhất: Jinek sẽ tổng hợp dữ liệu và số liệu cho các thí nghiệm, còn Doudna viết bài.

Vào thời điểm đó, cô đang làm việc để sửa đổi ấn bản thứ hai của cuốn sách giáo khoa về sinh học phân tử mà cô đã viết cùng với hai đồng nghiệp. "Chúng tôi không hoàn toàn hài lòng với ấn bản đầu tiên, vì vậy chúng tôi đã thuê một ngôi nhà ở Carmel để có hai ngày sửa đổi nó." Kết quả là, vào giữa tháng 12, cô thấy mình ở Carmel, nơi trời lạnh khủng khiếp, trong một ngôi nhà không có hệ thống sưởi. Các chủ sở hữu cho biết họ sẽ gọi một người sửa chữa, nhưng không có ai đến ngay. Vì vậy, Doudna và các đồng tác giả quây quần bên lò sưởi cũ khi họ làm việc đến khuya để xem lại sách giáo khoa của mình.

Sau khi mọi người đi ngủ lúc 11 giờ tối, Doudna thức để chuẩn bị bài báo CRISPR của mình cho eLife. "Tôi kiệt sức và lạnh. Vì vậy, tôi đã ngồi trên giường suốt ba tiếng đồng hồ, cố gắng giữ mình tỉnh táo và gõ văn bản." Cô đã gửi nó cho Jinek, người liên tục quay lại với những lời đề nghị. "Tôi đã không nói với đồng tác giả hoặc biên tập viên sách giáo khoa của mình về bất kỳ điều gì về bài báo, vì vậy bạn có thể tưởng tượng cảnh tôi đang ở trong ngôi nhà lạnh cóng, đang cố gắng nói về cuốn sách giáo khoa nhưng tôi hoàn toàn bị phân tâm vì biết mình phải viết bài báo, và Martin tiếp tục quay lại với các bản sửa đổi." Cuối cùng, cô cắt lời Jinek và tuyên bố đã hoàn thành. Vào ngày 15 tháng 12, cô đã gửi nó qua email cho eLife.

Vài ngày sau, cô và chồng, Jamie và con trai của họ, Andy, đi trượt tuyết ở Utah. Cô đã dành rất nhiều thời gian trong phòng tại nhà nghỉ khi thương lượng các sửa chữa nhỏ với Jinek và thúc đẩy biên tập viên eLife đẩy nhanh quá trình xem

xét. Mỗi buổi sáng, cô đều kiểm tra trang web của tạp chí Khoa học để xem bài báo đã được xuất bản hay chưa. Học giả chính đang làm công việc bình duyệt bài báo của cô ở Đức, và Doudna đã thúc giục anh ấy qua email gần như hàng ngày.

Cô cũng đang nói chuyện điện thoại với cộng tác viên cũ của mình là Emmanuelle Charpentier, người đang ở Umea, nơi bây giờ trời tối cả ngày. "Tôi đang cố gắng quản lý mối quan hệ của mình với cô ấy và tôi không muốn cô ấy cảm thấy bằng cách nào đó chúng tôi đã cắt đứt cô ấy khỏi câu chuyện nhưng thực tế là cô ấy đã không tham gia vào bài báo cho tờ eLife. Vì vậy, chúng tôi đã thừa nhận cô ấy không phải là đồng tác giả." Doudna đã gửi cho cô một bản thảo, hy vọng cô sẽ không khó chịu. "Tôi ổn," Charpentier trả lời mà không cần giải thích nhiều. Có một sự ăn mòn nhất định. Điều Doudna không hoàn toàn hiểu là, mặc dù Charpentier không muốn cộng tác trong nỗ lực chỉnh sửa tế bào người, nhưng cô cảm thấy có chút độc quyền về hệ thống CRISPR-Cas9. Sau tất cả, cô là người đã đưa Doudna tham gia vào công việc đó khi họ gặp nhau ở Puerto Rico.

Khi điều phối viên đánh giá ở Đức nhận lại các nhận xét, anh ấy đã yêu cầu thực hiện thêm một vài thử nghiệm. Anh ấy viết: "Một số mục tiêu đột biến phải được sắp xếp theo trình tự, chỉ để chứng minh các loại đột biến được mong đợi đang tồn tại." Doudna đã có thể đánh bại anh ta. Thực hiện các thí nghiệm được đề xuất sẽ "yêu cầu phân tích gần một trăm dòng vô tính," cô trả lời, điều này "sẽ được thực hiện tốt hơn như một phần của một nghiên cứu lớn hơn."

Cô đã thắng thế, và vào ngày 3 tháng 1 năm 2013, eLife đã chấp nhận bài báo của cô. Nhưng cô không thể ăn mừng vì vào buổi tối hôm trước, cô đã nhận được một email chúc mừng năm mới:

Người gửi: Feng Zhang

Đã gửi: Thứ Tư, ngày 02 tháng 1 năm 2013 7:36 CH

Tới: Jennifer Doudna

Chủ đề: CRISPR

Tệp đính kèm: CRISPR manuscript.pdf

Thưa Tiến sĩ Doudna,

Lời chào từ Boston và năm mới hạnh phúc!

Tôi là trợ lý giáo sư tại MIT và đang nghiên cứu phát triển các ứng dụng dựa trên hệ thống CRISPR. Tôi đã gặp bạn một thời gian ngắn trong cuộc phỏng vấn của tôi tại Berkeley vào năm

2004 và đã được truyền cảm hứng rất nhiều từ công việc của bạn kể từ đó. Nhóm của chúng tôi phối hợp với Luciano Marraffini tại Rockefeller gần đây đã hoàn thành một loạt các nghiên cứu áp dụng hệ thống CRISPR loại II để thực hiện chỉnh sửa bộ gen của tế bào động vật có vú. Nghiên cứu gần đây đã được Science chấp nhận và nó sẽ được công bố trực tuyến vào ngày mai. Tôi đã đính kèm một bản sao của bài báo của chúng tôi để bạn xem xét. Hệ thống Cas9 rất mạnh mẽ và tôi rất muốn nói chuyện với bạn vào một lúc nào đó. Tôi chắc chắn chúng ta có rất nhiều sức mạnh tổng hợp và có lẽ sẽ có những điều tốt đẹp để hợp tác trong tương lai!

Những lời chúc tốt đẹp nhất, Feng

Feng Zhang, Ph.D.

Thành viên cốt lõi, Viện Broad của MIT và Harvard

Nếu Jinek bớt lo lắng hơn, sau này tôi hỏi Doudna, liệu bài báo của cô có được xuất bản sớm hơn không? Liệu cô có thể bắt hoặc thậm chí đánh bại Zhang và Church, mặc dù nhóm của cô đã hoàn thành thí nghiệm sau họ không? "Nó sẽ rất khó khăn," Doudna nói. "Tôi không nghĩ vậy. Chúng tôi vẫn đang thực hiện các thí nghiệm cho đến tận phút cuối cùng vì Martin, đúng ra, muốn đảm bảo dữ liệu trong bài báo đã được sao chép ba lần. Tôi ước có thể gửi sớm hơn, nhưng có lẽ là không."

Bài báo của họ không có phiên bản mở rộng của RNA dẫn đường, bản của Zhang và Church đều cho thấy hoạt động tốt hơn trong tế bào người. Không giống như báo cáo của Church, của họ cũng không bao gồm các mẫu để sửa chữa theo hướng tương đồng để tạo ra các chỉnh sửa DNA đáng tin cậy hơn. Tuy nhiên, nó đã cho thấy một phòng thí nghiệm chuyên về hóa sinh có thể nhanh chóng chuyển CRISPR-Cas9 từ ống nghiệm sang tế bào người. "Chúng tôi cho thấy ở đây Cas9 có thể được biểu hiện và bản địa hóa vào nhân tế bào của con người," Doudna viết. "Những kết quả này chứng minh tính khả thi của việc chỉnh sửa bộ gen được lập trình bằng RNA trong tế bào người."

Một số khám phá và phát minh vĩ đại — chẳng hạn như lý thuyết tương đối của Einstein và việc tạo ra bóng bán dẫn tại Bell Labs — là những tiến bộ đặc biệt. Những người khác — chẳng hạn như phát minh ra vi mạch và ứng dụng CRISPR để chỉnh sửa tế bào của con người — được nhiều nhóm hoàn thành cùng một lúc.

Cùng ngày bài báo của Doudna xuất hiện trên eLife, ngày 29 tháng 1 năm 2013, bài báo thứ tư đã được xuất bản trực tuyến cho thấy CRISPR-Cas9 hoạt động trong tế bào người. Đó là của một nhà nghiên cứu Hàn Quốc, Jin-Soo Kim, người đã từng làm việc với Doudna và ghi nhận bài báo của cô vào tháng 6 năm 2012 đã

đặt nền móng cho công trình của chính anh ấy. "Bài báo Khoa học của bạn đã thúc đẩy chúng tôi bắt đầu dự án này", anh ấy đã viết trong một email vào tháng 7. Bài báo thứ năm được xuất bản vào ngày hôm đó, bởi Keith Joung từ Harvard, cho thấy CRISPR-Cas9 có thể thiết kế di truyền phôi của cá ngựa vằn.

Mặc dù Doudna đã bị Zhang và Church cho bầm dập vài tuần, nhưng thực tế là năm bài báo khác nhau về việc chỉnh sửa CRISPR-Cas9 trong tế bào động vật đều xuất hiện vào tháng 1 năm 2013 đã củng cố lập luận khám phá này là không thể tránh khỏi sau khi nó được chứng minh có thể làm việc trong ống nghiệm. Cho dù đó là một bước khó khăn, như Zhang nói, hay một bước hiển nhiên, như Doudna tuyên bố, ý tưởng sử dụng một phân tử RNA được lập trình dễ dàng để nhắm mục tiêu các gen cụ thể và thay đổi chúng, đối với nhân loại, là một bước tiến quan trọng trong một thời đại mới.

CHƯƠNG 28

Thành lập công ty

Vũ điệu

Vào tháng 12 năm 2012, một vài tuần trước khi nhiều bài báo về chỉnh sửa gen CRISPR được xuất bản, Doudna đã sắp xếp để một trong những cộng sự kinh doanh của cô, Andy May, gặp gỡ với George Church tại phòng thí nghiệm Harvard của anh. Một nhà sinh học phân tử được đào tạo tại Oxford, May là cố vấn khoa học tại Caribou Biosciences, công ty công nghệ sinh học Doudna đã thành lập cùng Rachel Haurwitz vào năm 2011, và anh ấy muốn khám phá tiềm năng kinh doanh của việc sử dụng chỉnh sửa gen dựa trên CRISPR như một công nghệ y tế.

Doudna đang tổ chức một cuộc hội thảo ở San Francisco thì May cố gắng liên lạc với cô để báo cáo về cuộc họp. "Chúng ta có thể nói chuyện sau tối nay không?" cô nhắn.

"Có, nhưng tôi thực sự cần nói chuyện với bạn," anh ta trả lời.

Khi cô đến chỗ anh, cô đang lái xe trở lại Berkeley. Anh ta bắt đầu bằng cách nói, "Bạn đang rảnh?"

"Vâng, tất nhiên, tôi đang lái xe về nhà."

"Chà, tôi hy vọng bạn không lái xe chệch hướng," anh ấy nói, "bởi vì tôi đã có cuộc gặp gỡ tuyệt vời với George, người nói đây sẽ là khám phá tuyệt vời nhất. Anh ấy đang thay đổi toàn bộ trọng tâm chỉnh sửa gen của mình thành CRISPR."

Sự phấn khích trước tiềm năng của CRISPR đã kích động tất cả các công ty lớn bắt đầu nhảy múa, thành lập nhóm và hoán đổi đối tác trong nhiệm vụ tạo ra các công ty có thể thương mại hóa CRISPR cho các ứng dụng y tế. Lúc đầu, Doudna và May quyết định thành lập một công ty với Church và, nếu họ có thể mời một số người tiên phong CRISPR khác. Vì vậy, vào tháng 1 năm 2013, Haurwitz đã cùng May trở lại Boston cho một cuộc gặp khác với Church.

Bộ râu rậm rạp và tính cách lập dị của Church tiếp tục khiến anh ta trở thành một người nổi tiếng khoa học, và vào ngày họp khiến anh ta bị phân tâm. Trong một cuộc phỏng vấn với tạp chí Spiegel của Đức, anh đã suy đoán một cách phiến diện về khả năng sống lại của một người Neanderthal bằng cách cấy DNA của nó vào trứng của một người mẹ đại diện tình nguyện. Không có gì đáng ngạc nhiên (có lẽ đối với anh ấy), điện thoại của anh đổ chuông không ngừng khi các phóng viên báo lá cải nhảy vào câu chuyện. Nhưng cuối cùng anh ấy cũng tập trung vào cuộc họp của mình, và trong vòng một giờ họ đã lên kế hoạch. Họ sẽ cố gắng kết

hợp Emmanuelle Charpentier và Feng Zhang, cùng với một số nhà đầu tư mạo hiểm hàng đầu, thành một tập đoàn lớn để thương mại hóa CRISPR.

Trong khi đó, Charpentier đang làm việc cho một công ty khởi nghiệp tiềm năng của riêng cô. Trước đó vào năm 2012, cô đã liên lạc với Rodger Novak, bạn trai một thời và đối tác khoa học lâu năm, người cô đã kết bạn khi họ còn là nhà nghiên cứu tại Đại học Rockefeller và ở Memphis. Họ vẫn là bạn bè thân thiết, và sau đó anh ấy đã gia nhập công ty dược phẩm Sanofi ở Paris.

"Anh nghĩ gì về CRISPR?"

"Em đang nói về cái gì vậy?"

Nhưng sau khi nghiên cứu dữ liệu của cô và tham khảo ý kiến của một số đồng nghiệp tại Sanofi, anh nhận ra việc thành lập một doanh nghiệp xung quanh đó sẽ rất hợp lý. Vì vậy, anh đã gọi cho một người bạn thân là một nhà đầu tư mạo hiểm, Shaun Foy, và họ quyết định thảo luận về viễn cảnh bằng cách thực hiện một chuyến đi lướt sóng (mặc dù cả hai đều không biết lướt sóng) ở ngoài khơi phía bắc của Đảo Vancouver. Một tháng sau, khi thực hiện thêm một số thẩm định, Foy gọi cho Novak và nói họ cần thành lập công ty càng sớm càng tốt. "Bạn phải nghỉ việc," anh ấy nói với Novak, người cuối cùng đã làm.

Với hy vọng thu hút được tất cả những người chơi chính, một buổi họp nửa buổi đã được lên kế hoạch vào tháng 2 năm 2013 tại The Blue Room, một nhà hàng thời thượng với những chiếc bàn tráng kẽm nằm trong một nhà máy gạch đã được tân trang lại gần MIT. Nó được đặt tại Quảng trường Kendall ở Cambridge, một trung tâm của các tổ chức biến khoa học cơ bản thành các ứng dụng sinh lời: các trung tâm nghiên cứu của công ty như Novartis và Biogen và Microsoft, các viện phi lợi nhuận như Broad and the Whitehead, và một số cơ quan tài trợ liên bang chẳng hạn như Trung tâm Hệ thống Giao thông Quốc gia.

Được mời tham dự là Doudna, Charpentier, Church và Zhang. Vào phút cuối, Zhang đã hủy bỏ, nhưng Church thúc giục họ tiến lên phía trước mà không có anh ấy. "Chúng ta cần thành lập một công ty vì có rất nhiều điều chúng ta có thể làm," anh nói. "Nó rất mạnh mẽ."

"Bạn nghĩ nó lớn đến mức nào?" Doudna hỏi anh.

"Chà, Jennifer, tất cả những gì tôi có thể nói với bạn là sắp có thủy triều," anh trả lời.

Doudna muốn làm việc với Charpentier, mặc dù họ đã rời xa nhau về mặt khoa học. "Tôi đã dành nhiều giờ nói chuyện với cô ấy để cố gắng thuyết phục tham gia với tư cách là người đồng sáng lập về những gì tôi đang làm với George," Doudna nói. "Nhưng cô ấy thực sự không muốn làm việc với một số người ở Boston. Tôi nghĩ cô ấy không tin tưởng họ, và cuối cùng tôi nghĩ cô ấy đã đúng. Nhưng tôi không thấy điều đó vào lúc ấy."

Church không háo hức có Charpentier trên tàu. "Tôi hơi cảnh giác về việc gia nhập lực lượng với cô ấy," anh nói. "Một trong những lý do chúng tôi không tham gia với cô ấy là vì bạn trai của cô ấy muốn trở thành giám đốc điều hành. Chúng tôi chỉ cảm thấy đó là một điều không thông minh. Bạn cần có một quy trình chọn CEO. Tôi đã sẵn sàng để đi với nó. Tôi có xu hướng thích nghi. Nhưng Jennifer đã đưa ra những lý do để chống lại điều đó và tôi nói, OK, bạn nói đúng."

Andy May cũng có phản ứng tiêu cực tương tự khi Doudna sắp xếp cho anh gặp Novak và Foy. May nói về hai đối tác kinh doanh của Charpentier. "Cách tiếp cận ban đầu của họ là chúng ta nên tránh xa và để họ lo liệu."

Công bằng mà nói, cả Novak và Foy đều đã từng tham gia kinh doanh và biết họ đang làm gì. Vì vậy, cùng với Charpentier, họ đã ngừng thảo luận với nhóm Doudna-Church và thay vào đó thành lập một công ty của riêng họ, CRISPR Therapeutics, ban đầu có trụ sở tại Thụy Sĩ nhưng sau đó cũng ở Cambridge, Massachusetts. Novak nói: "Rất dễ kiếm tiền khi đó, đặc biệt nếu bạn được gọi là CRISPR."

Trong một khoảng thời gian vào năm 2013, có vẻ như Doudna và Zhang, bất chấp sự cạnh tranh, có thể trở thành đồng minh hoặc đối tác kinh doanh. Sau khi bỏ lỡ phiên họp tháng 2 năm 2013 tại The Blue Room, Zhang đã gửi cho Doudna một email hỏi xem cô có muốn cộng tác về các chủ đề liên quan đến não bộ, vốn là một trong những sở thích của anh ấy từ lâu. "Tôi nhớ mình đã ngồi trên bàn làm việc tại nhà bếp của tôi ở Berkeley, gặp anh ấy trên Skype."

Anh đến San Francisco dự một hội nghị vào mùa xuân năm đó và gặp Doudna tại khách sạn Claremont ở Berkeley. Zhang nói: "Tôi đến gặp cô ấy vì tôi nghĩ điều quan trọng là phải có một số liên minh chung về sở hữu trí tuệ để bạn có thể biến đây trở thành một lĩnh vực sạch cho mọi người thực hành." Ý tưởng của anh là tài sản trí tuệ và các bằng sáng chế tiềm năng của Berkeley sẽ được đưa vào chung với Broad, điều này sẽ giúp dễ dàng cấp phép cho hệ thống CRISPR-Cas9. Zhang nghĩ Doudna thích ý tưởng này, vì vậy Lander đã gọi điện cho cô ấy để xem liệu họ có thể thiết lập khuôn khổ cho một nhóm bằng sáng chế như vậy không. "Ngày hôm sau, Eric nói với tôi chuyến đi của tôi đã có kết quả," Zhang nói, "và anh ấy nghĩ chúng tôi đã củng cố liên minh."

Nhưng Doudna có chút e ngại. "Tôi chỉ không có được cảm giác tốt từ Feng," cô nhớ lại. "Anh ấy đã không thẳng thắn. Anh đang băn khoăn về thời điểm họ thực sự nộp đơn xin cấp bằng sáng chế. Nó không phù hợp với tôi."

Vì vậy, cô quyết định trao giấy phép độc quyền về tài sản trí tuệ của mình, mà Berkeley phối hợp quản lý với Charpentier, cho công ty hiện tại của cô, Caribou Biosciences, và không liên minh với Broad. Zhang nói anh nghĩ Doudna "khó tin tưởng mọi người," vì vậy cô ấy phụ thuộc quá nhiều vào học trò cũ và người đồng sáng lập Caribou Haurwitz. "Rachel là một người tốt và thông minh, nhưng không phải là người thích hợp để trở thành giám đốc điều hành của một công ty như vậy," anh nói. "Một người nào đó dày dặn hơn nhiều về khả năng phát triển công nghệ thực sự rất quan trọng."

Quyết định không gộp tài sản trí tuệ CRISPR-Cas9 sẽ mở đường cho một cuộc chiến bằng sáng chế hoành tráng. Nó cũng sẽ cản trở việc cấp phép công nghệ một cách dễ dàng và rộng rãi. "Tôi nghĩ khi nhìn lại, nếu tôi phải làm lại, tôi đã cấp phép cho nó theo cách khác," Doudna nói. "Khi bạn có một công nghệ nền tảng như CRISPR, có lẽ tốt hơn là bạn nên cấp phép cho nó theo cách cung cấp càng rộng càng tốt." Cô không có chuyên môn về sở hữu trí tuệ. Cô nói: "Nó giống như người mù dẫn đường cho người mù vậy."

Editas Medicine

Mặc dù không muốn đưa tài sản trí tuệ của mình vào chung với viện Broad, Doudna vẫn sẵn sàng trở thành đối tác trong một công ty tập trung vào CRISPR sẽ cấp phép cho cả bằng sáng chế tiềm năng của cô và của Broad. Vì vậy, trong suốt mùa xuân và mùa hè năm 2013, cô đã nhiều lần đến Boston để khiêu vũ với một nhóm các nhà đầu tư và nhà khoa học luân phiên, bao gồm cả Church và Zhang, những người đang cố gắng tập hợp các công ty lại với nhau.

Trong một chuyến đi vào đầu tháng 6, cô đã đi bộ vào một buổi tối dọc theo sông Charles của trường Harvard, nhớ lại những ngày ở đó để nghiên cứu RNA dưới thời Jack Szostak. Hồi đó cô chưa bao giờ nghĩ nghiên cứu của mình sẽ dẫn đến những dự án thương mại. Nó không phải là một phần của đặc tính ở Harvard. Bây giờ Harvard đã thay đổi, và cô cũng vậy. Nếu cô muốn có tác động trực tiếp đến mọi người, cô nhận ra thành lập công ty sẽ là cách tốt nhất để chuyển dịch khoa học cơ bản của CRISPR sang các ứng dụng lâm sàng.

Khi các cuộc đàm phán kéo dài suốt mùa hè, sự căng thẳng trong việc tìm cách thành lập một công ty bắt đầu khiến cô suy sụp. Cũng vậy, bay giữa San Francisco và Boston vài tuần một lần. Đặc biệt khó khăn là phải lựa chọn giữa làm việc với Charpentier hoặc với Church và Zhang. "Tôi không thể biết đâu là quyết định đúng đắn," cô thừa nhận. "Một vài người ở Berkeley, những đồng nghiệp mà tôi tin tưởng và đã thành lập công ty trong quá khứ, đã nói với tôi hãy làm việc với những người ở Boston, vì họ giỏi kinh doanh hơn."

Từ trước đến nay, cô hiếm khi bị ốm. Nhưng bây giờ, vào mùa hè năm 2013, cô nhận thấy mình đang phải hứng chịu những đợt đau và sốt. Các khớp của cô bị đau vào buổi sáng, và đôi khi cô hầu như không thể cử động. Cô đã đến gặp một vài bác sĩ, họ nói cô có thể mắc một loại virus hiếm hoặc có thể là một tình trạng tự miễn dịch.

Các vấn đề đã thuyên giảm sau một tháng, nhưng sau đó chúng lại tái diễn trong một chuyến đi đến Disneyland với con trai vào cuối mùa hè. "Đó chỉ là hai chúng tôi, mỗi sáng tôi thức dậy trong khách sạn và mọi thứ đều đau đớn," cô nhớ lại. "Tôi không muốn đánh thức Andy, vì vậy tôi sẽ vào phòng tắm, đóng cửa và nói chuyện điện thoại với những người ở Boston." Cô nhận ra tình hình căng thẳng đang ảnh hưởng đến thể chất của mình.

Tuy nhiên, cô đã có thể đạt được thỏa thuận với Bostonmen vào cuối mùa hè. Một nhóm liên kết với cốt lõi là Doudna, Zhang và Church. Một số công ty đầu tư có trụ sở tại Boston — Third Rock Ventures, Polaris Partners và Flagship Ventures — đã đưa ra các cam kết cho khoản tài trợ ban đầu hơn 40 triệu đô la. Nhóm đã quyết định có năm nhà sáng lập khoa học, vì vậy họ đã bổ sung hai nhà sinh học hàng đầu của Harvard, những người đã làm việc trên CRISPR, Keith Joung và David Liu. "Có vẻ như năm người chúng tôi là một đội đáng mơ ước," Church nói. Hội đồng quản trị của họ bao gồm đại diện của ba công ty đầu tư lớn cùng với một số nhà khoa học nổi tiếng. Có sự đồng thuận chung về hầu hết các thành viên, nhưng cuối cùng Church đã phủ quyết việc lựa chọn Eric Lander.

Vào tháng 9 năm 2013, Gengine, Inc. được thành lập. Hai tháng sau, nó đổi tên thành Editas Medicine. Kevin Bitterman, một hiệu trưởng tại Polaris Partners, người từng là chủ tịch lâm thời trong vài tháng đầu cho biết: "Chúng tôi có khả năng nhắm mục tiêu về cơ bản bất kỳ gen nào. Và chúng tôi có trong tay bất kỳ căn bệnh nào có thành phần di truyền. Chúng tôi có thể vào và sửa lỗi."

Doudna thoát ra

Chỉ sau một vài tháng, sự khó chịu và căng thẳng của Doudna bắt đầu trở lại. Cô cảm thấy các đối tác của mình, đặc biệt là Zhang, đang làm mọi việc sau lưng cô, và tâm lý e ngại của cô trở nên tồi tệ hơn tại một hội nghị y khoa tháng 1 năm 2014 do J.P. Morgan tổ chức tại San Francisco. Zhang đến từ Boston cùng với một số nhóm quản lý từ Editas, và họ đã mời Doudna đến một vài cuộc họp với các nhà đầu tư tiềm năng. Cô đã có những rung cảm xấu ngay khi bước vào. "Từ hành vi và ngôn ngữ cơ thể của Feng, tôi có thể biết ngay điều gì đó đã thay đổi," cô nói. "Anh ấy không còn là đồng nghiệp nữa."

Khi cô quan sát từ một góc, những người đàn ông trong cuộc họp tụ tập xung quanh Zhang và coi anh ta như trưởng nhóm. Anh được giới thiệu là nhà 'phát minh' chỉnh sửa gen CRISPR. Doudna được coi như một người chơi thứ yếu, một trong những cố vấn khoa học. "Tôi đã bị cắt đứt," cô nói. "Có những điều liên quan đến sở hữu trí tuệ và tôi không được thông báo. Có một cái gì đó đang xảy ra."

Sau đó, cô nhận được tin tức bất ngờ, khiến cô hiểu tại sao mình có cảm giác buồn nôn, Zhang đang giữ cô trong bóng tối. Vào ngày 15 tháng 4 năm 2014, cô nhận được email từ một phóng viên yêu cầu phản ứng của cô trước thông tin Zhang và viện Broad vừa được cấp bằng sáng chế cho việc sử dụng CRISPR-Cas9 làm công cụ chỉnh sửa. Doudna và Charpentier vẫn còn đơn xin cấp bằng sáng chế đang chờ xử lý, nhưng Zhang và Broad, những người đã nộp đơn đăng ký của chính họ sau đó, đã trả tiền để đơn của họ được theo dõi nhanh chóng. Đột nhiên, với Doudna, rõ ràng Zhang và Lander đang cố gắng loại cô và Charpentier — cả trong lịch sử và trong bất kỳ việc sử dụng thương mại nào của CRISPR-Cas9.

Doudna nhận ra đó là lý do tại sao Zhang và nhiều người khác ở Editas tỏ ra bí mật với cô. Các nhân viên tài chính ở Boston đã định vị Zhang là nhà phát minh. "Họ đã biết về điều này trong nhiều tháng," cô nói với chính mình, "và bây giờ bằng sáng chế đã được cấp và họ đang cố gắng loại bỏ hoàn toàn tôi và đâm sau lưng tôi."

Đó không chỉ là Zhang, cô cảm thấy. Đó là băng nhóm đàn ông thống trị thế giới tài chính và công nghệ sinh học ở Boston. Cô nói: "Tất cả những người Boston đều rất liên kết với nhau. Eric Lander là thành viên trong ban cố vấn cho Third Rock Ventures, và có vốn chủ sở hữu sẽ được chuyển về Broad từ Editas và có các thỏa thuận cấp phép có thể giúp họ kiếm được hàng tấn tiền miễn là Feng được coi là nhà phát minh." Tập phim khiến cô ốm yếu.

Ngoài ra, cô đã kiệt sức. Cô đã bay đến Boston mỗi tháng một lần để họp ở Editas. "Nó thật tàn bạo. Tôi sẽ mua một vé hạng phổ thông, ngồi thẳng trong năm giờ và sau đó lên máy bay lúc bảy giờ sáng. Tôi sẽ đến United Club, đi tắm, thay quần áo, đến Editas, có các cuộc họp và sau đó tôi thường đến phòng thí nghiệm của Church để nói về khoa học. Sau đó, tôi sẽ nhảy vào sáu giờ tối. chuyến bay trở lại California."

Vì vậy, cô quyết định nghỉ việc.

Cô đã nói chuyện với một luật sư về cách rút bản thân khỏi thỏa thuận. Phải mất một ít thời gian, nhưng đến tháng 6, họ đã soạn thảo một email cho Giám đốc điều hành của Editas nói cô sẽ từ chức. Họ hoàn tất văn bản qua điện thoại khi cô đang dự một cuộc họp ở Đức. "Được rồi, nó đã sẵn sàng để bắt đầu", luật sư nói với cô sau khi họ vật lộn với một vài thay đổi cuối cùng. Đó là buổi tối ở Đức và buổi chiều ở Boston khi cô nhấn nút Gửi. "Tôi tự hỏi sẽ mất bao nhiêu phút cho đến khi điện thoại của tôi đổ chuông," cô nói. "Chỉ chưa đầy năm phút, và đó là Giám đốc điều hành Editas gọi."

"Không, không, bạn không thể đi, bạn không thể rời đi," anh ta nói. "Chuyện gì vậy? Tại sao bạn làm điều này?"

"Bạn thừa biết, đã làm gì với tôi," cô trả lời. "Tôi đã xong. Tôi sẽ không làm việc với những người mà tôi không thể tin tưởng, những người đâm sau lưng. Anh đâm sau lưng tôi."

Giám đốc điều hành Editas phủ nhận có liên quan đến hồ sơ cấp bằng sáng chế của Zhang. "Hãy nhìn xem," Doudna trả lời, "bạn có thể đúng hoặc bạn có thể sai, nhưng dù thế nào đi nữa thì tôi không thể là một phần của công ty này nữa. Tôi đã xong."

"Còn tất cả cổ phiếu của bạn thì sao?" anh ấy hỏi.

"Tôi không quan tâm," cô đáp trả. "Bạn không hiểu. Tôi không làm việc đó vì tiền. Và nếu bạn nghĩ tôi làm việc đó vì tiền, thì bạn hoàn toàn không hiểu tôi."

Khi Doudna kể lại sự việc cho tôi nghe, đó là lần đầu tiên tôi nghe thấy cô tức giận như vậy. Giọng điệu ổn định của cô đã biến mất. "Anh ấy tuyên bố không biết tôi đang nói về điều gì, và điều đó thật nực cười. Thật là nhảm nhí. Tất cả chỉ là một mớ dối trá. Và tôi có thể sai, Walter, nhưng đó là cảm giác của tôi về điều đó."

Tất cả những người sáng lập công ty, bao gồm cả Zhang, đã gửi email cho cô vào ngày hôm đó yêu cầu cô xem xét lại. Họ đề nghị sửa đổi và làm bất cứ điều gì có thể để hàn gắn rạn nứt. Nhưng cô đã từ chối.

"Tôi xong rồi", cô gửi lại email.

Ngay lập tức, cô cảm thấy dễ chịu hơn. "Đột nhiên có vẻ như sức nặng lớn trút bỏ khỏi vai tôi."

Khi cô giải thích tình hình với Church, anh đề nghị, nếu cô muốn, anh cũng sẽ xem xét nghỉ việc. "Tôi đã có một cuộc điện thoại với George tại nhà anh ấy vào một ngày Chủ nhật," cô nói. "Anh ấy đã mơ hồ đề nghị từ chức, nhưng sau đó anh quyết định không, và đó là quyết định của anh ấy."

Tôi hỏi Church liệu Doudna có đúng khi không tin tưởng những người sáng lập khác hay không. "Họ đã âm mưu sau lưng cô ấy, nộp đơn xin cấp bằng sáng chế mà không nói cho cô ấy biết," anh đồng ý. Nhưng anh nói Doudna không nên ngạc nhiên. Zhang đã hành động vì lợi ích của mình. Church nói: "Anh ta có thể nhờ luật sư bảo anh ta phải làm gì và nói gì. Tôi cố gắng hiểu tại sao mọi người lại làm những điều đó." Anh tin hành động của mọi người, bao gồm cả Zhang và Lander, đều có thể được dự đoán trước. "Mọi người đã làm những gì tôi nghĩ họ sẽ làm."

Vậy tại sao anh không bỏ cuộc? Tôi hỏi. Anh giải thích không bất ngờ trước hành vi của họ, vì vậy không hợp lý khi nghỉ việc vì điều đó. "Tôi gần như bỏ đi cùng cô ấy, nhưng sau đó tôi nghĩ, điều đó sẽ đạt được kết quả gì? Nó sẽ thưởng cho họ bằng cách chia cho họ phần còn lại của lợi nhuận. Tôi luôn khuyên mọi người bình tĩnh. Sau một hồi suy nghĩ, tôi quyết định tốt hơn là nên bình tĩnh một chút. Tôi muốn thấy một công ty thành công."

Ngay sau khi cô rời Editas, Doudna đã có mặt tại một hội nghị, nơi cô giải thích những gì đã xảy ra với Charpentier. "Ồ, điều đó thật thú vị," Charpentier trả lời. "Bạn có muốn tham gia với công ty của tôi không?"

"Bạn biết đấy, nó giống như ly hôn vậy," Doudna trả lời. "Tôi không chắc mình muốn tham gia lại ngay lập tức. Bây giờ tôi đã xong việc với các công ty."

Trong vòng vài tháng, cô quyết định mình sẽ cảm thấy thoải mái nhất khi làm việc với đối tác đáng tin cậy của mình và học trò cũ Rachel Haurwitz, người đã bắt đầu Caribou Biosciences vào năm 2011. Caribou đã tạo ra một spinoff có tên là

Intellia, với sứ mệnh thương mại hóa CRISPR-Cas9. "Tôi trở nên rất quan tâm đến Intellia, bởi vì nhóm Caribou đã khởi động nó với các nhà khoa học hàn lâm mà tôi yêu thích nhất, tin tưởng và tôn trọng," Doudna nói. Những người này bao gồm ba nhà tiên phong CRISPR vĩ đại, Rodolphe Barrangou, Erik Sontheimer và cộng tác viên cũ của Zhang, Luciano Marraffini. Tất cả họ đều xuất sắc nhưng có một đặc điểm quan trọng hơn: "Họ là những người có danh dự."

Spin-off theo định nghĩa trong các phương tiện truyền thông là một chương trình phát thanh, chương trình truyền hình, trò chơi điện tử hoặc bất kỳ tác phẩm tường thuật nào có nguồn gốc từ một hoặc nhiều tác phẩm đã có, đặc biệt nó nêu chi tiết hơn về một khía cạnh của tác phẩm gốc.

Kết quả, những người tiên phong của CRISPR-Cas9 đã đầu quân cho ba công ty cạnh tranh: CRISPR Therapeutics, được thành lập bởi Charpentier và Novak; Editas Medicine, bao gồm Zhang và Church và Doudna cho đến khi cô từ chức; và Intellia Therapeutics, được thành lập bởi Doudna, Barrangou, Sontheimer, Marraffini và Haurwitz.

CHƯƠNG 29

Mon Amie

Trôi ra xa nhau

Quyết định của Doudna về việc hợp tác với một công ty cạnh tranh đã phản ánh và có lẽ đã góp phần tạo nên sự lạnh nhạt giữa cô và Charpentier. Cô đã rất cố gắng để duy trì mối quan hệ của họ. Ví dụ, khi họ lần đầu tiên bắt đầu làm việc cùng nhau, một trong những mục tiêu của họ là kết tinh Cas9 và xác định cấu trúc chính xác của nó. Sau khi Doudna và phòng thí nghiệm của cô thành công trong việc làm như vậy vào cuối năm 2013, cô đã hỏi Charpentier liệu có muốn trở thành đồng tác giả cho bài báo kết quả không. Charpentier, cảm thấy đó là một dự án mà cô đã mang đến Phòng thí nghiệm Doudna, đã trả lời sẽ thích điều đó. Điều này khiến Jinek khó chịu, nhưng Doudna đã làm theo. "Tôi đã thực sự cố gắng cúi người về phía sau để rộng lượng với cô ấy và thành thật mà nói, tôi muốn duy trì mối quan hệ khoa học và cá nhân của chúng tôi."

Như một cách để giữ nguyên mối quan hệ hợp tác khoa học của họ, Doudna đề xuất với Charpentier, họ đồng tác giả một bài báo đánh giá cho Science vào năm 2014. Không giống như một 'bài báo nghiên cứu', một bài báo nổi bật về một khám phá mới, một 'bài báo đánh giá' là một khảo sát về những tiến bộ gần đây về một chủ đề cụ thể. Chúng có tựa đề là 'Biên giới mới của kỹ thuật gen với CRISPR-Cas9'. Doudna đã viết một bản nháp và Charpentier đã thực hiện một số chỉnh sửa. Có thể nói, nó đã giúp lật tẩy mọi rạn nứt có thể đang phát triển giữa họ.

Tuy nhiên, họ bắt đầu rời xa nhau. Thay vì tham gia cùng Doudna trong nhiệm vụ tìm cách sử dụng CRISPR-Cas9 ở người, Charpentier nói cô dự định tập trung vào ruồi giấm và vi khuẩn. Cô ấy nói: "Tôi thích nghiên cứu cơ bản hơn là tìm kiếm các công cụ. Có một lý do cơ bản khác cho sự căng thẳng: theo quan điểm của Doudna, cô là người đồng phát hiện ra hệ thống CRISPR-Cas9, nhưng Charpentier coi CRISPR-Cas9 là dự án của riêng cô ấy, một dự án mà cô ấy đã đưa Doudna vào cuối trò chơi. Đôi khi cô ấy nói đó là 'công việc của tôi' và gọi Doudna như thể là một cộng tác viên phụ. Bây giờ Doudna đang đắm mình trong ánh đèn sân khấu, trả lời phỏng vấn và lập kế hoạch theo đuổi các nghiên cứu CRISPR-Cas9 mới.

Doudna chưa bao giờ hoàn toàn hiểu được cảm xúc độc quyền của Charpentier và không thể tìm ra cách đối phó với sự lạnh lùng thể hiện rõ bên dưới phong thái ấm áp và bộc trực của cô ấy. Cô liên tục đề xuất những cách họ có thể làm việc cùng nhau, và Charpentier sẽ trả lời, "Nghe hay đấy." Nhưng sau đó sẽ không có gì xảy ra. "Tôi muốn tiếp tục cộng tác, còn Emmanuelle thì rõ ràng là không,"

Doudna nói với giọng buồn bã. "Cô ấy chưa bao giờ bước ra và nói điều đó với tôi. Chúng tôi cứ thế trôi xa nhau." Cuối cùng, Doudna trở nên thất vọng. "Tôi cảm thấy đó là một cách tương tác thụ động. Nó thật bực bội và đau đớn."

Một phần vấn đề của họ là mức độ thoải mái khác nhau của mỗi người khi công khai. Khi họ gặp nhau tại các lễ trao giải hoặc hội nghị, các tương tác có thể rất khó xử, đặc biệt là tại các buổi chụp ảnh nơi Charpentier thể hiện thái độ hòa nhã và thích thú một cách tinh tế khi ánh đèn sân khấu tập trung vào Doudna. Eric Lander, nhân vật phản diện không thường xuyên của Doudna tại Viện Broad, nói với tôi khi anh ấy nói chuyện với Charpentier, cô đã bày tỏ bất bình trước sự nổi tiếng Doudna nhận được.

Rodger Novak coi Doudna là một người Mỹ thoải mái khi được tung hô, còn người bạn Charpentier, người anh bảo vệ danh tiếng, là một người Paris kín tiếng hơn. Anh ấy đã thúc đẩy Charpentier thực hiện nhiều cuộc phỏng vấn hơn và thậm chí được đào tạo về cách đối phó với giới truyền thông. "Đó chỉ là một phong cách khác của một cá nhân không sống ở Bờ Tây mà là người châu Âu, một người Pháp, người tập trung nhiều hơn vào khoa học hơn là sự cường điệu của phương tiện truyền thông."

Điều đó không hoàn toàn chính xác. Mặc dù, cô ấy cảm thấy thoải mái khi trở thành người của công chúng và tự hào khi được công nhận, nhưng trên thực tế, Doudna không phải là người tích cực tìm kiếm sự nổi tiếng. Cô đã cố gắng chia sẻ ánh đèn sân khấu và giải thưởng với Charpentier. Rodolphe Barrangou đổ lỗi nhiều hơn cho Charpentier. "Emmanuelle khiến mọi người cảm thấy không thoải mái, ngay cả khi phải tạo dáng chụp ảnh hoặc ở trong phòng trước khi xuất hiện trước công chúng," anh nói. "Tôi thấy khó hiểu với việc cô ấy không muốn chia sẻ tín nhiệm với người khác. Tôi quan sát Jennifer cố gắng chia sẻ ánh sáng và thậm chí bù đắp quá mức, nhưng Emmanuelle có vẻ hơi ngoan cố và phản kháng."

Sự khác biệt về phong cách của họ được phản ánh trên nhiều phương diện, bao gồm cả gu âm nhạc. Tại một trong những lễ trao giải mà họ đã tham dự cùng nhau, mỗi người phải chọn bài hát sẽ phát khi họ lên sân khấu. Doudna đã chọn bản trình diễn của Billie Holiday 'Ánh nắng trên phố'. Charpentier đã chọn một bản nhạc technopunk từ bộ đôi nhạc điện tử người Pháp Daft Punk.

Một vấn đề quan trọng giữa họ là điều mà các nhà sử học đều biết quá rõ. Hầu hết mọi người trong bất kỳ câu chuyện nào đều có xu hướng nhớ vai trò của chính họ là quan trọng hơn một chút so với những người chơi khác. Điều đó đúng

trong cuộc sống. Chúng ta nhớ lại một cách sống động về những đóng góp của chính mình cho một cuộc thảo luận; chúng ta khó khăn hơn một chút khi nhớ lại những đóng góp của người khác hoặc chúng ta có xu hướng giảm thiểu tầm quan trọng của chúng. Khi Charpentier xem tường thuật CRISPR, cô ấy là người đầu tiên làm việc trên Cas9, xác định các thành phần của nó, và sau đó đưa Doudna vào dự án.

Lấy ví dụ, vấn đề nhỏ khó chịu liên tục xuất hiện trong câu chuyện về vai trò liên tục của tracrRNA, không chỉ giúp tạo ra crRNA hướng dẫn đến một gen được nhắm mục tiêu mà còn, như Doudna và Charpentier đã tiết lộ trong bài báo năm 2012 của họ, bám xung quanh để giúp phức hợp CRISPR-Cas9 phân tách DNA mục tiêu. Sau khi họ xuất bản bài báo, Charpentier thỉnh thoảng gợi ý cô đã biết về vai trò liên tục của tracrRNA vào năm 2011, trước khi cô bắt đầu cộng tác với Doudna.

Điều này bắt đầu khiến Doudna khó chịu. "Nếu bạn nhìn vào các cuộc nói chuyện mà cô ấy đã đưa ra gần đây và các slide mà cô ấy đã trình chiếu, ý kiến của tôi là cô ấy đã được các luật sư huấn luyện và đang cố gắng trình bày công việc như thể họ đã biết tracrRNA là quan trọng đối với chức năng của Cas9 trước khi chúng tôi bắt đầu hợp tác và tôi nghĩ điều đó không cần thiết, nó không đúng sự thật," Doudna nói. "Tôi không biết đó là do cô ấy làm hay do luật sư huấn luyện, nhưng tôi nghĩ cô ấy đã cố gắng làm mờ ranh giới giữa những gì cô ấy đã làm trong bài báo năm 2011 và những gì được tìm ra sau đó."

Khi tôi hỏi Charpentier trong bữa tối về sự lạnh nhạt đã phát triển giữa họ, cô ấy đã thận trọng. Rốt cuộc, cô ấy biết tôi đang viết một cuốn sách với Doudna là nhân vật trung tâm, và cô ấy chưa bao giờ cố gắng thuyết phục tôi chuyển trọng tâm. Với một chút thờ ơ, cô thừa nhận trên thực tế, bài báo trên Nature tháng 3 năm 2011 của cô không mô tả đầy đủ vai trò của tracrRNA, nhưng cô cười và nói thêm Doudna nên thư giãn một chút và không nên quá cạnh tranh. Charpentier nói: "Cô ấy không cần phải quá căng thẳng về việc nhận được tín nhiệm thích hợp cho tracrRNA và những thứ khác. Tôi thấy nó không cần thiết." Cô ấy mỉm cười khi mô tả về thành tích cạnh tranh của Doudna, như thể cô ấy thấy đặc điểm đó vừa đáng ngưỡng mộ vừa thú vị nhưng cũng hơi khiếm nhã.

Rạn nứt của họ càng trầm trọng hơn vào năm 2017 khi Doudna xuất bản một cuốn sách về tác phẩm CRISPR của cô, đồng tác giả với Sam Sternberg, một cuốn sách rất thận trọng nhưng có xu hướng sử dụng ngôi thứ nhất nhiều hơn

Charpentier nghĩ. Charpentier nói: "Nó được viết ở ngôi thứ nhất mặc dù sinh viên của cô ấy đã làm gần hết bài viết. Lẽ ra anh ấy nên được bảo viết ở ngôi thứ nhất. Tôi biết những người làm giải và tâm lý của người Thụy Điển. Họ không thích mọi người viết sách quá sớm." Bằng cách đặt các từ 'giải thưởng' và 'tiếng Thụy Điển' trong cùng một câu, cô ấy đang đề cập đến người nổi tiếng nhất trong số đó.

Giải thưởng

Một lực lượng giữ cho Doudna và Charpentier gắn bó với nhau là các giải thưởng khoa học. Cơ hội chiến thắng của họ là tốt nhất khi là một cặp. Một số giải thưởng trị giá 1 triệu đô la trở lên, nhưng chúng còn có giá trị quan trọng hơn số tiền. Chúng đóng vai trò như một thẻ điểm mà công chúng, báo chí và các nhà sử học trong tương lai sử dụng để quyết định xem ai xứng đáng được ghi nhận nhiều nhất cho những tiến bộ quan trọng. Các luật sư thậm chí còn trích dẫn chúng trong các lập luận được đưa ra trong tranh chấp bằng sáng chế.

Mỗi giải thưởng khoa học quan trọng được trao cho một số người giới hạn (đối với giải Nobel, tối đa là ba người trong mỗi lĩnh vực), do đó, giải thưởng không phản ánh đầy đủ những người đã đóng góp vào một khám phá. Kết quả là, chúng có thể bóp méo lịch sử và không khuyến khích cộng tác, giống như bằng sáng chế.

Một trong những giải thưởng lớn nhất và hấp dẫn nhất trong số những giải thưởng này, Giải đột phá về Khoa học Đời sống, đã được trao cho Doudna và Charpentier như một cặp vào tháng 11 năm 2014, vài tháng sau khi Zhang đánh bại họ để giành được bằng sáng chế đầu tiên. Trích dẫn này báo trước cho họ "vì đã khai thác cơ chế miễn dịch cổ xưa của vi khuẩn thành một công nghệ mạnh mẽ và tổng quát để chỉnh sửa bộ gen."

Giải thưởng, trị giá 3 triệu đô la cho mỗi người nhận, đã được thành lập một năm trước đó bởi tỷ phú người Nga và nhà tài trợ đầu tiên của Facebook, Yuri Milner, cùng với Sergey Brin của Google, Anne Wojcicki của 23andMe và Mark Zuckerberg của Facebook. Milner, một người hâm mộ cuồng nhiệt của các nhà khoa học, đã tổ chức một lễ trao giải trên truyền hình lấp lánh, truyền vinh quang của khoa học cùng với một số hào nhoáng của Hollywood. Sự kiện black-tie năm 2014, do Vanity Fair đồng dẫn dắt, được tổ chức trong một nhà chứa tàu vũ trụ tại Trung tâm Nghiên cứu Ames của NASA ở Mountain View, California, trung tâm Thung

lũng Silicon. Dàn diễn viên bao gồm Seth MacFarlane, Kate Beckinsale, Cameron Diaz và Benedict Cumberbatch. Christina Aguilera biểu diễn bản hit 'Beautiful'.

Doudna và Charpentier, mặc áo choàng đen dài thanh lịch, đã được trao giải thưởng bởi Cameron Diaz và Dick Costolo, khi đó là Giám đốc điều hành của Twitter. Doudna đã cầm micrô trước và bày tỏ sự tôn vinh đối với 'quá trình giải câu đố khoa học'. Charpentier, với một bầu không khí vui vẻ, sau đó quay sang Diaz, người thuở ban đầu sự nghiệp là một ngôi sao trong chương trình truyền hình Charlie's Angels. "Chúng tôi tạo ra ba người phụ nữ quyền lực," Charpentier nói, ra hiệu cho Diaz và Doudna, sau đó quay sang Costolo hói và đeo kính, nói thêm, "Tôi đang tự hỏi liệu bạn có phải là Charlie không."

Giải Đột phá về Khoa học Đời sống trao cho Doudna và Charpentier năm 2014

Trong khán giả là Eric Lander, người đã từng giành giải thưởng năm trước và do đó đã được giao nhiệm vụ gọi điện cho Doudna và Charpentier để nói họ đã thắng. Với tư cách là giám đốc của viện Broad và người cố vấn của Zhang, anh ấy đã hăng hái tham gia vào cuộc chiến chống lại họ để giành lấy CRISPR. Nhưng anh ta đã hình thành một mối quan hệ nhẹ với Charpentier, hoặc nghĩ anh ta có, bằng cách chia sẻ những gì anh ta tin là sự oán giận của cô về sự ca ngợi mà

Doudna đang thu được. Ban đầu, Doudna đã tự mình được đề cử cho Giải thưởng đột phá, Lander nói với tôi. Nhưng anh ta đã thuyết phục ban giám khảo giải thưởng rằng những đóng góp của Doudna không đáng kể bằng những đóng góp của Charpentier, Zhang và các nhà vi sinh vật học ban đầu đã phát hiện ra CRISPR trong vi khuẩn. "Tôi khiến mọi người hiểu Jennifer có lẽ xứng đáng được giải thưởng, nhưng không phải vì CRISPR mà vì công trình của cô ấy về cấu trúc của RNA," anh nói. "CRISPR là một buổi biểu diễn tập thể với rất nhiều người và sự đóng góp của Jennifer không phải là điều quan trọng nhất."

Anh ấy đã không thể thắng trong việc trao giải cho Zhang, nhưng đã giúp đảm bảo Charpentier được chọn cùng với Doudna. Anh ta cũng nghĩ Zhang sẽ vô địch vào năm sau. Khi điều đó không xảy ra, anh ta sẽ đổ lỗi cho Doudna vì đã chặn nó.

Giải thưởng Đột phá được giới hạn cho hai người chiến thắng trong mỗi lĩnh vực. Giải thưởng Gairdner về khoa học y sinh, do một tổ chức của Canada trao tặng, có quy mô lớn hơn: nó vinh danh tối đa năm nhà nghiên cứu. Điều đó có nghĩa là khi quỹ quyết định vào năm 2016 để vinh danh những người đã phát triển CRISPR, một loạt các nhà khoa học đã được đại diện: Doudna và Charpentier đã tham gia cùng Zhang và hai nhà nghiên cứu sữa chua Danisco, Horvath và Barrangou. Điều đó cũng có nghĩa là một số cầu thủ rất quan trọng đã bị loại, bao gồm Francisco Mojica, Erik Sontheimer, Luciano Marraffini, Sylvain Moineau, Virginijus Šikšnys và George Church.

Doudna khó chịu vì người bạn của mình là Church bị loại trừ, nên đã làm hai việc. Cô đã quyên góp số tiền thưởng của mình, khoảng 100.000 đô la, cho Dự án Giáo dục Di truyền Cá nhân, mà Church đã thành lập cùng với vợ của mình, Ting Wu, một giáo sư sinh học phân tử Harvard. Dự án khuyến khích mọi người, đặc biệt là sinh viên trẻ, hiểu rõ về gen. Cô cũng mời họ vào buổi lễ. Cô nghi ngờ Church sẽ chấp nhận. Rốt cuộc, anh đã bị loại khỏi danh dự và, có lẽ đáng kể hơn, anh không chịu mặc một bộ lễ phục. Nhưng với phong thái lịch thiệp của mình, Church đã xuất hiện, ăn mặc đẹp hoàn hảo cùng với vợ. "Tôi muốn nhân cơ hội để kỷ niệm công việc của hai người đã truyền cảm hứng cho tôi trong một thời gian dài, George Church và Ting Wu," Doudna nói, và sau đó cô nhấn mạnh "tác động rất lớn của Church đối với việc chỉnh sửa gen, bao gồm điều chỉnh hệ thống CRISPR-Cas để chỉnh sửa gen trong tế bào động vật có vú."

Doudna và Charpentier đã hoàn thành cú hattrick khi giành được giải thưởng lớn thứ ba trong năm 2018, Giải Kavli. Được đặt theo tên của Fred Kavli, một doanh nhân người Mỹ sinh ra ở Na Uy, nó mang nhiều dấu ấn của giải Nobel: có một buổi lễ lộng lẫy và dành cho mỗi người nhận 1 triệu đô la và một huy chương vàng có đóng dấu tượng bán thân của người sáng lập giải thưởng. Giải thưởng có thể thuộc về ba nhà khoa học, và ủy ban đã chọn thêm Virginijus Šikšnys, một sự công nhận phù hợp dành cho người Litva nhút nhát. "Chúng tôi mơ ước được viết

lại chính ngôn ngữ của cuộc sống và với sự khám phá ra CRISPR, chúng tôi đã tìm ra một công cụ mới mạnh mẽ", diễn viên người Na Uy Heidi Ruud Ellingsen, người dẫn dắt buổi lễ cùng với chuyên gia khoa học người Mỹ Alan Alda, cho biết. Doudna mặc một chiếc váy ngắn màu đen, Charpentier mặc một chiếc váy dài, và Šikšnys một bộ vest xám sắc sảo trông như thể được mua cho dịp này. Sau khi được trao huy chương bởi Vua Harald V của Na Uy, họ đã cúi đầu nhẹ trong tiếng kèn.

CHƯƠNG 30

Những người hùng của CRISPR

Câu chuyện của Lander

Vào mùa xuân năm 2015, trong khi Emmanuelle Charpentier đang thăm Mỹ, cô đã ăn trưa với Eric Lander tại văn phòng của anh ta tại Viện Broad. Trong hồi ức của anh ấy, cô đang 'vui vẻ' và bực bội với một số lời tung hô mà Doudna đang nhận được. Lander nhớ lại: "Tôi thấy rất rõ cô ấy đang bực tức với Jennifer." Cô ấy tin công lao dành cho mình nhiều hơn là các nhà vi sinh vật học," chẳng hạn như Francisco Mojica, Rodolphe Barrangou, Philippe Horvath, và chính cô ấy, người ban đầu đã tìm ra cách CRISPR hoạt động trong vi khuẩn.

Có lẽ Lander đã đúng, hoặc có lẽ một phần anh ta đang phẫn nộ cho chính mình và những điều mà Charpentier chỉ mơ hồ cảm thấy. Lander là một người có tính cách thuyết phục và rất giỏi trong việc khiến mọi người đồng ý với mình. Khi tôi hỏi Charpentier về hồi ức của Lander, cô ấy nở một nụ cười gượng gạo và gợi ý, với một cái nhún vai nhỏ, rằng cảm giác của Lander nhiều hơn của cô ấy. Tuy nhiên, có lẽ có một số sự thật trong nhận thức của Lander về cảm xúc của cô. "Cô ấy rất tinh tế và rất Pháp về điều đó."

Lander nói cuộc trò chuyện trong bữa trưa với Charpentier là nguồn gốc của những gì sẽ trở thành một bài báo chi tiết, sôi động, và gây tranh cãi về lịch sử của CRISPR. "Sau khi nói chuyện với Emmanuelle, tôi quyết định rút lại chủ đề và

nhìn lại nguồn gốc của CRISPR và ghi công cho những người đã thực hiện tác phẩm gốc nhưng không nhận được sự hoan nghênh. Tôi muốn bảo vệ những kẻ yếu hơn. Tôi đã được lớn lên ở Brooklyn."

Brooklyn là một khu 'phức tạp' của thành phố New York

Tôi hỏi liệu anh có thể có những động cơ khác, bao gồm cả mong muốn hạ thấp vai trò của Doudna và Charpentier, những người đã đọ sức với 'gà cưng' Feng Zhang của anh để lấy bằng sáng chế và giải thưởng. Đối với một người quá nóng nảy, Lander cũng có thể tự nhận thức một cách đáng khen ngợi. Anh ta trả lời bằng cách đề cập đến vở kịch Copenhagen của Michael Frayn, áp dụng nguyên lý bất định cho động cơ của Werner Heisenberg khi anh ta đến thăm Niels Bohr vào đầu Thế chiến thứ hai và thảo luận về khả năng chế tạo bom nguyên tử. "Giống như vở kịch Copenhagen, tôi không thể chắc chắn về động lực của chính mình," Lander nói. "Bạn không biết động cơ của chính mình." Ồ, tôi nghĩ vậy.

Một trong những điều hấp dẫn ở Lander là anh ta rất vui vẻ và cạnh tranh tưng bừng, thúc đẩy Zhang đòi lại công lao của mình, sau đó thúc đẩy các vụ kiện để bảo vệ bằng sáng chế của Zhang. Bộ ria mép rậm rạp và đôi mắt nhiệt tình của anh ấy luôn biểu cảm, truyền tải mọi cảm xúc thay đổi theo cách có thể làm hài lòng đối thủ. Động lực không ngừng nghỉ và niềm đam mê thuyết phục của anh ấy - làm tôi nhớ đến nhà ngoại giao quá cố Richard Holbrooke - khiến anh ấy tức giận với các đối thủ, nhưng nó cũng khiến anh ấy trở thành một nhà lãnh đạo và xây dựng thể chế chăm chỉ và hiệu quả. Bài báo về lịch sử CRISPR là một ví dụ cho tất cả những bản năng này.

Sau nhiều tháng đọc tất cả các bài báo khoa học và phỏng vấn nhiều người tham gia qua điện thoại, Lander đã xuất bản cuốn 'Những người hùng của CRISPR' trên tạp chí Cell vào tháng 1 năm 2016. Với tám nghìn từ, nó được viết một cách sinh động và chính xác đến từng chi tiết. Nhưng nó đã gây ra một cơn bão phản ứng từ các nhà phê bình phẫn nộ, những người cho rằng nó đã sai lệch, theo những cách vừa tinh tế vừa nặng tay, khi đề cao những đóng góp của Zhang và giảm thiểu những đóng góp của Doudna. Nó đã được vũ khí hóa bằng lịch sử.

Câu chuyện của Lander bắt đầu với Francisco Mojica và thông qua những người chơi khác mà tôi đã thảo luận trong cuốn sách, pha trộn màu sắc cá nhân với những giải thích khoa học về từng bước trong quá trình phát triển CRISPR. Anh ấy mô tả và khen ngợi công việc của Charpentier trong việc khám phá tracrRNA, nhưng thay vì chỉ ra cách cô ấy và Doudna tiếp tục tìm ra vai trò chính xác của

từng thành phần vào năm 2012, anh ấy cung cấp một đoạn mô tả dài về công việc của Šikšnys và khó khăn của anh ấy trong việc xuất bản.

Khi Lander nói đến Doudna, anh gọi cô là "một nhà sinh học cấu trúc và chuyên gia RNA nổi tiếng thế giới," nhưng anh đã bị cuốn hút bởi công việc mà cô đã làm với Charpentier chỉ trong một đoạn của bài báo. Không có gì ngạc nhiên khi Zhang được cấp một tài khoản xa hoa hơn. Sau khi nhấn mạnh việc di chuyển CRISPR-Cas9 từ vi khuẩn sang tế bào người khó khăn như thế nào, Lander đã mô tả một số chi tiết, nhưng không nêu bằng chứng, công việc Zhang đã làm vào đầu năm 2012. Đối với bài báo tháng 1 năm 2013 của Doudna cho thấy hệ thống hoạt động trong tế bào người, được xuất bản ba tuần sau Zhang, Lander bác bỏ nó trong một câu bao gồm lời buộc tội "với sự hỗ trợ của Church".

Anh ấy kết luận: "Những đột phá khoa học hiếm khi là những khoảnh khắc tuyệt vời. Chúng thường là những vở kịch tổng hợp, diễn ra trong hơn một thập kỷ trở lên, trong đó dàn diễn viên trở thành một phần của điều gì đó vĩ đại hơn những gì mà bất kỳ ai trong số họ có thể làm một mình." Tuy nhiên, bài báo rõ ràng có một lực đẩy khác, một lực đẩy được thực hiện bằng một chiếc găng tay nhưng vẫn là một sự giảm sút không thể nhầm lẫn của Doudna. Thật kỳ lạ đối với một tạp chí học thuật, Cell đã không tiết lộ viện Broad của Lander đang cạnh tranh để được cấp bằng sáng chế với Doudna và các đồng nghiệp của cô.

Doudna quyết định im lặng trước phản ứng của công chúng. Cô chỉ đăng một bình luận trực tuyến nói, "Mô tả về nghiên cứu phòng thí nghiệm của tôi và tương tác của chúng tôi với các nhà nghiên cứu khác trên thực tế là không chính xác, chưa được tác giả kiểm tra và không được tôi đồng ý trước khi xuất bản." Charpentier cũng khó chịu tương tự. "Tôi rất tiếc mô tả về tôi và đóng góp của các cộng tác viên không đầy đủ và không chính xác."

Church cụ thể hơn trong những lời chỉ trích của mình. Anh chỉ ra mình, chứ không phải Zhang, lần đầu tiên chứng minh việc sử dụng RNA dẫn đường mở rộng trong tế bào con người. Anh cũng phản bác những lời khẳng định Doudna đã lấy thông tin từ bản in trước mà anh đã gửi cho cô.

Phản ứng dữ dội

Bạn bè của Doudna đã tập hợp lại với sự giận dữ có thể đã gây ấn tượng với một đám đông Twitter. Trên thực tế, nó bao gồm một đám đông Twitter.

Các phản hồi sôi nổi và lan truyền nhất đến từ một trong những đồng nghiệp có chỉ số octan cao của Doudna tại Berkeley, giáo sư di truyền học Michael Eisen. "Có điều gì đó đầy mê hoặc về một thiên tài ác quỷ ở thời kỳ đỉnh cao nghề nghiệp của họ, và Eric Lander là một thiên tài xấu xa ở thời kỳ đỉnh cao nghề nghiệp của anh ta," anh viết và đăng công khai vài ngày sau khi bài báo xuất hiện.

Eisen, người đã thẳng thắn về việc là bạn của Doudna, cho rằng tác phẩm của Lander là 'một chiến lược khéo léo' để quảng bá Broad và phỉ báng Doudna dưới góc nhìn lịch sử. "Đoạn phim là một lời nói dối tinh vi nhằm tổ chức và vặn vẹo lịch sử không với mục đích nào khác ngoài mục tiêu của Lander — giành cho Zhang giải Nobel và Broad một bằng sáng chế sinh lợi khủng khiếp. Đó là, trong những thời điểm quan trọng của nó, quá xa rời thực tế đến mức khó có thể hiểu được làm thế nào mà một người tuyệt vời như vậy lại có thể viết ra nó." Tôi nghĩ điều đó không công bằng. Quan điểm của riêng tôi là Lander có thể đã phạm tội nhiệt tình với tư cách là người cố vấn và đam mê quay cóp, nhưng không phải là không trung thực.

Các nhà khoa học khác, nhiệt tình hơn đã tham gia chỉ trích Lander, với ngọn lửa bùng phát trên các địa điểm khác nhau, từ hội đồng thảo luận khoa học PubPeer đến Twitter. 'Shitstorm' sẽ là một thuật ngữ nghệ thuật cho phản ứng trong cộng đồng gen đối với một bài bình luận trên Cell by Eric Lander, Nathaniel Comfort, giáo sư về lịch sử y học tại Johns Hopkins, viết. Comfort gọi tác phẩm của Lander là "Whig history", gợi ý nó được tạo ra để 'sử dụng lịch sử như một công cụ chính trị'. Anh ấy thậm chí còn tạo ra một hashtag trên Twitter, #Landergate, trở thành một điểm tập hợp cho những người nghĩ Lander đang ngấm ngầm hạ bệ các đối thủ cạnh tranh của Broad.

Trong bài Đánh giá công nghệ có ảnh hưởng của MIT, Antonio Regalado tập trung vào khẳng định của Lander, không hỗ trợ bằng bất kỳ trích dẫn nào, rằng Zhang đã đạt được tiến bộ lớn trong việc phát triển các công cụ CRISPR-Cas9 một năm trước khi bài báo Doudna-Charpentier 2012 được xuất bản. Regalado viết: "Khám phá của Zhang chưa được công bố vào thời điểm đó nên chúng không nằm trong hồ sơ khoa học chính thức. Nhưng chúng rất quan trọng nếu Broad muốn giữ các bằng sáng chế của mình... Vậy thì không có gì lạ, Lander có thể muốn thấy chúng được mô tả lần đầu tiên trên một tạp chí quan trọng như Cell. Tôi nghĩ đó là một Machiavellian nhỏ trong Lander."

Trong lĩnh vực tâm lý học nhân cách, chủ nghĩa Machiavellianism là một đặc điểm nhân cách tập trung vào tính lôi kéo, nhẫn tâm và thờ ơ với đạo đức.

Các nhà khoa học và nhà văn nữ, nhận thức được sự bất công đã gây ra cho Rosalind Franklin trong lịch sử của DNA, đã đặc biệt cảm thán Lander, người mà phong cách chưa bao giờ khiến anh ta thích các nhà nữ quyền mặc dù có một lịch sử đáng khen ngợi trong việc ủng hộ các nhà khoa học nữ. Ruth Reader, một nhà báo khoa học, viết trên Mic. "Điều này giúp giải thích tính cấp thiết đằng sau phản ứng dữ dội đối với báo cáo của Lander: Một lần nữa, một nam lãnh đạo dường như đang chiếm đoạt tín nhiệm (và do đó thu được lợi nhuận tài chính) cho một phát hiện là công việc của nhiều người." Một bài báo trên Jezebel, tự mô tả một cách táo tợn là "một trang web cho nữ quyền", có tiêu đề "Cách một người đàn ông cố gắng đẩy phụ nữ ra khỏi CRISPR, sáng tạo công nghệ sinh học lớn nhất trong nhiều thập kỷ". Trong đó, Joanna Rothkopf viết, "Vấn đề tín nhiệm gợi nhớ về Rosalind Franklin."

Sự bùng nổ chống lại Lander, xảy ra khi anh ta đang trong một chuyến đi đến Nam Cực và không thể dễ dàng phản ứng, trở nên đáng tin cậy đến mức các ấn phẩm chính thống đã đưa tin về nó. Stephen Hall trên tạp chí Scientific American gọi đây là "cuộc chiến ẩm thực thú vị nhất trong khoa học trong nhiều năm," và hỏi, "Tại sao một nhà tư tưởng chiến lược và sắc sảo như Lander lại có thể gây ra phản ứng dữ dội từ công chúng bằng cách viết một lịch sử nghiêng ngả một cách khéo léo như vậy?" Hall trích dẫn câu nói của Church về Lander, "Người duy nhất có thể làm tổn thương anh ta là chính anh ta," và sau đó vui vẻ tuyên bố, "Và bạn nghĩ các nhà khoa học không thể nói chuyện vớ vẩn."

Lander đáp lại bằng cách chỉ trích Doudna vì đã không cung cấp thêm thông tin đầu vào cho tác phẩm khi anh gửi email cho cô một số đoạn ngay trước khi nó được bấm máy. "Tôi đã nhận được ý kiến đóng góp về sự phát triển của CRISPR từ hơn một chục nhà khoa học trên khắp thế giới," Lander viết trong một email cho Tracy Vence của The Scientist. "Dr. Doudna là người duy nhất từ chối, điều này thật đáng tiếc. Tuy nhiên, tôi hoàn toàn tôn trọng quyết định không chia sẻ quan điểm của cô ấy."

Bài báo đã giúp vẽ ra các chiến tuyến trong cuộc chiến CRISPR. Những người ngưỡng mộ Doudna tại Harvard, dẫn đầu bởi Church và cố vấn Tiến sĩ của cô, Jack Szostak, đã rất tức giận. Szostak nói với tôi: "Đó chỉ là một tác phẩm tồi tệ. Eric muốn công lao cho cuộc cách mạng chỉnh sửa gen sẽ thuộc về Feng Zhang và anh

ấy, chứ không phải Jennifer. Vì vậy, anh ấy hoàn toàn coi thường đóng góp của cô theo cách có vẻ như chỉ là hoạt hình thuần túy."

Ngay cả trong tổ chức của chính mình, mảnh đất của Lander đã làm dấy lên những tiếng hack. Sau khi một số nhân viên hỏi anh ấy về điều đó, anh ấy đã gửi cho họ một email có tiêu đề 'Các Broadies thân mến'. Nó không có lỗi. "Bài luận nhằm mô tả toàn bộ nhóm các nhà khoa học phi thường (nhiều người đang ở giai đoạn đầu của sự nghiệp), những người đã chấp nhận rủi ro và đưa ra những khám phá quan trọng," anh ta viết. "Tôi rất tự hào về bài luận và những thông điệp của nó về khoa học."

Một vài tháng sau khi xuất bản, khi cuộc tranh cãi vẫn còn sôi sục, tôi đã nhập ngũ với tư cách là một người chơi ngoại vi. Christine Heenan, lúc đó là phó chủ tịch phụ trách truyền thông tại Harvard, đã được Lander yêu cầu giúp giải quyết ổn thỏa mọi việc. Tôi đã biết Eric trong một thời gian dài, và tôi là một trong những người ngưỡng mộ anh ấy. Vì vậy, Heenan đề nghị tôi tổ chức một cuộc thảo luận với anh ấy cho giới báo chí và cộng đồng khoa học tại trụ sở Washington của Viện Aspen, nơi tôi làm việc. Mục tiêu của cô là làm dịu cuộc tranh cãi bằng cách khiến Lander nói anh ta không có ý giảm thiểu những đóng góp của Doudna cho lĩnh vực CRISPR. Lander đã cố gắng làm những gì Heenan thúc giục, mặc dù không theo cách có thể được mô tả là dũng cảm. "Ý định của tôi là không làm giảm bớt bất kỳ ai," anh ta nói và nói thêm Doudna là "một nhà khoa học ngoạn mục". Khi bị Joel Achenbach của Washington Post thúc ép, anh ta khăng khăng bài báo của mình là thực tế và không hạ thấp thành tích của Doudna. Tôi bắt gặp ánh mắt của Heenan, và cô ấy nhún vai.

CHƯƠNG 31

Bằng sáng chế

"Nghệ thuật hữu ích"

Kể từ khi Cộng hòa Venice năm 1474 thông qua quy chế trao cho các nhà phát minh 'bất kỳ thiết bị mới và khéo léo nào' độc quyền thu lợi nhuận từ nó trong

mười năm, mọi người đã giành giật bằng sáng chế. Tại Hoa Kỳ, chúng được ghi trong Điều 1 của Hiến pháp: "Quốc hội sẽ có quyền... thúc đẩy sự tiến bộ của khoa học và nghệ thuật hữu ích bằng cách đảm bảo trong thời gian giới hạn cho các tác giả và nhà phát minh độc quyền đối với các bài viết và khám phá của họ." Một năm sau khi phê chuẩn, Quốc hội đã thông qua đạo luật cho phép cấp bằng sáng chế về "bất kỳ tác phẩm nghệ thuật, sản xuất, động cơ, máy móc hoặc thiết bị hữu ích nào hoặc bất kỳ cải tiến nào chưa từng được biết đến."

Khi các tòa án nhận ra, việc áp dụng những khái niệm như vậy rất phức tạp, ngay cả đối với những thứ đơn giản như nắm cửa. Trong vụ kiện năm 1850 Hotchkiss kiện Greenwood, liên quan đến việc nộp đơn đăng ký bằng sáng chế cho việc sản xuất tay nắm cửa bằng sứ chứ không phải bằng gỗ, Tòa án tối cao Hoa Kỳ đã bắt đầu quá trình xác định thế nào là 'hiển nhiên' và 'không hiển nhiên' trong việc đánh giá xem một phát minh 'chưa được biết đến trước đây'. Quyết định về bằng sáng chế đặc biệt khó khăn khi nó liên quan đến các quá trình sinh học. Tuy nhiên, bằng sáng chế sinh học có lịch sử lâu đời. Ví dụ, vào năm 1873, nhà sinh vật học người Pháp Louis Pasteur đã được trao bằng sáng chế đầu tiên được biết đến cho một vi sinh vật: một phương pháp tạo ra 'nấm men không có mầm bệnh hữu cơ'. Nhờ vậy, chúng ta có sữa tiệt trùng, nước trái cây và rượu vang.

Ngành công nghệ sinh học hiện đại ra đời sau đó một thế kỷ, khi một luật sư của Stanford tiếp cận Stanley Cohen và Herbert Boyer và thuyết phục họ nộp đơn xin cấp bằng sáng chế về phương pháp mà họ đã phát hiện ra để sản xuất gen mới bằng cách sử dụng DNA tái tổ hợp. Nhiều nhà khoa học, bao gồm cả Paul Berg, người phát hiện ra DNA tái tổ hợp, đã rất kinh hoàng trước ý tưởng cấp bằng sáng chế cho một quy trình sinh học, nhưng tiền bản quyền đổ về cho các nhà phát minh và các trường đại học của họ đã nhanh chóng khiến các bằng sáng chế về công nghệ sinh học trở nên phổ biến. Ví dụ, Stanford đã kiếm được 225 triệu đô la trong 25 năm bằng cách cấp cho hàng trăm công ty công nghệ sinh học giấy phép không độc quyền cho bằng sáng chế của Cohen-Boyer.

Hai cột mốc quan trọng xảy ra vào năm 1980. Tòa án tối cao Hoa Kỳ đã ra phán quyết ủng hộ một kỹ sư di truyền đã tạo ra một dòng vi khuẩn có khả năng ăn dầu thô, giúp làm sạch dầu tràn. Đơn đăng ký của ông đã bị Văn phòng Sáng chế từ chối với lý thuyết bạn không thể cấp bằng sáng chế cho một sinh vật sống. Nhưng Tòa án Tối cao đã phán quyết, trong một quyết định 5–4 do Chánh án Warren Burger viết, "một vi sinh vật sống, do con người tạo ra có thể được cấp bằng sáng chế" nếu nó là "sản phẩm của sự khéo léo của con người."

Cũng trong năm đó, Quốc hội đã thông qua Đạo luật Bayh-Dole, đạo luật giúp các trường đại học dễ dàng hưởng lợi hơn từ các bằng sáng chế, ngay cả khi nghiên cứu được tài trợ bởi chính phủ. Cho đến lúc đó, các trường đại học thường được yêu cầu chuyển nhượng quyền đối với các phát minh của họ cho các cơ quan liên bang đã tài trợ cho họ. Một số học giả cảm thấy Đạo luật Bayh-Dole lừa đảo công chúng về số tiền thu được từ các phát minh được tài trợ bằng tiền của người đóng thuế và làm sai lệch cách thức hoạt động của các trường đại học. Michael Eisen, đồng nghiệp của Doudna tại Berkeley, lập luận: "Được khuyến khích bởi một số lượng nhỏ bằng sáng chế tạo ra số tiền khổng lồ, các trường đại học đã phát triển cơ sở hạ tầng khổng lồ để thu lợi nhuận từ các nhà nghiên cứu của họ. Ông tin chính phủ nên đưa tất cả các công việc được tài trợ bởi đô la liên bang vào phạm vi công cộng. "Tất cả chúng ta sẽ có lợi khi đưa khoa học hàn lâm trở về cội nguồn của nó trong nghiên cứu định hướng khám phá cơ bản. Với CRISPR, chúng tôi thấy được những tác động độc hại của việc biến các cơ sở học thuật thành những người bán hàng rong đói khát sở hữu trí tuệ."

Đó là một lập luận hấp dẫn, nhưng tôi tin, về mặt cân bằng, khoa học Mỹ đã được hưởng lợi từ sự kết hợp hiện tại giữa tài trợ liên bang và các ưu đãi thương mại. Để biến một khám phá khoa học cơ bản thành một công cụ hoặc một loại thuốc có thể tiêu tốn hàng tỷ đô la. Trừ khi có cách nào để bù đắp điều đó, nếu không sẽ không có nhiều đầu tư vào nghiên cứu. Sự phát triển của CRISPR và các liệu pháp mà nó dẫn đến là một ví dụ điển hình.

Bằng sáng chế CRISPR

Doudna không biết nhiều về bằng sáng chế. Rất ít công việc trước đây của cô có ứng dụng thực tế. Khi cô và Charpentier đang hoàn thành bài báo tháng 6 năm 2012, cô đã liên hệ với người phụ nữ tại Berkeley phụ trách sở hữu trí tuệ, người đã sắp xếp cho cô một luật sư.

Đối với các giáo sư nghiên cứu ở Mỹ, bằng sáng chế cho các phát minh của họ thường được giao cho tổ chức học thuật, trong trường hợp của Doudna là Berkeley, các nhà phát minh có rất nhiều ý kiến về cách nó sẽ được cấp phép và chiếm một phần (thường các trường đại học chiếm khoảng 1/3) của tiền bản quyền. Tại Thụy Điển, nơi Charpentier đặt trụ sở, bằng sáng chế sẽ trực tiếp đến tay nhà phát minh. Vì vậy, đơn của Doudna đã được nộp chung bởi Berkeley, Charpentier và Đại học Vienna, nơi Chylinski có trụ sở. Ngay sau 7 giờ tối. vào

ngày 25 tháng 5 năm 2012, ngay khi họ đang hoàn thành bài báo cho Science, họ đã nộp đơn xin cấp bằng sáng chế tạm thời của mình và sử dụng thẻ tín dụng để trả khoản phí 155 đô la cho quá trình xử lý.

Ứng dụng dài 168 trang, bao gồm các sơ đồ và dữ liệu thử nghiệm, đã mô tả CRISPR-Cas9 và đưa ra hơn 124 yêu cầu về các cách hệ thống có thể được sử dụng. Tất cả dữ liệu trong ứng dụng là từ các thí nghiệm được thực hiện với vi khuẩn. Tuy nhiên, nó đề cập đến các phương pháp phân phối có thể hoạt động trong tế bào của con người và nó đưa ra tuyên bố bằng sáng chế phải đề cập đến việc sử dụng CRISPR như một công cụ chỉnh sửa trong mọi dạng sống.

Như tôi đã lưu ý trước đó, Zhang và Broad đã nộp đơn đăng ký bằng sáng chế của riêng họ vào tháng 12 năm 2012, khi bài báo của anh ấy về việc chỉnh sửa ở người được Science chấp nhận. Nó mô tả cụ thể một quy trình sử dụng CRISPR trong tế bào người. Không giống như Berkeley, Broad đã sử dụng một điều khoản nhỏ gọn gàng trong quá trình cấp bằng sáng chế: họ trả một khoản phí bổ sung nhỏ và đồng ý với một số điều kiện để xúc tiến việc xem xét theo cái được gọi là Yêu cầu kiểm tra cấp tốc hay nói một cách thi vị hơn là Đơn thỉnh cầu để trở nên đặc biệt.

Ban đầu, Văn phòng Sáng chế đã không cấp đơn của Zhang, yêu cầu cung cấp thêm thông tin. Zhang trả lời bằng cách cung cấp một bản khai báo. Trong đó, anh ta đưa ra một cáo buộc khiến Doudna tức giận. Anh ấy chỉ ra Church đã gửi cho cô ấy một bản in trước bài báo của anh ấy, và anh ngụ ý cô đã sử dụng dữ liệu của anh ấy trong đơn xin cấp bằng sáng chế của mình. "Tôi trân trọng đặt câu hỏi về nguồn gốc của ví dụ," Zhang nói. Trong hồ sơ pháp lý của họ, Zhang và Broad khẳng định, "Chỉ sau khi phòng thí nghiệm của Church chia sẻ dữ liệu chưa được công bố, phòng thí nghiệm của Tiến sĩ Doudna mới báo cáo họ có thể điều chỉnh hệ thống CRISPR-Cas9" để sử dụng trong tế bào người.

Doudna đã bị xúc phạm trước tuyên bố của Zhang vì nó ngụ ý cô đã ăn cắp dữ liệu của Church. Cô gọi cho Church tại nhà anh vào một buổi chiều Chủ nhật, và anh chia sẻ sự tức giận của cô về những gì mà học trò cũ của anh đã cáo buộc. "Tôi rất vui khi công khai và nói bạn không sử dụng dữ liệu của tôi một cách sai trái", Church nói với cô. Cô đã rất lịch sự khi đưa một câu về anh vào lời cảm ơn của mình, sau đó anh ấy nói với tôi, Zhang sẽ chuyển hành động nhỏ đó để chống lại cô.

Bỏ rơi Marraffini

Khi Zhang đang chờ phán quyết về các đơn xin cấp bằng sáng chế của mình, anh và Broad đã làm một điều bất thường: họ bỏ tên cộng tác viên Luciano Marraffini khỏi đơn đăng ký chính. Câu chuyện hơi bí ẩn là một ví dụ đáng buồn về những tác động bóp méo mà luật bằng sáng chế có thể gây ra đối với sự hợp tác khoa học. Đó cũng là một câu chuyện về tính cạnh tranh, thậm chí có thể là lòng tham, lấn át lòng tốt và tính tập thể.

Marraffini là nhà vi khuẩn học sinh ra ở Argentina nói năng nhẹ nhàng tại Đại học Rockefeller, người đã cộng tác với Zhang vào đầu năm 2012 và là đồng tác giả cho bài báo Khoa học của anh ấy. Khi Zhang ban đầu nộp đơn xin cấp bằng sáng chế của mình, Marraffini đã được liệt kê là một trong những nhà đồng phát minh.

Một năm sau, Marraffini được gọi đến văn phòng của chủ tịch đại học Rockefeller và được cho biết, trước sự bàng hoàng và buồn bã sâu sắc, rằng Zhang và Broad đã quyết định thu hẹp một số đơn xin cấp bằng sáng chế và chỉ tập trung vào một trong số chúng cho quá trình sản xuất CRISPR-Cas9 hoạt động trong tế bào người. Marraffini đã không đóng góp đủ cho công việc đó để xứng đáng được cấp bằng sáng chế, Broad đơn phương quyết định, vì vậy họ đã loại bỏ anh ta.

"Feng Zhang thậm chí không có phép lịch sự để nói trực tiếp với tôi," Marraffini lắc đầu nói, vẻ mặt vẫn còn bị sốc và buồn sau sáu năm. "Tôi là một người hợp lý. Nếu họ nói phần đóng góp của tôi không giá trị nhiều thì tôi đã chấp nhận một phần nhỏ hơn. Nhưng họ thậm chí còn không nói với tôi." Điều đặc biệt khiến anh ấy đau lòng là anh coi câu chuyện về công việc của mình với Zhang như một câu chuyện truyền cảm hứng của Mỹ: hai ngôi sao trẻ đang lên là người nhập cư, một người đến từ Trung Quốc và người kia đến từ Argentina, hợp lực để chứng tỏ CRISPR có thể được sử dụng như thế nào ở người.

Khi tôi hỏi Zhang về điều này, anh ấy cũng nói một cách nhẹ nhàng và buồn bã, như thể anh ấy là người bị tổn thương. "Tôi đã tập trung vào Cas9 ngay từ đầu," anh ấy nhấn mạnh khi tôi hỏi liệu Marraffini có nên nhận được một số tín nhiệm khi khiến anh ấy tập trung vào loại enzyme đó hay không. Có thể không khéo léo khi tước bỏ bằng sáng chế của Marraffini, nhưng trong suy nghĩ của Zhang, điều đó không phải là không chính đáng. Trong đó, một trong những vấn đề với các bằng sáng chế nằm ở chỗ: chúng khuyến khích mọi người bớt hào phóng hơn trong việc chia sẻ tín nhiệm.

Cuộc xung đột

Văn phòng Bằng sáng chế đã quyết định cấp bằng sáng chế cho Zhang vào ngày 15 tháng 4 năm 2014, ngay cả khi đơn đăng ký của Doudna vẫn đang được xem xét. Khi hay tin, cô đã gọi cho Andy May, cộng sự kinh doanh, người đang lái xe. "Tôi nhớ mình đã tấp xe vào và nhận cuộc gọi," anh nói. "Làm thế nào mà điều này xảy ra?" Cô ấy hỏi. "Làm thế nào mà chúng ta bị đánh?"

Đơn của Doudna vẫn đang mòn mỏi tại Văn phòng Sáng chế. Điều đó đặt ra một câu hỏi: Điều gì sẽ xảy ra nếu bạn đăng ký bằng sáng chế và trước khi quyết định được đưa ra, một người khác đã được cấp bằng sáng chế tương tự? Theo luật Hoa Kỳ, bạn có một năm để yêu cầu một phiên điều trần 'can thiệp'. Vì vậy, vào tháng 4 năm 2015, Doudna đã đệ đơn khiếu nại các bằng sáng chế của Zhang vì chúng can thiệp vào các đơn xin cấp bằng sáng chế mà cô đã nộp trước đó.

Cụ thể, Doudna đã gửi 'Đề xuất can thiệp' dài 114 trang nêu chi tiết lý do tại sao một số tuyên bố của Zhang "không khác biệt về bằng sáng chế" với các tuyên bố đang chờ xử lý của chính cô. Mặc dù, các thí nghiệm của nhóm cô có liên quan đến vi khuẩn, nhưng cô lập luận đơn đăng ký bằng sáng chế của họ 'nói rõ' hệ thống có thể được áp dụng cho 'tất cả các sinh vật' và cung cấp 'mô tả chi tiết về nhiều bước có thể được thực hiện để áp dụng hệ thống' cho con người. Zhang lập luận trong tuyên bố trả lời của mình rằng ứng dụng của Doudna "KHÔNG [nhấn mạnh trong bản gốc] có các tính năng cần thiết để liên kết Cas9 và nhận dạng vị trí đích DNA trong tế bào người."

Do đó, các chiến tuyến đã được vẽ ra. Doudna và các đồng nghiệp của cô đã xác định các thành phần thiết yếu của CRISPR-Cas9 và thiết kế một kỹ thuật để làm cho nó hoạt động bằng cách sử dụng các thành phần từ tế bào vi khuẩn. Sự tranh cãi của họ là sau đó 'rõ ràng' nó sẽ hoạt động trong tế bào người. Zhang và Viện Broad phản đối không có gì rõ ràng là hệ thống này sẽ hoạt động ở người. Nó đòi hỏi một bước sáng tạo khác để làm cho nó hoạt động, và Zhang đã đánh bại Doudna về nó. Để giải quyết vấn đề này, các nhà thẩm định bằng sáng chế vào tháng 12 năm 2015 đã đưa ra một 'thủ tục can thiệp' do một hội đồng gồm ba giám khảo bằng sáng chế quyết định.

Khi các luật sư của Doudna khẳng định 'hiển nhiên' một hệ thống hoạt động ở vi khuẩn cũng sẽ hoạt động ở người, họ đang sử dụng một thuật ngữ nghệ thuật.

Trong luật bằng sáng chế, thuật ngữ 'hiển nhiên' để cập đến một khái niệm pháp lý cụ thể. Các tòa án đã tuyên bố "tiêu chí để xác định tính hiển nhiên là liệu nghệ thuật trước đây có gợi ý cho một người có kỹ năng bình thường trong lĩnh vực nghệ thuật rằng quá trình này sẽ có khả năng thành công hợp lý hay không." Nói cách khác, bạn không xứng đáng có một bằng sáng chế mới nếu bạn chỉ đơn thuần sửa đổi một phát minh trước đó theo cách rõ ràng đến mức một người có kỹ năng bình thường trong lĩnh vực này có thể làm điều tương tự với khả năng thành công hợp lý. Thật không may, các cụm từ như 'người có kỹ năng bình thường' và 'khả năng thành công hợp lý' lại mờ nhạt khi áp dụng vào sinh học, nơi các thí nghiệm khó dự đoán hơn so với các dạng kỹ thuật khác. Những điều bất ngờ xảy ra khi bạn bắt đầu loay hoay với các phần bên trong của tế bào sống.

Thử nghiệm

Phải mất cả năm để nộp tất cả các bản tóm tắt, tuyên bố và chuyển động, sau đó một phiên điều trần được tổ chức vào tháng 12 năm 2016 trước hội đồng ba thẩm phán tại Văn phòng Sáng chế và Nhãn hiệu ở Alexandria, Virginia. Với những bông hoa bằng gỗ vàng và những chiếc bàn đơn giản, phòng điều trần trông giống như một tòa án giao thông của quận buồn ngủ. Nhưng vào ngày xét xử, hàng trăm nhà báo, luật sư, nhà đầu tư và những người hâm mộ công nghệ sinh học, hầu hết đều đeo kính cận và trông hơi ngố, bắt đầu xếp hàng lúc 5:45 sáng để có chỗ ngồi.

Luật sư của Zhang đã mở đầu phiên điều trần bằng cách nói vấn đề quan trọng là "liệu việc sử dụng CRISPR trong tế bào nhân thực có rõ ràng hay không" sau bài báo của Doudna-Charpentier năm 2012. Đầu tiên là từ một cuộc phỏng vấn mà Doudna dành cho tạp chí của Khoa Hóa học Berkeley: "Bài báo năm 2012 của chúng tôi thành công lớn, nhưng có một vấn đề. Chúng tôi không chắc liệu CRISPR-Cas9 có hoạt động trong tế bào động thực vật hay không."

Luật sư của Zhang sau đó đưa ra một trích dẫn không chỉ đơn thuần là một nhận xét phiến diện mà là một tuyên bố mà Doudna và Martin Jinek đã đưa ra trên tờ eLife mà họ đã gấp rút xuất bản vào tháng 1 năm 2013. Bài báo trước đó của họ đã "gợi ý một khả năng thú vị" rằng CRISPR Hệ thống có thể được sử dụng để chỉnh sửa gen người, họ viết, nhưng sau đó họ nói thêm, "Tuy nhiên, người ta

không biết liệu một hệ thống vi khuẩn như vậy có hoạt động trong tế bào nhân thực hay không."

Các luật sư của Doudna phản bác những bình luận của cô chỉ đơn giản là dấu hiệu của một nhà khoa học cẩn thận. Điều này không gây ấn tượng với giám khảo chính, Deborah Katz. "Có bất kỳ tuyên bố nào không," cô hỏi luật sư của Doudna, "trong đó có ai nói họ tin nó sẽ hoạt động?" Điều tốt nhất mà luật sư có thể làm là chỉ ra tuyên bố của Doudna rằng đó là "một khả năng thực sự".

Lo sợ sẽ thua, luật sư của Doudna đã thay đổi lập luận. Anh nói, năm phòng thí nghiệm đã làm cho hệ thống này hoạt động trong các tế bào nhân chuẩn trong vòng sáu tháng kể từ khi công bố khám phá của Doudna-Charpentier, đó là một dấu hiệu cho thấy bước này 'rõ ràng' như thế nào. Anh ta hiển thị một biểu đồ cho thấy tất cả họ đều sử dụng các phương pháp nổi tiếng. "Không có nước sốt đặc biệt ở đây," anh nói với thẩm phán. "Những phòng thí nghiệm này sẽ không bắt tay vào nhiệm vụ trừ khi họ có một kỳ vọng thành công hợp lý."

Hội đồng ba thẩm phán cuối cùng nghiêng về Zhang và Broad. "Broad đã thuyết phục chúng tôi rằng các bên tuyên bố khác biệt rõ ràng về bằng sáng chế," các thẩm phán tuyên bố vào tháng 2 năm 2017. "Bằng chứng cho thấy việc phát minh ra các hệ thống như vậy trong tế bào nhân chuẩn sẽ không rõ ràng."

Phía Doudna đã kháng cáo lên các tòa án liên bang, bắt đầu quá trình kéo dài thêm mười chín tháng. Vào tháng 9 năm 2018, Tòa án Phúc thẩm Hoa Kỳ đã giữ nguyên phán quyết của hội đồng bằng sáng chế. Zhang đã được hưởng bằng sáng chế của mình; nó không ảnh hưởng đến ứng dụng của Doudna và Charpentier.

Nhưng như xảy ra với nhiều vụ việc phức tạp về sở hữu trí tuệ, những phán quyết này đã không kết thúc vụ kiện hoặc mang lại cho Zhang một chiến thắng toàn diện. Bởi vì "không có sự can thiệp" giữa hai bộ ứng dụng, chúng có thể được xem xét riêng biệt, có nghĩa là vẫn có khả năng ứng dụng Doudna-Charpentier cũng sẽ được cấp.

Tranh chấp về ưu tiên bằng sáng chế, năm 2020

Đó là những gì đã xảy ra. Trong hai câu cuối cùng của quyết định năm 2018 khẳng định bằng sáng chế của Zhang, Tòa phúc thẩm Hoa Kỳ đã nhấn mạnh một điểm quan trọng. "Trường hợp này là về phạm vi của hai bộ yêu cầu đã được nộp đơn và liệu những yêu cầu đó có khác biệt về bằng sáng chế hay không," thẩm phán

viết. "Đó không phải là phán quyết về tính hợp lệ của một trong hai nhóm yêu cầu." Nói cách khác, không có 'sự can thiệp' nào giữa các bằng sáng chế được cấp cho Zhang và các bằng sáng chế đang chờ cấp phép của Doudna và Charpentier. Chúng có thể được coi là hai phát minh riêng biệt, và có thể cả hai đều xứng đáng được cấp bằng sáng chế hoặc những phát minh của Doudna-Charpentier sẽ được ưu tiên hơn.

Tất nhiên một kết quả như vậy sẽ là lộn xộn và có phần nghịch lý. Nếu cả hai bằng sáng chế được cấp và sau đó dường như trùng lặp, điều đó sẽ dẫn đến quyết định không có sự can thiệp giữa chúng. Nhưng đôi khi cuộc sống, và đặc biệt là cuộc sống bên trong phòng giam và phòng xử án, có thể là nghịch lý.

Vào đầu năm 2019, Văn phòng Sáng chế Hoa Kỳ đã cấp mười lăm bằng sáng chế dựa trên các ứng dụng mà Doudna và Charpentier đã nộp vào năm 2012. Sau đó, Doudna đã thuê một luật sư chính mới, Eldora Ellison, người đã thổi bùng con đường giáo dục được thiết kế riêng cho thời đại của công nghệ sinh học. Cô lấy bằng đại học tại Haverford về sinh học, sau đó là tiến sĩ tại Cornell về hóa sinh và sinh học tế bào, và cuối cùng là bằng luật tại Georgetown. Tôi thường để nghị với sinh viên của mình họ nên xem xét nghiên cứu cả sinh học và kinh doanh, như Rachel Haurwitz đã làm, hoặc sinh học và luật, như Ellison đã làm.

Khi cô ấy phân tích vụ án cho tôi trong bữa ăn sáng, Ellison có thể giải thích các sắc thái của cả sinh học và luật pháp, và cô dễ dàng trích dẫn từ chú thích bí ẩn của trí nhớ trong các bài báo khoa học khác nhau và các quyết định của tòa án. Tôi đi đến kết luận Ellison sẽ là người tuyệt vời trong Tòa án tối cao, nơi ngày nay có thể sử dụng ít nhất một thẩm phán hiểu rõ sinh học và công nghệ.

Eldora Ellison

Ellison đã có thể thúc đẩy Văn phòng Sáng chế vào tháng 6 năm 2019 để khởi động một trường hợp mới. Không giống như trường hợp đầu tiên, chỉ xem xét liệu các bằng sáng chế của Zhang có can thiệp vào các bằng sáng chế Doudna đã nộp đơn hay không, trường hợp mới này sẽ liên quan đến việc phân xử các vấn đề cơ bản: bên nào đã thực hiện những khám phá quan trọng đầu tiên. 'Tranh chấp ưu tiên' sẽ cố gắng xác định, sử dụng sổ ghi chép và các bằng chứng khác, chính xác thời điểm mỗi người nộp đơn đã phát minh ra CRISPR-Cas9 làm công cụ chỉnh sửa.

Trong một phiên điều trần vào tháng 5 năm 2020, được thực hiện qua điện thoại vì coronavirus, luật sư của Zhang lập luận vấn đề đã được quyết định: không có gì

'rõ ràng' rằng hệ thống CRISPR-Cas9 được phát hiện bởi Doudna và Charpentier vào năm 2012 sẽ hoạt động trong tế bào người và do đó Zhang đã được nhận bằng sáng chế vì là người đầu tiên cho thấy nó sẽ hoạt động như thế nào. Ellison trả lời các vấn đề pháp lý trong trường hợp mới không giống nhau. Bằng sáng chế đã được cấp cho Doudna và Charpentier là để sử dụng CRISPR-Cas9 trên tất cả các sinh vật, từ vi khuẩn đến con người. Cô nói, câu hỏi đặt ra là liệu đơn xin cấp bằng sáng chế của họ từ năm 2012 có đủ bằng chứng cho thấy họ đã phát hiện ra điều này hay không. Cô cho rằng mặc dù dữ liệu thử nghiệm của họ đến từ việc sử dụng các thành phần vi khuẩn trong ống nghiệm, nhưng đơn đăng ký bằng sáng chế của họ, khi được xem xét toàn bộ, đã mô tả cách sử dụng hệ thống này ở bất kỳ sinh vật nào. Đến cuối năm 2020, vụ việc vẫn tiếp tục kéo dài.

Ở châu Âu, ban đầu cũng có một tình huống tương tự: Doudna và Charpentier đã được cấp bằng sáng chế, và sau đó Zhang cũng được cấp. Nhưng tại thời điểm đó, tranh chấp giữa Zhang với Marraffini lại bùng lên. Sau khi đơn đăng ký của Zhang được sửa đổi và tên của Marraffini bị loại bỏ, tòa án cấp bằng sáng chế châu Âu đã phán quyết Zhang không thể sử dụng ngày của đơn ban đầu làm 'ngày ưu tiên'. Do đó, các đơn đăng ký bằng sáng chế khác được coi là có ngày ưu tiên sớm hơn và tòa án đã thu hồi bằng sáng chế của Zhang. Marraffini cho biết: "Bằng sáng chế châu Âu của Feng đã bị vô hiệu vì cách anh ấy đẩy tôi đi," Marraffini nói. Đến năm 2020, Doudna và Charpentier đã được trao các bằng sáng chế lớn ở Anh, Trung Quốc, Nhật Bản, Úc, New Zealand và Mexico.

Tất cả những cuộc chiến bằng sáng chế này có đáng giá không? Liệu Doudna và Zhang có nên đi đến một thỏa thuận nào đó hơn là chiến đấu tại tòa án không? Khi nhìn lại, đối tác kinh doanh của Doudna là Andy May nghĩ như vậy. "Chúng tôi sẽ tiết kiệm được rất nhiều thời gian và tiền bạc cho tất cả các tranh luận pháp lý nếu chúng tôi cố gắng đến được với nhau."

Ở một mức độ không cần thiết, cuộc chiến kéo dài được thúc đẩy bởi cảm xúc và sự phẫn uất. Thay vào đó, Doudna và Zhang có thể đã noi gương Jack Kilby của Texas Instruments và Robert Noyce của Intel, những người sau 5 năm tranh cãi, đã đồng ý chia sẻ quyền sáng chế cho vi mạch bằng cách cấp phép chéo tài sản trí tuệ của họ cho nhau và chia tiền bản quyền, đã giúp việc kinh doanh vi mạch phát triển theo cấp số nhân và xác định một kỷ nguyên công nghệ mới. Không giống như các thí sinh CRISPR, Noyce và Kilby đã tuân theo một châm ngôn kinh doanh quan trọng: Đừng tranh nhau số tiền thu được cho đến khi bạn cướp xong chiếc xe ngựa.

PHẦN BỐN

CRISPR đang hoạt động

Nếu con người ngã bệnh, không có biện pháp bảo vệ

— Không có thức ăn, không có thuốc, hoặc bất kỳ thức uống nào —

họ sẽ tuyệt vọng,

cho đến khi tôi chỉ cho họ cách trị bệnh.

Prometheus, trong Prometheus Bound của Aeschylus

Prometheus Bound là một vở bi kịch của người Hy Lạp cổ đại, được gán cho Aeschylus và được cho là sáng tác vào khoảng giữa năm 479 trước Công nguyên và phần cuối năm 424 trước Công nguyên.

Bi kịch dựa trên câu chuyện thần thoại về Prometheus, một Titan bất chấp Zeus, bảo vệ và ban lửa cho nhân loại, vì vậy anh ta phải hứng chịu cơn thịnh nộ của Zeus và bị trừng phạt.

CHƯƠNG 32

Trị liệu

Hồng cầu hình lưỡi liềm

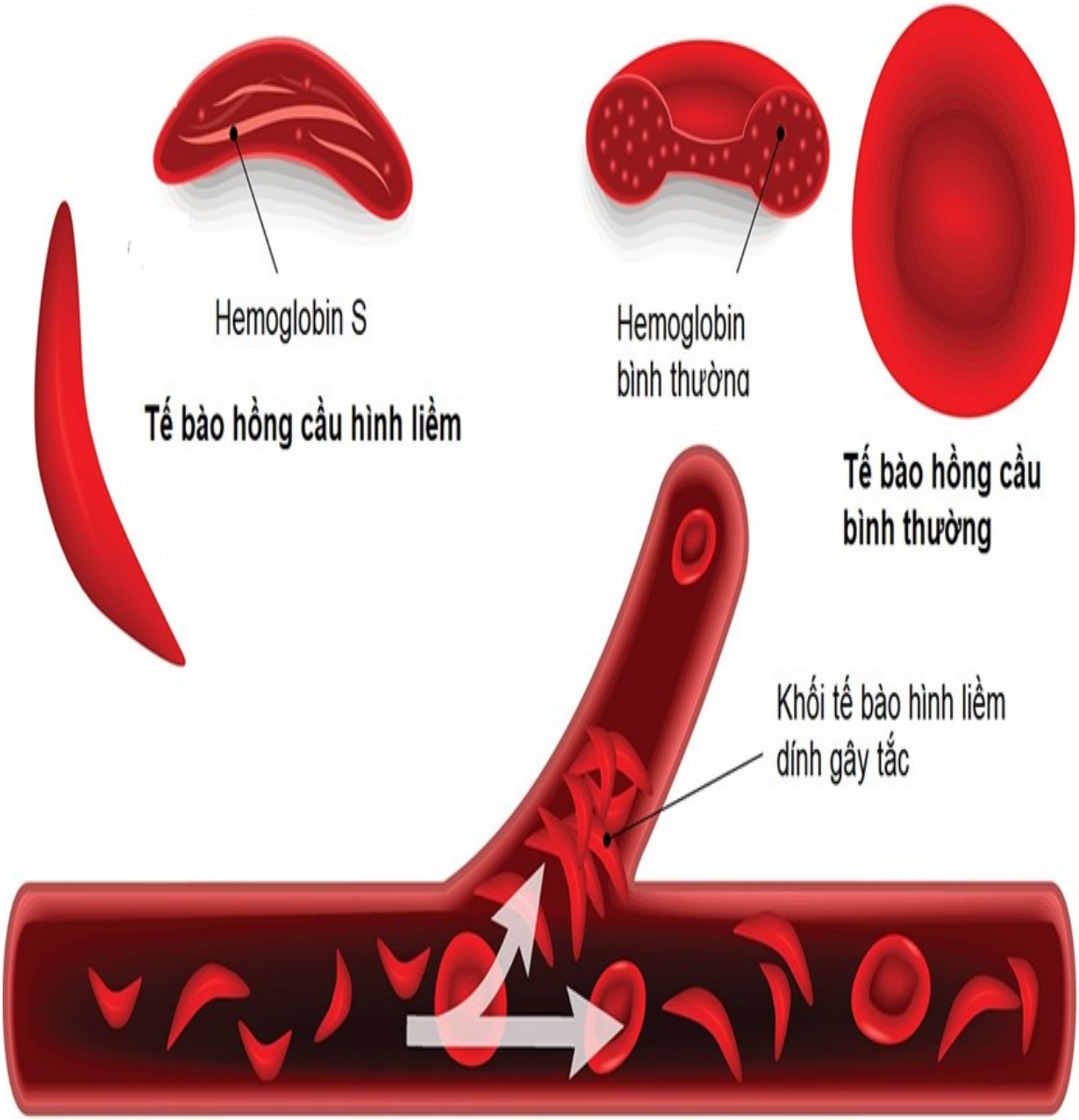
Vào tháng 7 năm 2019, một bác sĩ tại bệnh viện ở Nashville đã đâm kim của một ống tiêm lớn vào cánh tay của một phụ nữ Mỹ gốc Phi 34 tuổi đến từ một thị trấn nhỏ ở trung tâm Mississippi và truyền cho cô ấy các tế bào gốc được chiết xuất từ máu của cô và được chỉnh sửa bằng CRISPR-Cas9. Chúng được đưa vào để cố gắng chữa khỏi căn bệnh hồng cầu hình liềm đã khiến cô bị suy nhược từ khi còn là một đứa trẻ. Do đó, Victoria Grey, một bà mẹ bốn con, đã trở thành người đầu tiên ở Hoa Kỳ được điều trị bằng công cụ chỉnh sửa gen CRISPR. Thử nghiệm lâm sàng do CRISPR Therapeutics, công ty do Emmanuelle Charpentier thành lập. Khi Gray được tiêm, nhịp tim của cô tăng vọt và khó thở một lúc. Cô nói với phóng viên Rob Stein của NPR, người được phép theo dõi quá trình điều trị: "Có một khoảnh khắc hơi đáng sợ và khó khăn đối với tôi. Sau đó, tôi đã khóc. Nhưng đó là những giọt nước mắt hạnh phúc."

Victoria Grey

Phần lớn sự chú ý dành cho CRISPR ngày nay liên quan đến tiềm năng để thực hiện các chỉnh sửa có thể di truyền (dòng mầm) ở người sẽ được chuyển đến tất cả các tế bào của tất cả con cháu trong tương lai và có khả năng thay đổi loài của chúng ta. Những chỉnh sửa được thực hiện trong các tế bào sinh sản hoặc phôi giai đoạn đầu. Đây là những gì đã xảy ra với cặp song sinh CRISPR ở Trung Quốc vào năm 2018, và nó là chủ đề gây tranh cãi mà tôi sẽ thảo luận sau. Nhưng trong chương này, tôi sẽ tập trung vào những cách sử dụng phổ biến và được hoan nghênh nhất của CRISPR: những trường hợp như của Victoria Grey, trong đó CRISPR được sử dụng để chỉnh sửa một số, nhưng không phải tất cả, tế bào cơ thể (soma) của bệnh nhân và tạo ra những thay đổi sẽ không được di truyền.

Điều này có thể được thực hiện bằng cách lấy các tế bào ra khỏi bệnh nhân, chỉnh sửa chúng và trả lại chúng (ex vivo) hoặc bằng cách cung cấp công cụ chỉnh sửa CRISPR vào các tế bào bên trong bệnh nhân (in vivo).

Bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm là một trong những ứng viên tốt nhất cho việc chỉnh sửa gen ex vivo vì nó liên quan đến các tế bào máu có thể dễ dàng chiết xuất và trả về. Căn bệnh gây ra bởi đột biến ở một chữ cái trong số hơn ba tỷ cặp bazơ của DNA ở người, gây ra sự gấp khúc trong protein hemoglobin. Phiên bản bình thường của protein hemoglobin tạo thành các tế bào máu tròn và trơn, có thể di chuyển dễ dàng qua các mạch máu và mang oxy từ phổi đến phần còn lại của cơ thể. Nhưng protein hemoglobin gấp khúc tạo thành các sợi dài bao quanh các tế bào hồng cầu, khiến chúng kết tụ lại và vỡ vụn thành hình lưỡi liềm. Oxy không đến được các mô và cơ quan, gây ra cơn đau dữ dội và trong hầu hết các trường hợp, có thể tử vong ở tuổi 50. Bệnh hồng cầu hình liềm ảnh hưởng đến hơn bốn triệu người trên toàn thế giới, khoảng 80% trong số đó ở châu Phi cận Sahara và khoảng 90 nghìn người ở Hoa Kỳ, chủ yếu là người Mỹ gốc Phi.



Sự đơn giản của trục trặc di truyền và mức độ nghiêm trọng của hội chứng khiến nó trở thành một ứng viên hoàn hảo để chỉnh sửa gen. Trong trường hợp của Victoria Grey, các bác sĩ đã chiết xuất tế bào gốc từ máu của chính cô và chỉnh sửa chúng, bằng cách sử dụng CRISPR, để kích hoạt một gen tạo ra một loại tế bào máu thường chỉ được tạo ra trong giai đoạn bào thai của cuộc đời. Hemoglobin ở giai đoạn bào thai là khỏe mạnh, vì vậy nếu quá trình chỉnh sửa gen hoạt động, bệnh nhân có thể bắt đầu sản xuất máu tốt của chính mình.

Vài tháng sau khi được tiêm tế bào đã chỉnh sửa, Gray lái xe đến bệnh viện Nashville để xem liệu pháp điều trị có hiệu quả hay không. Cô ấy lạc quan. Kể từ khi nhận được các tế bào đã được chỉnh sửa, cô đã không cần phải truyền máu từ người hiến tặng hay phải chịu bất kỳ cơn đau nào. Một y tá cắm một cây kim và lấy nhiều ống máu. Sau một hồi căng thẳng chờ đợi, bác sĩ đã báo tin. "Tôi rất vui mừng về kết quả của bạn ngày hôm nay. Có những dấu hiệu cho thấy bạn đang bắt đầu tạo ra hemoglobin của thai nhi, điều này rất thú vị đối với chúng tôi." Khoảng một nửa máu của cô bây giờ là hemoglobin bào thai với các tế bào khỏe mạnh.

Vào tháng 6 năm 2020, Grey nhận được một số tin tức thú vị hơn: việc điều trị dường như sẽ kéo dài. Sau chín tháng, cô vẫn không bị bất kỳ cơn đau hồng cầu hình liềm nào, cũng như không cần truyền máu thêm nữa. Các xét nghiệm cho thấy 81% tế bào tủy xương của cô đang tạo ra hemoglobin tốt, có nghĩa là các chỉnh sửa gen được duy trì. Cô nói sau khi nhận được tin tức. "Bây giờ tôi sẽ ở đó để giúp con gái chọn váy cưới." Đó là một cột mốc đáng kinh ngạc: CRISPR rõ ràng đã chữa khỏi một căn bệnh di truyền ở người. Tại Berlin, Charpentier đã nghe đoạn ghi âm cuộc phỏng vấn NPR đầy cảm xúc của Gray. "Thật tuyệt vời khi tôi nghe cô ấy, tôi đã giúp tạo ra, chỉnh sửa CRISPR, cô ấy sẽ không còn đau khổ nữa."

Khả năng chi trả

Các ứng dụng của CRISPR như thế có thể là cứu cánh. Chúng chắc chắn sẽ đắt tiền. Trên thực tế, việc điều trị cho một bệnh nhân có thể tốn kém từ 1 triệu đô la trở lên, ít nhất là ban đầu. Vì vậy, triển vọng của CRISPR đang hoạt động tốt đi đôi với khả năng phá sản hệ thống chăm sóc sức khỏe.

Doudna bắt đầu tập trung vào vấn đề sau cuộc thảo luận mà cô đã có với một nhóm thượng nghị sĩ Hoa Kỳ vào tháng 12 năm 2018. Cuộc họp tại Điện Capitol được tổ chức vài tuần sau khi thông báo "em bé CRISPR song sinh" đã được sinh ra ở Trung Quốc với những chỉnh sửa có thể thừa kế và Doudna mong đợi nó sẽ tập trung vào tin tức nổi bật đó. Nhưng trước sự ngạc nhiên của cô, cuộc thảo luận nhanh chóng chuyển từ hiểm họa của việc chỉnh sửa gen có thể di truyền sang lời hứa sử dụng chỉnh sửa gen để điều trị bệnh.

Doudna nói với các thượng nghị sĩ, CRISPR đang trên đà tạo ra một phương pháp chữa trị bệnh hồng cầu hình liềm, điều đã khiến họ phấn khởi, nhưng họ ngay lập

tức đặt câu hỏi cho cô về chi phí. "Chúng ta có 100.000 người ở Hoa Kỳ bị ảnh hưởng bởi hồng cầu hình liềm," một thượng nghị sĩ chỉ ra. "Làm thế nào chúng ta có đủ khả năng chi trả nếu đó là 1 triệu đô la cho mỗi bệnh nhân? Điều đó chỉ phá vỡ ngân sách."

Doudna quyết định việc điều trị tế bào hình liềm có giá cả phải chăng nên trở thành một sứ mệnh của Viện gen đổi mới của cô. Cô nói: "Đối với tôi, phiên điều trần tại Thượng viện là một bước ngoặt. Tôi đã suy nghĩ rất nhiều về chi phí trước đó, nhưng không quá tập trung." Khi trở lại Berkeley, cô đã triệu tập một loạt các cuộc họp trong nhóm của mình để thảo luận về cách tiếp cận rộng rãi các phương pháp điều trị tế bào hình liềm trở thành một phần cốt lõi mới trong sứ mệnh của họ.

Sự hợp tác công tư dẫn đến vaccin bại liệt. Cô đã liên hệ với Quỹ Gates và Viện Y tế Quốc gia, nơi đã thông báo hợp tác cho Sáng kiến chữa bệnh tế bào hình liềm được tài trợ 200 triệu USD. Mục tiêu khoa học chính của sáng kiến là tìm ra phương pháp chỉnh sửa đột biến tế bào hình liềm bên trong của một bệnh nhân mà không cần phải lấy tủy xương. Một khả năng là tiêm vào máu của bệnh nhân một phân tử chỉnh sửa gen có sẵn địa chỉ hướng nó đến ngay các tế bào trong tủy xương. Phần khó khăn sẽ là tìm ra cơ chế phân phối phù hợp, chẳng hạn như một hạt giống virus, sẽ không kích hoạt hệ thống miễn dịch của bệnh nhân.

Nếu sáng kiến thành công, nó sẽ không chỉ chữa khỏi cho rất nhiều người mắc căn bệnh quái ác; nó sẽ thúc đẩy sự nghiệp công bằng sức khỏe. Hầu hết bệnh nhân hồng cầu hình liềm trên thế giới là người Châu Phi hoặc người Mỹ gốc Phi. Đây là những quần thể đã được cộng đồng y tế đánh giá cao về mặt lịch sử. Mặc dù, nguyên nhân di truyền của bệnh hồng cầu hình liềm đã được hiểu từ lâu hơn bất kỳ chứng rối loạn tương tự nào, nhưng các phương pháp điều trị mới đã bị tụt hậu. Ví dụ, cuộc chiến chống lại bệnh xơ nang, chủ yếu ảnh hưởng đến người Mỹ da trắng và người châu Âu, đã nhận được tài trợ gấp tám lần từ chính phủ, tổ chức từ thiện và các quỹ. Lời hứa tuyệt vời của việc chỉnh sửa gen là nó sẽ biến đổi y học. Điều nguy hiểm là nó sẽ mở rộng khoảng cách chăm sóc sức khỏe giữa người giàu và người nghèo. Sáng kiến tế bào hình liềm của Doudna được thiết kế để tìm cách tránh điều đó.

Ung thư

Ngoài việc điều trị các rối loạn về máu, chẳng hạn như bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, CRISPR đã được sử dụng để chống lại bệnh ung thư. Trung Quốc là quốc gia tiên phong trong lĩnh vực và đi trước Hoa Kỳ hai hoặc ba năm trong việc đưa ra các phương pháp điều trị và đưa chúng vào thử nghiệm lâm sàng.

Người đầu tiên được điều trị là một bệnh nhân ung thư phổi ở Thành Đô, thành phố 14 triệu dân ở tỉnh Tứ Xuyên, miền Tây Trung Quốc. Vào tháng 10 năm 2016, một nhóm nghiên cứu đã loại bỏ một số tế bào T trong máu của bệnh nhân, là những tế bào bạch cầu giúp chống lại bệnh tật và tạo ra khả năng miễn dịch. Sau đó, các bác sĩ đã sử dụng CRISPR-Cas9 để vô hiệu hóa gen sản sinh ra một loại protein, được gọi là PD-1, ngăn chặn phản ứng miễn dịch của tế bào. Tế bào ung thư đôi khi kích hoạt phản ứng PD-1, do đó tự bảo vệ chúng khỏi hệ thống miễn dịch. Bằng cách sử dụng CRISPR để chỉnh sửa gen, tế bào T của bệnh nhân trở nên hiệu quả hơn trong việc tiêu diệt tế bào ung thư. Trong vòng một năm, Trung Quốc đã có bảy thử nghiệm lâm sàng sử dụng kỹ thuật này.

Carl June, một nhà nghiên cứu ung thư tại Đại học Pennsylvania, cho biết: "Tôi nghĩ điều này sẽ kích hoạt 'Sputnik 2.0', một cuộc đấu tay đôi về y sinh học giữa Trung Quốc và Hoa Kỳ. cho một thử nghiệm lâm sàng tương tự. Cuối cùng, anh và các đồng nghiệp đã có thể tiến hành thử nghiệm và báo cáo kết quả sơ bộ vào năm 2020. Phương pháp của họ, được sử dụng cho ba bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối, phức tạp hơn phương pháp được sử dụng ở Trung Quốc. Họ đã loại bỏ gen PD-1 và cũng đưa vào tế bào T một gen nhắm vào khối u của bệnh nhân.

Mặc dù các bệnh nhân không được chữa khỏi, nhưng các thử nghiệm cho thấy kỹ thuật là an toàn. Doudna và một trong những sinh viên sau tiến sĩ của cô đã xuất bản một bài báo trên tạp chí Science giải thích kết quả Penn. Họ viết: "Cho đến nay, người ta vẫn chưa biết liệu các tế bào T được chỉnh sửa CRISPR-Cas9 có được dung nạp và phát triển mạnh mẽ sau khi được tái sử dụng trên con người hay không. Các phát hiện đại diện cho một tiến bộ quan trọng trong ứng dụng điều trị của chỉnh sửa gen."

CRISPR cũng đang được sử dụng như một công cụ phát hiện để xác định chính xác loại ung thư mà bệnh nhân mắc phải. Mammoth Biosciences, công ty Doudna thành lập cùng với hai sinh viên tốt nghiệp của cô, đang thiết kế các công cụ chẩn đoán dựa trên CRISPR có thể được sử dụng trên các khối u để xác định nhanh chóng và dễ dàng các chuỗi DNA liên quan đến các loại ung thư khác nhau.

Sau đó, các phương pháp điều trị chính xác có thể được điều chỉnh cho phù hợp với từng bệnh nhân.

Mù lòa

Việc sử dụng chỉnh sửa CRISPR thứ ba được tiến hành vào năm 2020 là để chữa một dạng mù bẩm sinh. Trong trường hợp này, quy trình thực hiện là in vivo — bên trong cơ thể bệnh nhân — bởi vì các tế bào mắt không thể được chiết xuất và trả lại như cách các tế bào máu và tủy xương. Các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện với sự hợp tác của Editas Medicine, công ty do Zhang và những người khác thành lập.

Mục đích là để điều trị chứng bệnh u xơ bẩm sinh Leber, một nguyên nhân phổ biến gây mù lòa ở trẻ em. Những người mắc bệnh có một đột biến trong gen tạo ra các tế bào cảm thụ ánh sáng trong mắt của họ. Nó làm cho một protein quan trọng bị ngắn lại, do đó ánh sáng chiếu vào tế bào không được chuyển đổi thành tín hiệu thần kinh.

Việc sử dụng phương pháp điều trị đầu tiên xảy ra vào tháng 3 năm 2020, ngay trước khi coronavirus đóng cửa hầu hết các phòng khám, tại Viện mắt Casey ở Portland, Oregon. Trong quy trình kéo dài một giờ, các bác sĩ đã sử dụng một ống nhỏ có chiều rộng bằng sợi tóc để tiêm ba giọt chất lỏng có chứa CRISPR-Cas9 vào lớp niêm mạc chứa các tế bào cảm nhận ánh sáng ngay bên dưới võng mạc của mắt bệnh nhân. Một loại virus được điều chỉnh đã được sử dụng làm phương tiện phân phối để vận chuyển CRISPR-Cas9 vào các tế bào được nhắm mục tiêu. Nếu các tế bào được chỉnh sửa theo kế hoạch, việc sửa chữa sẽ là vĩnh viễn, bởi vì không giống như các tế bào máu, các tế bào mắt không tự phân chia và bổ sung.

Sắp tới

Công việc cũng đang được tiến hành trên một số ứng dụng đầy tham vọng hơn của chỉnh sửa gen CRISPR có thể giúp chúng ta ít bị tổn thương hơn trước các đại dịch, ung thư, Alzheimer và các bệnh khác. Ví dụ, một gen được gọi là P53 mã hóa cho một loại protein ngăn chặn sự phát triển của các khối u ung thư. Nó giúp cơ thể đáp ứng với DNA bị hư hỏng và ngăn chặn các tế bào ung thư phân chia. Con người có xu hướng có một bản sao của gen này và ung thư sẽ sinh sôi nếu có vấn đề với nó. Voi có 20 bản sao của gen này, và chúng hầu như không bao giờ bị ung thư. Các nhà nghiên cứu hiện đang tìm cách đưa thêm một gen P53 vào người.

Tương tự như vậy, gen APOE4 làm tăng nguy cơ mắc căn bệnh quái ác Alzheimer. Các nhà nghiên cứu đang tìm cách chuyển nó thành một phiên bản lành tính của gen.

Một gen khác, PCSK9, mã hóa cho một loại enzym tạo điều kiện thuận lợi cho việc tạo ra LDL, cholesterol 'xấu'. Một số người có một bản sao đột biến của gen dẫn đến mức cholesterol này rất thấp, dẫn đến giảm 88% nguy cơ mắc bệnh tim mạch vành. Trước khi quyết định chỉnh sửa gen cho các thụ thể HIV ở những đứa trẻ CRISPR mà anh tạo ra, He Jiankui [Hạ Kiến Khuê] đã nghiên cứu cách sử dụng CRISPR để chỉnh sửa dòng mầm trong gen PCSK9 của phôi để tạo ra những đứa trẻ có thiết kế với ít nguy cơ mắc bệnh tim hơn.

Vào đầu năm 2020, đã có hai chục thử nghiệm lâm sàng cho các mục đích sử dụng khác nhau của CRISPR-Cas9 trong quá trình triển khai. Chúng bao gồm các phương pháp điều trị tiềm năng cho phù mạch (một bệnh di truyền gây sưng tấy nghiêm trọng), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, cholesterol siêu cao và chứng hói đầu ở nam giới. Tuy nhiên, vào tháng 3 năm đó, hầu hết các phòng thí nghiệm nghiên cứu học thuật đã tạm thời đóng cửa vì lý do đại dịch do virus corona gây ra. Một ngoại lệ đã được thực hiện cho các phòng thí nghiệm tham gia vào việc chống lại virus. Nhiều nhà nghiên cứu CRISPR, quan trọng nhất là Doudna, sẽ chuyển trọng tâm sang việc tạo ra các công cụ phát hiện và phương pháp điều trị bệnh, một số trong họ sử dụng các thủ thuật đã học được từ việc nghiên cứu cách vi khuẩn phát triển phản ứng miễn dịch để xua đuổi virus mới.

CHƯƠNG 33

Đánh cắp sinh học

Mặc một chiếc áo phông đen và quần jean trắng bó sát, Josiah Zayner đứng trước một nhóm các nhà công nghệ sinh học tại Hội nghị thượng đỉnh về sinh học tổng hợp toàn cầu ở San Francisco vào năm 2017 và tung ra một bài giới thiệu về 'bộ công nghệ gen ếch' tự làm. Được bán trực tuyến với giá 299 đô la, nó cho phép người dùng khiến cơ bắp của ếch tăng gấp đôi kích thước trong một tháng bằng cách tiêm DNA đã được chỉnh sửa CRISPR để tắt gen sản xuất myostatin, một loại protein ức chế sự phát triển cơ bắp khi động vật đạt đến kích thước trưởng thành.

Nó cũng sẽ hoạt động trên con người, Zayner nói, nở một nụ cười 'âm hiểm'. Bạn có thể phát triển cơ bắp lớn hơn.

Có một số tiếng cười lo lắng và sau đó là một vài tiếng hét khích lệ. "Cái gì đang làm bạn chùng bước vậy?" ai đó hô hào.

Zayner, một nhà khoa học nghiêm túc được bao bọc bởi nhân cách của một kẻ nổi loạn, đã lấy một chai rượu Scotch từ một chiếc bình đeo hông bọc da. "Bạn có gợi ý tôi nên thử nó không?" anh ấy đã phản hồi.

Có nhiều tiếng xì xào, một vài tiếng thở hổn hển và cười, rồi thêm một vài lời động viên. Zayner thò tay vào túi thuốc, rút ra một ống tiêm, đổ đầy nó từ một lọ chứa DNA đã chỉnh sửa và tuyên bố: "Được rồi, hãy làm thôi!" Chọc kim vào tay trái, anh nhăn mặt một chút rồi tiêm chất lỏng vào tĩnh mạch. "Điều này sẽ sửa đổi gen cơ của tôi để mang lại cho tôi cơ bắp lớn hơn," anh tuyên bố.

Có tiếng vỗ tay rải rác. Anh ta nhấp một ngụm Scotch khác từ chiếc bình đeo hông của mình. "Tôi sẽ cho bạn biết nó hoạt động như thế nào."

Zayner, với chiếc móc khóa, tóc vàng đã tẩy trắng và mười chiếc khuyên trên mỗi tai, đã trở thành chàng trai áp phích [điển hình] cho một loại biohacker mới, một nhóm tinh thần gồm các nhà nghiên cứu nổi loạn và những người có sở thích vui

vẻ muốn dân chủ hóa sinh học thông qua khoa học công dân và mang sức mạnh của nó đến mọi người. Trong khi các nhà nghiên cứu thông thường lo lắng về các bằng sáng chế, thì biohackers muốn giữ cho biên giới sinh học không có tiền bản quyền, quy định và hạn chế, tương tự như cách các hacker kỹ thuật số cảm nhận về biên giới mạng. Trong hầu hết các trường hợp, những biohacker, giống như Zayner, là những nhà khoa học thành đạt, những người đã từ bỏ công việc tại các trường đại học hoặc tập đoàn và thay vào đó trở thành những pháp sư của một phần hiếm hoi trong phong trào tự làm. Trong bộ phim CRISPR, Zayner đóng vai một trong những kẻ ngu ngốc khôn ngoan của Shakespeare, chẳng hạn như Puck trong A Midsummer Night's Dream, kẻ nói sự thật dưới chiêu bài phô trương, chọc phá những trò giả dối của những người có đầu óc và thúc đẩy chúng ta tiến lên phía trước bằng cách chỉ ra những kẻ ngu ngốc này là gì.

Josiah Zayner

Khi còn là một thiếu niên, Zayner làm lập trình viên cho mạng điện thoại di động của Motorola, nhưng anh đã bị sa thải khi bong bóng công nghệ bùng nổ vào năm 2000, vì vậy anh quyết định học đại học. Anh lấy bằng cử nhân về sinh học thực vật tại Đại học Nam Illinois và bằng tiến sĩ về vật lý sinh học phân tử tại Đại học Chicago, nơi anh đã nghiên cứu cách thức hoạt động của các protein hoạt hóa bằng ánh sáng. Thay vì thực hiện các nghiên cứu postdoc truyền thống, anh đã viết về việc sử dụng sinh học tổng hợp để giúp chinh phục sao Hỏa và nhận thấy mình được tuyển dụng làm việc cho NASA. Nhưng anh không phù hợp với một tổ chức phân cấp, vì vậy đã từ bỏ để theo đuổi quyền tự do trở thành một biohacker.

Trước khi tham gia CRISPR, Zayner đã thử nhiều thí nghiệm sinh học tổng hợp, bao gồm cả trên chính mình. Để điều trị các vấn đề về đường tiêu hóa, anh đã thực hiện cấy ghép phân để biến đổi hệ vi sinh vật trong ruột của mình. Anh đã làm trong một phòng khách sạn với hai nhà làm phim ghi lại cảnh đó và (trong trường hợp bạn thực sự muốn biết nó hoạt động như thế nào) thì nó đã trở thành một bộ phim tài liệu ngắn có tên Gut Hack có thể tìm thấy trên mạng.

Zayner hiện điều hành từ ga ra của mình, một cửa hàng cung cấp dịch vụ hack sinh học trực tuyến, The ODIN, nơi tạo ra và bán "bộ dụng cụ và công cụ cho phép mọi người tạo ra các sinh vật độc đáo và có thể sử dụng tại nhà hoặc trong phòng thí nghiệm." Trong số các sản phẩm của hãng, ngoài bộ cơ ếch, còn có 'bộ CRISPR kỹ thuật gen vi khuẩn tự làm' ($ 169) và 'bộ dụng cụ phòng thí nghiệm tại nhà kỹ thuật di truyền' ($ 1.999).

Ngay sau khi Zayner bắt đầu kinh doanh vào năm 2016, anh đã nhận được một email từ George Church của Harvard. "Tôi thích công việc mà bạn đang làm," Church viết. Họ trò chuyện, cuối cùng gặp nhau, và Church trở thành "cố vấn kinh doanh và khoa học" cho ODIN. "Tôi nghĩ George là một nhà sưu tập những người thú vị," Zayner nói, một cách chính xác.

Hầu hết các nhà sinh vật học làm việc trong các phòng thí nghiệm học thuật đều khinh thường những gì họ coi là phương pháp kém cỏi của Zayner. Kevin Doxzen, người làm việc trong phòng thí nghiệm của Doudna, cho biết: "Các pha nguy hiểm của Josiah cho thấy sự theo đuổi công khai một cách liều lĩnh và thiếu hiểu biết về khoa học. Khuyến khích sự tò mò và tìm hiểu của công chúng là một mục tiêu theo đuổi có giá trị, nhưng việc bán các bộ dụng cụ gợi ý bạn có thể tạo ra những

con ếch trong nhà bếp, tế bào người trong phòng khách hoặc vi khuẩn trong nhà để xe của bạn đang cố gắng đơn giản hóa một công nghệ không hề đơn giản. Tôi thật buồn khi tưởng tượng các giáo viên trung học chi tiêu ngân sách ngày càng hạn hẹp của họ cho những bộ dụng cụ đơn giản là không hoạt động." Zayner bác bỏ những lời chỉ trích như vậy đến từ các nhà khoa học hàn lâm đang cố gắng bảo vệ chức tư tế của họ. "Chúng tôi đưa các trình tự DNA và tất cả dữ liệu và phương pháp của chúng tôi vào bộ dụng cụ để mọi người đánh giá."

Thủ thuật CRISPR ngẫu hứng mà Zayner thực hiện tại hội nghị San Francisco không gây ảnh hưởng đáng kể đến các cơ trên cơ thể có phần gầy gò của anh. Điều đó sẽ phải mất một loạt các phương pháp điều trị kéo dài. Nhưng nó đã ảnh hưởng đến thế giới của quy định CRISPR. Bằng việc là người đầu tiên cố gắng chỉnh sửa DNA của chính mình, anh đã cho thấy một ngày nào đó gen di truyền sẽ ra khỏi lọ, điều anh khẳng định là tốt.

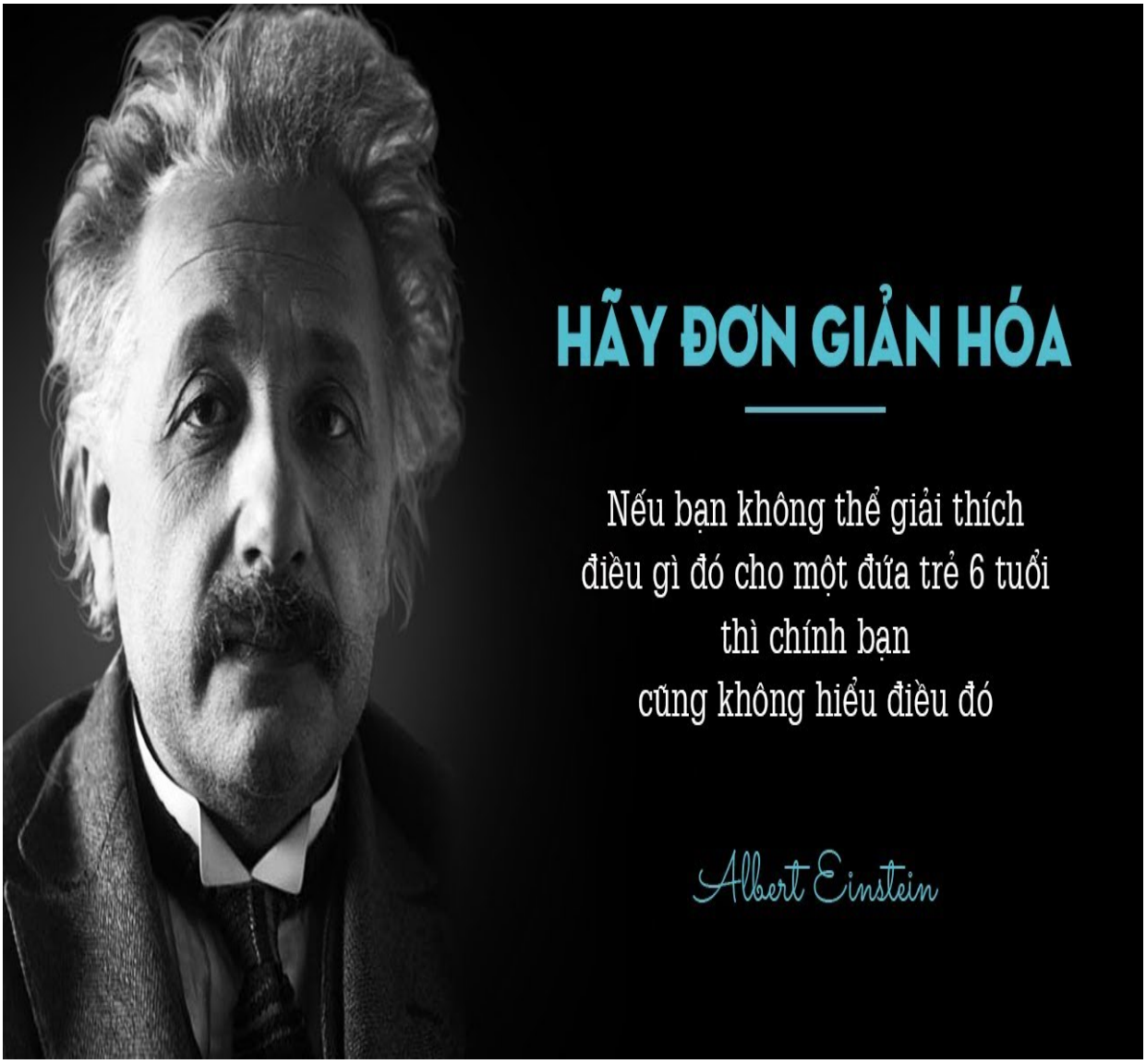
Zayner muốn làm cho cuộc cách mạng công nghệ gen mở và có nguồn lực từ cộng đồng như cuộc cách mạng kỹ thuật số ban đầu, khi các lập trình viên như Linus Torvalds tạo ra hệ điều hành mã nguồn mở Linux và các tin tặc như Steve Wozniak đã tụ tập tại Câu lạc bộ Máy tính Homebrew và nói về việc giải phóng máy tính khỏi kiểm soát độc quyền của các tập đoàn và các tổ chức chính phủ. Anh khẳng định, kỹ thuật di truyền không khó hơn kỹ thuật máy tính. "Tôi suýt trượt khi tốt nghiệp trung học," anh nói, "nhưng tôi đã có thể học cách làm công việc này." Ước mơ của anh là hàng triệu người trên thế giới sẽ theo học kỹ thuật sinh học nghiệp dư. Anh nói: "Giờ đây, tất cả chúng ta đều có khả năng lập trình cuộc sống. Nếu hàng triệu người sử dụng nó, điều đó sẽ ngay lập tức thay đổi y học và nông nghiệp, đóng góp rất nhiều cho thế giới. Bằng cách chứng minh CRISPR dễ dàng như thế nào, tôi muốn truyền cảm hứng cho mọi người làm điều đó."

Anh yêu cầu mọi người có quyền truy cập vào công nghệ này, có gây nguy hiểm không? "Không, thật là thú vị," anh phản đối. "Không có công nghệ tuyệt vời nào phát triển cho đến khi mọi người có quyền truy cập hoàn toàn vào nó." Anh ấy có lý. Điều thực sự khiến thời đại kỹ thuật số nở rộ là khi máy tính trở thành vật cá nhân. Nó xảy ra vào giữa những năm 1970 với sự ra đời của Altair và Apple II, những thiết bị dân chủ hóa quyền kiểm soát sức mạnh tính toán. Đầu tiên là hacker và sau đó là những người còn lại trong chúng ta phải chơi với máy tính của chính mình và sản xuất nội dung số. Cuộc cách mạng kỹ thuật số đã được khởi động vào một quỹ đạo cao hơn vào đầu những năm 2000 với sự ra đời của

điện thoại thông minh. Như Zayner nói, "Một khi mọi người làm công nghệ sinh học tại nhà, giống như chúng ta đã làm với lập trình máy tính, rất nhiều điều tuyệt vời sẽ được đóng góp."

Zayner có thể sẽ có cách của mình. Công nghệ CRISPR đang trên đà trở nên dễ dàng đến mức không bị giới hạn trong các phòng thí nghiệm được quản lý tốt. Nó cũng sẽ được nâng cao bởi những người nổi dậy và quân đội ở rìa xa của biên giới. Theo cách này, nó có thể đi theo con đường của cuộc cách mạng kỹ thuật số, phần lớn trong số đó, từ Linux đến Wikipedia, được thúc đẩy bởi nguồn cung ứng cộng đồng. Trong lĩnh vực kỹ thuật số, không có một ranh giới rõ ràng nào ngăn cách người nghiệp dư với các lập trình viên chuyên nghiệp. Điều này có thể sớm đúng với các nhà kỹ thuật sinh học.

Bất chấp những nguy hiểm, có thể có những lợi ích nếu công nghệ sinh học đi theo con đường này. Trong một đại dịch, sẽ rất hữu ích nếu các xã hội có thể khai thác trí tuệ sinh học và sự đổi mới của đám đông. Ít nhất, sẽ rất tốt nếu có những công dân có thể kiểm tra bản thân và hàng xóm của họ ở nhà. Theo dõi liên hệ và thu thập dữ liệu có thể được cung cấp bởi nguồn lực từ cộng đồng. Ngày nay, có một ranh giới rõ ràng phân chia các nhà sinh vật học chính thức và các biohacker, nhưng Josiah Zayner đang tận tâm thay đổi điều đó. CRISPR và COVID có thể giúp anh ta làm mờ những ranh giới đó.


HÃY ĐƠN GIẢN HÓA
Nếu bạn không thể giải thích
điều gì đó cho một đứa trẻ 6 tuổi
thì chính bạn
cũng không hiểu điều đó
Albert Einstein

CHƯƠNG 34

DARPA và Anti-CRISPR

Đánh giá mối đe dọa

Khả năng CRISPR sẽ được sử dụng bởi tin tặc hoặc khủng bố hoặc đối thủ nước ngoài bắt đầu khiến Doudna lo lắng. Cô đã nêu lên những lo ngại này khi tham dự một hội nghị năm 2014, nơi một nhà nghiên cứu đã mô tả cách một loại virus có thể được thiết kế để mang các thành phần CRISPR vào chuột và chỉnh sửa gen để chuột bị ung thư phổi. Cô ớn lạnh. Một chỉnh sửa hoặc một sai sót trong hướng dẫn có thể dễ dàng khiến nó hoạt động trong phổi của con người. Tại một hội nghị khác một năm sau đó, cô đặt câu hỏi với một sinh viên đã tốt nghiệp đồng tác giả một bài báo với Feng Zhang mô tả một thí nghiệm CRISPR tương tự gây ra bệnh ung thư ở chuột. Những kinh nghiệm này và những kinh nghiệm khác đã khiến cô tham gia một nỗ lực do Bộ Quốc phòng Hoa Kỳ tài trợ để tìm cách bảo vệ khỏi việc lạm dụng CRISPR.

Kể từ khi Cesare Borgia thuê Leonardo da Vinci, thúc đẩy sự đổi mới trong quân sự. Điều này đã trở thành sự thật đối với CRISPR vào năm 2016 khi James Clapper, Giám đốc Tình báo Quốc gia Hoa Kỳ, ban hành 'Đánh giá mối đe dọa trên toàn thế giới' hàng năm của cơ quan và lần đầu tiên nó bao gồm 'chỉnh sửa bộ gen' như một vũ khí hủy diệt hàng loạt tiềm năng. Do đó, Cơ quan Dự án Nghiên cứu Tiên tiến Quốc phòng (DARPA), một chi nhánh nghiên cứu được tài trợ tốt của Lầu Năm Góc, đã khởi động một chương trình có tên là Safe Genes để hỗ trợ các cách phòng thủ trước vũ khí biến đổi gen. Nó đã phân phối các khoản tài trợ trị giá 65 triệu đô la, khiến quân đội trở thành nguồn tiền lớn nhất cho nghiên cứu CRISPR.

Các khoản tài trợ DARPA ban đầu đã được trao cho bảy đội. George Church tại Harvard đã nhận được một tài liệu để nghiên cứu sự đảo ngược của các đột biến đến từ việc tiếp xúc với bức xạ. Kevin Esvelt tại MIT đã được khai thác để nghiên cứu các ổ gen, có thể đẩy nhanh sự thay đổi gen thông qua một quần thể sinh vật như muỗi và chuột. Amit Choudhary của Trường Y Harvard đã nhận được tài trợ để phát triển các cách bật và tắt chỉnh sửa bộ gen.

Các khoản tài trợ của Doudna, cuối cùng sẽ tổng cộng 3,3 triệu đô la, bao gồm nhiều dự án khác nhau, gồm cả việc tìm cách chặn hệ thống chỉnh sửa CRISPR. Mục tiêu là tạo ra các công cụ, như thông báo đã nêu, "một ngày nào đó có khả năng vô hiệu hóa vũ khí sử dụng CRISPR." Nghe có vẻ giống như cốt truyện của

một bộ phim kinh dị: những kẻ khủng bố hoặc kẻ thù mở ra một hệ thống CRISPR có thể chỉnh sửa các sinh vật, chẳng hạn như muỗi, trở thành siêu hủy diệt, và Tiến sĩ Doudna mặc áo khoác trắng trong phòng thí nghiệm phải lao ra để cứu chúng ta.

Doudna đã giao dự án cho hai sinh viên trẻ sau tiến sĩ vừa gia nhập phòng thí nghiệm của cô, Kyle Watters và Gavin Knott. Họ tập trung vào một phương pháp mà một số virus sử dụng để vô hiệu hóa hệ thống CRISPR của vi khuẩn mà chúng đang tấn công. Nói cách khác, vi khuẩn đã phát triển hệ thống CRISPR để ngăn chặn virus, nhưng sau đó virus đã phát triển một cách để tắt các hệ thống phòng thủ đó. Đó là một cuộc chạy đua vũ trang mà Lầu Năm Góc có thể hiểu: tên lửa bị chặn lại bởi hệ thống phòng thủ. Các hệ thống mới được phát triển gọi là 'chống CRISPRs'.

Chống CRISPR

Anti-CRISPRs được phát hiện vào cuối năm 2012, ngay khi Doudna và Zhang đang chạy đua để biến CRISPR-Cas9 thành một công cụ chỉnh sửa gen người, bởi một nghiên cứu sinh tiến sĩ tại Đại học Toronto, Joe Bondy-Denomy. Anh ta tình cờ phát hiện ra bằng cách thử một thứ mà lẽ ra không có tác dụng: anh ta đã cố gắng lây nhiễm cho một số vi khuẩn với một loại virus lẽ ra đã bị hệ thống CRISPR của vi khuẩn đánh bại. Trong một số ít trường hợp, các virus tấn công vẫn sống sót.

Lúc đầu, anh ta cho mình đã làm hỏng các thí nghiệm. Sau đó, một suy nghĩ nảy ra trong đầu: có lẽ những con virus quỷ quyệt đã phát triển một cách để giải trừ hệ thống phòng thủ CRISPR của vi khuẩn. Điều đó hóa ra là đúng. Các virus đã có thể xâm nhập vào DNA của vi khuẩn, phá hoại hệ thống CRISPR của chúng.

Các anti-CRISPR của anh ấy dường như không hoạt động trên CRISPR-Cas9, vì vậy, khám phá ban đầu ít được chú ý. Nhưng vào năm 2016, anh và April Pawluk, người đã làm việc với anh trên bài báo gốc, đã xác định được chất chống CRISPR đã vô hiệu hóa enzym Cas9. Điều đó đã tạo điều kiện thuận lợi cho các nhà nghiên cứu khác tham gia cuộc săn lùng, và nhanh chóng hơn năm mươi protein chống CRISPR đã được phát hiện. Lúc đó Bondy-Denomy đã trở thành giáo sư tại Đại học California, San Francisco và đã hợp tác với phòng thí nghiệm của Doudna để chứng minh các chất chống CRISPR có thể được đưa vào tế bào người để điều chỉnh hoặc dừng việc chỉnh sửa CRISPR-Cas9.

Đó là một khám phá khoa học cơ bản về những điều kỳ diệu của tự nhiên, cho thấy cuộc chạy đua vũ trang kỳ thú giữa vi khuẩn và virus đã phát triển như thế nào. Và một lần nữa, nó trở thành một ví dụ về khoa học cơ bản dẫn đến các công cụ hữu ích. Các anti-CRISPR có thể được thiết kế để điều chỉnh các hệ thống chỉnh sửa gen. Điều đó sẽ hữu ích cho các ứng dụng y tế cần giới hạn thời gian chỉnh sửa CRISPR và chúng có thể được sử dụng như một biện pháp bảo vệ chống lại các hệ thống được tạo ra bởi những kẻ khủng bố hoặc kẻ thù ác độc. Anti-CRISPRs cũng có thể được sử dụng để tắt các ổ gen, hệ thống CRISPR được thiết kế để tạo ra sự thay đổi di truyền lây lan nhanh chóng qua một quần thể sinh sản nhanh như muỗi.

Doudna đã thành công trong việc thực hiện các dự án cho DARPA và Viện Genomics sáng tạo của cô tại Berkeley đã có thể nhận được tài trợ cho các đề tài nghiên cứu mới trong vài năm tới. Giống như phòng thí nghiệm của Church tại Harvard, nó được yêu cầu nghiên cứu cách sử dụng CRISPR để bảo vệ chống lại bức xạ hạt nhân. Người đứng đầu dự án trị giá 9,5 triệu đô la đó là Fyodor Urnov, sinh viên Đại học Tổng hợp Moscow trong thảm họa Chernobyl. Nhiệm vụ là cứu binh lính và dân thường bị tấn công hạt nhân hoặc thảm họa.

Các phòng thí nghiệm nhận được tài trợ An toàn Genes đã tập hợp mỗi năm một lần với Renee Wegrzyn, giám đốc chương trình của Văn phòng Công nghệ sinh học DARPA. Doudna đã tham dự một cuộc họp ở San Diego vào năm 2018 và bị ấn tượng bởi Wegrzyn đã làm tốt như thế nào trong việc thúc đẩy sự hợp tác giữa các phòng thí nghiệm nhận được tài trợ quân sự, giống như DARPA đã làm vào những năm 1960 khi tạo ra thứ trở thành internet. Cô cũng bị ấn tượng bởi sự bất hợp lý của hội nghị. "Chúng tôi đang ăn ngoài trời trong thời tiết đẹp đẽ dưới những cây cọ đung đưa," cô ấy nói, "và chúng tôi đang nói về bệnh phóng xạ và chỉnh sửa bộ gen được sử dụng để tạo ra vũ khí hủy diệt hàng loạt."

Gia nhập nhóm biohacker của chúng tôi

Vào ngày 26 tháng 2 năm 2020, ngay khi bệnh dịch COVID-19 đang hoành hành ở Mỹ, một nhóm các tướng lĩnh Quân đội Hoa Kỳ, quan chức Bộ Quốc phòng và giám đốc điều hành công nghệ sinh học đã đi ngang qua một bức tượng hùng vĩ của Albert Einstein đang ngồi và vào một căn phòng ở tầng trệt. của trụ sở bằng đá cẩm thạch trang nghiêm của Học viện Khoa học Quốc gia ở Washington, DC. Họ đến đó để tham dự hội nghị, Cuộc cách mạng sinh học và những tác động của nó

đối với khả năng chiến đấu của quân đội, được tài trợ bởi Chương trình Nghiên cứu và Công nghệ của quân đội. Trong số năm mươi người tham gia có một số nhà khoa học nổi tiếng, đáng chú ý nhất là George Church, cũng như một người khác, Josiah Zayner.

Zayner nói: "Tòa nhà rất đẹp, nhưng quán cà phê thì tệ quá. Và hội nghị? Nó thực sự rất nhàm chán. Một nhóm người không thực sự biết họ đang nói về cái gì." Tại một thời điểm, anh viết nguệch ngoạc trong ghi chú của mình, "Người nói nghe có vẻ như cô ấy đã sử dụng Xanax." [thuốc an thần]

Zayner thích tỏ ra bất cần, và bất chấp những gì anh ấy nói, tôi có cảm giác anh ấy thực sự thích hội nghị. Ban đầu anh không được lên kế hoạch để nói chuyện, nhưng anh đã tạo ấn tượng đến mức được mời nói một cách ngẫu hứng. Các quan chức quân đội đã phàn nàn họ gặp khó khăn trong việc tuyển dụng các nhà khoa học chất lượng. "Bạn cần phải mở các phòng thí nghiệm của mình và có thể bắt đầu một không gian biohacker để tương tác với mọi người nhiều hơn," Zayner nói với họ. Anh chỉ ra quân đội đã làm điều đó với các hacker máy tính. Anh nói, các phòng thí nghiệm của chính phủ do cộng đồng sinh học tự làm có thể đưa ra các giải pháp mà quân đội có thể sử dụng.

Một số diễn giả khác ủng hộ ý tưởng quân đội nên tranh thủ sự giúp đỡ từ họ, như họ nói, 'các cộng đồng phi truyền thống'. Như một quan chức đã nói, 'khoa học công dân' có thể được khai thác để cải thiện khả năng xác định các mối đe dọa của quân đội. Một trong những nhà khoa học trong ngành đã lưu ý về loại coronavirus mới đang lan ra khỏi Trung Quốc, nơi vẫn còn vài ngày nữa sẽ gây ra báo động quốc gia. Họ nên hình dung ra một thế giới, nơi những đại dịch virus như vậy thường xảy ra; trong những tình huống như vậy, có thể hữu ích khi tranh thủ các nhà khoa học là người dân để tìm ra cách triển khai các phương pháp phát hiện thời gian thực, thu thập và phân tích dữ liệu từ cộng đồng. Đó là một điểm quan trọng mà Zayner và cộng đồng biohacker đã cố gắng thực hiện.

Vào cuối cuộc họp, Zayner đã rất ngạc nhiên trước mong muốn của các quan chức để tranh thủ cộng đồng biohacker trong nỗ lực triển khai CRISPR để chống lại đại dịch và bảo vệ binh lính. "Mọi người nhìn chằm chằm vào tôi và ngạc nhiên khi tôi đến," anh ghi vào sổ tay của mình. Sau đó, nói: "Mọi người cảm ơn vì tôi đã đến."

PHẦN NĂM

Nhà khoa học cộng đồng

Đây là một căn phòng mới, nhiều hy vọng, nhưng nguy hiểm lạ lùng.

Một ký ức dân gian mờ mịt đã lưu giữ câu chuyện về một tiến bộ lớn hơn:

'Con chó săn có cánh của Zeus' xé toạc lá gan của Prometheus.

Thế giới đã sẵn sàng cho bước tiến mới chưa?

Chắc chắn, nó sẽ thay đổi thế giới. Bạn phải đưa ra luật để phù hợp với nó.

Và nếu những người bình thường không hiểu và kiểm soát nó, thì ai sẽ?

Được trích từ câu chuyện trang bìa của James Agee, "Thời đại nguyên tử", về vụ thả bom nguyên tử, Time, ngày 20 tháng 8 năm 1945

CHƯƠNG 35

Quy tắc đường bộ

Utopians so với các chất dẫn xuất sinh học

Trong nhiều thập kỷ, ý tưởng tạo ra con người có kỹ thuật thuộc về lĩnh vực khoa học viễn tưởng. Ba tác phẩm kinh điển đã cảnh báo về những gì có thể xảy ra nếu chúng ta giật lấy ngọn lửa này từ các vị thần. Tiểu thuyết năm 1818 của Mary Shelley, Frankenstein; hay, The Modern Prometheus, là một câu chuyện cảnh báo về một nhà khoa học đã tạo ra một công trình sáng tạo giống con người. Trong cuốn Cỗ máy thời gian của H. G. Wells, xuất bản năm 1895, một người du hành đến tương lai phát hiện ra con người đã tiến hóa thành hai loài, một tầng lớp nhàn rỗi là Eloi và một tầng lớp lao động là Morlocks. Brave New World của Aldous Huxley, xuất bản năm 1932, mô tả một tương lai tương tự, trong đó chỉnh sửa gen tạo ra một lớp lãnh đạo ưu tú với những đặc điểm thể chất và trí tuệ được nâng cao.

Ý tưởng về kỹ thuật của con người đã chuyển từ lĩnh vực khoa học viễn tưởng sang lĩnh vực khoa học vào những năm 1960. Các nhà nghiên cứu bắt đầu bẻ khóa mã di truyền bằng cách tìm ra vai trò của một số trình tự DNA của chúng ta. Và việc phát hiện ra cách cắt và dán DNA từ các sinh vật khác nhau đã khởi động lĩnh vực kỹ thuật di truyền.

Phản ứng đầu tiên đối với những đột phá này, đặc biệt giữa các nhà khoa học, là sự lạc quan giáp với sự ngạo mạn. "Chúng ta đã trở thành Prometheus," nhà sinh vật học Robert Sinsheimer tuyên bố, không có dấu hiệu nào cho thấy ông hiểu thần thoại Hy Lạp. "Chẳng bao lâu nữa, chúng ta sẽ có sức mạnh một cách có ý thức để thay đổi tài sản thừa kế, bản chất của chúng ta." Ông đã loại bỏ những người nhận thấy triển vọng này gây phiền hà. Bởi vì các quyết định về tương lai di truyền của chúng ta sẽ được định hướng bởi sự lựa chọn của cá nhân, ông lập luận, thuyết ưu sinh mới sẽ khác về mặt đạo đức với thuyết ưu sinh không được

tin cậy của nửa đầu thế kỷ XX. Ông vui mừng: "Chúng ta có tiềm năng tạo ra những gen mới và những phẩm chất mới chưa từng có. Đây là một sự kiện vũ trụ."

Nhà di truyền học Bentley Glass, trong bài phát biểu khi trở thành chủ tịch của Hiệp hội vì sự tiến bộ của khoa học Hoa Kỳ vào năm 1970, đã lập luận vấn đề đạo đức không phải là mọi người sẽ đón nhận những công nghệ di truyền mới mà là họ có thể từ chối chúng. Ông nói: "Quyền tối quan trọng của mọi đứa trẻ là được sinh ra với thể chất và tinh thần lành mạnh. Không cha mẹ nào có quyền tạo gánh nặng cho xã hội với một đứa trẻ bị dị tật hoặc kém trí tuệ."

Joseph Fletcher, một giáo sư về đạo đức y tế tại Đại học Virginia, đã đồng ý kỹ thuật di truyền có thể được coi là một nhiệm vụ hơn là vấn đề đạo đức. Ông viết trong một cuốn sách năm 1974, Đạo đức của Kiểm soát Di truyền: "Sản xuất con cái của chúng ta bằng 'tình dục' mà không có sự kiểm soát trước khi thụ thai và tử cung, chỉ đơn giản là lấy may, là vô trách nhiệm, giờ đây chúng ta có thể được chọn lọc về mặt di truyền. Khi chúng ta học cách định hướng các đột biến về mặt y học, chúng ta nên làm như vậy. Không kiểm soát khi chúng ta có thể là trái đạo đức."

Phản đối chủ nghĩa không tưởng về công nghệ sinh học là một nhóm các nhà thần học, công nghệ học và các chất dẫn xuất sinh học, những người đã trở nên có ảnh hưởng trong những năm 1970. Giáo sư đạo đức học Cơ đốc tại Princeton Paul Ramsey, một nhà thần học Tin lành nổi tiếng, đã xuất bản "Người chế tạo: Đạo đức của sự kiểm soát di truyền". Đó là một cuốn sách lộn xộn với một câu sống động: "Đàn ông không nên đóng vai Chúa trước khi họ học trở thành đàn ông." Nhà lý thuyết xã hội Jeremy Rifkin, được Time America mệnh danh là 'đối thủ hàng đầu của kỹ thuật di truyền', đồng tác giả cuốn sách có tựa đề 'Ai nên chơi với thần?' Ông viết: "Một khi, tất cả những điều này có thể bị coi là khoa học viễn tưởng, những lời say mê điên cuồng của một Tiến sĩ Frankenstein. Không còn nữa. Chúng ta vẫn chưa ở Thế giới mới, nhưng chúng tôi đang ở trên chặng đường."

Mặc dù công nghệ chỉnh sửa gen người vẫn chưa được phát minh, các chiến tuyến đã được xác định. Nhiệm vụ của nhiều nhà khoa học là tìm ra điểm trung gian thay vì để vấn đề trở nên phân cực về mặt chính trị.

Vào mùa hè năm 1972, Paul Berg, người vừa xuất bản bài báo về cách tạo ra DNA tái tổ hợp, đã đến ngôi làng cổ trên đỉnh vách đá Erice tại bờ biển Sicily để dẫn dắt một cuộc hội thảo về công nghệ sinh học mới. Các sinh viên tốt nghiệp tham dự đã bị sốc bởi những gì ông mô tả, và họ đặt cho ông những câu hỏi về sự nguy hiểm đạo đức của kỹ thuật di truyền, đặc biệt là việc sửa đổi con người. Berg không tập trung vào những câu hỏi như vậy, và ông đồng ý tổ chức một cuộc thảo luận thân mật vào một buổi tối trên thành lũy của lâu đài cổ thời Norman nhìn ra eo biển Sicily. Dưới ánh trăng tròn, 80 sinh viên và nhà nghiên cứu đã uống bia và vật lộn với các vấn đề đạo đức. Những câu hỏi họ đặt ra rất cơ bản nhưng Berg khó trả lời: Điều gì sẽ xảy ra nếu chúng ta có thể thiết kế di truyền chiều cao hoặc màu mắt? Còn về trí thông minh? Chúng ta sẽ làm điều đó? Chúng ta có nên? Francis Crick, người đồng phát hiện ra cấu trúc chuỗi xoắn kép của DNA, đã ở đó, nhưng ông im lặng khi nhấp một ngụm bia.

Các cuộc thảo luận đã khiến Berg triệu tập một nhóm các nhà sinh vật học vào tháng 1 năm 1973 tại trung tâm hội nghị Asilomar trên bờ biển California gần Monterey. Được biết đến với cái tên 'Asilomar I' vì nó đã khởi động một quy trình sẽ đạt đến đỉnh điểm hai năm sau đó, tại cùng một địa điểm hội nghị, cuộc họp chủ yếu tập trung vào các vấn đề an toàn trong phòng thí nghiệm. Tiếp theo là vào tháng 4 bởi hội nghị do Viện Khoa học Quốc gia tại MIT tổ chức, hội nghị thảo luận về cách ngăn chặn việc tạo ra các sinh vật DNA tái tổ hợp có thể gây nguy hiểm. Những người tham gia càng thảo luận nhiều về nó, họ càng không chắc chắn bất kỳ phương pháp nào sẽ là hoàn hảo. Vì vậy, họ đã đưa ra một bức thư - được ký bởi Berg, James Watson, Herbert Boyer và những người khác - kêu gọi 'tạm hoãn' việc tạo ra DNA tái tổ hợp cho đến khi có thể xây dựng các hướng dẫn an toàn.

Paul Berg

Điều này dẫn đến một cuộc tụ họp đáng nhớ sẽ trở nên nổi tiếng trong biên niên sử của các nhà khoa học cố gắng điều chỉnh lĩnh vực của riêng họ: hội nghị Asilomar kéo dài bốn ngày vào tháng 2 năm 1975. Khi sự di cư của bướm vua làm rực rỡ bầu trời, 150 nhà sinh vật học, bác sĩ và luật sư từ khắp nơi thế giới, cộng với một số nhà báo đã đồng ý tắt máy ghi âm nếu cuộc thảo luận quá nóng, tụ tập để đi dạo trên các cồn cát, ngồi vào bàn hội nghị và tranh luận về những hạn chế nào nên được áp dụng đối với các công nghệ kỹ thuật gen mới.

Hội nghị Asilomar năm 1975

Một trong những người tổ chức chính là một giáo sư sinh học MIT nói năng nhẹ nhàng tên là David Baltimore, người năm đó sẽ giành giải Nobel cho công trình chứng minh virus có chứa RNA, chẳng hạn như coronavirus, có thể chèn vật liệu

di truyền của chúng vào DNA của tế bào chủ thông qua một quá trình được gọi là 'phiên mã ngược'. Nói cách khác, RNA có thể được phiên mã thành DNA, do đó sửa đổi giáo 'điều trung tâm' của sinh học, trong đó nói thông tin di truyền chỉ truyền theo một hướng, từ DNA đến RNA. Baltimore sẽ trở thành chủ tịch của Đại học Rockefeller và sau đó là Caltech, và sự nghiệp nửa thế kỷ của ông với tư cách là nhà lãnh đạo đáng kính của các hội đồng chính sách sẽ trở thành hình mẫu cho sự tham gia của chính Doudna.

David Baltimore

Sau khi Baltimore bắt đầu bằng cách giải thích lý do tại sao cuộc họp được triệu tập, Berg mô tả khoa học đang được đề cập: công nghệ DNA tái tổ hợp khiến việc kết hợp DNA từ các sinh vật khác nhau và tạo ra các gen mới trở nên 'đơn giản đến kỳ lạ'. Ngay sau khi ông công bố khám phá của mình, Berg nói với nhóm, ông bắt đầu nhận được cuộc gọi từ các nhà nghiên cứu yêu cầu gửi tài liệu cho họ để có thể tự làm thí nghiệm. Khi ông hỏi họ muốn làm gì, Berg nhớ lại, "chúng tôi sẽ nhận được một mô tả về một số loại thử nghiệm kinh dị." Ông bắt đầu lo sợ một nhà khoa học điên rồ nào đó sẽ tạo ra một vi khuẩn mới có thể đe dọa hành tinh, giống như những gì Michael Crichton đã mô tả trong bộ phim kinh dị sinh học năm 1969 của ông, The Andromeda Strain.

Trong các cuộc tranh luận về chính sách, Berg nhấn mạnh những rủi ro của việc sử dụng DNA tái tổ hợp để tạo ra các sinh vật mới là rất khó để tính toán đến mức các nghiên cứu như vậy nên bị cấm. Những người khác thấy vị trí đó vô lý. Và Baltimore, như thường làm trong suốt sự nghiệp của mình, đã cố gắng tìm kiếm một điểm trung gian. Ông lập luận việc hạn chế sử dụng DNA tái tổ hợp đối với các virus đã bị 'làm tê liệt' để chúng không thể lây lan.

James Watson, đúng với hình thức, đã đóng vai một kẻ ngang ngược cáu kỉnh. "Họ đã tự làm mình rơi vào một mức độ cuồng loạn," sau đó ông nói với tôi. "Tôi đã cho các nhà nghiên cứu làm bất cứ điều gì họ muốn." Tại một thời điểm, ông đã có một cuộc đụng độ khó chịu với Berg, người có thái độ kỷ luật hoàn toàn trái ngược với tính bốc đồng của Watson. Cuộc tranh cãi trở nên sôi nổi đến mức Berg dọa kiện Watson. "Bạn đã ký một lá thư nói có một rủi ro tiềm ẩn đối với công việc này," Berg nhắc nhở, đề cập đến bức thư của họ từ năm trước. "Bây giờ bạn nói không sẵn sàng tiến hành bất kỳ thủ tục nào để bảo vệ nhân viên của Cold Spring Harbour, nơi bạn là giám đốc, tôi có thể kiện bạn vì tội vô trách nhiệm, và tôi sẽ làm như vậy."

Khi cuộc cãi vã giữa những người lớn tuổi trở nên gay gắt hơn, một số người tham dự nhỏ tuổi đã lẻn ra bãi biển để hút thuốc. Đến tối trước khi hội nghị dự kiến kết thúc, vẫn chưa đạt được sự nhất trí nào. Nhưng một hội đồng luật sư đã giúp thúc đẩy các nhà khoa học bằng cách cảnh báo các tổ chức của họ có thể sẽ phải chịu trách nhiệm pháp lý nếu bất kỳ ai trong bất kỳ phòng thí nghiệm nào bị nhiễm DNA tái tổ hợp. Trường đại học chịu trách nhiệm sau đó có thể phải đóng cửa.

Cuối đêm đó, Berg và Baltimore thức cùng một vài đồng nghiệp ăn đồ Trung Quốc mang đi trong một căn lều bên bờ biển. Sử dụng một chiếc bảng đen, họ đã dành hàng giờ để viết một tuyên bố. Khoảng 5 giờ sáng, ngay trước khi mặt trời mọc, họ hoàn thành một bản nháp.

"Các kỹ thuật mới, cho phép kết hợp thông tin di truyền từ các sinh vật rất khác nhau, đặt chúng ta vào một lĩnh vực sinh học với nhiều ẩn số," họ viết. "Chính sự thiếu hiểu biết đã buộc chúng tôi kết luận sẽ là khôn ngoan nếu thực hiện nghiên cứu này một cách thận trọng." Sau đó, họ mô tả chi tiết loại biện pháp bảo vệ và hạn chế sẽ được áp dụng cho các thí nghiệm.

Baltimore đã sao chép tuyên bố tạm thời để kịp thời phân phát nó vào lúc 8:30 sáng, lúc đó Berg nhận nhiệm vụ hỗ trợ các nhà khoa học. Ai đó khẳng định họ bỏ phiếu cho từng đoạn. Berg biết đó sẽ là một thảm họa, và ông đã phủ quyết ý kiến đó. Nhưng ông đã nhượng bộ nhà sinh học phân tử nổi tiếng Sydney Brenner, người đã yêu cầu bỏ phiếu thuận hoặc giảm đối với khuyến nghị trung tâm đang được đề xuất: lệnh cấm nghiên cứu kỹ thuật di truyền được dỡ bỏ và nó phải được tiến hành với một số biện pháp bảo vệ nhất định. "Việc tạm dừng đã kết thúc," Brenner nói. Họ đã đồng ý. Vài giờ sau, ngay khi tiếng chuông báo cho bữa ăn trưa cuối cùng vang lên, Berg đã yêu cầu bỏ phiếu cho toàn bộ tài liệu, trong đó bao gồm các điều khoản chi tiết về an toàn mà các phòng thí nghiệm sẽ phải tuân theo. Hầu hết đều ủng hộ. Bỏ qua những người vẫn còn đang tranh luận, sau đó ông hỏi liệu có bất kỳ phản đối nào không. Chỉ có bốn hoặc năm cánh tay được giơ lên, bao gồm cả cánh tay của Watson, người cho tất cả các biện pháp bảo vệ đều ngớ ngẩn.

Hội nghị có hai mục tiêu: đề phòng những nguy cơ có thể đến từ việc tạo ra các dạng gen mới và đề phòng mối đe dọa các chính trị gia sẽ cấm hoàn toàn công nghệ gen. Trên cả hai mặt trận, hội nghị Asilomar đã thành công. Họ có thể lập biểu đồ "một con đường thận trọng về phía trước", một cách tiếp cận mà Baltimore và Doudna sau này sẽ lặp lại trong các cuộc tranh luận về chỉnh sửa gen CRISPR.

Các hạn chế được đồng ý tại Asilomar đã được chấp nhận bởi các trường đại học và các cơ quan tài trợ trên toàn thế giới. "Hội nghị độc đáo này đánh dấu sự khởi đầu của một kỷ nguyên đặc biệt cho khoa học và cho cuộc thảo luận công khai về chính sách khoa học," Berg viết sau đó ba mươi năm. "Chúng tôi đã nhận được sự

tin tưởng của công chúng, vì chính các nhà khoa học đã tham gia nhiều nhất vào công việc và có mọi động lực để được tự do theo đuổi ước mơ của họ, điều này kêu gọi sự chú ý đến những rủi ro vốn có trong các thí nghiệm mà họ đang làm."

Những người khác ít sẵn sàng tham gia vỗ lưng lẫn nhau. Erwin Chargaff, một nhà hóa sinh học xuất sắc, người đã có những khám phá quan trọng về cấu trúc của DNA, đã nhìn lại sự kiện như một trò chơi đố chữ. Ông nói: "Tại Hội đồng Asilomar đã tập hợp các giám mục phân tử và giáo chủ từ khắp nơi trên thế giới, để lên án những tà giáo mà chính họ là kẻ đầu tiên và thủ phạm chính. Đây có lẽ là lần đầu tiên trong lịch sử, các công ty con thành lập đội cứu hỏa của riêng họ."

Berg đã đúng khi cho rằng Asilomar đã thành công rực rỡ. Nó mở đường cho kỹ thuật di truyền trở thành một lĩnh vực phát triển vượt bậc. Nhưng đánh giá chế giễu của Chargaff chỉ ra một di sản lâu dài khác. Asilomar trở nên đáng chú ý vì những gì các nhà khoa học không thảo luận ở đó. Trọng tâm của họ là an toàn. Không ai trong số họ giải quyết câu hỏi lớn về đạo đức, câu hỏi Berg đã thức khuya thảo luận ở Sicily: Chúng ta nên đi bao xa nếu và khi các phương pháp kỹ thuật gen của chúng ta trở nên an toàn?

Splicing Life, 1982

Việc Asilomar thiếu tập trung vào các vấn đề đạo đức đã khiến nhiều nhà lãnh đạo tôn giáo bận tâm. Điều đó đã thúc đẩy một lá thư gửi Tổng thống Jimmy Carter được ký bởi những người đứng đầu ba tổ chức tôn giáo lớn: Hội đồng Nhà thờ Quốc gia, Hội đồng Giáo đường Hoa Kỳ và Hội nghị Công giáo Hoa Kỳ. Họ viết: "Chúng ta đang nhanh chóng chuyển sang một kỷ nguyên mới của mối nguy cơ cơ bản được kích hoạt bởi tốc độ phát triển nhanh chóng của kỹ thuật di truyền. Ai sẽ xác định cách tốt nhất của con người được phục vụ khi các dạng sống mới đang được tạo ra?"

Bộ ba lập luận không nên để những quyết định này cho các nhà khoa học. "Sẽ luôn có những người tin việc 'điều chỉnh' cấu trúc tinh thần và xã hội của chúng ta bằng các phương tiện di truyền là thích hợp. Điều này trở nên nguy hiểm hơn khi các công cụ cơ bản để làm như vậy cuối cùng cũng nằm trong tầm tay. Những ai đóng vai Chúa sẽ bị cám dỗ hơn bao giờ hết."

Carter đã trả lời bằng cách chỉ định một ủy ban tổng thống để nghiên cứu vấn đề. Nó quay trở lại vào cuối năm 1982 với một báo cáo dài 106 trang có tiêu đề 'Cuộc sống nối kết' mà kết thúc là sự hỗn độn không thể kết luận được. Nó chỉ đơn

thuần kêu gọi đối thoại hơn nữa để đạt được sự đồng thuận của xã hội. "Mục tiêu của Báo cáo là kích thích cuộc thảo luận dài hạn, chu đáo – không đưa ra kết luận sớm, nếu cần thiết, sẽ là quá sớm."

Báo cáo của ủy ban đã nêu lên hai mối quan tâm đã được dự đoán trước. Đầu tiên là nỗi lo sợ kỹ thuật di truyền đang dẫn đến sự gia tăng tham gia của công ty vào nghiên cứu của trường đại học. Trước đây, các trường đại học tập trung vào nghiên cứu cơ bản và trao đổi ý kiến cởi mở, và báo cáo cảnh báo, "Những mục tiêu này có thể ảnh hưởng đến các mục tiêu của ngành công nghiệp – phát triển các sản phẩm và kỹ thuật có thể bán trên thị trường thông qua nghiên cứu ứng dụng bằng cách duy trì tư thế cạnh tranh, bảo vệ bí mật thương mại và tìm kiếm sự bảo hộ bằng sáng chế."

Mối quan tâm thứ hai là kỹ thuật di truyền sẽ làm tăng bất bình đẳng. Các quy trình công nghệ sinh học mới sẽ rất tốn kém, vì vậy những người được sinh ra trong đặc quyền có thể sẽ nhận được nhiều lợi ích nhất. Điều đó có thể mở rộng và mã hóa về mặt di truyền, những bất bình đẳng hiện có. "Những khả năng được trình bày bởi liệu pháp gen và phẫu thuật gen trên thực tế có thể đặt ra câu hỏi về một yếu tố trung tâm của lý thuyết và thực hành chính trị dân chủ: cam kết bình đẳng về cơ hội."

Chẩn đoán di truyền tiền cấy ghép và Gattaca

Sau sự phát triển của DNA tái tổ hợp vào những năm 1970, bước tiến lớn tiếp theo trong công nghệ sinh học – và một loạt các vấn đề đạo đức – đến vào những năm 1990. Nó là kết quả của sự kết hợp của hai phát kiến: thụ tinh trong ống nghiệm (em bé trong ống nghiệm đầu tiên, Louise Brown, sinh năm 1978) kết hợp với công nghệ giải trình tự gen. Năm 1990, điều này đã dẫn đến việc sử dụng đầu tiên cái được gọi là chẩn đoán di truyền tiền cấy ghép.

Chẩn đoán tiền cấy ghép bao gồm việc thụ tinh trứng với tinh trùng trong đĩa Petri, thực hiện các xét nghiệm trên các phôi kết quả để xác định đặc điểm di truyền của chúng, sau đó cấy vào tử cung của phụ nữ, phôi có các đặc điểm mong muốn nhất. Nó cho phép cha mẹ lựa chọn giới tính của con và tránh để một đứa trẻ mang bệnh di truyền hoặc một số thuộc tính khác mà cha mẹ không mong muốn.

LOUISE BROWN

40 YEARS OF IVF

SPECIAL 40TH ANNIVERSARY EDITION OF

MY LIFE AS THE WORLD'S FIRST TEST-TUBE BABY

Louise Brown lúc mới sinh và hiện tại

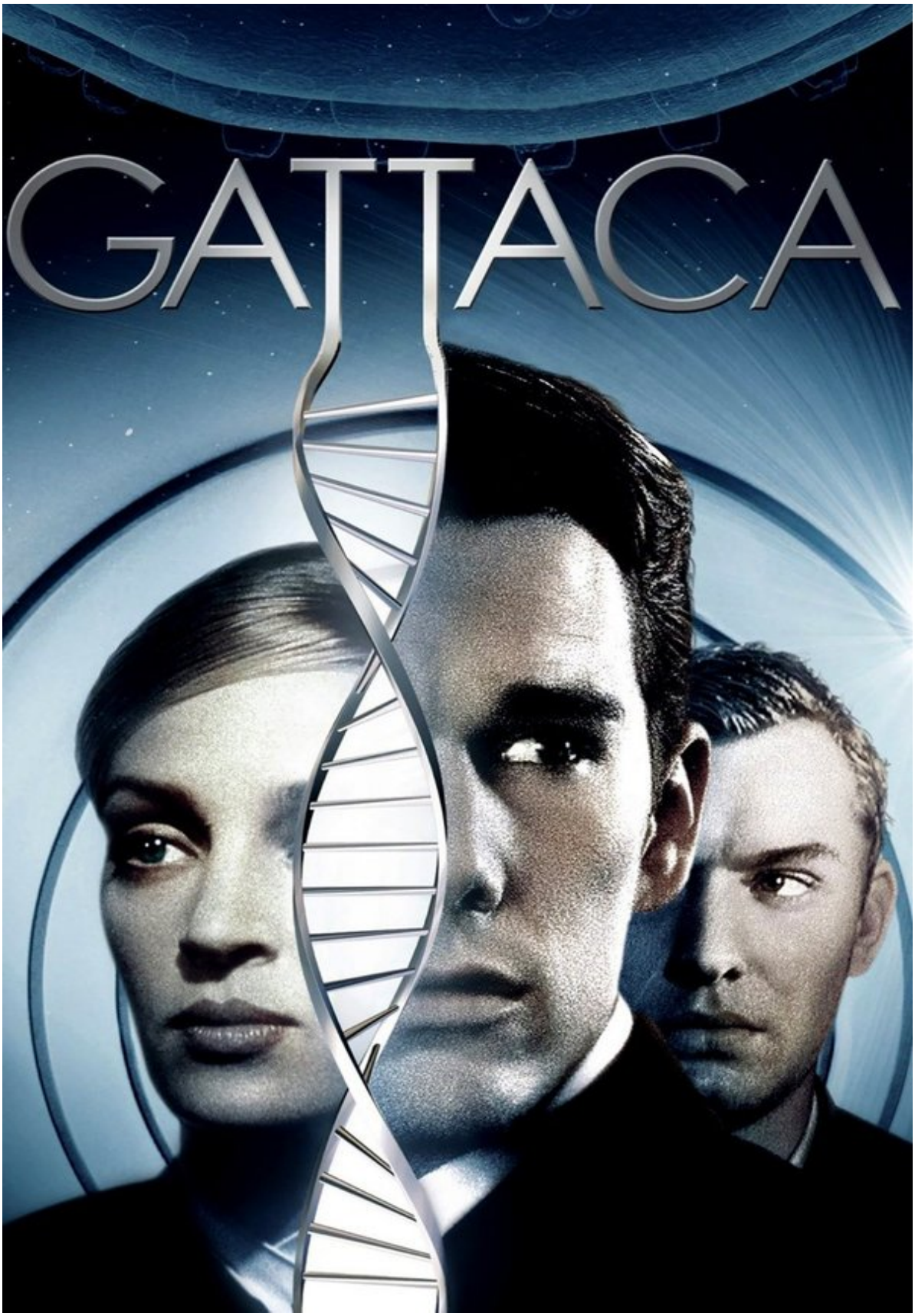
Tiềm năng của việc sàng lọc và chọn lọc gen đã đi vào trí tưởng tượng của nhiều người thông qua bộ phim Gattaca năm 1997 (tựa đề được tạo thành từ các chữ cái của bốn cơ sở DNA), với sự tham gia của Ethan Hawke và Uma Thurman. Nó kể về một tương lai trong đó chọn lọc di truyền thường xuyên được sử dụng để đảm bảo trẻ em được tăng cường các đặc điểm di truyền tốt nhất.

Để quảng cáo cho bộ phim, hãng phim đã đăng quảng cáo trên các tờ báo như thể chúng dành cho một phòng khám chỉnh sửa gen thực sự. Với tiêu đề 'Những đứa trẻ được tạo ra để đặt hàng', quảng cáo có nội dung "Tại Gattaca, giờ đây bạn có thể tạo ra những đứa con của mình. Dưới đây là danh sách kiểm tra để giúp bạn quyết định những đặc điểm nào sẽ truyền cho trẻ sơ sinh của bạn." Danh sách bao gồm giới tính, tầm vóc, màu mắt, màu da, cân nặng, khả năng gây nghiện, khuynh hướng hung hãn của tội phạm, khả năng âm nhạc, năng lực thể thao và trí tuệ. Lựa chọn cuối cùng là "Không có lựa chọn nào ở trên." Quảng cáo đưa ra lời khuyên về lựa chọn đó, "Vì lý do tôn giáo hoặc lý do khác, bạn có thể e ngại về kỹ thuật di truyền cho con mình. Xin trân trọng kính mời quý vị xem xét lại. Từ chỗ chúng ta ngồi, loài người có thể sử dụng để cải thiện một chút."

Ở cuối quảng cáo là một số điện thoại miễn phí, dẫn đến một bản ghi âm cung cấp cho người gọi ba lựa chọn: "Nhấn phìm một nếu bạn muốn thực hiện các bước để đảm bảo con cái của bạn không bị bệnh tật. Nhấn phìm hai nếu bạn muốn nâng cao các đặc điểm trí tuệ và thể chất. Nhấn phím ba nếu bạn không muốn làm xáo trộn cấu tạo gen của con mình." Trong vòng hai ngày, số điện thoại miễn phí đã nhận được 50 nghìn cuộc gọi, nhưng hãng phim, than ôi, không theo dõi được có bao nhiêu người đã chọn từng tùy chọn.

Anh hùng của bộ phim, do Hawke thủ vai, được hình thành mà không có lợi ích hay gánh nặng của kỹ thuật can thiệp trước, và anh ta phải đấu tranh với sự phân biệt gen để thực hiện ước mơ trở thành phi hành gia. Tất nhiên, anh ấy là người đắc thắng, vì đây là một bộ phim. Một cảnh đặc biệt thú vị xảy ra khi cha mẹ anh quyết định sử dụng phương pháp chỉnh sửa gen khi sinh đứa con thứ hai. Bác sĩ mô tả tất cả các đặc điểm và cải tiến mà anh ta có thể thiết kế: thị lực tốt hơn, màu mắt và da mong muốn, không có khuynh hướng nghiện rượu hoặc hói đầu... "Có tốt không nếu giữ lại một vài thứ?" các bậc cha mẹ hỏi. "Không," bác sĩ đảm bảo họ chỉ đang mang lại cho đứa con tương lai của mình "một khởi đầu tốt nhất có thể".

Điều đó đã khiến nhà phê bình phim Roger Ebert viết, "Khi cha mẹ có thể đặt hàng những đứa trẻ 'hoàn hảo', họ sẽ? Bạn có tận dụng cơ hội của mình để ném xúc xắc di truyền, hay đặt hàng các sản phẩm và mô hình bạn muốn? Có bao nhiêu người chuẩn bị mua một chiếc ô tô ngẫu nhiên từ vũ trụ của tất cả những chiếc ô tô hiện có? Đó là số lượng, tôi nghi ngờ, sẽ chọn sinh con đẻ cái." Nhưng rồi Ebert đã thể hiện một cách thông minh những lo lắng đang bắt đầu hình thành vào thời điểm đó: "Mọi người sẽ sống lâu hơn, đẹp hơn và khỏe mạnh hơn trong thế giới Gattaca. Sẽ có nhiều niềm vui? Liệu cha mẹ có ra lệnh cho những đứa trẻ nổi loạn, vô duyên, lập dị, sáng tạo hay thông minh hơn nhiều so với cha mẹ chúng không? Đôi khi bạn có cảm giác mình được sinh ra đúng lúc?"


GATTACA

Watson và những người khác tại UCLA, 1998

Một lần nữa, James Watson, nhà tiên phong về DNA già cỗi, khó chịu lại ngồi trên khán đài lớn tiếng lẩm bẩm những ý nghĩ khiêu khích mà ông dường như hân hoan không thể kìm nén được. Lần này là tại một hội nghị chỉnh sửa gen do giáo sư Gregory Stock của Đại học UCLA tổ chức vào năm 1998. Anderson - Người Pháp, một nhà lãnh đạo trong việc sử dụng công nghệ gen để tạo ra thuốc, đã đưa ra một bài thuyết giảng nhỏ về sự cần thiết phải phân biệt giữa việc điều trị bệnh, mà ông tuyên bố có đạo đức và cung cấp cho trẻ em những cải tiến về gen, điều ông nói là không. Watson bắt đầu khịt mũi và cựa quậy. "Không ai thực sự có gan để nói điều đó," ông ngắt lời, "nhưng nếu chúng ta có thể tạo ra những con người tốt hơn khi biết cách thêm gen, tại sao chúng ta không làm điều đó?"

Tiêu đề của cuộc họp là 'Kỹ thuật dòng dõi con người', và nó tập trung vào đạo đức của việc thực hiện các chỉnh sửa di truyền sẽ được kế thừa. Các chỉnh sửa 'dòng mầm' về cơ bản khác biệt về mặt y tế và đạo đức, so với các chỉnh sửa tế bào soma chỉ ảnh hưởng đến một số tế bào nhất định ở một bệnh nhân. Dòng mầm là một lằn ranh đỏ mà các nhà khoa học đã miễn cưỡng vượt qua. "Đây là cuộc tụ họp đầu tiên mà mọi người đã nói chuyện cởi mở về kỹ thuật," Watson tán thành. "Rõ ràng liệu pháp mầm sẽ thành công hơn nhiều so với chỉnh sửa tế bào soma. Nếu chúng ta chờ đợi sự thành công của liệu pháp soma, chúng ta sẽ đợi cho đến khi mặt trời tắt nắng."

Watson nói, thật vô lý khi coi dòng mầm là "một số Rubicon vĩ đại và việc vượt qua nó có liên quan đến việc đi ngược lại quy luật tự nhiên". Khi bị thách thức về sự cần thiết phải tôn trọng 'sự thánh thiện của nguồn gen con người', ông bùng nổ "Sự tiến hóa có thể thật tàn nhẫn và để nói chúng ta đã có một bộ gen hoàn hảo và có một số điều tôn nghiêm đối với nó là sự ngu ngốc hoàn toàn." Đứa con trai tâm thần phân liệt của ông, Rufus, là một lời nhắc nhở hàng ngày rằng xổ số di truyền, như ông nói, thật tàn nhẫn. "Vấn đề đạo đức lớn nhất mà chúng ta gặp phải là không sử dụng kiến thức của mình và không đủ can đảm để đi trước và cố gắng giúp đỡ ai đó," ông nhấn mạnh.

Phần lớn, Watson đang giảng cho dàn hợp xướng. Các ý kiến tại hội nghị UCLA dao động từ nhiệt tình đến nhiệt tình không giới hạn đối với việc chỉnh sửa gen. Khi ai đó gợi ý việc đi xuống con dốc đó có thể dẫn đến những hậu quả không lường trước, Watson đã không dao động. "Tôi nghĩ lập luận về độ dốc chỉ là tào

lao. Các xã hội phát triển mạnh khi họ lạc quan, không bi quan và lập luận dốc ngược nghe có vẻ giống như một lập luận từ một người mệt mỏi đang tức giận với chính mình."

Lee Silver, một nhà sinh vật học ở Princeton, vừa xuất bản 'Làm lại Vườn địa đàng', trở thành một tuyên ngôn cho hội nghị. Ông đã đặt ra từ 'tái di truyền' để mô tả việc sử dụng công nghệ xác định những gen nào mà một đứa trẻ sẽ thừa hưởng. Ông viết: "Trong một xã hội coi trọng tự do cá nhân trên hết, thật khó để tìm ra bất kỳ cơ sở hợp pháp nào để hạn chế việc sử dụng vật liệu tái sinh."

Công việc của Silver rất quan trọng vì nó đóng khung vấn đề là về quyền tự do cá nhân và sự tự do trong một xã hội tiêu dùng dựa trên thị trường. "Nếu các xã hội dân chủ cho phép cha mẹ mua những lợi thế về môi trường cho con cái của họ, thì làm sao họ có thể cấm họ mua những lợi thế về di truyền?" ông thúc giục. "Người Mỹ sẽ đáp lại bất kỳ nỗ lực nào đối với lệnh cấm với câu hỏi, "Tại sao tôi không thể cung cấp cho con tôi những gen có lợi mà những đứa trẻ khác có được một cách tự nhiên?"

Sự nhiệt tình về công nghệ của Silver đã tạo nên giai điệu cho những gì người tham gia xem như một khoảnh khắc lịch sử. Silver nói với nhóm: "Lần đầu tiên chúng ta là một loài có khả năng tự tiến hóa. Ý tôi là, đây là một khái niệm đáng kinh ngạc." Ý của ông ấy là từ 'đáng kinh ngạc' là một lời khen ngợi.

Cũng như hội nghị Asilomar, một trong những mục tiêu của hội nghị UCLA là chống lại các quy định của chính phủ. Watson lập luận: "Thông điệp chính mà chúng ta cần rút ra là giữ cho trạng thái không nằm ngoài bất kỳ hình thức quyết định di truyền nào." Những người tham dự đã chấp nhận quan điểm đó. Nhà tổ chức Gregory Stock đã viết trong phần tổng kết của mình: "Không có luật nào của tiểu bang hoặc liên bang để điều chỉnh liệu pháp gien dòng mầm nên được thông qua vào thời điểm này."

Stock tiếp tục viết một tuyên ngôn ủng hộ việc biên tập, thiết kế lại loài người: Tương lai di truyền bất khả xâm phạm của chúng ta. Ông lập luận: "Một khía cạnh quan trọng của bản chất con người là khả năng thao túng thế giới. Từ chối việc lựa chọn và sửa đổi dòng mầm mà không khám phá chúng sẽ là từ chối bản chất thiết yếu và có lẽ là số phận của chúng ta." Ông nhấn mạnh các chính trị gia không nên cố gắng can thiệp. Ông viết: "Các nhà hoạch định chính sách đôi khi nhầm tưởng họ có tiếng nói về việc liệu các công nghệ mầm sẽ ra đời. Họ không."

Sự nhiệt tình của người Mỹ đối với công nghệ gen trái ngược hẳn với thái độ ở châu Âu, nơi các nhà hoạch định chính sách và các ủy ban khác nhau ngày càng chống lại nó, cả trong nông nghiệp và con người. Biểu hiện đáng chú ý nhất đến từ một cuộc họp do Hội đồng Châu Âu triệu tập tại Oviedo, Tây Ban Nha, vào năm 1997. Kết quả là Công ước Oviedo được thiết kế để trở thành một hiệp ước ràng buộc pháp lý được thiết kế để cấm sử dụng các tiến bộ sinh học theo những cách đe dọa nhân phẩm. Nó cấm kỹ thuật di truyền ở người ngoại trừ "vì lý do phòng ngừa, chẩn đoán hoặc điều trị và chỉ khi nó không nhằm mục đích thay đổi cấu tạo gen của con cháu của một người." Nói cách khác, không có chỉnh sửa dòng mầm. 29 quốc gia châu Âu đã đưa Công ước Oviedo vào luật của họ, trong đó Anh và Đức là những quốc gia đáng chú ý. Ngay cả khi nó không được phê chuẩn, nó đã giúp định hình những gì vẫn còn là sự đồng thuận chung ở châu Âu chống lại kỹ thuật di truyền.

Jesse Gelsinger

Sự lạc quan của các nhà nghiên cứu Mỹ về công nghệ gen đã bị giảm sút vào tháng 9 năm 1999 bởi một bi kịch xảy ra ở Philadelphia với một học sinh trung học mười tám tuổi ngọt ngào, đẹp trai và hơi nổi loạn. Jesse Gelsinger bị một dạng bệnh gan nhẹ do đột biến gen đơn giản. Nó khiến gan của cậu gặp vấn đề trong việc thải amoniac ra khỏi cơ thể, một sản phẩm phụ của quá trình phân hủy protein. Nó thường giết nạn nhân khi còn là trẻ sơ sinh, nhưng Gelsinger ở dạng nhẹ hơn nên cậu có thể sống sót bằng cách ăn một chế độ rất ít protein và uống ba mươi hai viên thuốc mỗi ngày.

Jesse Gelsinger

Một nhóm nghiên cứu tại Đại học Pennsylvania đang thử nghiệm một liệu pháp di truyền cho căn bệnh này. Các liệu pháp như vậy không thực sự liên quan đến việc chỉnh sửa DNA của các tế bào bên trong cơ thể. Thay vào đó, các gen không có đột biến được tạo ra trong phòng thí nghiệm, và sau đó các bác sĩ đưa những gen tốt này vào một loại virus đóng vai trò như một cơ chế phân phối. Trong trường hợp của Gelsinger, các virus có gen tốt đã được tiêm vào động mạch dẫn đến gan.

Không chắc liệu pháp sẽ giúp ích cho Gelsinger ngay lập tức, bởi vì đây là một thử nghiệm được thiết kế để xem cách liệu pháp có thể được sử dụng để cứu trẻ sơ sinh. Nhưng nó cho cậu hy vọng một ngày nào đó cậu sẽ có thể ăn xúc xích, và trong thời gian chờ đợi, một số em bé sẽ được cứu sống. "Điều tồi tệ nhất có thể xảy ra với tôi là gì?" cậu nói với một người bạn khi đang đi đến bệnh viện Philadelphia. "Tôi chết, và đó là cho những đứa trẻ."

Không giống như mười bảy người khác trong cuộc thử nghiệm, Gelsinger có phản ứng miễn dịch lớn với virus vận chuyển gen điều trị gây ra, dẫn đến sốt cao, sau đó là thận, phổi và các cơ quan khác bị phá hủy. Trong bốn ngày, cậu đã chết. Làm việc trên nền tảng liệu pháp gen bị dừng lại. "Tất cả chúng tôi đều biết rất nhiều về những gì đã xảy ra," Doudna nhớ lại. "Điều đó đã làm cho toàn bộ lĩnh vực liệu pháp gen biến mất, hầu hết, trong ít nhất một thập kỷ. Ngay cả thuật ngữ liệu pháp gen cũng trở thành một loại nhãn đen. Bạn không muốn điều đó trong các khoản trợ cấp của mình. Bạn không muốn nói, "Tôi đang nghiên cứu liệu pháp gen." Điều đó nghe có vẻ khủng khiếp.

Ủy ban Kass, 2003

Cuộc tranh luận về kỹ thuật di truyền vào thời điểm chuyển giao thế kỷ - sau khi hoàn thành Dự án bộ gen người và nhân bản cừu Dolly - đã dẫn đến một ủy ban tổng thống khác của Hoa Kỳ, ủy ban do Tổng thống George W. Bush tạo ra vào năm 2003. Nó được chủ trì bởi Leon Kass, một nhà sinh học và triết học xã hội, người đã lần đầu tiên bày tỏ sự cảnh giác về công nghệ sinh học ba mươi năm trước đó.

Kass là người có ảnh hưởng nhất trong các chất dẫn xuất sinh học của đất nước, những người theo chủ nghĩa truyền thống đạo đức với kiến thức về sinh học, những người khuyến khích sự kiềm chế khi tiếp xúc với các công nghệ di truyền mới. Là con trai của những người nhập cư Do Thái thế tục, ông lấy bằng sinh học

tại Đại học Chicago, nơi bị ảnh hưởng sâu sắc bởi chương trình giảng dạy cốt lõi 'những cuốn sách tuyệt vời' của nó. Ông có bằng y khoa tại Chicago và bằng tiến sĩ hóa sinh tại Harvard. Cùng với vợ, Amy, ông đến Mississippi vào năm 1965 với tư cách là thành viên dân quyền đăng ký cho người Da đen đi bầu cử, một trải nghiệm củng cố niềm tin của ông vào các giá trị truyền thống. Ông nhớ lại: "Ở Mississippi, tôi thấy những người sống trong hoàn cảnh khốn khó và nghèo nàn, nhiều người mù chữ, nhưng được duy trì bởi tôn giáo, gia đình và cộng đồng gắn bó."

Khi trở lại Đại học Chicago với tư cách là một giáo sư, các bài viết của ông trải dài từ các bài báo khoa học về sinh học phân tử (Hoạt động kháng khuẩn của 3-Decynoyl-N-Acetylcysteamine) đến một cuốn sách về Kinh thánh tiếng Do Thái. Sau khi đọc Brave New World của Huxley, ông trở nên quan tâm hơn đến "cách mà dự án khoa học làm chủ thiên nhiên có thể, nếu chúng ta không cẩn thận, dẫn đến việc chúng ta bị mất nhân tính." Kết hợp sự đánh giá cao của mình đối với cả khoa học và nhân văn, ông bắt đầu giải quyết các vấn đề đặt ra bởi công nghệ sinh sản như nhân bản và thụ tinh trong ống nghiệm. "Tôi sớm chuyển sự nghiệp của mình từ làm khoa học sang suy nghĩ về ý nghĩa nhân văn của nó, lo lắng về việc duy trì nhân loại của chúng ta chống lại sự suy thoái công nghệ có thể xảy ra."

Leon Kass

Lời cảnh báo đầu tiên được công bố của ông về kỹ thuật sinh học là một lá thư trên tạp chí Science vào năm 1971 chỉ trích ý kiến của Bentley Glass "mọi trẻ em đều có quyền bất khả xâm phạm đối với di sản từ cha mẹ". Kass tuyên bố, "Để thực hiện tốt 'quyền bất khả xâm phạm' như vậy có nghĩa là chuyển đổi quá trình tái tạo của con người thành sản xuất." Năm sau, ông đã viết một bài luận giải thích sự cảnh giác của mình đối với các công nghệ kỹ thuật di truyền. Ông viết: "Con đường đến Brave New World được mở bằng tình cảm — vâng, ngay cả với tình yêu và lòng bác ái. Chúng ta có đủ ý thức để quay lại không?"

Năm 2001, Ủy ban Kass bao gồm nhiều nhà tư tưởng bảo thủ hoặc tân bảo thủ nổi bật, bao gồm Robert George, Mary Ann Glendon, Charles Krauthammer và James Q. Wilson. Hai triết gia lỗi lạc đã tỏ ra là những thành viên có ảnh hưởng đặc biệt. Người đầu tiên là Michael Sandel, một giáo sư Harvard, người kế vị đương thời của John Rawls trong việc xác định khái niệm công lý. Vào thời điểm đó, ông đang viết một bài tiểu luận có tựa đề "Trường hợp chống lại sự hoàn hảo: Điều gì sai với trẻ em được thiết kế, vận động viên sinh học và kỹ thuật di truyền", ông đã xuất bản trên The Atlantic vào năm 2004. Nhà tư tưởng chính khác là Francis Fukuyama, người đã xuất bản năm 2000: "Tương lai con người của chúng ta: Hậu quả của cuộc Cách mạng Công nghệ Sinh học", đó là lời kêu gọi mạnh mẽ đối với các chính phủ để điều chỉnh công nghệ sinh học.

Không có gì đáng ngạc nhiên khi báo cáo cuối cùng dài 310 trang của họ, Beyond Therapy, được viết chu đáo, sôi nổi và chứa đầy những lo lắng về kỹ thuật di truyền. Nó cảnh báo về sự nguy hiểm của việc sử dụng công nghệ không chỉ đơn thuần là điều trị bệnh mà còn sử dụng nó để nâng cao năng lực của con người. Báo cáo tuyên bố: "Có nhiều lý do để tự hỏi liệu cuộc sống sẽ thực sự tốt hơn nếu chúng ta chuyển sang công nghệ sinh học để đáp ứng những mong muốn sâu sắc nhất của con người."

Tập trung chủ yếu vào các mối quan tâm triết học thay vì an toàn, các tác giả đã thảo luận về ý nghĩa của việc trở thành con người, theo đuổi hạnh phúc, tôn trọng những món quà của thiên nhiên và chấp nhận những gì được ban tặng. Nó lập luận về trường hợp, hay chính xác hơn là nó đã thuyết giảng, việc đi quá xa để thay đổi những gì là 'tự nhiên' là sự ngạo mạn và gây nguy hiểm cho bản chất cá nhân của chúng ta. "Chúng tôi muốn những đứa trẻ tốt hơn — nhưng không phải bằng cách biến quá trình sinh sản thành sản xuất hoặc bằng cách thay đổi

bộ não để giúp chúng có lợi thế hơn so với các bạn cùng lứa tuổi," họ viết. "Chúng tôi muốn thực hiện tốt hơn các hoạt động của cuộc sống - nhưng không phải bằng cách trở thành những sinh vật đơn thuần của các nhà hóa học hoặc bằng cách biến bản thân thành công cụ được thiết kế để giành chiến thắng hoặc đạt được theo những cách vô nhân đạo." Người ta gần như có thể cảm nhận được nhựng cái gật đầu 'A-men' trong khi một vài người ở phía sau lẩm bẩm, 'Hãy tự nói đi'.

Tôi sử dụng từ 'phôi thai' theo nghĩa rộng. Sinh vật đơn bào tạo ra từ trứng được thụ tinh là hợp tử. Khi hợp tử phân chia để trở thành một tập hợp các tế bào có thể cấy vào thành tử cung, nó được gọi là phôi nang. Khoảng bốn tuần, sau khi túi ối phát triển, nó sẽ trở thành một phôi thai. Sau mười một tuần, nó thường được gọi là thai nhi.

CHƯƠNG 36

Bên trong Doudna

Cơn ác mộng của Hitler

Vào mùa xuân năm 2014, khi cuộc chiến giành bằng sáng chế CRISPR và thành lập các công ty chỉnh sửa gen đang nóng lên, Doudna đã có một giấc mơ. Chính xác hơn, cô đã gặp một cơn ác mộng. Trong đó, một nhà nghiên cứu nổi tiếng đã yêu cầu cô gặp một người muốn tìm hiểu về chỉnh sửa gen. Khi cô đi vào phòng, cô giật mình. Ngồi trước mặt cô, với giấy bút sẵn sàng để ghi chép, là Adolf Hitler với khuôn mặt của một con lợn. "Tôi muốn hiểu công dụng và ý nghĩa của công nghệ tuyệt vời mà bạn đã phát triển," anh ta nói. Doudna giật mình tỉnh giấc sau cơn ác mộng, cô nhớ lại. "Khi tôi nằm trong bóng tối, tim tôi đập loạn xạ, tôi không thể thoát khỏi điềm báo khủng khiếp từ giấc mơ." Cô bắt đầu khó ngủ vào ban đêm.

Công nghệ chỉnh sửa gen có sức mạnh to lớn để làm điều tốt, nhưng ý nghĩ sử dụng nó để thực hiện những thay đổi ở con người sẽ được thừa hưởng bởi tất cả các thế hệ tương lai là điều đáng kinh ngạc. "Chúng tôi đã tạo một hộp công cụ cho Frankensteins trong tương lai chưa?" cô tự hỏi mình. Hoặc có lẽ thậm chí tệ hơn, nó sẽ là một công cụ cho các Hitler trong tương lai? "Emmanuelle và tôi, cùng những người cộng tác của chúng tôi, đã tưởng tượng công nghệ CRISPR có thể cứu sống bằng cách giúp chữa khỏi bệnh di truyền," sau đó cô viết. "Tuy

nhiên, khi tôi nghĩ về nó bây giờ, tôi hầu như không thể bắt đầu hình dung ra tất cả những cách mà công việc khó khăn của chúng tôi có thể bị biến dạng."

Frankenstein hay còn gọi là Prometheus hiện đại, nói chung được biết đến với cái tên Frankenstein, là tiểu thuyết giả tưởng viết bởi Mary Shelley.

Tựa đề của cuốn truyện liên quan tới một nhà khoa học là Victor Frankenstein, là người đang học để cố gắng tìm cách tạo ra sự sống giống con người từ vật chất, nhưng to lớn và khoẻ mạnh hơn người bình thường. Trong văn hoá đại chúng, một số người thường nhầm lẫn tên quái vật là 'Frankenstein'. Frankenstein là sự tổng hợp của tính chất tiểu thuyết Gothic và lãng mạn. Nó cũng là cảnh báo chống lại sự phát triển công nghiệp của con người hiện đại, ám chỉ trong tiểu đề của tiểu thuyết, Prometheus hiện đại. Câu truyện có tác động lớn về văn học và văn hoá đại chúng, kết nối tới thể loại truyện hay phim kinh dị. Nó được coi là câu truyện đầu tiên về tiểu thuyết khoa học giả tưởng, tập trung về vấn đề như Chúa Jesus có thể tạo sự sống từ vật chất.

MATT
JAMES
'18

Frankenstein

Chúc bé khỏe mạnh

Vào khoảng thời gian đó, Doudna đã phải đối mặt với một ví dụ về cách những người có ý định tốt có thể mở đường cho việc chỉnh sửa gen. Sam Sternberg, một trong những nhà nghiên cứu trong nhóm CRISPR thân thiết của cô, đã nhận được email vào tháng 3 năm 2014 từ một doanh nhân trẻ đầy tham vọng ở San Francisco tên là Lauren Buchman, người đã biết Sternberg từ một người bạn. "Xin chào, Sam," cô ấy viết. "Rất vui được gặp bạn qua email. Tôi thấy bạn đang ở ngay bên kia Cầu [cầu Vàng]. Có cơ hội nào tôi có thể mua cho bạn một ly cà phê và trò chuyện một chút về những gì bạn đang làm không?"

"Tôi rất vui được gặp dù lịch trình của tôi bận rộn," Sternberg trả lời. "Có thể trong thời gian chờ đợi, bạn có thể cho tôi biết một chút về những gì công ty bạn đang làm."

"Tôi đã thành lập một công ty có tên Happy Healthy Baby", cô ấy giải thích trong email tiếp theo. "Chúng tôi đã nhận thấy tiềm năng của Cas9 trong việc hỗ trợ ngăn ngừa các bệnh di truyền ở trẻ em được thụ thai thông qua thụ tinh ống nghiệm trong tương lai. Việc đảm bảo điều này được thực hiện với các tiêu chuẩn khoa học và đạo đức ở mức độ cao nhất là điều đầu tiên và quan trọng nhất đối với chúng tôi."

Sternberg ngạc nhiên nhưng không hoàn toàn bị sốc. Vào thời điểm đó, CRISPR-Cas9 đã được sử dụng để chỉnh sửa phôi được cấy vào khỉ. Anh muốn tìm hiểu sâu hơn một chút về động cơ của Buchman và cách cô ấy nghĩ về việc phát triển khái niệm này, vì vậy anh đồng ý gặp cô tại một nhà hàng Mexico ở Berkeley. Ở đó, Buchman đã thuyết phục anh về ý tưởng cung cấp cho mọi người cơ hội sử dụng CRISPR để chỉnh sửa những đứa trẻ trong tương lai.

Cô đã đăng ký tên miền HealthyBabies.com. Có thể anh ấy muốn trở thành một nhà đồng sáng lập? Điều này khiến Sternberg ngạc nhiên, và không chỉ đơn giản vì anh chia sẻ với người bạn cùng phòng thí nghiệm Blake Wiedenheft của mình một sự khiêm tốn lớn. Anh không có kinh nghiệm chỉnh sửa tế bào người, càng không biết về cách cấy phôi.

Khi tôi lần đầu tiên nghe về khái niệm của Buchman, tôi thấy nó rất bối rối. Nhưng khi tôi lần theo dấu vết của cô ấy, tôi đã rất ngạc nhiên khi thấy cô ấy

thực sự suy nghĩ về các vấn đề đạo đức. Em gái của cô là một người sống sót sau bệnh bạch cầu và do kết quả của việc điều trị, cô ấy không thể có con. Bản thân Buchman cũng đang cố gắng khởi động sự nghiệp và lo lắng về việc đồng hồ sinh học của mình đang giảm dần. "Tôi là một phụ nữ ở độ tuổi ba mươi," cô nhớ lại. "Và tất cả chúng ta đang phải đối mặt với cùng một vấn đề. Chúng ta muốn có một sự nghiệp và không bị mẹ theo dõi, và chúng ta đang bắt đầu đối phó với các phòng khám sinh sản."

Cô biết các phòng khám sinh sản trong ống nghiệm có thể sàng lọc các gen có hại trước khi chọn phôi để cấy ghép, nhưng là một phụ nữ 30 tuổi, cô cũng biết việc tạo ra một loạt phôi thụ tinh nói thì dễ hơn làm. "Bạn có thể chỉ tạo ra một hoặc hai phôi, vì vậy việc sàng lọc gen trước khi cấy ghép không phải lúc nào cũng dễ dàng."

Đó là khi cô nghe về CRISPR và rất phấn khích. "Ý tưởng chúng ta có thể điều trị một thứ gì đó trong tế bào có vẻ rất hứa hẹn và tuyệt vời."

Cô nhạy cảm với các vấn đề xã hội. Cô nói: "Tất cả công nghệ đều có thể được sử dụng cho mục đích tốt hoặc xấu, nhưng những người đi đầu trong công nghệ mới có cơ hội để thúc đẩy việc sử dụng tích cực và có đạo đức. Tôi muốn thực hiện quyền chỉnh sửa gen và thực hiện nó một cách công khai, vì vậy sẽ có một khuôn mẫu thiết lập cho các quy trình đạo đức cho những bệnh nhân muốn sử dụng nó."

Một số nhà đầu tư mạo hiểm và doanh nhân công nghệ sinh học mà cô tham vấn cuối cùng đã thuyết phục cô về những ý tưởng kỳ quặc khiến cô hoang mang, chẳng hạn như tranh thủ các thử nghiệm sinh học để thu thập nguồn lực chỉnh sửa gen của bệnh nhân. "Tôi càng nghe nhiều, tôi càng nghĩ mình phải làm điều này, bởi vì nếu tôi không làm vậy, những người không quan tâm đến tác động hoặc đạo đức sẽ tiếp quản lĩnh vực này."

Sternberg rời bữa tối tại nhà hàng Mexico trước khi tráng miệng. Anh ấy không quan tâm đến việc trở thành người đồng sáng lập, nhưng anh đồng ý đến thăm không gian làm việc của công ty. "Không bao giờ có cơ hội với một triệu USD nếu tôi tham gia, nhưng tôi rất tò mò." Anh biết Doudna đang bắt đầu lo lắng về những thứ này, vì vậy anh quyết định đến thăm phòng thí nghiệm để có thể nói chuyện với một người muốn ngồi trên ghế tài xế về loại ứng dụng CRISPR sẽ gây tranh cãi.

Trong chuyến thăm của mình, Sternberg đã xem một video quảng cáo cho Happy Healthy Baby, chứa đầy hình ảnh động và cảnh quay của các thí nghiệm, trong đó Buchman, đang ngồi trong một căn phòng đầy nắng với cửa sổ kính lớn, giải thích về ý tưởng chỉnh sửa gen của trẻ sơ sinh. Anh nói với cô, không thấy bất kỳ cơ hội nào để CRISPR được chấp thuận sử dụng cho trẻ sơ sinh ở Hoa Kỳ trong ít nhất mười năm. Cô trả lời các phòng khám không nhất thiết phải ở Hoa Kỳ. Có khả năng sẽ có các quốc gia khác cho phép thủ thuật và những người có đủ khả năng mua những đứa trẻ được chỉnh sửa gen sẽ sẵn sàng đi du lịch.

Sternberg quyết định không tham gia, nhưng được một thời gian thì George Church đồng ý làm cố vấn khoa học không lương. "George gợi ý tôi nên làm việc với các tế bào tinh trùng hơn là phôi," Buchman kể lại. "Anh ấy nói nó có thể ít gây tranh cãi hoặc rắc rối hơn."

Buchman cuối cùng đã từ bỏ liên doanh. "Tôi đã tìm hiểu kỹ về các trường hợp sử dụng, quy định thị trường và đạo đức, và rõ ràng là còn quá sớm để làm việc này," cô nói. "Khoa học chưa sẵn sàng và xã hội chưa sẵn sàng."

Khi Sternberg mô tả các cuộc gặp của mình với Doudna, anh nói với cô, Buchman có "ánh mắt của Promethean [nổi loạn]". Sau đó, anh sử dụng cụm từ đó trong một cuốn sách viết cùng Doudna, khiến Buchman tức giận. Doudna và Sternberg viết, nếu quảng cáo chào hàng Happy Healthy Baby diễn ra vài năm trước, họ sẽ bác bỏ ý kiến 'chỉ là tưởng tượng thuần túy' bởi vì "có rất ít cơ hội để bất kỳ ai theo đuổi những kế hoạch Frankenstein như vậy". Nhưng việc phát minh ra công nghệ CRISPR-Cas9 đã thay đổi điều đó. "Bây giờ, chúng tôi không còn có thể cười nhạo những suy đoán kiểu này nữa. Rốt cuộc, việc làm khiến bộ gen của con người có thể thao tác dễ dàng như của vi khuẩn, chính xác là những gì CRISPR đã đạt được."

Napa, tháng 1 năm 2015

Là kết quả của giấc mơ Hitler và câu chuyện Happy Healthy Baby của Sternberg, vào mùa xuân năm 2014, Doudna đã quyết định tham gia nhiều hơn vào các cuộc thảo luận chính sách về cách sử dụng các công cụ chỉnh sửa gen CRISPR. Lúc đầu, cô cân nhắc việc viết cho một tờ báo, nhưng điều đó dường như không phù hợp với thử thách. Vì vậy, cô đã quay trở lại bốn mươi năm trước đó về quy trình dẫn đến hội nghị Asilomar tháng 2 năm 1975, hội nghị đã đưa ra hướng dẫn 'con đường thận trọng về phía trước' cho công việc về DNA tái tổ hợp. Cô quyết định

việc phát minh ra công cụ chỉnh sửa gen CRISPR đảm bảo triệu tập một nhóm tương tự.

Bước đầu tiên là tranh thủ sự tham gia của hai trong số những nhà tổ chức chính của hội nghị Asilomar năm 1975: Paul Berg, người đã phát minh ra DNA tái tổ hợp, và David Baltimore, người đã tham gia hầu hết các cuộc họp chính sách lớn, bắt đầu với Asilomar. "Tôi cảm thấy nếu chúng tôi có thể có được cả hai, chúng tôi sẽ có một liên kết trực tiếp đến Asilomar và một dấu ấn đáng tin cậy," cô nhớ lại.

Cả hai đều đồng ý tham gia và cuộc họp được ấn định vào tháng 1 năm 2015 tại một khu nghỉ mát ở Thung lũng Napa cách San Francisco khoảng một giờ về phía bắc. Mười tám nhà nghiên cứu hàng đầu khác đã được mời, bao gồm Martin Jinek và Sam Sternberg từ phòng thí nghiệm của Doudna. Trọng tâm sẽ là đạo đức của việc thực hiện các chỉnh sửa di truyền.

Tại Asilomar, các cuộc thảo luận chủ yếu là về vấn đề an toàn, nhưng Doudna đảm bảo hội nghị Napa đã giải quyết các câu hỏi đạo đức: Liệu mức phí bảo hiểm mà Mỹ đặt ra đối với quyền tự do cá nhân có yêu cầu các quyết định về chỉnh sửa gen của trẻ sơ sinh chủ yếu để cho cha mẹ không? Ở mức độ nào việc tạo ra những đứa trẻ được chỉnh sửa gen — và từ bỏ ý tưởng thiên phú di truyền của chúng ta đến từ một cuộc xổ số tự nhiên ngẫu nhiên — sẽ làm suy yếu ý thức về sự đồng cảm đạo đức của chúng ta? Có nguy cơ làm giảm sự đa dạng của loài người không? Hoặc, để đóng khung câu hỏi từ góc độ tự do sinh học hơn: Nếu công nghệ có sẵn để tạo ra những đứa trẻ khỏe mạnh và tốt hơn, thì việc không sử dụng nó có sai về mặt đạo đức không?

Một sự đồng thuận nhanh chóng phát triển, sẽ rất tệ nếu cấm hoàn toàn việc chỉnh sửa gen mầm. Những người tham gia muốn để cửa mở. Mục tiêu của họ trở nên tương tự như mục tiêu của Asilomar: tìm kiếm một con đường phía trước thay vì phanh gấp. Điều đó sẽ trở thành chủ đề của hầu hết các hội nghị tiếp theo, do các nhà khoa học tổ chức: còn quá sớm để thực hiện chỉnh sửa dòng mầm một cách an toàn, nhưng một ngày nào đó điều đó sẽ xảy ra, và mục tiêu phải là cung cấp các hướng dẫn thận trọng.

David Baltimore đã cảnh báo về một sự phát triển, khiến cuộc gặp gỡ Napa khác với Asilomar bốn mươi năm trước đó. Ông nói với nhóm: "Sự khác biệt lớn ngày nay là sự ra đời của ngành công nghệ sinh học. Năm 1975, không có các công ty công nghệ sinh học lớn. Ngày nay, công chúng quan tâm đến sự phát triển thương mại, bởi vì có ít sự giám sát hơn." Ông nói, nếu những người tham gia

muốn ngăn chặn phản ứng dữ dội phổ biến đối với việc chỉnh sửa gen, họ sẽ phải thuyết phục mọi người tin tưởng không chỉ các nhà khoa học da trắng mà cả các tập đoàn hoạt động vì mục tiêu thương mại. Đó có thể là một cuộc mua bán khó khăn. Alta Charo, một nhà đạo đức sinh học tại Trường Luật Đại học Wisconsin, chỉ ra mối quan hệ chặt chẽ giữa các nhà nghiên cứu hàn lâm và các công ty thương mại có thể làm giảm uy tín của giới học thuật. Bà nói: "Lợi ích tài chính làm suy yếu hình ảnh 'áo blue trắng' của các nhà khoa học."

Một trong những người tham gia đã đưa ra lập luận về công bằng xã hội. Chỉnh sửa gen sẽ rất tốn kém. Liệu chỉ những người giàu có mới có quyền truy cập? Baltimore đồng ý đó là một vấn đề, nhưng ông cho rằng đó không phải là lý do để cấm công nghệ này. "Lập luận đó không sâu sắc lắm," ông nói. "Mọi thứ là như vậy đó. Nhìn vào máy tính. Mọi thứ trở nên rẻ hơn khi nó được thương mại hóa. Đó không phải là một lý lẽ chống lại việc tiến lên phía trước."

Trong hội nghị, người ta bắt đầu lan truyền tin đồn về một số thí nghiệm chỉnh sửa trên các phôi đã xảy ra ở Trung Quốc. Công nghệ này, không giống như công nghệ chế tạo vũ khí hạt nhân, có thể lan truyền dễ dàng và được sử dụng không chỉ bởi các nhà nghiên cứu có trách nhiệm mà còn được sử dụng bởi các bác sĩ lừa đảo và chuyên gia đánh cắp sinh học. "Chúng ta thực sự có thể đặt thần đèn trở lại trong chai không?" một người tham gia đã hỏi.

Nhóm đồng ý việc sử dụng các công cụ CRISPR để chỉnh sửa gen không di truyền trong tế bào soma là một điều tốt. Nó có thể dẫn đến các loại thuốc và phương pháp điều trị có lợi. Vì vậy, họ quyết định sẽ hữu ích nếu đồng ý với một số hạn chế với việc chỉnh sửa dòng mầm để ngăn chặn phản ứng dữ dội. Một người tham gia cho biết: "Chúng tôi cần tạo ra một không gian an toàn về chính trị bằng cách tiến hành chỉnh sửa dòng mầm để chúng tôi có thể tiếp tục làm việc với các chỉnh sửa tế bào soma."

Cuối cùng, họ quyết định tạm dừng chỉnh sửa dòng mầm ở người, ít nhất là cho đến khi có thể hiểu sâu hơn về các vấn đề an toàn và xã hội. "Chúng tôi muốn cộng đồng khoa học nhấn nút Tạm dừng cho đến khi các tác động xã hội, đạo đức và triết học của việc chỉnh sửa dòng mầm có thể được thảo luận một cách chính xác và kỹ lưỡng — lý tưởng là ở cấp độ toàn cầu," Doudna nói.

Doudna đã soạn thảo một phiên bản đầu tiên của báo cáo hội nghị, cô đã gửi cho những người tham gia khác. Sau khi kết hợp các đề xuất của họ, cô đã gửi nó vào tháng 3 cho Science. Nó có tựa đề "Một con đường thận trọng về phía trước cho

kỹ thuật gen và chỉnh sửa gen gốc." Mặc dù, cô là người viết chính, nhưng tên của Baltimore và Berg đã được liệt kê đầu tiên. Sự ngẫu nhiên của thứ tự bảng chữ cái đã khiến hai nhà tiên phong của Asilomar đứng đầu.

Báo cáo đã xác định rõ ràng ý nghĩa của việc 'chỉnh sửa dòng mầm' và lý do tại sao vượt qua ngưỡng đó sẽ là một bước quan trọng về đạo đức cũng như khoa học. Họ viết: "Giờ đây, người ta có thể thực hiện chỉnh sửa bộ gen trong trứng hoặc phôi động vật đã thụ tinh, do đó thay đổi cấu trúc gen của mọi tế bào đã biệt hóa trong một sinh vật và do đó đảm bảo những thay đổi đó sẽ được truyền sang thế hệ con cháu của sinh vật. Khả năng của kỹ thuật mầm, con người từ lâu đã là nguồn gốc gây phấn khích và khó chịu trong cộng đồng nói chung, đặc biệt là do lo ngại về việc bắt đầu một 'con dốc trơn trượt' từ các ứng dụng chữa bệnh sang các mục đích sử dụng ít hấp dẫn hơn hoặc thậm chí gây rắc rối."

Như Doudna hy vọng, bài báo trên tạp chí đã thu hút sự chú ý lớn của quốc gia. Thời báo New York đã đăng một câu chuyện trên trang nhất của Nicholas Wade, với bức ảnh của Doudna ngồi ở bàn làm việc ở Berkeley với tiêu đề "Các nhà khoa học tìm kiếm lệnh cấm về phương pháp chỉnh sửa bộ gen người." Nhưng tiêu đề đã gây hiểu lầm. Thật vậy, trong hầu hết các thông tin công khai về báo cáo Napa, một điểm chính đã bị bỏ sót. Không giống như một số nhà khoa học khác vào thời điểm đó, 8 người tham gia đã cố tình quyết định chống lại việc kêu gọi một lệnh cấm hoặc tạm hoãn, điều này có thể trở nên khó dỡ bỏ theo thời gian. Mục tiêu của họ là để ngỏ khả năng chỉnh sửa dòng mầm nếu nó an toàn và cần thiết về mặt y tế. Đó là lý do tại sao, trong tiêu đề của tác phẩm, họ kêu gọi 'một con đường thận trọng về phía trước', vốn đã trở thành khẩu hiệu của nhiều hội nghị khoa học về chỉnh sửa gen người.

Chỉnh sửa phôi thai ở Trung Quốc, tháng 4 năm 2015

Trong hội nghị Napa, Doudna đã nghe một tin đồn đáng kinh ngạc: một nhóm các nhà khoa học Trung Quốc đã sử dụng CRISPR-Cas9 để chỉnh sửa lần đầu tiên các gen trong phôi thai người giai đoạn đầu, theo lý thuyết có thể tạo ra những thay đổi có thể di truyền được. Yếu tố giảm thiểu là các phôi không sống được. Chúng sẽ không được cấy vào tử cung của người mẹ. Tuy nhiên, nếu đúng, kế hoạch của các nhà hoạch định chính sách có thiện chí sẽ một lần nữa bị phá vỡ bởi sự nhiệt tình của các nhà nghiên cứu háo hức.

Bài báo của Trung Quốc đã không được xuất bản, nhưng sự tồn tại của nó đã bị rò rỉ. Nó đã bị từ chối bởi các tạp chí Science và Nature. Cuối cùng, nó đã được chấp nhận bởi tạp chí Protein & Cell của Trung Quốc, xuất bản trực tuyến vào ngày 18 tháng 4 năm 2015.

Trong bài báo, các nhà nghiên cứu tại một trường đại học ở Quảng Châu đã mô tả cách họ sử dụng CRISPR-Cas9 trong tám mươi sáu hợp tử không tồn tại (tiền thân của phôi thai) để cắt bỏ một gen đột biến gây ra bệnh beta thalassemia, một chứng rối loạn máu chết người giống như hồng cầu hình liềm. Mặc dù, phôi không bao giờ được dự định phát triển thành trẻ sơ sinh, nhưng một dòng đã được cân nhắc, nếu không được lai tạp. Lần đầu tiên, CRISPR-Cas9 đã được sử dụng để thực hiện các chỉnh sửa tiềm năng trong máu của con người, những chỉnh sửa có thể được kế thừa bởi các thế hệ tương lai.

Sau khi Doudna đọc bài báo trong văn phòng Berkeley, cô nhìn chằm chằm vào vịnh San Francisco với cảm xúc, sau đó cô nhớ lại, "kinh khủng và hơi buồn nôn". Các nhà khoa học khác trên thế giới có lẽ cũng đang tiến hành các thí nghiệm tương tự với công nghệ mà cô và Charpentier đã tạo ra. Cô nhận ra điều đó có thể dẫn đến một số hậu quả rất khôn lường. Nó cũng có thể gây ra phản ứng dữ dội của công chúng. "Công nghệ này chưa sẵn sàng để ứng dụng lâm sàng ở người," cô trả lời khi một phóng viên của NPR hỏi cô về các thí nghiệm ở Trung Quốc. "Việc ứng dụng công nghệ đó cần được tạm dừng trong khi chờ một cuộc thảo luận xã hội rộng rãi hơn về các vấn đề khoa học và đạo đức."

Hội nghị Napa và các thí nghiệm chỉnh sửa phôi thai của Trung Quốc đã khơi dậy sự quan tâm của Quốc hội. Thượng nghị sĩ Elizabeth Warren đã tổ chức một cuộc họp giao ban quốc hội, và Doudna đã đến Washington để làm chứng cùng với bạn của cô và người tiên phong của CRISPR là George Church. Sự kiện nổi tiếng đến mức nó chỉ diễn ra trong phòng họp. Hơn 150 thượng nghị sĩ, dân biểu, và nhân viên các cơ quan chen chúc trong phòng. Doudna kể lại lịch sử của CRISPR, nhấn mạnh nó đã bắt đầu như một nghiên cứu thuần túy 'hướng đến sự tò mò' về cách vi khuẩn chống lại virus. Cô giải thích, việc sử dụng nó ở người, đòi hỏi phải tìm cách đưa nó đến đúng các tế bào trong cơ thể, một nhiệm vụ dễ dàng hơn khi các chỉnh sửa được thực hiện ở phôi giai đoạn đầu. "Nhưng sử dụng chỉnh sửa gen theo cách như vậy," cô cảnh báo, "còn gây tranh cãi về mặt đạo đức hơn nhiều."

Doudna và Church đã viết các tác phẩm liên tục trên tạp chí Nature trình bày quan điểm về việc thực hiện các chỉnh sửa gen có thể di truyền. Mặc dù, quan

điểm của họ mâu thuẫn ở một mức độ nào đó, nhưng họ củng cố trường hợp các nhà khoa học đang giải quyết các vấn đề một cách nghiêm túc và không yêu cầu các quy định mới của chính phủ. Doudna viết: "Ý kiến về việc sử dụng rất khác nhau. Theo quan điểm của tôi, một lệnh cấm hoàn toàn có thể ngăn cản các nghiên cứu có thể dẫn đến các liệu pháp trong tương lai, và nó cũng không thực tế với khả năng tiếp cận rộng rãi và dễ sử dụng của CRISPR-Cas9. Thay vào đó, cần có một thỏa thuận vững chắc về một nền tảng trung gian thích hợp." Church tỏ ra mạnh mẽ hơn khi lập luận việc nghiên cứu, ngay cả trong việc chỉnh sửa dòng dõi con người, vẫn nên tiếp tục. Anh viết: "Thay vì nói về khả năng cấm thay đổi dòng máu của con người, chúng ta nên thảo luận về cách kích thích các cách để cải thiện tính an toàn và hiệu quả của nó. Việc cấm chỉnh sửa có thể gây cản trở cho nghiên cứu y tế tốt nhất và thay vào đó, đẩy hoạt động này xuống thị trường chợ đen và du lịch y tế không được kiểm soát."

Sự nhiệt tình về mặt sinh học của Church đã được một trong những đồng nghiệp tại Harvard, giáo sư tâm lý nổi tiếng Steven Pinker, thúc đẩy trên báo chí. "Mục tiêu đạo đức sinh học ngày nay có thể được tóm tắt trong một câu duy nhất, ông viết trong một bài báo cho Boston Globe: Tránh ra." Ông đã giáng một đòn mạnh vào toàn bộ nghề nghiệp của các nhà đạo đức sinh học. Ông lập luận: "Một nền đạo đức sinh học thực sự có đạo đức không nên sa lầy vào các nghiên cứu trong băng đỏ, hoặc đe dọa truy tố dựa trên các nguyên tắc viển vông nhưng sâu rộng như phẩm giá, sự thiêng liêng hoặc công bằng xã hội. Điều cuối cùng chúng ta cần là một hành lang của cái gọi là các nhà đạo đức học."

Hội nghị thượng đỉnh quốc tế tháng 12 năm 2015

Sau cuộc họp ở Thung lũng Napa, Doudna và Baltimore đã kêu gọi Viện Hàn lâm Khoa học Quốc gia Hoa Kỳ và các tổ chức chị em của nó trên khắp thế giới triệu tập một nhóm đại diện toàn cầu để thảo luận về cách điều chỉnh một cách thận trọng việc chỉnh sửa gen của con người. Hơn năm trăm nhà khoa học, nhà hoạch định chính sách và nhà đạo đức sinh học — mặc dù rất ít bệnh nhân hoặc cha mẹ của những đứa trẻ đau khổ — đã tập trung tại Washington trong ba ngày vào đầu tháng 12 năm 2015 cho Hội nghị thượng đỉnh quốc tế đầu tiên về chỉnh sửa gen người. Ngoài Doudna và Baltimore, còn có những người tiên phong khác của CRISPR, bao gồm Feng Zhang, George Church, và Emmanuelle Charpentier. Các đoàn gồm Viện Hàn lâm Khoa học Trung Quốc và Hiệp hội Hoàng gia Anh.

"Chúng tôi ở đây như một phần của quá trình lịch sử bắt nguồn từ công việc của Darwin và Mendel vào thế kỷ 19," Baltimore nói trong phần phát biểu mở đầu của mình. "Chúng ta có thể đang ở đỉnh cao của một kỷ nguyên mới trong lịch sử nhân loại."

Một đại diện từ Đại học Bắc Kinh đảm bảo với khán giả, Trung Quốc có các biện pháp bảo vệ để ngăn chặn việc chỉnh sửa gen mầm: "Việc thao túng các gen của giao tử, hợp tử hoặc phôi người nhằm mục đích sinh sản đều bị cấm."

Vì có rất nhiều người tham gia và các nhà báo, cuộc họp chủ yếu bao gồm các bài thuyết trình 'đóng hộp' [chuẩn bị sẵn] hơn là tranh luận thực sự. Ngay cả các kết luận đã được nấu trước. Điều quan trọng nhất là gần giống với những gì đã được quyết định trong cuộc họp Napa nhỏ vào đầu năm. Việc chỉnh sửa dòng mầm của con người nên được khuyến khích mạnh mẽ cho đến khi đáp ứng các điều kiện nghiêm ngặt, nhưng các từ 'cấm' đã được tránh.

Trong số các điều kiện mà nhóm đã thông qua là việc chỉnh sửa dòng mầm không nên tiến hành cho đến khi "có sự đồng thuận rộng rãi của xã hội về tính phù hợp của ứng dụng được đề xuất". Nhu cầu về "sự đồng thuận xã hội rộng rãi" là nhu cầu thường được đưa ra trong các cuộc thảo luận về đạo đức của việc chỉnh sửa dòng mầm, như thể một câu thần chú. Đó là một mục tiêu đáng khen ngợi. Nhưng như cuộc tranh luận về phá thai đã cho thấy, các cuộc thảo luận không phải lúc nào cũng dẫn đến sự đồng thuận rộng rãi của xã hội. Các nhà tổ chức đến từ Viện Hàn lâm Khoa học Quốc gia đã nhận ra điều đó. Ngay cả khi họ kêu gọi thảo luận công khai về vấn đề này, họ đã thành lập một ủy ban hai mươi hai người gồm các chuyên gia để thực hiện một nghiên cứu kéo dài một năm về việc liệu có nên tạm hoãn chỉnh sửa DNA dòng mầm hay không.

Trong báo cáo cuối cùng của họ, được ban hành vào tháng 2 năm 2017, nhóm đã không kêu gọi lệnh cấm hoặc tạm hoãn. Thay vào đó, nó cung cấp một danh sách các tiêu chí cần được đáp ứng trước khi cho phép chỉnh sửa dòng mầm, trong số đó: "không có các lựa chọn thay thế hợp lý, hạn chế để ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng nghiêm trọng" và một số tiêu chí khác không thể vượt qua trong tương lai gần. Đáng chú ý, nó đã bỏ qua một hạn chế chính trong báo cáo hội nghị thượng đỉnh quốc tế năm 2015. Không còn bất kỳ đề cập nào về sự cần thiết phải có "sự đồng thuận rộng rãi của xã hội" trước khi cho phép chỉnh sửa gen di truyền. Thay vào đó, báo cáo năm 2017 chỉ kêu gọi "sự tham gia và đóng góp liên tục rộng rãi của công chúng".

Nhiều nhà đạo đức sinh học đã rất thất vọng, nhưng hầu hết các nhà khoa học, bao gồm cả Baltimore và Doudna, cảm thấy báo cáo đã tìm thấy một điểm trung gian hợp lý. Những người tham gia nghiên cứu y học coi nó như một tia sáng vàng, cho phép họ tiến hành một cách thận trọng.

Ở Anh, Hội đồng Nuffield, tổ chức đạo đức sinh học độc lập có uy tín nhất của quốc gia, đã đưa ra một báo cáo vào tháng 7 năm 2018 thậm chí còn tự do hơn. Nó kết luận: "Chỉnh sửa bộ gen có khả năng làm phát sinh các công nghệ biến đổi trong lĩnh vực tái tạo con người. Miễn là các can thiệp chỉnh sửa bộ gen di truyền phù hợp với phúc lợi của con người tương lai và với công bằng xã hội và đoàn kết, chúng không trái với bất kỳ điều cấm đạo đức phân loại nào." Hội đồng thậm chí còn đi xa đến mức giảm bớt sự khác biệt giữa việc sử dụng chỉnh sửa gen để chữa bệnh và sử dụng nó để cải thiện gen. Có thể việc chỉnh sửa bộ gen được sử dụng trong tương lai để... nâng cao các giác quan hoặc khả năng." Một cách chính xác, báo cáo được coi là mở đường cho việc chỉnh sửa gen mầm của con người. Tiêu đề

trên tờ Guardian "Trẻ sơ sinh được chỉnh sửa gen bởi Cơ quan đạo đức Vương quốc Anh."

Quy định toàn cầu

Mặc dù Viện Hàn lâm Khoa học Quốc gia Hoa Kỳ và Hội đồng Nuffield của Anh tán thành cách tiếp cận tự do để chỉnh sửa dòng mầm, một số hạn chế đã được áp dụng ở cả hai quốc gia. Quốc hội đã thông qua một điều khoản cấm Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm FDA xem xét bất kỳ phương pháp điều trị nào "trong đó phôi người được cố tình tạo ra hoặc sửa đổi để bao gồm một biến đổi gen di truyền." Cố vấn khoa học của Tổng thống Barack Obama, John Holdren, tuyên bố, "Chính quyền tin việc thay đổi dòng máu của con người cho các mục đích lâm sàng là một ranh giới không nên vượt qua vào thời điểm này," và Giám đốc Viện Y tế Quốc gia, Francis Collins, tuyên bố, "NIH sẽ không tài trợ cho bất kỳ việc sử dụng công nghệ chỉnh sửa gen nào trong phôi người." Tương tự như vậy, ở Anh, việc chỉnh sửa phôi người bị hạn chế bởi nhiều quy định khác nhau. Nhưng ở Anh và Mỹ đều không có luật tuyệt đối và rõ ràng chống lại việc chỉnh sửa gen mầm.

Ở Nga, không có luật nào ngăn chặn việc sử dụng chỉnh sửa gen ở người và Tổng thống Vladimir Putin vào năm 2017 đã giới thiệu tiềm năng của CRISPR. Tại một lễ hội dành cho giới trẻ năm đó, ông đã nói về những lợi ích và nguy hiểm của việc tạo ra những con người được biến đổi gen, chẳng hạn như siêu chiến binh. Ông nói: "Con người có cơ hội nhận được mã di truyền do tự nhiên tạo ra, hoặc như những người tôn giáo nói, là do Chúa tạo ra. Người ta có thể tưởng tượng các nhà khoa học có thể tạo ra một người với các đặc điểm mong muốn. Đây có thể là một thiên tài toán học, một nhạc sĩ xuất chúng, nhưng đây cũng có thể là một người lính, một người có thể chiến đấu mà không sợ hãi hay từ bi, thương xót hay đau đớn."

Ở Trung Quốc, các chính sách có vẻ hạn chế hơn, hoặc ít nhất là như vậy. Mặc dù, không có luật rõ ràng cấm việc chỉnh sửa gen có thể thừa kế của phôi người một cách rõ ràng, nhưng có nhiều quy định và hướng dẫn đã ngăn cản — hoặc được cho là có thể ngăn chặn — điều đó. Ví dụ, vào năm 2003, Bộ Y tế đã ban hành "Quy chuẩn kỹ thuật về sinh sản có sự hỗ trợ của con người" quy định "Nghiêm cấm thao tác di truyền đối với giao tử, hợp tử và phôi của người cho mục đích sinh sản."

Trung Quốc có một trong những xã hội được kiểm soát nhiều nhất trên thế giới và rất ít điều xảy ra ở các phòng khám mà chính phủ không hề hay biết. Duanqing Pei, một nhà nghiên cứu tế bào gốc trẻ được kính trọng, là Tổng giám đốc của Viện Y sinh và Y tế Quảng Châu, đã đảm bảo với các thành viên ban chỉ đạo đồng nghiệp của mình tại hội nghị thượng đỉnh quốc tế ở Washington việc chỉnh sửa gen mầm của phôi sẽ không xảy ra ở Trung Quốc.

Đó là lý do tại sao Pei và những người bạn cùng chí hướng của anh trên khắp thế giới đã vô cùng kinh ngạc khi đến Hồng Kông vào tháng 11 năm 2018 để tham dự Hội nghị thượng đỉnh quốc tế lần thứ hai về chỉnh sửa gen người và phát hiện ra, bất chấp tất cả những cân nhắc kỹ lưỡng và cẩn thận của họ, loài người đã đột ngột và bất ngờ bị đẩy sang một kỷ nguyên mới.

PHẦN SÁU

Trẻ sơ sinh CRISPR

Một loài mới sẽ nợ tôi với tư cách là người tạo ra và là cội nguồn của nó; nhiều bản chất tốt đẹp và xuất sắc sẽ xuất hiện.

Mary Shelley, Frankenstein hoặc The Modern Prometheus, 1818

CHƯƠNG 37

He Jiankui - Hạ Kiến Khuê

Doanh nhân háo hức

Hạ Kiến Khuê, con trai của những nông dân trồng lúa đang gặp khó khăn, sinh năm 1984 và lớn lên ở Xinhua, một trong những ngôi làng nghèo nhất ở một vùng nông thôn của tỉnh Hồ Nam, Trung Quốc. Thu nhập trung bình của một gia đình ở đó khi anh còn là một cậu bé là 100 đô la một năm. Cha mẹ nghèo đến mức không đủ tiền mua sách giáo khoa cho anh, vì vậy Kiến Khuê đã đi bộ đến một hiệu sách trong làng để được đọc. "Tôi lớn lên trong một gia đình nông dân nhỏ," anh nhớ lại. "Tôi nhặt đĩa ở chân hàng ngày vào mùa hè. Tôi sẽ không bao giờ quên cội nguồn của mình."

Tuổi thơ của Kiến Khuê đã truyền cho anh khao khát thành công và nổi tiếng, vì vậy anh đã chú ý đến những lời khuyến khích trên các áp phích và biểu ngữ tại trường của mình, "nên cống hiến hết mình để thúc đẩy biên giới của khoa học." Anh thực sự sẽ thúc đẩy biên giới đó bằng sự háo hức lớn.

Được thúc đẩy bởi niềm tin khoa học là một mục tiêu yêu nước, Kiến Khuê trẻ tuổi đã xây dựng một phòng thí nghiệm vật lý thô sơ tại nhà, nơi anh không

ngừng tiến hành các thí nghiệm. Sau khi thực hiện tốt ở trường, anh được đến Đại học Khoa học và Công nghệ Hợp Phì, 575 dặm về phía đông, nơi anh học chuyên ngành vật lý.

Anh đã nộp đơn vào bốn trường cao học ở Hoa Kỳ và chỉ được chấp nhận bởi một trong số đó: Đại học Rice ở Houston. Học theo Giáo sư Michael Deem, một kỹ sư di truyền, người sau này trở thành đối tượng của một cuộc điều tra đạo đức, Kiến Khuê đã trở thành một ngôi sao trong việc tạo ra các mô phỏng máy tính của các hệ thống sinh học. "Kiến Khuê là một học sinh có tác động rất cao," Deem nói. "Anh ấy đã hoàn thành một công việc tuyệt vời tại Rice, và tôi chắc chắn anh ấy sẽ rất thành công trong sự nghiệp của mình."

Kiến Khuê và Deem đã phát minh ra một mô hình toán học để dự đoán những chủng cúm nào sẽ xuất hiện hàng năm và vào tháng 9 năm 2010, đồng tác giả của một bài báo cho thấy cách thức các chuỗi đệm khớp với DNA của virus được hình thành. Kiến Khuê trở thành chủ tịch Hiệp hội Học giả và Sinh viên Trung Quốc của Rice và một cầu thủ bóng đá cuồng nhiệt. "Rice là nơi bạn có thể thực sự thích học sau đại học," anh nói với tạp chí của trường. "Bên ngoài phòng thí nghiệm, có rất nhiều việc phải làm. Ôi trời, Rice có sáu sân bóng! Điều đó thật tuyệt vời."

Hà Kiến Khuê

Anh lấy bằng tiến sĩ vật lý nhưng sau đó quyết định tương lai là sinh học. Deem cho phép anh đi dự các hội nghị trên khắp đất nước và giới thiệu cho Stephen Quake, nhà kỹ thuật sinh học Stanford, người đã mời Kiến Khuê trở thành một postdoc trong phòng thí nghiệm của mình. Các đồng nghiệp ở đó nhớ đến anh là người vui tính và tràn đầy năng lượng, với niềm đam mê kinh doanh.

Quake đã thành lập một công ty để thương mại hóa công nghệ giải trình tự gen mà ông đã phát triển, nhưng nó bắt đầu rơi vào tình trạng phá sản. Tin mình có thể làm cho quy trình thành công về mặt thương mại ở Trung Quốc, Kiến Khuê quyết định thành lập công ty ở đó. Quake rất nhiệt tình. "Đó sẽ là cơ hội đưa con phượng hoàng trở lại từ đống tro tàn," ông vui mừng nói với một trong những cộng sự của mình.

Đại học Rice

Trung Quốc rất mong muốn nuôi dưỡng các doanh nhân công nghệ sinh học. Vào năm 2011, nó đã thành lập một trường đại học mới đầy sáng tạo, Đại học Khoa học và Công nghệ phía Nam, ở Thâm Quyến, một thành phố đang bùng nổ với 20 triệu dân giáp với Hồng Kông. Trả lời về tin tuyển dụng được đăng trên trang web của trường đại học, Kiến Khuê cuối cùng đã được thuê làm giáo sư sinh học ở đó

và thông báo trên blog đang thành lập "Phòng thí nghiệm chung của Hạ Kiến Khuê và Michael Deem."

Các quan chức Trung Quốc đã chỉ định kỹ thuật di truyền là quan trọng đối với tương lai kinh tế của đất nước và sự cạnh tranh với Hoa Kỳ, và vì mục tiêu đó, họ đã đưa ra nhiều sáng kiến để khuyến khích các doanh nhân và thu hút các nhà nghiên cứu đã học ở nước ngoài trở lại. Kiến Khuê được hưởng lợi từ hai trong số đó: Chương trình Tuyển dụng Ngàn Nhân tài và Sáng kiến Con công của chính quyền Thâm Quyến.

Khi anh thành lập công ty mới của mình để chế tạo máy giải trình tự gen dựa trên công nghệ của Quake vào tháng 7 năm 2012, Sáng kiến Con công Thâm Quyến đã cung cấp một khoản tài trợ ban đầu là 156.000 đô la. "Sự hào phóng của Thâm Quyến trong việc khuyến khích các công ty khởi nghiệp, đặc biệt là các nhà đầu tư mạo hiểm, nơi có thể so sánh với Thung lũng Silicon, đã thu hút tôi," Kiến Khuê sau đó nói với Beijing Review. "Tôi không phải là giáo sư theo nghĩa truyền thống. Tôi thích trở thành một doanh nhân kiểu nghiên cứu hơn."

Trong sáu năm tới, công ty của Kiến Khuê sẽ nhận được khoảng 5,7 triệu đô la tài trợ từ các nguồn chính phủ. Đến năm 2017, công cụ trình tự gen đã có mặt trên thị trường và công ty, trong đó Kiến Khuê có 1/3 cổ phần, được định giá 313 triệu đô la. Kiến Khuê cho biết: "Sự phát triển của thiết bị là một bước đột phá kỹ thuật lớn và sẽ cải thiện đáng kể hiệu quả chi phí, tốc độ và chất lượng của việc giải trình tự gen. Hiển thị hiệu suất tương đương với Illumina," ám chỉ công ty Mỹ thống trị thị trường trình tự DNA.

Với tính cách dễ dãi và khát khao nổi tiếng, Kiến Khuê đã trở thành một tiểu khoa học gia nổi tiếng ở Trung Quốc, nơi các phương tiện truyền thông nhà nước đang ráo riết tìm kiếm những nhà đổi mới để giới thiệu làm hình mẫu. Mạng phát sóng CTV đã chạy một loạt vào cuối năm 2017 về các doanh nhân khoa học trẻ của đất nước. Khi bản nhạc yêu nước truyền cảm hứng được phát ra, Kiến Khuê đã nói về trình sắp xếp gen của công ty, người kể chuyện cho biết hoạt động tốt hơn và nhanh hơn so với các phiên bản của Mỹ. "Ai đó đã nói chúng ta đã gây chấn động thế giới với chiếc máy của mình," một Kiến Khuê tươi cười tuyên bố trước ống kính. "Đúng, họ nói đúng! Tôi đã làm điều đó — Hạ Kiến Khuê! Đó là tôi, người đã làm điều đó!"

Kiến Khuê ban đầu sử dụng công nghệ giải trình tự gen của mình để chẩn đoán tình trạng di truyền ở phôi người giai đoạn đầu. Nhưng vào đầu năm 2018, anh

bắt đầu thảo luận về khả năng không chỉ đọc bộ gen người mà còn có thể chỉnh sửa chúng. Anh viết trên trang web của mình: "Trong hàng tỷ năm, sự sống tiến triển theo thuyết tiến hóa của Darwin: đột biến ngẫu nhiên trong DNA, chọn lọc và sinh sản. Ngày nay, giải trình tự bộ gen và chỉnh sửa bộ gen cung cấp các công cụ mới mạnh mẽ để kiểm soát sự tiến hóa." Anh nói, mục tiêu là giải mã bộ gen người với giá 100 đô la, sau đó chuyển sang sửa chữa bất kỳ vấn đề nào. "Khi đã biết trình tự di truyền, chúng ta có thể sử dụng CRISPR-Cas9 để chèn, chỉnh sửa hoặc xóa gen liên quan cho một đặc điểm cụ thể. Bằng cách chỉnh sửa các gen bệnh, con người có thể sống tốt hơn trong môi trường thay đổi nhanh chóng."

Tuy nhiên, anh nói chống lại việc sử dụng chỉnh sửa gen cho một số hình thức nâng cao. "Tôi ủng hộ việc chỉnh sửa gen để điều trị và phòng ngừa bệnh tật," Kiến Khuê viết trong một bài đăng trên trang mạng xã hội WeChat, "nhưng không phải để nâng cao hoặc cải thiện I.Q., điều này không có lợi cho xã hội."

Làm việc trực tuyến

Trang web của Hạ Kiến Khuê và các bình luận trên mạng xã hội, bằng tiếng Trung Quốc, không thu hút được nhiều sự chú ý ở phương Tây. Nhưng với tư cách là một người thích hội thảo, anh bắt đầu phát triển một vòng kết nối những người quen biết trong cộng đồng khoa học Mỹ.

Vào tháng 8 năm 2016, anh tham dự hội nghị CRISPR hàng năm được tổ chức tại Phòng thí nghiệm Cold Spring Harbour. "Hội nghị chỉnh sửa gen Cold Spring Harbour vừa kết thúc là sự kiện hàng đầu trong lĩnh vực này," anh khoe trên blog của mình. "Feng Zhang và Jennifer Doudna và những nhân vật hàng đầu khác đã tham dự sự kiện!" Kèm theo bài đăng là bức ảnh tự sướng mà Kiến Khuê chụp với Doudna đang ngồi trong khán phòng.

Vài tháng sau, vào tháng 1 năm 2017, Kiến Khuê gửi cho Doudna một email. Như đã làm với các nhà nghiên cứu CRISPR hàng đầu khác, anh yêu cầu được gặp cô khi đến Hoa Kỳ lần sau. Anh viết: "Tôi đang nghiên cứu công nghệ để cải thiện tính hiệu quả và an toàn của việc chỉnh sửa bộ gen ở Trung Quốc. Email được gửi đến khi Doudna đang giúp tổ chức một hội thảo nhỏ về "thách thức và cơ hội của việc chỉnh sửa gen". Đã hai năm kể từ hội nghị ở Thung lũng Napa và Quỹ Templeton, tổ chức hỗ trợ nghiên cứu các câu hỏi lớn về đạo đức, đã cung cấp tài trợ cho một loạt các cuộc thảo luận về CRISPR. Doudna đã mời 20 nhà khoa học và nhà đạo đức học đến một hội thảo khởi động ở Berkeley, nhưng rất ít người đến từ nước ngoài. "Chúng tôi rất vui khi có sự tham gia của bạn," cô viết lại cho

Kiến Khuê, người, không ngạc nhiên, cũng vui mừng không kém khi được chấp nhận.

Cuộc họp mở đầu bằng một bài giảng công khai của George Church, trong đó anh nói về những lợi ích có thể có của việc chỉnh sửa dòng mầm, bao gồm cả những lợi ích sẽ nâng cao năng lực của con người. Church trình chiếu một slide liệt kê các biến thể gen đơn giản mang lại hiệu quả có lợi. Trong số đó có một biến thể của gen CCR5 có thể khiến một người có thể kháng virus HIV gây ra bệnh AIDS.

Trên blog của mình, Kiến Khuê đã viết về cuộc họp: "Nhiều vấn đề đã gây ra các cuộc tranh luận gay gắt ở đó, và mùi thuốc súng tràn ngập trong không khí." Đặc biệt thú vị là cách giải thích của anh về báo cáo từ hội nghị thượng đỉnh quốc tế về chỉnh sửa gen, vừa được công bố. Anh gọi đó là 'đèn vàng để chỉnh sửa gen người'. Nói cách khác, thay vì đọc bản báo cáo như một lời kêu gọi đừng tiến hành chỉnh sửa phôi thai người di truyền vào lúc này, anh ấy giải thích nó như một tín hiệu anh có thể tiến hành một cách thận trọng.

Đến lượt Kiến Khuê trình bày vào ngày thứ hai của cuộc họp. Bài nói chuyện có tiêu đề "An toàn trong chỉnh sửa phôi gen người", không mấy ấn tượng. Chỉ có một phần thú vị: mô tả của anh ấy về công việc chỉnh sửa gen CCR5, gen Church đã đề cập trong bài giảng như một ứng viên tiềm năng cho việc chỉnh sửa dòng gen trong tương lai. Kiến Khuê đã mô tả cách anh ấy đã chỉnh sửa gen, gen này tạo ra một loại protein có thể đóng vai trò như một thụ thể cho virus HIV, ở chuột, khỉ và phôi người không còn sống bị loại bỏ từ các phòng khám sinh sản.

Các nhà nghiên cứu Trung Quốc khác đã thúc đẩy các cuộc thảo luận đạo đức quốc tế bằng cách sử dụng CRISPR để chỉnh sửa gen CCR5 trong phôi người không thể sống được, vì vậy không ai tại hội nghị chú ý nhiều. "Cuộc nói chuyện của anh ấy không gây ấn tượng gì cho tôi," Doudna nói. "Tôi thấy anh ấy rất háo hức gặp gỡ mọi người và được chấp nhận, nhưng anh ấy chưa công bố bất cứ điều gì quan trọng." Khi Kiến Khuê hỏi Doudna liệu anh có thể đến phòng thí nghiệm của cô với tư cách là một người bạn, cô đã rất ngạc nhiên về sự táo bạo của anh. "Tôi đã làm chệch hướng yêu cầu của anh ấy," cô nói. "Tôi hoàn toàn không quan tâm." Điều gây ấn tượng với Doudna và những người khác tại cuộc họp là Kiến Khuê dường như không quan tâm đến các vấn đề đạo đức liên quan đến việc thực hiện chỉnh sửa gen có thể di truyền cho phôi.

Tiếp tục mạng lưới và hội nghị, Kiến Khuê trở lại Cold Spring Harbour vào tháng 7 năm 2017 cho hội nghị CRISPR hàng năm. Mặc một chiếc áo sơ mi sọc và với mái

tóc đen trẻ trung, anh nói khá giống với bài thuyết trình ở Berkeley hồi đầu năm, một lần nữa gợi ra những cái ngáp và nhún vai. Anh kết thúc bằng một lưu ý cảnh báo, với một slide trình chiếu câu chuyện của Thời báo New York về Jesse Gelsinger, cậu trai trẻ đã chết sau khi được điều trị bằng liệu pháp gen. Anh kết luận: "Chỉ một trường hợp thất bại có thể giết chết toàn bộ cánh đồng." Có ba câu hỏi chiếu lệ. Không ai nghĩ các thí nghiệm của anh đã tạo ra bất kỳ đột phá khoa học nào.

Chỉnh sửa trẻ sơ sinh

Trong cuộc nói chuyện vào tháng 7 năm 2017 tại Cold Spring Harbour, Kiến Khuê đã mô tả việc chỉnh sửa gen CCR5 trong các phôi người bị loại bỏ, không còn khả năng sống. Những gì anh ta không nói là đã lên kế hoạch chỉnh sửa gen trong phôi người có thể sống được với mục đích sinh ra những đứa trẻ bị biến đổi gen — nói cách khác, tạo ra những chỉnh sửa dòng mầm có thể di truyền được. Bốn tháng trước đó, anh ta đã gửi đơn đến Bệnh viện Phụ nữ và Trẻ em Harmonicare Thâm Quyến. Anh viết: "Chúng tôi dự định sử dụng CRISPR-Cas9 để chỉnh sửa phôi. Các phôi đã chỉnh sửa sẽ được chuyển cho phụ nữ và quá trình mang thai sẽ theo sau." Mục tiêu là cho phép các cặp vợ chồng bị AIDS sinh con được bảo vệ khỏi virus HIV, cũng như tất cả con cháu của họ.

Bởi vì có những cách đơn giản hơn để ngăn ngừa lây nhiễm AIDS, chẳng hạn như lọc sạch tinh trùng và sàng lọc các phôi khỏe mạnh trước khi làm tổ, quy trình này không cần thiết về mặt y tế. Nó cũng không sửa chữa một rối loạn di truyền rõ ràng; gen CCR5 phổ biến và có nhiều mục đích, bao gồm cả việc giúp bảo vệ chống lại virus West Nile [tây sông Nile]. Vì vậy, kế hoạch của Kiến Khuê không đáp ứng các nguyên tắc đã được đồng ý tại nhiều cuộc họp quốc tế.

Nhưng nó đã mang lại cho Kiến Khuê khả năng, hoặc ít nhất anh ấy nghĩ như vậy, đạt được một bước đột phá lịch sử lớn và nâng cao vinh quang của khoa học Trung Quốc. Anh viết trong đơn đăng ký: "Đây sẽ là một thành tựu khoa học và y học vĩ đại, so sánh nó với công nghệ IVF [thụ tinh ống nghiệm] được trao giải Nobel năm 2010". Ủy ban đạo đức bệnh viện đã nhất trí đồng ý.

Có khoảng 1,25 triệu người dương tính với HIV ở Trung Quốc, một con số vẫn đang tăng lên nhanh chóng và nạn tẩy chay nạn nhân đang diễn ra phổ biến. Làm việc với một nhóm vận động phòng chống AIDS có trụ sở tại Bắc Kinh, Kiến Khuê đã

tìm cách tuyển dụng 20 cặp vợ chồng tình nguyện, trong đó người chồng nhiễm HIV và người vợ âm tính với HIV. Hơn hai trăm cặp đôi tỏ ra thích thú.

Hai trong số các cặp đôi được chọn đã đến phòng thí nghiệm của Kiến Khuê ở Thâm Quyến vào một ngày thứ Bảy của tháng 6 năm 2017 và trong một cuộc họp được quay video, họ đã được thông báo về thử nghiệm lâm sàng được đề xuất và hỏi họ có muốn tham gia hay không. Anh ta đưa họ mẫu đơn đồng ý. Nó cho biết: "Với tư cách là tình nguyện viên, bạn đời của bạn được chẩn đoán mắc bệnh AIDS hoặc đã bị nhiễm HIV. Dự án nghiên cứu có thể giúp bạn tạo ra những đứa trẻ kháng HIV." Hai cặp đôi đã đồng ý tham gia, cũng như năm người khác được tuyển dụng ở các phiên khác. Họ đã tạo ra 31 phôi, trong đó có 16 phôi Kiến Khuê có thể chỉnh sửa. Mười một người đã được cấy ghép không thành công, nhưng vào cuối mùa xuân năm 2018, anh ấy đã có thể cấy phôi song sinh vào một người mẹ và một phôi thai vào người khác.

Quy trình của Kiến Khuê bao gồm việc lấy tinh trùng từ người cha, rửa các tế bào để loại bỏ virus HIV và sau đó tiêm tinh trùng vào trứng của người mẹ. Điều này có lẽ đủ để đảm bảo những quả trứng được thụ tinh không nhiễm HIV. Nhưng mục đích là đảm bảo những đứa trẻ sau này sẽ không bao giờ bị nhiễm bệnh. Vì vậy, anh đã tiêm CRISPR-Cas9 vào các trứng đã thụ tinh nhắm vào gen CCR5. Chúng được phép phát triển trong năm ngày hoặc lâu hơn trong đĩa Petri cho đến khi chúng là một phôi giai đoạn đầu lớn hơn hai trăm tế bào, và sau đó DNA của chúng được giải trình tự để xem liệu các chỉnh sửa có hiệu quả hay không.

Những người bạn Mỹ thân tín của anh ấy

Trong chuyến thăm Mỹ vào năm 2017, Kiến Khuê bắt đầu gợi ý về kế hoạch của mình với một số nhà nghiên cứu Mỹ mà anh đã gặp, nhiều người trong số họ sau đó bày tỏ sự tiếc nuối vì họ đã không cố gắng hơn để ngăn cản anh ta hoặc thổi còi. Đáng chú ý nhất, anh ấy đã tâm sự với William Hurlbut, một nhà sinh học thần kinh và sinh lý học tại Stanford, người đã đồng tổ chức cuộc tụ họp Berkeley vào tháng 1 năm 2017 với Doudna. Sau đó, Hurlbut nói với tạp chí Stat, họ đã có "một số cuộc trò chuyện dài, chẳng hạn như dài bốn hoặc năm giờ, về khoa học và đạo đức." Hurlbut nhận ra Kiến Khuê đang có ý định chỉnh sửa phôi thai. Anh nói: "Tôi đã cố gắng cho anh ấy hiểu ý nghĩa thực tế và đạo đức, nhưng Kiến Khuê nhấn mạnh chỉ có 'một nhóm ngoài lề' phản đối việc thực hiện chỉnh sửa dòng mầm. Nếu những chỉnh sửa như vậy có thể được sử dụng để tránh một

căn bệnh đáng sợ, Kiến Khuê hỏi, tại sao mọi người lại chống lại nó? Hurlbut coi Kiến Khuê là "một người tốt và muốn nỗ lực của mình được coi trọng" nhưng lại bị thúc đẩy bởi một nền văn hóa khoa học "đề cao sự nổi tiếng, khả năng cạnh tranh khoa học quốc gia và những thứ đầu tiên."

Kiến Khuê cũng tâm sự kế hoạch của mình với Matthew Porteus, một nhà nghiên cứu tế bào gốc thành công và được kính trọng tại Trường Y Stanford. Porteus kể lại: "Tôi choáng váng và há hốc mồm. Nó biến từ một cuộc trò chuyện lịch sự về dữ liệu khoa học thành một bài giảng kéo dài nửa giờ của Porteus về tất cả những lý do mà anh ấy nghĩ ý tưởng của Kiến Khuê là khủng khiếp."

Porteus nói: "Không có nhu cầu về y tế. Nó vi phạm tất cả các nguyên tắc. Bạn đang gây nguy hiểm cho toàn bộ lĩnh vực công nghệ gen." Anh yêu cầu được biết liệu Kiến Khuê có được điều hành bởi những người cấp cao của anh ta hay không.

Không, Kiến Khuê nói.

"Bạn cần phải nói chuyện với những người này, các quan chức ở Trung Quốc, trước khi bạn tiến hành thêm bất kỳ điều gì," Porteus cảnh báo với sự tức giận dâng cao.

Lúc đó Kiến Khuê trở nên rất trầm lặng, mặt đỏ bừng, rồi bước ra khỏi văn phòng. Porteus nói: "Tôi không nghĩ anh ấy lại mong đợi một phản ứng tiêu cực như vậy."

Trong nhận thức muộn màng, Porteus tự trách mình vì đã không làm được nhiều hơn thế. "Tôi sợ một số người nghĩ tôi đã tự lừa mình," anh nói. "Tôi ước, khi anh ấy ở trong văn phòng, tôi đã khăng khăng chúng tôi cùng gửi email cho nhiều người cao cấp khác nhau ở Trung Quốc." Nhưng không chắc Kiến Khuê đã cho phép Porteus nói với người khác. "Anh ấy nghĩ nếu nói với mọi người trước, họ sẽ cố gắng ngăn anh ấy lại," Porteus nói, "nhưng một khi anh ấy thành công trong việc sản xuất những đứa trẻ CRISPR đầu tiên, mọi người sẽ công nhận đó là một thành tựu tuyệt vời."

Kiến Khuê cũng tâm sự với Stephen Quake, doanh nhân giải trình tự gen Stanford, người đã giám sát công việc sau tiến sĩ và giúp anh thành lập công ty có trụ sở tại Thâm Quyến sử dụng công nghệ của Quake. Ngay từ năm 2016, Kiến Khuê đã nói với Quake, anh muốn trở thành người đầu tiên tạo ra những đứa trẻ được chỉnh sửa gen. Quake nói với anh đó là 'một ý tưởng khủng khiếp', nhưng khi Kiến Khuê kiên trì, Quake đề nghị anh làm điều đó với sự chấp thuận thích hợp. "Tôi sẽ nghe theo gợi ý của bạn, chúng ta sẽ nhận được sự chấp thuận về

đạo đức của địa phương trước khi chuyển sang em bé đầu tiên được chỉnh sửa gen của con người," Kiến Khuê nói với Quake trong một email, sau đó được báo cáo bởi nhà báo sức khỏe Pam Belluck của New York Times. "Vui lòng giữ bí mật."

'Tin tốt!' Kiến Khuê đã viết cho Quake vào tháng 4 năm 2018. "Phôi thai với gen CCR5 đã chỉnh sửa được cấy cho những người phụ nữ mười ngày trước, và hôm nay việc mang thai đã được xác nhận!"

"Chà, quả là một thành tích!" Quake đáp lại. "Hy vọng sẽ thành công."

Sau một cuộc điều tra, Stanford đã thanh minh cho Quake, cũng như Hurlbut và Porteus, về bất kỳ hành vi sai trái nào. "Đánh giá cho thấy các nhà nghiên cứu Stanford bày tỏ mối quan tâm nghiêm trọng với Tiến sĩ Hà về công việc của anh ấy," trường đại học tuyên bố. "Khi Tiến sĩ Hà không chú ý đến các khuyến nghị của họ và tiếp tục, các nhà nghiên cứu Stanford đã thúc giục anh ấy tuân theo các thực hành khoa học phù hợp."

Người tham gia nhiều nhất và bị 'ô nhiễm' trong số những người hỗ trợ người Mỹ của Kiến Khuê là Michael Deem, cố vấn tiến sĩ của anh tại Rice. Trong một cảnh quay được ghi lại trên băng video, có thể thấy Deem đang ngồi tại bàn trong buổi trao đổi đầu tiên của Kiến Khuê, nơi các bậc cha mẹ tương lai được khuyên về việc đồng ý chỉnh sửa gen phôi của họ. "Khi cặp vợ chồng này đồng ý," Kiến Khuê sau đó đã nói công khai, "điều đó đã được quan sát bởi giáo sư Hoa Kỳ này." Deem nói chuyện với các tình nguyện viên thông qua một phiên dịch viên, một thành viên của đội Trung Quốc nói với Stat.

Trong một cuộc phỏng vấn với Associated Press, Deem thừa nhận đã ở Trung Quốc trong cuộc họp. "Tôi đã gặp các bậc cha mẹ," ông nói. "Tôi đã ở đó vì sự đồng ý của phụ huynh." Deem cũng bảo vệ hành động của Kiến Khuê. Nhưng sau đó ông đã thuê hai luật sư ở Houston, những người đã đưa ra một tuyên bố khẳng định Deem không tham gia vào quá trình, mặc dù một cảnh trong video cho thấy ông đang ngồi ở đó. Các luật sư cũng tuyên bố, "Michael không nghiên cứu con người và ông ấy cũng không nghiên cứu con người trong dự án này." Điều đó dường như mâu thuẫn khi người ta tiết lộ Deem là đồng tác giả của bài báo mà Kiến Khuê đã viết về các thí nghiệm chỉnh sửa gen người của anh ấy. Đại học Rice nói họ sẽ mở một cuộc điều tra, nhưng sau hai năm vẫn chưa đưa ra kết luận nào. Vào cuối năm 2020, trang giảng viên của Deem đã bị xóa khỏi trang web đại học Rice, nhưng trường đại học tiếp tục từ chối đưa ra bất kỳ lời giải thích nào.

Chiến dịch PR của Kiến Khuê

Khi quá trình mang thai ở Trung Quốc diễn ra vào giữa năm 2018, Kiến Khuê biết thông báo sẽ là một tin chấn động địa cầu và anh muốn tận dụng nó. Sau cùng, mục tiêu thử nghiệm không chỉ đơn thuần là bảo vệ hai đứa trẻ khỏi bệnh AIDS. Triển vọng đạt được danh tiếng cũng là một động lực. Vì vậy, anh đã thuê Ryan Ferrell, một giám đốc quan hệ công chúng có uy tín của Mỹ mà anh đã làm việc cùng trong một dự án khác, người nhận thấy kế hoạch của Kiến Khuê hấp dẫn đến mức rời công ty của mình và tạm thời chuyển đến Thâm Quyến.

Ferrell đã lên kế hoạch cho một chiến dịch thông báo đa phương tiện. Nó bao gồm việc Kiến Khuê viết một bài báo về đạo đức của việc chỉnh sửa gen cho một tạp chí, hợp tác với Associated Press về một câu chuyện độc quyền về quá trình tạo ra những đứa trẻ CRISPR và ghi lại năm video sẽ được phát hành trên trang web và YouTube. Ngoài ra, anh ấy sẽ viết một bài báo khoa học, hợp tác với Michael Deem, cố gắng xuất bản trên một tạp chí có uy tín như Nature.

Câu chuyện đạo đức được Kiến Khuê và Ferrell đặt tiêu đề là "Dự thảo các nguyên tắc đạo đức cho công nghệ sinh sản được hỗ trợ trị liệu", được dành cho một ấn phẩm mới có tên Tạp chí CRISPR, được biên tập bởi nhà tiên phong CRISPR Rodolphe Barrangou và nhà báo khoa học Kevin Davies. Trong bản nháp của mình, Kiến Khuê đã liệt kê 5 nguyên tắc cần tuân thủ khi quyết định có chỉnh sửa phôi người hay không:

Thương xót cho những gia đình gặp khó khăn: Đối với một số gia đình, phẫu thuật gen sớm có thể là cách khả thi duy nhất để chữa lành căn bệnh di truyền và cứu một đứa trẻ khỏi đau khổ suốt đời...

Chỉ dành cho bệnh nghiêm trọng, không bao giờ là viển vông: Phẫu thuật gen là một thủ tục y tế nghiêm trọng không bao giờ được sử dụng để thẩm mỹ, nâng cao hoặc lựa chọn giới tính...

Tôn trọng quyền tự chủ của trẻ: Cuộc sống còn hơn cả cơ thể vật chất của chúng ta...

Gen không xác định bạn: DNA của chúng ta không xác định trước mục đích của chúng ta hoặc những gì chúng ta có thể đạt được. Chúng ta phát triển nhờ sự chăm chỉ của chính mình, nguồn dinh dưỡng và sự hỗ trợ từ xã hội và những người thân yêu của chúng ta...

Mọi người đều xứng đáng không bị bệnh di truyền: Sự giàu có không quyết định sức khỏe.

Thay vì tuân theo các hướng dẫn như được thiết lập bởi Học viện Khoa học Quốc gia, Kiến Khuê đã tạo ra một khuôn khổ mà ít nhất theo suy nghĩ của mình, sẽ biện minh cho việc sử dụng CRISPR để loại bỏ gen thụ thể của HIV. Anh đã tuân theo những nguyên tắc đạo đức đã được một số triết gia phương Tây lỗi lạc đề xướng, đôi khi khá thuyết phục. Ví dụ, giáo sư Công tước Allen Buchanan là nhà

triết học của Ủy ban Đạo đức Y khoa của Tổng thống Reagan, nằm trong Hội đồng Cố vấn cho Viện Nghiên cứu Bộ gen Người Quốc gia dưới thời Tổng thống Clinton, và thành viên của Trung tâm Hastings danh tiếng. Bảy năm trước khi Kiến Khuê quyết định chỉnh sửa gen CCR5 trong phôi thai người, Buchanan đã ủng hộ khái niệm này trong cuốn sách có ảnh hưởng của mình Better Than Human:

> Giả sử chúng ta biết một số gen hoặc tập hợp gen mong muốn đã tồn tại, nhưng chỉ ở một số ít người. Đây chính xác là tình huống xảy ra đối với các gen quy định khả năng kháng một số chủng HIV-AIDS. Nếu chúng ta dựa vào 'sự khôn ngoan của tự nhiên' hoặc 'để tự nhiên làm chủ', thì kiểu gen có lợi này có thể lây lan qua quần thể người hoặc không... Giả sử có thể đảm bảo những gen có lợi đó lây lan nhanh hơn nhiều bằng cách di truyền có chủ đích sự sửa đổi. Điều này có thể xảy ra bằng cách tiêm các gen vào tinh hoàn hoặc triệt để hơn là đưa chúng vào một số lượng lớn phôi thai người, sử dụng phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm. Chúng ta sẽ nhận được lợi ích... mà không có sự tàn phá.

Buchanan không đơn độc. Vào thời điểm thử nghiệm lâm sàng của Kiến Khuê, nhiều nhà tư tưởng đạo đức nghiêm túc, chứ không chỉ các nhà nghiên cứu khoa học, đã công khai tranh luận, sử dụng gen CCR5 làm ví dụ cụ thể, việc chỉnh sửa gen để chữa hoặc ngăn ngừa bệnh tật có thể được phép và thậm chí là mong muốn.

Ferrell đã cho một nhóm Associated Press — Marilynn Marchione, Christina Larson và Emily Wang — quyền truy cập độc quyền vào Kiến Khuê. Họ thậm chí còn được phép quay video một phôi người không thể sống được đang được tiêm CRISPR trong phòng thí nghiệm của Kiến Khuê.

Với sự hướng dẫn của Ferrell, Kiến Khuê cũng đã chuẩn bị các video có cảnh anh ấy nói chuyện trực tiếp với máy quay trong phòng thí nghiệm của mình. Trong lần đầu tiên, anh vạch ra năm nguyên tắc đạo đức của mình. Anh nói: "Nếu chúng ta có thể bảo vệ một bé gái hoặc bé trai khỏi một số bệnh nhất định, nếu chúng ta có thể giúp nhiều cặp đôi yêu nhau hơn bắt đầu gia đình, thì phẫu thuật gen là một sự phát triển lành mạnh." Anh cũng phân biệt giữa việc chữa khỏi bệnh và tăng cường. "Phẫu thuật gen chỉ nên được sử dụng để điều trị bệnh hiểm nghèo. Chúng ta không nên sử dụng để tăng I.Q., cải thiện hiệu suất thể thao hoặc thay đổi màu da. Đó không phải là tình yêu."

Trong video thứ hai, anh ấy giải thích lý do tại sao cảm thấy "vô nhân đạo khi cha mẹ không bảo vệ con cái nếu thiên nhiên cho chúng ta công cụ để làm như vậy." Video thứ ba giải thích lý do tại sao anh chọn HIV là mục tiêu đầu tiên của mình. Video thứ tư, bằng tiếng Trung và do một trong những sinh viên sau tiến sĩ của anh chuyển tải, giải thích chi tiết khoa học về cách thực hiện các chỉnh sửa

CRISPR. Họ đã tạm dừng việc thực hiện video thứ năm cho đến khi có thể thông báo về sự ra đời trực tiếp của hai em bé.

Sinh

Chiến dịch quan hệ công chúng và phát hành video YouTube được lên kế hoạch vào tháng Giêng, khi những đứa trẻ sắp chào đời. Nhưng vào một buổi tối đầu tháng 11 năm 2018, Kiến Khuê nhận được cuộc gọi báo người mẹ đã chuyển dạ sinh non. Anh lao ra sân bay Thâm Quyến để bay đến thành phố nơi người mẹ sinh sống, dẫn theo một số sinh viên trong phòng thí nghiệm của mình. Sau khi sinh mổ, cô đã hạ sinh hai bé gái có vẻ khỏe mạnh, được đặt tên là Nana và Lulu.

Ca sinh nở quá sớm nên Kiến Khuê vẫn chưa nộp bản mô tả chính thức về thử nghiệm lâm sàng của mình cho chính quyền Trung Quốc. Vào ngày 8 tháng 11, sau khi cặp song sinh được sinh ra, nó cuối cùng đã được nộp. Nó được viết bằng tiếng Trung Quốc, và trong hai tuần, nó đã không được chú ý ở phương Tây.

Anh ấy cũng đã hoàn thành bài báo học thuật đang thực hiện. Với tiêu đề "Sự ra đời của các cặp song sinh sau khi chỉnh sửa bộ gen để kháng HIV", nó đã được đăng trên tạp chí danh tiếng Nature. Nó chưa bao giờ được xuất bản, nhưng một bản sao của nó được một trong những nhà nghiên cứu người Mỹ gửi cho tôi, cung cấp thông tin chi tiết về khoa học và cái nhìn sơ lược về tư duy của anh ấy. "Chỉnh sửa bộ gen ở giai đoạn phôi thai có khả năng. Ở đây, chúng tôi báo cáo ca sinh đầu tiên được chỉnh sửa gen người: các bé gái song sinh đã trải qua chỉnh sửa gen CCR5 khi phôi thai được sinh ra bình thường và khỏe mạnh vào tháng 11 năm 2018." Trong bài báo, Kiến Khuê bảo vệ giá trị đạo đức của những gì anh ta đã làm. "Chúng tôi dự đoán việc chỉnh sửa bộ gen của phôi thai người sẽ mang lại hy vọng mới cho hàng triệu gia đình đang tìm kiếm những đứa trẻ khỏe mạnh không mắc các bệnh đe dọa tính mạng do di truyền hoặc mắc phải."

Bị chôn vùi trong tờ báo chưa được xuất bản của Kiến Khuê là một số thông tin đáng lo ngại. Ở Lulu, chỉ một trong hai nhiễm sắc thể có liên quan đã được sửa đổi đúng cách. Anh thừa nhận: "Chúng tôi xác nhận gen CCR5 của Nana đã được chỉnh sửa thành công với đột biến lệch khung trên cả hai alen và Lulu là dị hợp tử. Nói cách khác, Lulu có các phiên bản gen khác nhau trên hai nhiễm sắc thể, điều đó có nghĩa là hệ thống của bé sẽ vẫn sản xuất một số protein CCR5.

Ngoài ra, có bằng chứng cho thấy một số chỉnh sửa ngoài mục tiêu không mong muốn đã được thực hiện và cả hai phôi thai đã được ghép, có nghĩa là đã có đủ sự

phân chia tế bào trước khi thực hiện chỉnh sửa CRISPR nên một số tế bào kết quả ở trẻ sơ sinh chưa được chỉnh sửa. Sau đó, Kiến Khuê cho biết, bất chấp tất cả những điều này, cha mẹ đã chọn cấy cả hai phôi thai. Kiran Musunuru của Đại học Pennsylvania sau đó đã nhận xét: "Nỗ lực đầu tiên để hack mã sự sống và bề ngoài là cải thiện sức khỏe của trẻ sơ sinh con người thực chất là một công việc hack."

Tin tức bùng nổ

Trong vài ngày đầu sau khi những đứa trẻ được sinh ra, Kiến Khuê và Ferrell, đã cố gắng giữ kín cho đến tháng Giêng, khi hy vọng Nature sẽ xuất bản bài báo học thuật của họ. Nhưng tin tức quá nóng để có thể giữ được. Ngay trước khi Kiến Khuê dự kiến đến Hội nghị thượng đỉnh quốc tế lần thứ hai về chỉnh sửa bộ gen người, được tổ chức tại Hồng Kông, tin tức về những đứa trẻ CRISPR đã bị rò rỉ.

Antonio Regalado, một phóng viên của MIT Technology Review, đã kết hợp kiến thức khoa học với bản năng tin tức của một nhà báo nam châm. Anh ấy đã ở Trung Quốc vào tháng 10, và tình cờ được mời tham dự một cuộc họp với Kiến Khuê và Ferrell ngay khi họ đang lên kế hoạch cho thông báo. Mặc dù, Kiến Khuê không tiết lộ bí mật của mình, nhưng đã thảo luận về gen CCR5, và Regalado là một phóng viên đủ tốt để nghi ngờ có điều gì đó đang xảy ra. Bằng cách tìm kiếm trên internet, anh phát hiện ra đơn đăng ký Kiến Khuê đã nộp cho Cơ quan đăng ký thử nghiệm lâm sàng Trung Quốc. "Độc quyền: Các nhà khoa học Trung Quốc đang tạo ra những em bé CRISPR" là tiêu đề câu chuyện, được đăng trên mạng ngày 25 tháng 11 năm 2012.

Với câu chuyện của Regalado trực tuyến, Marchione và các đồng nghiệp của cô ấy đã tạo ra một câu chuyện cân bằng với đầy đủ các chi tiết. Câu nói chính của họ đã ghi lại kịch tính thời điểm đó: "Một nhà nghiên cứu Trung Quốc tuyên bố anh ta đã giúp tạo ra những đứa trẻ được chỉnh sửa gen đầu tiên trên thế giới — những bé gái sinh đôi được sinh ra có DNA mà anh ta nói đã thay đổi bằng một công cụ mới mạnh mẽ, có khả năng viết lại bản thiết kế cuộc đời."

Tất cả các cuộc thảo luận trí óc mà các nhà đạo đức học đang thảo luận về việc chỉnh sửa gen mầm đột nhiên bị một nhà khoa học trẻ Trung Quốc đầy tham vọng muốn làm nên lịch sử tấn công. Giống như sự ra đời của em bé trong ống nghiệm đầu tiên, Louise Brown, và việc nhân bản cừu Dolly, thế giới đã bước sang một kỷ nguyên mới.

Tối hôm đó, Kiến Khuê đã phát hành các video đã thực hiện trước đó cùng với một video cuối cùng trong đó đưa ra thông báo quan trọng trên YouTube. Nói một cách bình tĩnh nhưng đầy tự hào trước ống kính, anh ấy tuyên bố:

Hai bé gái Trung Quốc xinh đẹp tên là Lulu và Nana đã cất tiếng khóc chào đời khỏe mạnh như bao đứa trẻ sơ sinh khác cách đây vài tuần. Các cô bé hiện đang ở nhà với mẹ, Grace và bố của họ, Mark. Grace bắt đầu mang thai bằng phương pháp thụ tinh ống nghiệm thông thường với một điểm khác biệt. Ngay sau khi chúng tôi gửi tinh trùng của chồng vào trứng của cô ấy, chúng tôi cũng gửi một ít protein và hướng dẫn để nó tiến hành phẫu thuật gen. Khi Lulu và Nana chỉ là một tế bào đơn lẻ, cuộc phẫu thuật đã loại bỏ cánh cửa HIV xâm nhập để lây nhiễm sang người... Khi Mark nhìn thấy các con gái của mình, điều đầu tiên anh ấy nói không bao giờ nghĩ mình có thể làm cha. Bây giờ, anh ấy đã tìm thấy một lý do để sống, một lý do để bước đi, một mục đích. Bạn thấy đấy, Mark bị nhiễm HIV... Là cha của hai cô bé, tôi không thể nghĩ ra món quà nào đẹp cho xã hội hơn là cho một cặp vợ chồng cơ hội khác bắt đầu một gia đình yêu thương.

CHƯƠNG 38

Hội nghị thượng đỉnh Hồng Kông

Vào ngày 23 tháng 11, hai ngày trước khi tin tức của Hạ Kiến Khuê được tung ra, Doudna đã nhận được một email từ anh ta. Dòng chủ đề rất ấn tượng: 'Trẻ sơ sinh'.

Cô bối rối, rồi bàng hoàng, rồi hoảng hốt. "Lúc đầu, tôi nghĩ đó là giả, hoặc có thể anh ta bị điên," cô nói. "Ý tưởng sử dụng 'Em bé được sinh ra' làm dòng tiêu đề cho những thứ như thế này dường như không có thật."

Anh đã gửi kèm bản thảo đã nộp cho Nature. Khi Doudna mở tập tin đính kèm, cô biết tình hình là thực. "Đó là một ngày thứ Sáu, một ngày sau Lễ Tạ ơn," cô nhớ lại. "Tôi đã kết thúc trong căn hộ của chúng tôi ở San Francisco với các thành viên trong gia đình và bạn bè lâu năm khi email đến như một tia sáng bất ngờ."

Doudna nhận ra tin tức sẽ còn trở nên kịch tính hơn vì tính đúng thời điểm của nó. Trong ba ngày, năm trăm nhà khoa học và các nhà hoạch định chính sách sẽ hội tụ tại Hồng Kông cho Hội nghị thượng đỉnh quốc tế lần thứ hai về chỉnh sửa bộ gen người, kế nhiệm của hội nghị thượng đỉnh tháng 12 năm 2015 tại Washington. Doudna là một trong những nhà tổ chức cốt lõi, cùng với David Baltimore, và Hạ Kiến Khuê được lên kế hoạch trở thành diễn giả.

Doudna và các nhà tổ chức khác ban đầu đã không đưa Kiến Khuê vào danh sách các diễn giả được mời. Nhưng họ đã thay đổi quyết định vài tuần trước đó khi nghe tin đồn anh ta có những giấc mơ hoặc ảo tưởng về việc chỉnh sửa phôi thai người. Một số người trong ủy ban lập kế hoạch cảm thấy việc mời anh ta tham gia hội nghị thượng đỉnh có thể giúp ngăn cản anh ta vượt qua ranh giới đỏ.

Khi nhận được email gây sốc 'Em bé chào đời' của Kiến Khuê, Doudna đã gọi Baltimore và liên lạc khi anh chuẩn bị bay đến Hồng Kông. Họ đồng ý cô sẽ đổi chuyến bay và đến sớm hơn dự định một ngày để có thể tập hợp với một số thành viên ban tổ chức khác và quyết định xem sẽ làm gì.

Khi cô hạ cánh vào rạng sáng thứ Hai, ngày 26 tháng 11 và bật lại điện thoại, Doudna thấy Kiến Khuê đang cố gắng liên lạc với cô qua email. "Khi tôi hạ cánh xuống sân bay, tôi đã nhận được hàng tấn email từ Kiến Khuê," Doudna nói với Jon Cohen của Science. Anh ấy đang lái xe đến Hong Kong từ Thâm Quyến, và

muốn gặp càng sớm càng tốt. "Tôi phải nói chuyện với bạn ngay bây giờ," anh ta gửi email. "Mọi thứ đã thực sự vượt quá tầm kiểm soát."

Cô không trả lời vì muốn gặp Baltimore và những người tổ chức khác trước. Ngay sau khi nhận phòng khách sạn Le Méridien Cyberport, nơi ban tổ chức ở, một nhân viên gác cổng gõ cửa với một tin nhắn từ Kiến Khuê, nói hãy gọi cho anh ta ngay lập tức.

Cô đồng ý gặp Kiến Khuê ở sảnh khách sạn, nhưng trước tiên cô vội vàng triệu tập một số người trong ban tổ chức trong một phòng họp tầng bốn. Baltimore đã ở đó, ngồi cùng với George Daley của Trường Y Harvard, Robin Lovell-Badge của Viện Francis Crick ở London, Victor Dzau của Học viện Y khoa Quốc gia Hoa Kỳ, và nhà đạo đức sinh học Alta Charo từ Đại học Wisconsin. Không ai trong số họ xem bài báo khoa học Kiến Khuê đã nộp cho Nature, vì vậy Doudna cho họ xem bản sao anh đã gửi qua email cho cô. "Cả nhóm chúng tôi đều tranh nhau quyết định xem liệu Kiến Khuê có nên được phép tiếp tục tham gia chương trình hội nghị hay không," Dzau nhớ lại.

Họ nhanh chóng quyết định nên làm như vậy. Trên thực tế, họ quyết định điều quan trọng là không để anh ta rút lui. Họ sẽ cho anh ấy một vị trí solo trong chương trình và yêu cầu anh ấy đề cập đến khoa học và phương pháp đã sử dụng để tạo ra những đứa trẻ CRISPR.

Sau mười lăm phút, Doudna xuống sảnh để gặp Kiến Khuê. Cô đi cùng Robin Lovell, người sẽ chủ trì phiên họp của Kiến Khuê. Ba người họ ngồi trên một chiếc ghế dài, Doudna và Lovell nói với Kiến Khuê, họ muốn bài thuyết trình của anh ấy giải thích chính xác cách thức và lý do tại sao tiến hành thí nghiệm của mình.

Kiến Khuê đã làm họ bối rối bằng cách nhấn mạnh muốn gắn bó với bản trình bày slide ban đầu của mình và không thảo luận về những đứa trẻ CRISPR. Doudna lịch sự chỉ ra Kiến Khuê là một người lố bịch. Anh đã gây ra cuộc tranh cãi khoa học bùng nổ nhất trong nhiều năm, và không có cách nào có thể tránh thảo luận về nó. Điều đó dường như khiến Kiến Khuê ngạc nhiên. "Tôi nghĩ anh ấy ngây thơ một cách kỳ lạ cũng như ham tìm kiếm vinh quang," cô nhớ lại. "Anh ta đã cố ý gây ra một vụ nổ và vẫn muốn hành động như thể nó chưa xảy ra." Họ thuyết phục anh ta ăn tối sớm với một số thành viên trong ban tổ chức để thảo luận về vấn đề.

Trên đường ra khỏi sảnh, lắc đầu kinh ngạc, Doudna tình cờ gặp Duanqing Pei, nhà sinh học tế bào gốc được đào tạo tại Mỹ đến từ Trung Quốc, người đứng đầu Viện Y sinh và Y tế Quảng Châu. "Bạn đã từng nghe?" Doudna hỏi anh ta. Khi cô kể cho anh nghe chi tiết, anh khó tin. Pei và Doudna đã trở nên thân thiện sau nhiều hội nghị, bao gồm cả hội nghị thượng đỉnh quốc tế đầu tiên năm 2015 ở Washington, và anh ấy đã nhiều lần nói với các đồng nghiệp người Mỹ của mình, ở Trung Quốc có những quy định chống lại việc chỉnh sửa gen mầm ở người. "Tôi đảm bảo với mọi người, trong hệ thống của chúng tôi, mọi thứ đều được kiểm soát cẩn thận và được cấp phép, vì vậy điều này không thể xảy ra", Pei sau đó nói với tôi. Anh ấy đồng ý đến ăn tối với Kiến Khuê vào tối hôm đó.

Cuộc biểu tình trong bữa tối

Bữa tối, một bữa tiệc tự chọn kiểu Quảng Đông trong nhà hàng trên tầng 4 của khách sạn, thật căng thẳng. Khi Kiến Khuê đến, anh ta tỏ ra phòng thủ, thậm chí hơi thách thức, về những gì đã làm. Anh ta lôi máy tính xách tay ra để hiển thị dữ liệu của mình và trình tự DNA đã thực hiện trên các phôi. "Chúng tôi ngày càng kinh hoàng," Lovell-Badge nhớ lại. Họ đặt cho anh ta những câu hỏi: Đã có sự giám sát về quy trình đồng ý chưa? Tại sao anh ấy tin việc chỉnh sửa phôi mầm là cần thiết về mặt y tế? Anh ta đã đọc các hướng dẫn mà các học viện y học quốc tế đã thông qua chưa? "Tôi cảm thấy mình đã tuân thủ tất cả các tiêu chí đó," Kiến Khuê trả lời. Trường đại học và bệnh viện của anh ấy biết tất cả về những gì anh ấy đang làm và đã chấp thuận, anh ấy nhấn mạnh, "và bây giờ họ nhận thấy phản ứng tiêu cực, họ đang phủ nhận điều đó và đẩy tôi ra ngoài." Khi Doudna giải thích lý do tại sao việc chỉnh sửa dòng mầm không 'cần thiết về mặt y tế' để ngăn ngừa lây nhiễm HIV, Kiến Khuê đã rất xúc động. "Jennifer, bạn không hiểu Trung Quốc," anh nói. "Có một sự kỳ thị đáng kinh ngạc về việc nhiễm HIV và tôi muốn cho những người này cơ hội có một cuộc sống bình thường và giúp họ có con khi họ có thể không có."

Bữa tối ngày càng trở nên chật chội. Sau một giờ, Kiến Khuê chuyển từ bất bình sang tức giận. Anh đột ngột đứng dậy và ném một số tờ tiền lên bàn. Anh ta đã nhận được những lời đe dọa, anh ta nói, và bây giờ sẽ chuyển đến một khách sạn không được tiết lộ, nơi báo chí không thể tìm thấy. Doudna đuổi theo anh ta. "Tôi nghĩ điều rất quan trọng là bạn phải xuất hiện vào thứ Tư và trình bày tác phẩm của mình," cô nói. Anh ta dừng lại và sau đó đồng ý, nhưng anh ta muốn bảo mật. Anh sợ. Lovell-Badge hứa Đại học Hồng Kông sẽ cung cấp sự bảo vệ của cảnh sát.

Một lý do khiến Kiến Khuê thách thức là anh nghĩ sẽ được ca ngợi như một anh hùng Trung Quốc, thậm chí có thể là một anh hùng toàn cầu. Thật vậy, những bản tin đầu tiên của Trung Quốc đã làm như vậy. Tờ Nhân dân Nhật báo, một cơ quan của chính phủ, đã đăng một câu chuyện vào sáng hôm đó với tiêu đề "Những em bé được chỉnh sửa gen đầu tiên trên thế giới, có khả năng kháng AIDS về mặt di truyền được sinh ra ở Trung Quốc" và gọi công việc của Kiến Khuê là "một thành tựu quan trọng mà Trung Quốc đã đạt được trong lĩnh vực công nghệ chỉnh sửa gen." Nhưng tình thế nhanh chóng thay đổi khi các nhà khoa học, thậm chí ở Trung Quốc, bắt đầu chỉ trích hành động. Cuối buổi tối hôm đó, tờ Nhân dân nhật báo đã xóa câu chuyện khỏi trang web của mình.

Sau khi Kiến Khuê rời khỏi nhà hàng của khách sạn, ban tổ chức đã ở lại bàn thảo luận cách xử lý tình huống. Pei nhìn vào điện thoại thông minh của mình và báo cáo một nhóm các nhà khoa học Trung Quốc đã đưa ra tuyên bố lên án Kiến Khuê. Pei bắt đầu dịch nó cho những người khác trong bàn. "Thử nghiệm trực tiếp của con người chỉ có thể được mô tả là điên rồ," họ tuyên bố. "Đây là một đòn giáng mạnh vào danh tiếng toàn cầu và sự phát triển của khoa học Trung Quốc, đặc biệt là trong lĩnh vực nghiên cứu y sinh." Doudna hỏi Pei liệu tuyên bố có phải đến từ Học viện Khoa học Trung Quốc hay không. Không, Pei trả lời, nhưng một nhóm gồm hơn một trăm nhà khoa học có uy tín của Trung Quốc đã ký tên, điều đó có nghĩa là tuyên bố đó có thể coi là chính thức.

Doudna và mọi người nhận ra, với tư cách là những người tổ chức hội nghị, cũng nên đưa ra một tuyên bố. Nhưng họ không muốn làm nó quá mạnh vì sợ sẽ kích động Kiến Khuê hủy bỏ cuộc nói chuyện của mình. Sự thật mà nói, Doudna thừa nhận, động cơ của họ không chỉ đơn thuần là khoa học. Dư luận toàn cầu rất lớn, các cặp mắt đổ dồn về Hong Kong, và sẽ rất thất vọng nếu Kiến Khuê lái xe trở lại Thâm Quyến và tất cả đều bỏ lỡ cơ hội trở thành một phần của thời khắc lịch sử. "Chúng tôi đưa ra một tuyên bố rất ngắn, khá nhạt nhẽo và bị chỉ trích vì điều đó," cô nói, "nhưng chúng tôi muốn đảm bảo anh ấy sẽ xuất hiện."

Khi Doudna và các đồng nghiệp đang ăn tối, kế hoạch quảng bá rộng rãi của Kiến Khuê đang được triển khai: các video trên YouTube được phát hành, câu chuyện đã lan truyền và bài viết về đạo đức cao đẹp mà anh ấy viết cuối cùng đã được xuất bản trực tuyến bởi CRISPR Journal (sau đó đã rút lại). "Tất cả chúng tôi đều bị ấn tượng bởi sự thật anh ấy còn khá trẻ và được xem là sự kết hợp thú vị giữa tính kiêu ngạo và sự ngây thơ," Doudna nói.

Bài thuyết trình của Kiến Khuê

Vào trưa thứ Tư, ngày 28 tháng 11 năm 2018, cuối cùng đã đến lúc Hạ Kiến Khuê trình bày. Robin Lovell-Badge, người điều hành, bước lên bục với vẻ lo lắng. Với mái tóc vàng cát, đôi tay không ngừng chăm chú và cặp kính gọng sừng, trông anh ấy giống như một phiên bản thậm chí còn ngố hơn của Woody Allen. Trông anh cũng phờ phạc. Sau đó anh ta nói với Doudna đã không ngủ cả đêm trước đó. Đọc từ ghi chú của mình, anh ấy hướng dẫn khán giả phải lịch sự, như thể anh ấy sợ những người trò chuyện có thể vội vàng lên sân khấu. "Bạn có thể vui lòng cho phép anh ấy nói mà không bị gián đoạn," anh ấy nói, sau đó nói thêm, "Tôi có quyền hủy nếu có quá nhiều tiếng ồn hoặc bị gián đoạn." Nhưng những âm thanh duy nhất là từ máy ảnh nhấp nháy của hàng chục nhiếp ảnh gia đứng ở phía sau.

Lovell-Badge giải thích Kiến Khuê đã được lên lịch để nói chuyện trước khi tin tức về những đứa trẻ CRISPR của anh ấy được biết đến. "Chúng tôi không biết câu chuyện sẽ vỡ ra trong vài ngày qua," anh nói. "Trên thực tế, anh ấy đã gửi cho tôi những slide sẽ trình chiếu và chúng không bao gồm bất kỳ công việc nào mà anh ấy sẽ nói đến." Sau đó, lo lắng nhìn xung quanh, anh tuyên bố, "Tôi muốn, nếu anh ấy có thể nghe thấy tôi, mời Hà Kiến Khuê lên sân khấu để trình bày tác phẩm của mình."

Lúc đầu không có ai xuất hiện. Khán giả như nín thở. "Tôi chắc chắn mọi người đã tự hỏi liệu anh ấy có thực sự xuất hiện hay không," Lovell-Badge sau đó nhớ lại. Sau đó, từ ngay phía sau Lovell-Badge, người đang đứng bên phải sân khấu, một thanh niên châu Á xuất hiện trong bộ vest tối màu. Có những tràng pháo tay rải rác, ngập ngừng và một chút bối rối. Người đàn ông mở máy tính xách tay, sau đó điều chỉnh micrô. Khán giả bắt đầu bật cười hồi hộp khi nhận ra đó là kỹ thuật viên nghe nhìn. "Nhìn này, tôi không biết anh ấy ở đâu," Lovell-Badge nói, vẫy cuốn sổ của mình.

Trong ba mươi lăm giây kỳ lạ, trong những trường hợp như thế là một khoảng thời gian rất dài, khán phòng im lặng, không có chuyển động. Cuối cùng, hơi ngập ngừng, một người đàn ông mặc áo sơ mi trắng sọc và mang theo một chiếc cặp màu rám nắng căng phồng bước ra từ phía xa của sân khấu. Trong bầu không khí có phần trang trọng của Hồng Kông (Lovell-Badge đang mặc một bộ vest), anh ta trông không bình thường với cổ áo rộng mở và không có áo khoác hay cà vạt. "Anh ta trông giống một người đi làm, đang vội vã bắt Phà Ngôi sao trong điều kiện ẩm ướt ở Hồng Kông hơn là một nhà khoa học ở trung tâm của một cơn bão

quốc tế lớn", biên tập viên khoa học Kevin Davies sau đó đưa tin. Lovell-Badge, nhẹ nhõm, vẫy tay chào anh ta và khi Kiến Khuê lên bục, thì thầm vào tai anh ấy, "Xin đừng lâu quá, chúng tôi cần thời gian để hỏi anh."

Khi Kiến Khuê bắt đầu nói, hàng loạt tiếng bấm máy , từ các tay săn ảnh đã nhấn chìm anh ta và dường như khiến anh ta giật mình. David Baltimore đứng lên ở hàng ghế đầu, quay sang nhóm báo chí và nhắc họ. Ông nói: "Tiếng click của máy quay lớn đến mức chúng tôi không thể nghe thấy điều gì đang xảy ra trên sân khấu. Vì vậy, tôi đã yêu cầu họ dừng lại."

Kiến Khuê bẽn lẽn liếc nhìn xung quanh, khuôn mặt mịn màng khiến anh trông trẻ hơn cả tuổi ba mươi tư. "Tôi phải xin lỗi vì kết quả bị rò rỉ bất ngờ, làm mất đi cơ hội được xem xét lại trước khi được trình bày tại hội nghị này," anh ấy bắt đầu, và sau đó tiếp tục, dường như không nhận thức được sự mâu thuẫn, để "cảm ơn Associated Press, đã tham gia vài tháng trước khi em bé được sinh ra, để báo cáo chính xác kết quả của nghiên cứu." Đọc chậm rãi bài phát biểu của mình, với một chút cảm xúc, anh ấy mô tả tai họa của việc lây nhiễm HIV, những cái chết và sự phân biệt đối xử gây ra, và làm thế nào một đột biến gen CCR5 có thể ngăn chặn sự lây nhiễm của những đứa trẻ được sinh ra từ cha mẹ dương tính với HIV.

Sau hai mươi phút trình chiếu và thảo luận về quy trình của mình, đã đến lúc trả lời các câu hỏi. Lovell-Badge đã mời Matthew Porteus, nhà sinh học tế bào gốc của Stanford, người biết Kiến Khuê, lên sân khấu để giúp giải đáp. Thay vì hỏi Kiến Khuê về vấn đề lớn tại sao anh ta lại vi phạm các quy chuẩn quốc tế khi thực hiện các chỉnh sửa dòng mầm trong phôi người, Lovell-Badge bắt đầu bằng một câu hỏi dài, và sau đó là một câu hỏi khác, về lịch sử tiến hóa và các vai trò có thể có của gen CCR5. Porteus đã đưa ra nhiều câu hỏi chi tiết về số lượng cặp vợ chồng, trứng, phôi và các nhà nghiên cứu đã tham gia vào thử nghiệm lâm sàng của Kiến Khuê. "Tôi thất vọng vì cuộc thảo luận trên sân khấu không tập trung vào các vấn đề chính," Doudna sau đó nói.

Cuối cùng, khán giả được mời bình luận và đặt câu hỏi. Baltimore đã vượt lên trước và đi đúng vào vấn đề. Sau khi mô tả các nguyên tắc quốc tế được cho là phải được đáp ứng trước bất kỳ sự chỉnh sửa nào của con người, anh tuyên bố, "Điều đó đã không xảy ra." Anh ấy gọi hành động của Kiến Khuê là "vô trách nhiệm", bí mật và không "cần thiết về mặt y tế". David Liu, nhà sinh hóa học nổi tiếng tại Harvard, đã phát biểu tiếp theo và thách thức Kiến Khuê về lý do tại sao anh ấy cảm thấy việc chỉnh sửa phôi được bảo đảm trong trường hợp này. Liu nói: "Bạn có thể rửa tinh trùng và tạo ra các phôi không bị nhiễm bệnh. Nhu cầu y tế chưa được đáp ứng cho những bệnh nhân này là gì?" Nói một cách nhẹ nhàng, Kiến Khuê trả lời anh không chỉ cố gắng giúp đỡ hai cô gái sinh đôi mà còn muốn tìm ra cách "cho hàng triệu trẻ em HIV", những người mà một ngày nào đó có thể cần được cha mẹ bảo vệ khỏi bị lây nhiễm HIV ngay cả khi được sinh ra. "Tôi có kinh nghiệm cá nhân với những người ở một ngôi làng AIDS, nơi 30% dân làng bị nhiễm bệnh, và họ phải giao con cái của mình cho cô dì chú bác vì sợ lây nhiễm cho chúng."

"Có một sự đồng thuận không cho phép chỉnh sửa bộ gen trên các tế bào mầm," một giáo sư tại Đại học Bắc Kinh chỉ ra. "Tại sao bạn lại chọn vượt qua lằn ranh đỏ? Và tại sao bạn lại tiến hành những thủ tục một cách bí mật?" Khi Lovell-Badge tự ý nói lại câu hỏi, anh ấy chỉ hỏi về phần bí mật, điều Kiến Khuê đã làm chệch hướng bằng cách mô tả cách anh ấy đã tham khảo ý kiến với rất nhiều nhà nghiên cứu ở Mỹ, và vì vậy chưa bao giờ trực tiếp đề cập đến vấn đề lịch sử quan trọng liên quan. Câu hỏi cuối cùng được gửi bởi một nhà báo: "Nếu đây là em bé của bạn, bạn có tiếp tục với điều này không?" Câu trả lời của Kiến Khuê: "Nếu đó là con tôi trong tình huống này, tôi sẽ thử nó." Sau đó, Kiến Khuê nhặt chiếc cặp của mình, rời khỏi sân khấu và được đưa trở lại Thâm Quyến.

Ngồi trên khán đài, Doudna bắt đầu đổ mồ hôi. Cô kể lại: "Tôi đang cảm thấy sự kết hợp của năng lượng căng thẳng và đau bụng. Đây là công cụ chỉnh sửa gen tuyệt vời, CRISPR-Cas9, mà cô đã đồng sáng chế, được sử dụng để sản xuất, lần đầu tiên trong lịch sử, một con người được thiết kế bằng gen. Và nó đã được thực hiện trước khi các vấn đề an toàn được thử nghiệm lâm sàng, các vấn đề đạo đức được giải quyết, hoặc một sự đồng thuận xã hội đã hình thành về việc liệu đây có phải là cách để khoa học - và con người phát triển. "Tôi khá xúc động khi cảm thấy thất vọng và ghê tởm trước cách nó được xử lý. Tôi lo ngại cuộc chạy đua để làm điều này được thúc đẩy không phải vì nhu cầu y tế hay mong muốn giúp đỡ mọi người mà bởi mong muốn được chú ý và trở thành người đầu tiên."

Câu hỏi cô và các nhà tổ chức khác phải đối mặt là liệu họ có một phần lỗi. Trong nhiều năm, họ đã tạo ra các tiêu chí cần được đáp ứng trước khi có bất kỳ sự chỉnh sửa nào của con người. Nhưng họ đã ngừng kêu gọi rõ ràng cho một lệnh tạm hoãn hoặc quy định một quy trình rõ ràng để phê duyệt một phiên tòa. Kiến Khuê có thể khẳng định, như anh đã làm, trong tâm trí, anh đã tuân theo những tiêu chí này.

"Thiếu trách nhiệm"

Cuối buổi tối hôm đó, Doudna đến quán bar của khách sạn và tụ tập với một vài người trong ban tổ chức đang mệt mỏi của cô. Baltimore xuất hiện, và họ gọi bia. Ông tin rằng, hơn những người khác, cộng đồng khoa học đã thất bại trong việc tự điều chỉnh. "Một điều rõ ràng," ông nói. "Nếu anh chàng này thực sự đã làm những gì anh ta tuyên bố. Đó là một suy nghĩ thiếu tỉnh táo." Họ quyết định phải đưa ra một tuyên bố.

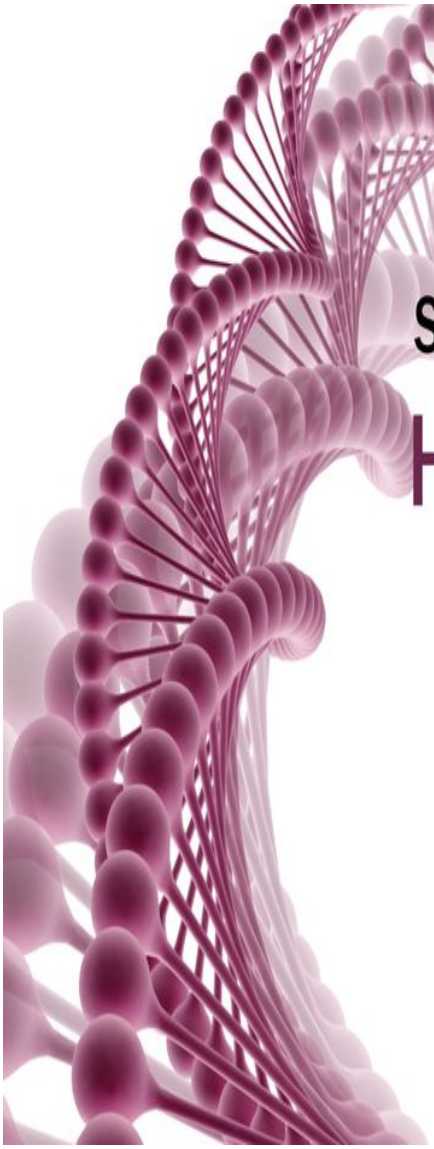
Doudna, Baltimore, Porteus và năm người khác chỉ huy một phòng họp nhỏ và bắt đầu soạn thảo. Porteus nhớ lại: "Đã mất nhiều giờ để đọc từng dòng một và thảo luận xem điểm của mỗi câu là gì. Giống như những người khác, anh ấy muốn bày tỏ sự phản đối mạnh mẽ về những gì Kiến Khuê đã làm nhưng tránh sử dụng từ 'tạm hoãn' hoặc làm bất cứ điều gì có thể cản trở tiến độ nghiên cứu chỉnh sửa gen. Porteus nói: "Tôi thấy từ tạm hoãn không hiệu quả lắm vì nó không cho bạn biết cách vượt qua như thế nào. Tôi biết đó là một thuật ngữ thu hút mọi người bởi vì nó vạch ra một ranh giới tốt đẹp mà bạn sẽ không vượt qua. Nhưng chỉ nói nên có một lệnh tạm hoãn, không cho phép chúng tôi suy nghĩ về cách một người có thể đến đó một cách có trách nhiệm."

Doudna bị kéo theo hai hướng. Cô kinh hoàng với những gì Kiến Khuê đã làm, bởi vì nó là quá sớm và không cần thiết như một thủ tục y tế và một hành động vĩ đại có thể gây ra phản ứng dữ dội đối với tất cả các công việc chỉnh sửa gen. Tuy nhiên, cô đã tin và hy vọng CRISPR-Cas9 sẽ chứng minh là một công cụ mạnh mẽ cho cuộc sống của con người, kể cả một ngày nào đó thông qua việc thực hiện các chỉnh sửa. Trong quá trình thảo luận về dự thảo tuyên bố, điều đó đã trở thành sự nhất trí tại bàn.

Vì vậy, họ quyết định, một lần nữa, chỉ đạo một khóa học trung gian. Cần có các hướng dẫn cụ thể hơn về thời điểm nên thực hiện chỉnh sửa gen mầm, nhưng cũng cần tránh những lời ngụy biện dẫn đến các lệnh cấm quốc gia và các cuộc bình chọn. "Ý nghĩa tại cuộc họp là công nghệ đã phát triển đến giai đoạn chúng ta cần phải có một lộ trình rõ ràng để sử dụng lâm sàng chỉnh sửa gen trong phôi," Doudna nói. Nói cách khác, thay vì cố gắng ngăn chặn bất kỳ việc sử dụng CRISPR nào nữa để tạo ra những đứa trẻ được chỉnh sửa gen, cô muốn mở đường cho việc làm như vậy an toàn hơn. "Để vùi đầu vào cát hay nói chúng tôi cần một lệnh tạm hoãn là không thực tế," cô lập luận. "Thay vào đó, chúng ta nên nói, Nếu bạn muốn chuyển đến phòng khám có chỉnh sửa gen, thì đây là những bước cụ thể cần được thực hiện."

Doudna bị ảnh hưởng bởi George Daley, hiệu trưởng trường Y Harvard, một người bạn lâu năm, là một phần của những cuộc thảo luận. Ông tin tưởng mạnh mẽ một ngày nào đó CRISPR có thể được sử dụng để thực hiện các chỉnh sửa có thể kế thừa; Nghiên cứu sau đó được tiến hành tại Harvard để chỉnh sửa dòng mầm trong tinh trùng có thể ngăn ngừa bệnh Alzheimer. "George đánh giá cao giá trị tiềm năng của việc chỉnh sửa dòng mầm trong phôi và muốn duy trì tiềm năng để điều này được sử dụng trong tương lai," Doudna nói.

Vì vậy, tuyên bố Doudna, Baltimore, và những người tổ chức khác đưa ra rất hạn chế. Họ viết: "Tại hội nghị thượng đỉnh, chúng tôi đã nghe thấy một tuyên bố bất ngờ và đáng lo ngại, phôi thai người đã được chỉnh sửa và cấy ghép, dẫn đến mang thai và sinh ra các cặp song sinh. Quy trình này là vô trách nhiệm và không phù hợp với các quy tắc quốc tế." Nhưng không có lời kêu gọi nào về lệnh cấm hay lệnh tạm hoãn. Thay vào đó, tuyên bố chỉ đơn giản nói rủi ro an toàn hiện tại là quá lớn để cho phép chỉnh sửa phôi mầm 'vào thời điểm này'. Sau đó, nó tiếp tục nhấn mạnh, "Việc chỉnh sửa bộ gen gốc có thể được chấp nhận trong tương lai nếu những rủi ro được giải quyết và nếu một số tiêu chí bổ sung được đáp ứng."



SECOND INTERNATIONAL SUMMIT ON HUMAN GENOME EDITING

November 27-29, 2018 The University of Hong Kong

THE ACADEMY OF SCIENCES OF HONG KONG
THE ROYAL SOCIETY
U.S. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
U.S. NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE

CHƯƠNG 39

Chấp thuận

Josiah Zayner ăn mừng

Josiah Zayner đã rất phấn khích đến mức thức cả đêm để xem một buổi phát trực tiếp về thông báo của Hạ Kiến Khuê ở Hồng Kông. Anh ấy xem trên máy tính xách tay trên giường với chăn trùm qua chân và tắt đèn, chỉ có ánh sáng của máy tính xách tay, bởi vì bạn gái đang ngủ bên cạnh. "Tôi chỉ ngồi đó để chờ anh ấy lên sân khấu, và tôi cảm thấy gai người và nổi da gà khi biết điều gì đó thú vị sắp xảy ra."

Khi Kiến Khuê mô tả cặp song sinh được chỉnh sửa CRISPR đã sinh ra, Zayner tự nhủ: 'Tuyệt!' Anh cảm thấy nó không chỉ là một thành tựu khoa học mà còn là một cột mốc quan trọng đối với loài người. "Chúng ta làm được rồi!" anh vui mừng. "Chúng ta đã biến đổi gen một phôi thai! Nhân loại đã mãi mãi bị thay đổi!"

Không có cách nào để quay lại, anh nhận ra. Nó giống như khi Roger Bannister phá vỡ tốc độ bốn phút/dặm. Bây giờ nó đã xảy ra, nó sẽ xảy ra một lần nữa. "Tôi xem đó là một trong những điều đột phá nhất đã được thực hiện trong khoa học. Trong toàn bộ lịch sử loài người, chúng ta không thể quyết định có những gen nào, đúng không? Bây giờ chúng ta làm." Và theo một cách cá nhân, nó xác thực những gì Zayner cảm thấy là sứ mệnh của chính mình. "Trong nhiều ngày, tôi phấn khích đến mức không thể ngủ được, vì nó khẳng định với tôi lý do những việc tôi làm, đó là cố gắng đảm bảo mọi người có thể thúc đẩy nhân loại tiến lên."

Đẩy nhân loại về phía trước? Vâng, đôi khi chính những kẻ nổi loạn làm như vậy. Khi Zayner nói, giọng điệu đều đều và sự phấn khích điên cuồng của anh ấy khiến tôi nhớ lại một ngày khi Steve Jobs ngồi trong sân sau nhà mình và kể lại trong trí nhớ những dòng mà anh ấy đã giúp tạo ra cho quảng cáo 'Think Different' của Apple về những kẻ xấu và những kẻ nổi loạn, phá vỡ các quy tắc và không tôn trọng hiện trạng. Jobs nói: "Họ thúc đẩy loài người tiến lên phía trước. Bởi vì những người đủ điên rồ để nghĩ họ có thể thay đổi thế giới, là những người làm được."

Một lý do khó có thể ngăn cản những đứa trẻ CRISPR trong tương lai, Zayner sau đó đã giải thích trong một bài luận cho tờ Stat, anh viết: "Mọi người đang chỉnh sửa tế bào người bằng kính hiển vi trị giá 150 đô la. Yêu cầu của quá trình là tối thiểu: một ống tiêm siêu nhỏ, micropipette và kính hiển vi. Tất cả những thứ này có thể được mua trên eBay và lắp ráp với giá vài nghìn đô la. Phôi người có thể được mua từ các phòng khám sinh sản với giá khoảng 1.000 đô la. Bạn có thể được một bác sĩ y tế ở Mỹ chuyển phôi sang người nếu bạn không nói với họ

những gì bạn đã làm, hoặc bạn có thể làm điều đó ở một quốc gia khác... Vì vậy, sẽ không lâu nữa cho đến khi phôi người tiếp theo được chỉnh sửa và cấy ghép."

Zayner nói điều tuyệt vời về chỉnh sửa gen mầm là nó có thể loại bỏ vĩnh viễn một căn bệnh hoặc bất thường di truyền khỏi loài người. "Không chỉ chữa khỏi bệnh cho một bệnh nhân, mà còn loại bỏ hoàn toàn những căn bệnh khốn khổ như chứng loạn dưỡng cơ ra khỏi tương lai của nhân loại, mãi mãi." Anh thậm chí còn ủng hộ việc sử dụng CRISPR để cải thiện sức khỏe ở trẻ em. "Nếu tôi có thể để con tôi ít bị béo phì hơn hoặc có những gen giúp chúng hoạt động thể thao tốt hơn và mọi thứ, tại sao tôi lại nói không?"

Đối với Zayner, đó cũng là vấn đề cá nhân. Khi tôi nói chuyện với anh ấy vào giữa năm 2020, anh ấy và đối tác của mình đang cố gắng mang thai một đứa trẻ bằng phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm, và họ đã tận dụng chẩn đoán di truyền trước khi cấy ghép để chọn giới tính cho con mình. Các bác sĩ cũng sàng lọc một số bệnh di truyền lớn, nhưng họ sẽ không cung cấp cho Zayner trình tự gen đầy đủ và các dấu hiệu của phôi tương lai. Anh nói: "Chúng tôi không thể chọn những gen di truyền cho con mình, điều này thật điên rồ. Thay vào đó, chúng tôi để nó được thực hiện một cách tình cờ. Tôi nghĩ bạn có thể chọn gen bạn muốn cho con mình. Nó sẽ tạo ra Homo sapiens phiên bản 2.0. Nhưng tôi cũng nghĩ nó thực sự, thực sự, rất thú vị."

Khi tôi bắt đầu phản đối, Zayner ngăn tôi bằng cách trích dẫn một ví dụ cá nhân về kiểu di truyền mà anh ấy muốn chỉnh sửa. Anh nói: "Tôi bị chứng rối loạn lưỡng cực. Kinh khủng. Nó gây ra nhiều vấn đề nghiêm trọng cho cuộc sống. Tôi rất muốn thoát khỏi nó." Tôi hỏi anh ta có lo lắng việc loại bỏ chứng rối loạn sẽ thay đổi con người anh ta không? "Mọi người cố gắng bịa ra những lời nói dối, nó giúp bạn sáng tạo hơn và tất cả những điều nhảm nhí khác, nhưng đó là một căn bệnh. Nó gây ra đau khổ, một đống đau khổ. Và tôi nghĩ chúng ta có thể tìm ra cách để sáng tạo mà không mắc căn bệnh này."

Zayner biết có nhiều gen góp phần gây ra các rối loạn tâm lý theo những cách bí ẩn và hiện tại chúng ta không biết đủ để khắc phục chúng. Nhưng về lý thuyết, nếu nó có thể hoạt động, anh ấy cảm thấy sẽ muốn sử dụng chỉnh sửa gen mầm để đảm bảo những đứa con ít có nguy cơ mắc bệnh hơn. "Nếu tôi có thể chỉnh sửa gen theo cách làm giảm xác suất con tôi bị bệnh lưỡng cực, nếu tôi có thể giảm một chút cho con tôi, làm sao tôi có thể không làm điều đó? Tôi không nghĩ là mình có thể làm được."

Điều gì về các chỉnh sửa ít cần thiết về mặt y tế? "Chắc chắn, tôi sẽ làm cho con tôi cao hơn 6 inch và năng động hơn nếu tôi có thể. Và hấp dẫn hơn. Những người cao hơn và hấp dẫn hơn thường thành công hơn, phải không? Bạn muốn gì cho con mình? Rõ ràng là đối với những đứa trẻ, tôi muốn cả thế giới dành cho chúng." Anh ấy đoán, một cách chính xác, tôi lớn lên trong một gia đình có cha mẹ cung cấp cho tôi nền giáo dục tốt nhất có thể. Điều đó có khác gì không," anh hỏi, "ngoài việc muốn cung cấp cho một đứa trẻ những gen tốt nhất?"

Không có phản ứng dữ dội

Khi Doudna trở về nhà từ Hồng Kông, cô thấy cậu con trai tuổi teen của mình không thể hiểu tại sao lại có quá nhiều ồn ào về việc chỉnh sửa gen của Hà Kiến Khuê. "Andy đã rất ung dung, điều đó khiến tôi tự hỏi liệu các thế hệ tương lai có coi đây là một vấn đề lớn như vậy không," cô nói. "Có thể chúng sẽ thấy nó giống như IVF [thụ tinh nhân tạo], điều đã gây tranh cãi rất nhiều khi nó mới xuất hiện." Cha mẹ, cô nhớ lại, đã rất sốc khi đứa trẻ trong ống nghiệm đầu tiên chào đời vào năm 1978. Cô mười bốn tuổi, vừa đọc The Double Helix, và nhớ lại đã thảo luận với họ lý do tại sao họ nghĩ việc tạo ra những đứa trẻ bằng phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm là không tự nhiên và cảm thấy sai lầm. "Nhưng sau đó nó đã được chấp nhận và bố mẹ tôi chấp nhận nó — họ có những người bạn chỉ có thể có con bằng phương pháp thụ tinh ống nghiệm và rất vui vì công nghệ này đã tồn tại."

Hóa ra, phản ứng chính trị và công khai đối với những đứa trẻ CRISPR phù hợp với quan điểm của Andy. Hai tuần sau khi trở về từ Hồng Kông, Doudna đã tham dự cuộc họp trên Đồi Capitol với tám thượng nghị sĩ để thảo luận về việc chỉnh sửa gen. Những cuộc họp như vậy thường là một diễn đàn để các chính trị gia bày tỏ sự bàng hoàng và mất tinh thần về điều gì đó mà họ không hiểu hết và sau đó kêu gọi thêm luật và quy định. Điều hoàn toàn ngược lại xảy ra tại cuộc họp giao ban của Thượng viện, được tổ chức bởi Thượng nghị sĩ Dick Durbin, Lindsey Graham, Jack Reed, Lamar Alexander và Bill Cassidy (một bác sĩ). Doudna nói: "Tôi rất vui vì tất cả các thượng nghị sĩ đều khuyến khích ý tưởng, đây là một công nghệ quan trọng. Tôi ngạc nhiên là không ai trong số họ đòi hỏi nhiều quy định hơn. Họ chỉ muốn tìm hiểu, Chúng ta sẽ đi đâu từ đây?"

Doudna và Giám đốc Viện Y tế Quốc gia Francis Collins, người đi cùng cô, giải thích đã có các quy định hạn chế việc sử dụng chỉnh sửa gen trong phôi. Các

thượng nghị sĩ quan tâm hơn đến việc cố gắng hiểu giá trị CRISPR có thể mang lại trong y học và nông nghiệp. Thay vì tập trung vào những đứa trẻ CRISPR Trung Quốc vừa mới sinh, họ đã hỏi những câu hỏi chi tiết về cách CRISPR có thể hoạt động, cả trong liệu pháp soma và chỉnh sửa dòng mầm, để chữa bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm. Doudna nhớ lại: "Họ bị nhiễm điện bởi tiềm năng của tế bào hình liềm, và các bệnh đơn gen làm suy nhược khác như Huntington và Tay-Sachs. Họ đã nói về ý nghĩa của việc chăm sóc sức khỏe bền vững."

Hai ủy ban quốc tế được thành lập để giải quyết vấn đề chỉnh sửa gen mầm. Cuộc đầu tiên được tổ chức bởi các học viện khoa học quốc gia đã là một phần của quá trình từ năm 2015. Cuộc họp còn lại do Tổ chức Y tế Thế giới triệu tập. Doudna sợ việc có hai nhóm có thể dẫn đến các thông điệp mâu thuẫn nhau. Vì vậy, tôi đã gặp Victor Dzau, chủ tịch Học viện Y khoa Quốc gia Hoa Kỳ và Margaret Hamburg, đồng chủ tịch ủy ban WHO, để xem họ sẽ phân chia trách nhiệm như thế nào. Hamburg nói: "Nhóm học viện quốc gia đang tập trung vào khoa học. WHO đang xem xét cách tạo ra một khuôn khổ quy định toàn cầu." Mặc dù, sẽ có hai báo cáo, nhưng Dzau nói, nó sẽ tốt hơn so với trước đây, khi các học viện khoa học ở các quốc gia khác nhau đang tạo ra các hướng dẫn khác nhau.

Tuy nhiên, Hamburg thừa nhận điều này không có khả năng ngăn cản các quốc gia xây dựng các quy tắc của riêng họ. Bà giải thích: "Họ có những thái độ và tiêu chuẩn quản lý khác nhau, giống như họ làm với thực phẩm biến đổi gen, phản ánh các giá trị xã hội khác nhau của họ. Thật không may, điều đó có thể dẫn đến du lịch di truyền. Những người đặc biệt muốn cải tiến sẽ đi đến các quốc gia cung cấp cho họ. Bà thừa nhận WHO sẽ khó có thể giám sát sự tuân thủ: "Điều này không giống như vũ khí hạt nhân, nơi bạn có thể có lính canh và khóa để thực thi một chế độ an ninh."

Vấn đề tạm hoãn

Khi hai ủy ban bắt đầu hoạt động vào giữa năm 2019, một cuộc tranh cãi công khai đã nổ ra trong cộng đồng khoa học một lần nữa khiến Doudna đọ sức với Eric Lander của Viện Broad. Đó là việc sử dụng từ 'tạm hoãn', điều mà hầu hết các ủy ban khoa học trong nhiều năm đã tránh.

Theo một số cách, tranh chấp về việc có nên kêu gọi một lệnh tạm hoãn chính thức hay không là về mặt ngữ nghĩa. Các điều kiện đã được chỉ định để chỉnh sửa gen mầm được phép — nó an toàn và 'cần thiết về mặt y tế' — hiện tại không thể

được đáp ứng. Nhưng một số người cho rằng hành động của Hà Kiến Khuê cho thấy sự cần thiết phải có một cây đèn chiếu sáng rõ ràng hơn. Trong số họ có Lander, người bảo trợ Feng Zhang, Paul Berg, Francis Collins và Emmanuelle Charpentier.

Lander thích trở thành một nhà tư vấn chính sách và trí thức công. Khéo léo, hài hước, hòa đồng và từ tính - ít nhất là đối với những người không bị ảnh hưởng bởi cường độ của anh ấy. Nhưng Doudna nghi ngờ anh ta đã khuấy động vấn đề tạm hoãn, ít nhất là một phần nhỏ, bởi vì cô và David Baltimore, chứ không phải Zhang nhút nhát trước công chúng, đã coi ánh đèn sân khấu với tư cách là những nhà tư tưởng chính sách công hàng đầu về CRISPR. "Eric và Viện Broad có tham vọng rất lớn," cô nói. "Việc họ kêu gọi tạm hoãn là một cách để họ thu được rất nhiều tiêu đề về điều gì đó mà họ chưa từng công bố."

Dù động cơ của anh ta là gì, Lander bắt đầu ủng hộ cho một bài báo sẽ được xuất bản trên tạp chí Nature với tiêu đề "Thông qua một lệnh cấm về chỉnh sửa bộ gen". Tất nhiên Zhang đã đăng ký, cũng như cộng tác viên đầu tiên của Doudna, Charpentier. Berg cũng vậy, người khám phá ra DNA tái tổ hợp đã thúc đẩy hội nghị Asilomar bốn mươi bốn năm trước đó. "Chúng tôi kêu gọi một lệnh cấm toàn cầu đối với tất cả các ứng dụng lâm sàng đối với việc chỉnh sửa dòng mầm của con người — nghĩa là thay đổi DNA di truyền (trong tinh trùng, trứng hoặc phôi) để tạo ra những đứa trẻ được chỉnh sửa gen", bài báo bắt đầu.

Lander đã điều phối bài luận với người bạn Collins, người anh đã làm việc trong Dự án bộ gen người. "Chúng tôi phải tuyên bố rõ ràng nhất có thể, đây là con đường chúng tôi chưa sẵn sàng đi xuống, không phải bây giờ và có khả năng không bao giờ," Collins nói trong một cuộc phỏng vấn vào ngày bài báo của Lander được phát hành.

Lander nhấn mạnh vấn đề không nên để cho sự lựa chọn của cá nhân và thị trường tự do. "Chúng ta đang cố gắng hoạch định thế giới mà chúng ta sẽ để lại cho con cái mình," anh nói. "Đó có phải là một thế giới mà chúng ta suy nghĩ sâu sắc về các ứng dụng y tế và chúng ta đang sử dụng nó trong những trường hợp nghiêm trọng hay đó là một thế giới chỉ có sự cạnh tranh thương mại tràn lan?" Zhang đưa ra quan điểm các vấn đề xung quanh việc chỉnh sửa gen cần được giải quyết bởi toàn xã hội chứ không phải cá nhân. Anh nói: "Bạn có thể tưởng tượng một tình huống, các bậc cha mẹ sẽ cảm thấy áp lực khi phải chỉnh sửa con cái vì

những bậc cha mẹ khác cũng vậy. Nó có thể làm trầm trọng thêm tình trạng bất bình đẳng. Nó có thể tạo ra một mớ hỗn độn trong xã hội."

"Tại sao Eric lại có ý định công khai thúc đẩy lệnh tạm hoãn?" Margaret Hamburg, đồng chủ tịch Tổ chức Y tế Thế giới, hỏi tôi. Đó là một câu hỏi chân thành. 'Danh tiếng' của Lander đến mức ngay cả khi anh ta làm điều gì đó có vẻ thẳng thắn, những người khác vẫn nghi ngờ động cơ. Cô cảm thấy lời kêu gọi tạm hoãn có vẻ giống như đang phô trương; điều đó là không cần thiết, vì cả WHO và các học viện quốc gia đều đã bắt tay vào việc tìm ra các hướng dẫn phù hợp thay vì kêu gọi ngừng chỉnh sửa phôi mầm.

Baltimore cũng bày tỏ sự bối rối. Lander đã cố gắng thuyết phục anh ký vào lá thư, nhưng cũng như cuộc thảo luận về DNA tái tổ hợp bốn mươi năm trước tại Asilomar, Baltimore quan tâm nhiều hơn đến việc tìm ra "một con đường thận trọng phía trước" cho những gì có thể là một bước tiến cứu người hơn là tuyên bố lệnh cấm. Ông nghi ngờ Lander có thể đang thúc đẩy lệnh cấm để có được sự ưu ái với Collins, giám đốc Viện Y tế Quốc gia, nơi cung cấp rất nhiều tài trợ cho các phòng thí nghiệm học thuật.

Đối với Doudna, sự phản đối của cô đối với lệnh cấm càng trở nên mạnh mẽ hơn khi Lander thúc đẩy nó. "Vì việc chỉnh sửa phôi mầm đã được thực hiện với các em bé Trung Quốc, tôi nghĩ việc đưa ra lời kêu gọi tạm hoãn ở giai đoạn này là không thực tế," cô nói. "Nếu bạn kêu gọi một lệnh tạm hoãn, bạn có thể tự đưa mình ra khỏi cuộc trò chuyện một cách hiệu quả."

Quan điểm của Doudna đã chiếm ưu thế. Vào tháng 9 năm 2020, một báo cáo dài hai trăm trang đã được phát hành bởi ủy ban khoa học quốc tế được thành lập sau thông báo gây sốc của Kiến Khuê. Nó không kêu gọi một lệnh cấm, cũng không đề cập đến từ đó, mặc dù Lander là một trong mười tám thành viên của ủy ban. Thay vào đó, nó nói chỉnh sửa bộ gen di truyền của con người "có thể cung cấp một lựa chọn sinh sản trong tương lai" cho các cặp vợ chồng mắc bệnh di truyền. Báo cáo lưu ý, việc thực hiện các chỉnh sửa gen có thể di truyền vẫn chưa an toàn và thường không cần thiết về mặt y tế, nhưng nó có lợi cho việc 'xác định một con đường có trách nhiệm cho việc sử dụng lâm sàng chỉnh sửa bộ gen người di truyền' - nói cách khác, tiếp tục theo đuổi mục tiêu 'Một con đường thận trọng về phía trước' đã được xác nhận tại hội nghị Thung lũng Napa tháng 1 năm 2015 mà Doudna tổ chức.

Hạ Kiến Khuê bị kết án

Thay vì được ca ngợi là một anh hùng dân tộc như đã tưởng tượng, Hạ Kiến Khuê đã bị đưa ra xét xử vào cuối năm 2019 tại Tòa án Nhân dân Thâm Quyến. Quá trình tố tụng có nhiều yếu tố của một phiên tòa công bằng: anh ta được phép có luật sư riêng và phát biểu bào chữa cho chính mình. Nhưng phán quyết không có gì đáng nghi ngờ vì anh ta đã nhận tội 'hành nghề y bất hợp pháp'. Anh ta bị kết án ba năm tù, bị phạt $ 430.000, và bị cấm suốt đời làm việc trong lĩnh vực khoa học sinh sản. "Để theo đuổi danh tiếng và lợi nhuận, anh ta đã cố tình vi phạm các quy định liên quan của quốc gia và vượt qua ranh giới của đạo đức khoa học và y tế," tòa án tuyên bố.

Bản tin chính thức của Trung Quốc về phiên tòa cũng tiết lộ một em bé CRISPR thứ ba đã được sinh ra bởi phụ nữ thứ hai. Không có thông tin chi tiết về đứa bé cũng như về tình trạng hiện tại của Lulu và Nana, cặp song sinh được chỉnh sửa CRISPR ban đầu.

Khi Doudna được Wall Street Journal yêu cầu bình luận về lời kết tội, cô nói, "cộng đồng khoa học sẽ phải sắp xếp các vấn đề về an toàn và đạo đức. Đối với tôi, câu hỏi lớn là liệu điều này có bao giờ được thực hiện lại hay không. Tôi nghĩ câu trả lời là có. Câu hỏi là khi nào, và như thế nào."

PHẦN BẢY

Những câu hỏi về đạo đức

Nếu các nhà khoa học không đóng vai Chúa, ai sẽ?

James Watson, tới Ủy ban Khoa học và Nghị viện Anh, ngày 16 tháng 5 năm 2000

CHƯƠNG 40

Làn ranh đỏ

Cổ phần

Khi Hạ Kiến Khuê tạo ra những đứa trẻ CRISPR đầu tiên trên thế giới, với mục tiêu làm cho chúng và con cháu của chúng miễn nhiễm với sự tấn công của một loại virus chết người, hầu hết các nhà khoa học có trách nhiệm đã bày tỏ sự phẫn nộ. Hành động của anh ta được coi là quá sớm, tồi tệ. Nhưng sau đại dịch coronavirus năm 2020, ý tưởng chỉnh sửa gen để giúp chúng ta miễn nhiễm với các cuộc tấn công của virus bắt đầu có vẻ ít kinh khủng hơn và hấp dẫn hơn một chút. Những lời kêu gọi tạm hoãn chỉnh sửa gen mầm đã rút lui. Giống như vi khuẩn đã trải qua hàng thiên niên kỷ để phát triển các cách thức để phát triển khả năng miễn dịch đối với virus, có lẽ con người chúng ta cũng nên sử dụng sự khéo léo của mình để làm điều tương tự.

Nếu chúng ta có thể chỉnh sửa gen một cách an toàn để làm cho con cái của chúng ta ít bị nhiễm HIV hoặc coronavirus, liệu làm như vậy có sai không? Hoặc sẽ là sai lầm nếu không làm như vậy? Và những gì về chỉnh sửa gen cho các sửa

chữa và cải tiến khác có thể có trong vài thập kỷ tới? Nếu chúng trở nên an toàn, các chính phủ có nên ngăn chúng ta sử dụng chúng không?

Một trong những vấn đề sâu sắc nhất mà con người từng phải đối mặt. Lần đầu tiên trong quá trình tiến hóa của sự sống trên hành tinh, một loài đã phát triển khả năng chỉnh sửa cấu trúc gen của chính mình. Điều đó mang lại tiềm năng của những lợi ích kỳ diệu, bao gồm việc loại bỏ nhiều bệnh chết người và suy nhược bất thường. Và một ngày nào đó, nó sẽ mang lại cả lời hứa và sự nguy hiểm khi cho phép chúng ta, hoặc một số người trong chúng ta, tăng cường cơ thể và nâng cao thai nhi để có cơ bắp, trí óc, trí nhớ và tâm trạng tốt hơn.

Trong những thập kỷ sắp tới, khi chúng ta có thêm sức mạnh để hack sự tiến hóa của chính mình, chúng ta sẽ phải vật lộn với những câu hỏi sâu sắc về đạo đức và tâm linh: Liệu có hợp với tự nhiên? Có đức tính nào phát sinh từ việc chấp nhận những gì được ban tặng cho chúng ta không? Liệu sự đồng cảm phụ thuộc vào việc tin vào điều đó nhưng vì ơn Chúa, hay sự ngẫu nhiên, chúng ta có thể được sinh ra với một tập hợp các thiên phú khác nhau? Liệu việc nhấn mạnh vào quyền tự do cá nhân, có biến những khía cạnh cơ bản nhất của bản chất con người thành những lựa chọn của người tiêu dùng được thực hiện tại một siêu thị di truyền? Liệu những người giàu có có thể mua được những gen tốt nhất? Chúng ta nên để những quyết định như vậy cho cá nhân lựa chọn, hay xã hội nên đi đến một số đồng thuận về những gì nó sẽ cho phép?

Tại sao trên thế giới, chúng ta không nắm bắt những lợi ích có được từ việc loại bỏ các bệnh nguy hiểm và nâng cao năng lực cho con cái của chúng ta?

Phôi mầm như một đường màu đỏ

Mối quan tâm hàng đầu là chỉnh sửa phôi mầm, những thay đổi được thực hiện trong DNA của trứng hoặc tinh trùng người hoặc phôi giai đoạn đầu để mọi tế bào trong những đứa trẻ — và tất cả con cháu của chúng — sẽ mang đặc điểm đã chỉnh sửa. Sự chấp nhận chung về những gì được gọi là chỉnh sửa soma, những thay đổi được thực hiện trong các tế bào đích của một bệnh nhân sống và không ảnh hưởng đến các tế bào sinh sản. Nếu có gì đó sai trong những liệu pháp này, nó có thể gây ra thảm họa cho bệnh nhân nhưng không phải cho loài.

Chỉnh sửa soma có thể được sử dụng trên một số loại tế bào, chẳng hạn như tế bào máu, cơ và mắt. Nhưng nó đắt tiền, không hoạt động trên tất cả các tế bào và có thể không lâu dài. Các chỉnh sửa gốc rễ có thể sửa chữa tất cả các tế bào

của cơ thể. Vì vậy, nó có nhiều hứa hẹn hơn. Và nhiều nguy hiểm hơn được nhận thấy.

Cho đến khi tạo ra những đứa trẻ CRISPR đầu tiên vào năm 2018, có hai phương pháp y tế chính để lựa chọn các đặc điểm di truyền của một đứa trẻ. Đầu tiên là xét nghiệm trước khi sinh, bao gồm việc thực hiện các xét nghiệm di truyền trên phôi khi chúng đang phát triển trong bụng mẹ. Ngày nay, các xét nghiệm như vậy có thể phát hiện hội chứng Down, giới tính và hàng chục bệnh lý bẩm sinh. Cha mẹ có thể quyết định bỏ phôi nếu họ không thích các đặc điểm đó. Ở Hoa Kỳ, chẩn đoán trước khi sinh về hội chứng Down dẫn đến việc phá thai chiếm khoảng 2/3.

Sự phát triển của thụ tinh trong ống nghiệm dẫn đến một tiến bộ khác trong kiểm soát di truyền: chẩn đoán di truyền trước khi cấy ghép. Các cặp vợ chồng, nếu có khả năng, có thể tạo ra nhiều trứng đã thụ tinh và cho chúng được kiểm tra trước khi được cấy ghép, để tìm các đặc điểm di truyền. Chúng có đột biến tế bào Huntington hoặc hồng cầu hình liềm hoặc Tay-Sachs không? Hoặc một ngày nào đó chúng ta có thể hỏi, như trong phim Gattaca, liệu chúng có những gen mong muốn về chiều cao, trí nhớ và khối lượng cơ bắp không? Với chẩn đoán trước khi cấy ghép, những trứng đã thụ tinh với các đặc điểm mong muốn của bố mẹ có thể được cấy ghép và phần còn lại bị loại bỏ.

Cả hai kỹ thuật đều nêu lên một số vấn đề đạo đức giống như chỉnh sửa gen mầm. Ví dụ, James Watson, người đồng phát hiện ra DNA thẳng thắn, từng cho rằng phụ nữ có quyền phá thai dựa trên bất kỳ sở thích hoặc thành kiến nào, bao gồm cả việc không muốn có một đứa trẻ lùn hoặc mắc chứng khó đọc hoặc đồng tính nam hoặc nữ. Điều này khiến rất nhiều người phải giật mình, có thể hiểu được. Tuy nhiên, chẩn đoán di truyền tiền cấy ghép hiện được coi là chấp nhận được về mặt đạo đức và các bậc cha mẹ nói chung có thể tự do đưa ra lựa chọn của riêng mình về tiêu chí sử dụng.

Câu hỏi đặt ra là liệu một ngày nào đó, việc chỉnh sửa gen mầm sẽ chỉ được coi là một việc khác trong một chuỗi liên tục dài của các can thiệp sinh học từng gây tranh cãi, chẳng hạn như sàng lọc trước khi sinh hoặc thay thế, đã dần được chấp nhận. Nếu vậy, liệu có hợp lý khi coi chỉnh sửa dòng mầm như một thứ gì đó khác biệt, tuân theo một bộ tiêu chuẩn đạo đức khác không?

Đây là câu hỏi hóc búa, có những nhà đạo đức học giỏi phân biệt và những người giỏi vạch trần sự khác biệt. Hay nói một cách khác, có những nhà đạo đức học

phân biệt các đường và những người khác làm mờ chúng. Những người thích làm mờ đường nét thường cho rằng đường kẻ quá mờ nên không có lý do nào để xử lý các loại khác nhau.

Bom nguyên tử là trường hợp tương tự. Khi Bộ trưởng Chiến tranh Henry Stimson vật lộn với việc có nên thả nó xuống Nhật Bản hay không, một số người cho nó là một loại vũ khí hoàn toàn mới, một ranh giới không nên vượt qua. Những người khác nói nó không khác về cơ bản, và thực sự có thể ít tàn bạo hơn, so với các chiến dịch ném bom lớn đã được tiến hành ở Dresden và Tokyo. Bên thứ hai đã thắng thế, và quả bom đã được thả xuống. Tuy nhiên, sau đó, vũ khí nguyên tử được coi là thuộc một loại riêng biệt và nó đã không được sử dụng kể từ đó.

Trong trường hợp chỉnh sửa gen, tôi nghĩ dòng mầm thực sự là một dòng thực. Có thể không có một đường sắc như dao cạo để phân biệt nó với các công nghệ sinh học khác, nhưng như Leonardo da Vinci đã dạy chúng ta bằng kỹ thuật sfumato [phủ mờ] của mình, ngay cả những đường hơi mờ cũng có thể dứt khoát. Vượt qua ranh giới đỏ đưa chúng ta đến một cảnh giới mới khác biệt. Nó liên quan đến kỹ thuật bộ gen thay vì nuôi dưỡng một bộ gen được tạo ra tự nhiên, và nó tạo ra sự thay đổi sẽ được thừa hưởng bởi tất cả các thế hệ con cháu trong tương lai.

Tuy nhiên, điều này không có nghĩa là không bao giờ được vượt qua làn ranh đỏ. Nó chỉ đơn giản là chúng ta có thể coi dòng máu giống như một ngọn lửa bùng phát cho chúng ta cơ hội tạm dừng, nếu chúng ta quyết định phải làm như vậy, sự tiến bộ của kỹ thuật công nghệ gen. Câu hỏi trở thành: Những trường hợp nào, nếu có, có thể khiến chúng ta vượt qua ranh giới này?

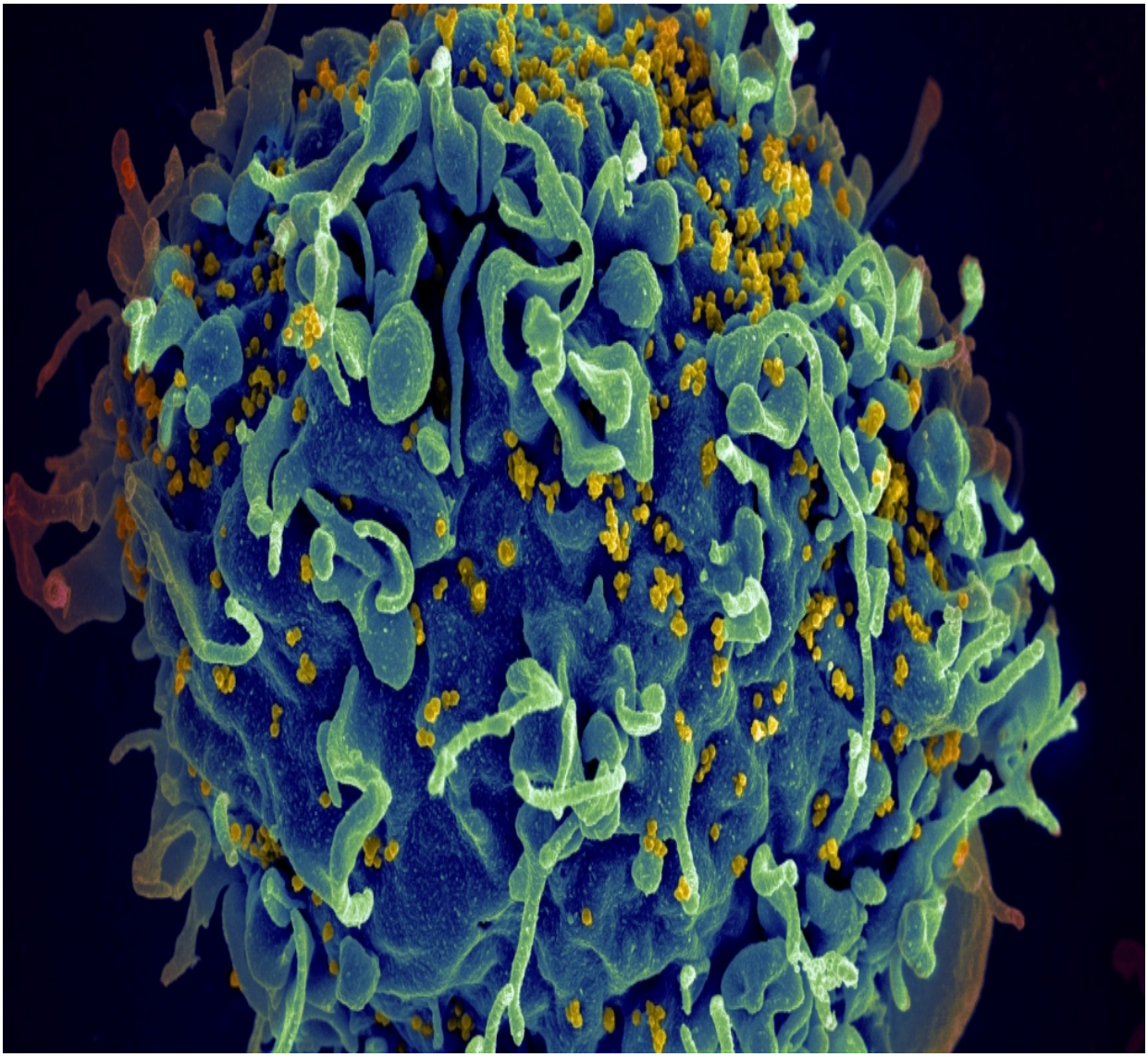
Điều trị so với nâng cao

Một ranh giới khác, chúng ta có thể xem xét, ngoài vấn đề giữa chỉnh sửa soma và dòng mầm, liên quan đến sự phân biệt giữa 'phương pháp điều trị' được thiết kế để sửa chữa các bất thường di truyền nguy hiểm và 'cải tiến' được thiết kế để cải thiện năng lực hoặc đặc điểm của con người. Thoạt nhìn, phương pháp điều trị có vẻ dễ dàng biện minh hơn là cải tiến.

Nhưng sự khác biệt giữa điều trị và tăng cường là một điểm mờ. Các gen có thể xác định trước một số trẻ em nhất định là thấp bé hoặc béo phì, kém tập trung hoặc trầm cảm. Việc chỉnh sửa gen để sửa chữa các tính trạng đó sẽ chuyển từ điều trị sức khỏe sang nâng cao sức khỏe vào thời điểm nào? Điều gì về việc

chỉnh sửa gen giúp ngăn ngừa một người nhiễm HIV hoặc coronavirus hoặc ung thư hoặc bệnh Alzheimer? Có lẽ đối với những điều này, chúng ta cần một loại thứ ba được gọi là 'phòng ngừa' bên cạnh các 'phương pháp điều trị' và 'cải tiến' chưa được xác định rõ ràng. Và đối với những người, chúng tôi thậm chí có thể thêm một loại thứ tư, được gọi là 'siêu cải tiến', bao gồm việc cung cấp cho con người những khả năng mới mà loài chưa có trước đây, chẳng hạn như khả năng nhìn thấy ánh sáng hồng ngoại hoặc nghe tần số siêu cao hoặc tránh cho xương, cơ và suy giảm trí nhớ theo tuổi tác.

Như bạn có thể thấy, các danh mục có thể trở nên phức tạp và chúng không nhất thiết phải tương quan với những gì có thể mong muốn và đạo đức. Để vạch ra con đường của chúng ta vượt qua bãi mìn đạo đức, có thể hữu ích khi thực hiện một số thí nghiệm.



Virus HIV

CHƯƠNG 41

Thử nghiệm Tư tưởng

Bệnh Huntington

Nếu từng có trường hợp chỉnh sửa gen người, thì đó sẽ là trường hợp loại bỏ đột biến tạo ra kẻ giết người tàn ác và đau đớn được gọi là bệnh Huntington. Gây ra bởi sự lặp lại bất thường của các chữ cái trong chuỗi DNA, cuối cùng dẫn đến cái chết của các tế bào não. Bắt đầu từ tuổi trung niên, nạn nhân bắt đầu co giật

không kiểm soát được. Họ không thể tập trung. Họ mất việc làm. Cuối cùng họ không thể đi lại, sau đó nói chuyện, sau đó nuốt. Đôi khi chứng mất trí nhớ xuất hiện. Đó là một cái chết đau đớn trong chuyển động rất chậm. Và điều đó thật tàn khốc đối với các gia đình — đặc biệt là những đứa trẻ, những người chứng kiến sự sa sút khủng khiếp của cha mẹ mình, đối mặt với sự thương hại hoặc chế giễu của các bạn cùng trường, và cuối cùng biết họ có ít nhất 50% khả năng chịu chung số phận.

Huntington là một bệnh hiếm gặp; thậm chí một bản sao của các phép đột biến diệt vong. Các triệu chứng thường chỉ phát sinh sau những năm sinh đẻ của một người, vì vậy nạn nhân thường có con trước khi họ biết mình mắc bệnh di truyền. Do đó, nó không bị tiêu diệt bởi chọn lọc tự nhiên. Quá trình tiến hóa ít quan tâm đến những gì xảy ra với chúng ta sau khi có con và đưa chúng đến tuổi an toàn, vì vậy có rất nhiều bệnh tật ở tuổi trung niên, bao gồm cả Huntington và hầu hết các dạng ung thư, mà con người chúng ta muốn loại bỏ, mặc dù tự nhiên thấy không cần thiết.

Chỉnh sửa Huntington không phải là một việc phức tạp. Trình tự tự nhiên của DNA dư thừa không phục vụ tốt. Vì vậy, tại sao không chỉnh sửa nó trong phôi mầm của các gia đình đau khổ một lần và mãi mãi?

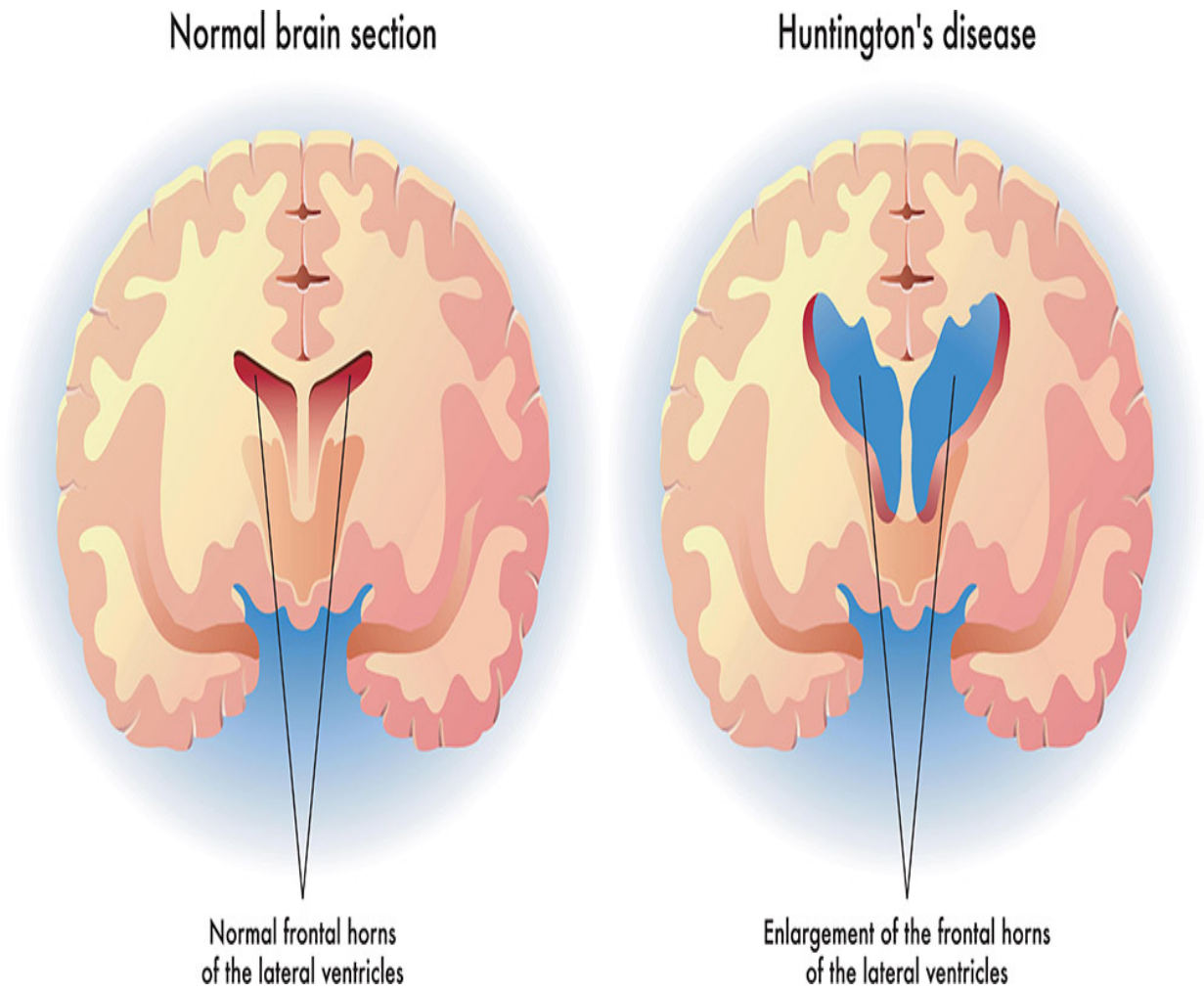
Một lập luận cho rằng tốt hơn hết là nên tìm một phương pháp thay thế để chỉnh sửa gen mầm. Trong hầu hết các trường hợp - ngoại trừ khi cả cha và mẹ đều mắc bệnh - có thể đảm bảo con khỏe mạnh thông qua chẩn đoán di truyền trước khi cấy ghép. Nếu bố mẹ có thể sản xuất đủ số trứng đã thụ tinh, những đứa con có Huntington có thể bị loại bỏ. Nhưng việc sản sinh ra nhiều trứng có thể sống được, không phải lúc nào cũng dễ dàng.

Một giải pháp thay thế khác là nhận con nuôi. Ngày nay, điều đó không phải lúc nào cũng dễ dàng. Ngoài ra, các bậc cha mẹ tương lai thường muốn có một đứa con liên quan đến di truyền. Đó là mong muốn hợp lý hay chỉ là sự phù phiếm? Dù một số nhà đạo đức học có thể nói gì, hầu hết các bậc cha mẹ đều cảm thấy điều đó là hợp lý. Hàng triệu năm đấu tranh của các sinh vật, từ vi khuẩn đến con người, để tìm cách truyền gen cho thấy động lực tạo ra những đứa con có liên quan đến di truyền là một trong những điều tự nhiên nhất trên hành tinh.

Khi thực hiện chỉnh sửa gen để loại bỏ Huntington, không có gì bị thay đổi ngoại trừ việc loại bỏ đột biến khủng khiếp. Vì vậy, có nên cho phép làm như vậy, đặc biệt là trong những trường hợp khó sàng lọc trước cấy ghép? Ngay cả khi chúng

ta quyết định đặt tiêu chuẩn cao cho việc sử dụng chỉnh sửa dòng mầm, có vẻ như (ít nhất là đối với tôi) Huntington là một căn bệnh di truyền mà chúng ta nên cố gắng loại bỏ khỏi loài người.

Nếu vậy, những vấn đề di truyền nào khác mà cha mẹ nên có quyền ngăn chặn để không được truyền sang con của họ? Vì con dốc này trơn nên chúng ta hãy thực hiện từng bước một.



Não bình thường [bên trái] và não bị Huntington

Hồng cầu hình lưỡi liềm

Bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm là một trường hợp thú vị tiếp theo cần xem xét vì nó làm nảy sinh hai vấn đề phức tạp, một vấn đề y tế và một vấn đề đạo đức. Giống như Huntington, hồng cầu hình liềm được gây ra bởi một đột biến đơn giản. Ở những người thừa hưởng một bản sao xấu của gen từ cả cha lẫn mẹ, đột

biến làm biến dạng các tế bào hồng cầu, nơi cung cấp oxy cho các mô của cơ thể, thành hình lưỡi liềm. Do các tế bào hình liềm chết nhanh hơn và khó di chuyển trong cơ thể hơn, bệnh có thể dẫn đến mệt mỏi, nhiễm trùng, đau co thắt và tử vong sớm. Nó có xu hướng tấn công người châu Phi và người Mỹ gốc Phi.

Đến năm 2020, các thử nghiệm đang được tiến hành đối với liệu pháp tế bào hình liềm soma, bao gồm cả phương pháp được mô tả trước đó liên quan đến người phụ nữ Mississippi Victoria Grey, người là một phần của thử nghiệm lâm sàng ở Nashville. Tế bào gốc của máu được lấy ra khỏi bệnh nhân, chỉnh sửa và sau đó được đưa lại vào cơ thể. Nhưng đây là một thủ tục cực kỳ tốn kém, không khả thi đối với hơn bốn triệu người mắc bệnh trên toàn cầu. Nếu đột biến hồng cầu hình liềm có thể được sửa chữa trong dòng mầm, bằng cách chỉnh sửa trứng, tinh trùng hoặc phôi giai đoạn đầu, thì đó sẽ là một phương pháp chữa bệnh rẻ hơn, sẽ được di truyền và cuối cùng có thể loại bỏ căn bệnh này khỏi loài người.

Vậy, nó có thuộc cùng loại với Huntington không? Nó có phải là một căn bệnh cần được loại bỏ bằng cách sử dụng các chỉnh sửa có thể kế thừa?

Cũng như nhiều gen như vậy, có một sự phức tạp. Những người nhận được một bản sao của gen chỉ từ người cha hoặc mẹ không phát triển bệnh, nhưng họ phát triển khả năng miễn dịch với hầu hết các dạng sốt rét. Nói cách khác, gen này (và ở một số nơi vẫn còn) hữu ích, đặc biệt là ở châu Phi cận Sahara. Hiện nay đã có các phương pháp điều trị bệnh sốt rét nhưng nó ít hữu ích hơn. Nhưng có một lời nhắc nhở, khi chúng ta nghĩ đến việc gây rối với Mẹ Thiên nhiên, các gen có thể đóng nhiều vai trò và có những lý do tiến hóa để tồn tại.

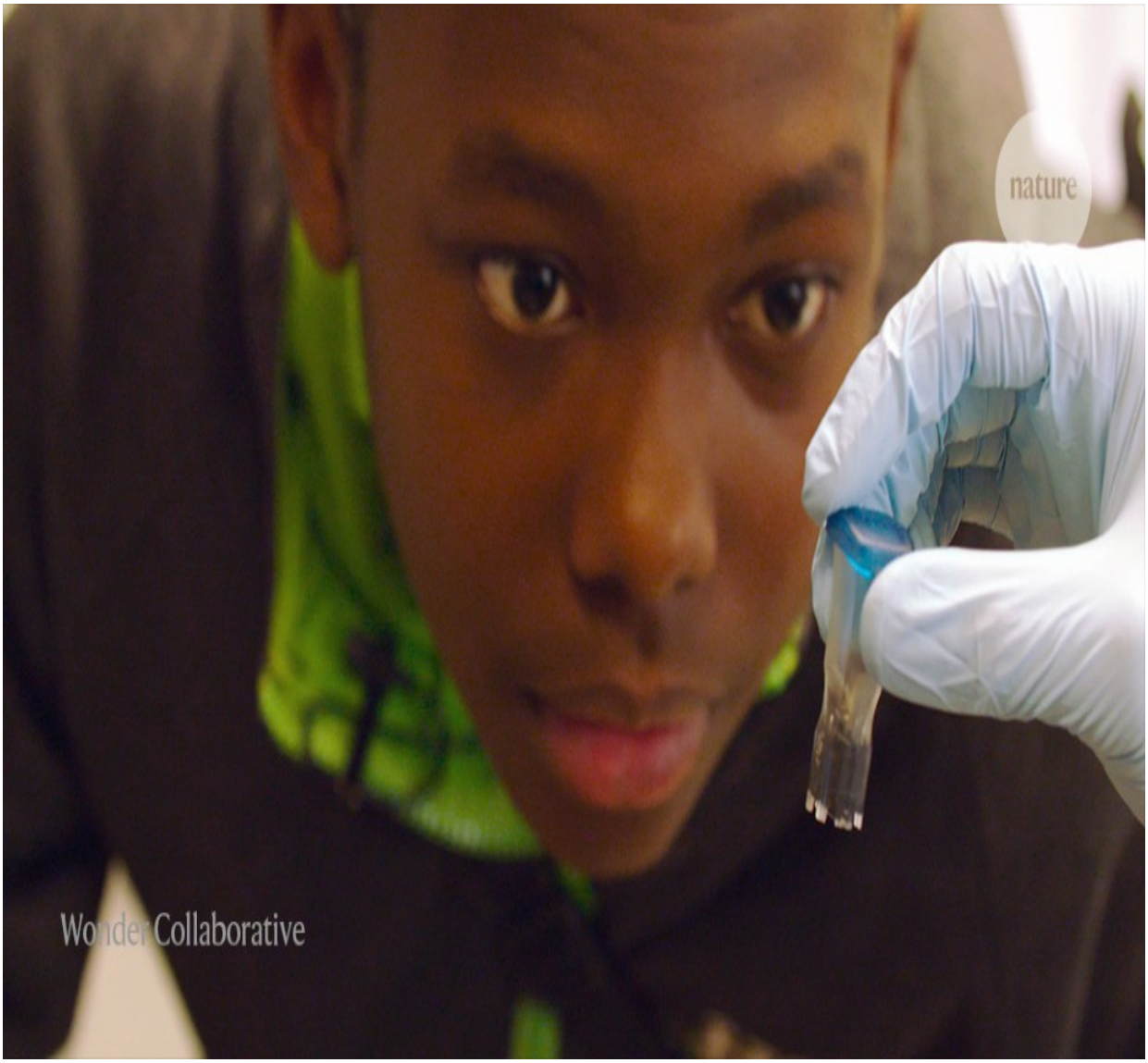
Giả sử các nhà nghiên cứu chỉ ra việc chỉnh sửa đột biến hồng cầu hình liềm là an toàn. Vậy thì có lý do gì để cấm bệnh nhân chỉnh sửa gen khi họ mang thai không?

Tại thời điểm này trong cuộc thảo luận, một đứa trẻ thú vị tên là David Sanchez xuất hiện để thêm một chút phức tạp khác. Cậu là một thiếu niên người Mỹ gốc Phi quyến rũ ở California, thích chơi bóng rổ, ngoại trừ trường hợp bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm khiến cậu đau đớn gấp đôi. Có thời điểm bị hội chứng lồng ngực khi các tế bào hình liềm chặn máu đến phổi, và phải bỏ trung học. Trong một bộ phim tài liệu năm 2019 về CRISPR - "Bản chất con người", cậu không phải là một ngôi sao chắc chắn. "Tôi đoán là máu của mình không thích tôi lắm," cậu nói. "Đôi khi bạn có một chút khủng hoảng hồng cầu hình liềm. Đôi khi bạn có một điều thực sự tồi tệ."

Hàng tháng, bà của Sanchez đưa cậu đến Bệnh viện Nhi đồng của Đại học Stanford, nơi cậu được truyền các tế bào khỏe mạnh từ một người hiến máu. Điều đó giúp nhẹ nhõm tạm thời. Matthew Porteus, nhà tiên phong chỉnh sửa gen tại Stanford, đã giúp điều trị cho cậu. Tại một thời điểm, anh giải thích với Sanchez, một ngày nào đó trong tương lai, chỉnh sửa gen mầm có thể loại bỏ căn bệnh. "Có thể một ngày nào đó với CRISPR," Porteus nói với cậu, "chúng có thể vào và thay đổi gen trong phôi thai để đứa trẻ, khi được sinh ra, không có hồng cầu hình liềm."

Đôi mắt của Sanchez sáng lên. "Cháu đoán điều đó thật tuyệt," cậu nói. Sau đó, dừng lại. "Nhưng cháu nghĩ điều đó nên tùy thuộc vào đứa trẻ sau này." Khi được hỏi tại sao, cậu ngẫm nghĩ một lúc rồi chậm rãi tiếp tục. "Có rất nhiều điều cháu đã học được khi có tế bào hình liềm. Bởi vì cháu đã có nó, cháu đã học được tính kiên nhẫn với mọi người. Cháu đã học được cách trở nên tích cực."

Nhưng liệu cậu có muốn được sinh ra mà không có tế bào hình liềm? Một lần nữa, dừng lại. "Không, cháu không ước mình chưa bao giờ có nó. Cháu không nghĩ sẽ là chính mình nếu không có hồng cầu hình liềm." Sau đó, cậu nở một nụ cười thật tươi và đáng yêu. Cậu được sinh ra để tham gia một bộ phim tài liệu như vậy.



David Sanchez

Không phải ai mắc bệnh hồng cầu hình liềm cũng giống như David Sanchez. Ngay cả David Sanchez có thể không phải lúc nào cũng giống như David Sanchez trong phim tài liệu. Bất chấp những gì cậu nói trên máy quay, tôi khó có thể tưởng tượng một đứa trẻ lại chọn mắc bệnh hồng cầu hình liềm hơn là không có. Thậm chí còn khó hơn khi tưởng tượng các bậc cha mẹ, đặc biệt là những người đã phải chịu đựng cuộc sống với tế bào hình liềm, lại quyết định họ muốn con mình mắc bệnh này. Sau cùng, Sanchez đã đăng ký vào một chương trình để ngăn ngừa bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm của mình.

Câu hỏi gặm nhấm tôi, vì vậy tôi sắp xếp đặt ra một số câu hỏi cho Sanchez. Lần này, suy nghĩ của cậu hơi khác so với khi được phỏng vấn cho bộ phim tài liệu. Về

những vấn đề cá nhân phức tạp như thế, có thể hiểu được suy nghĩ của chúng ta có xu hướng dao động. Tôi hỏi cậu có muốn tìm một cách nào đó để đảm bảo những đứa con của cậu được sinh ra không có hồng cầu hình liềm không? "Vâng," cậu trả lời. "Nếu đó là một lựa chọn, thì tất nhiên."

Còn về tính kiên nhẫn và thái độ tích cực, như cậu nói với các nhà sản xuất phim tài liệu, cậu học được khi có tế bào hình liềm thì sao? "Sự đồng cảm là thứ thực sự quan trọng đối với con người. Đó là điều cháu học được từ hồng cầu hình liềm, và đó là điều cháu thực sự muốn truyền đạt cho những đứa trẻ của mình nếu chúng có thể được sinh ra mà không có tế bào hình liềm. Nhưng cháu không muốn con mình hoặc những người khác phải trải qua những gì cháu đã trải qua." Càng tìm hiểu về CRISPR, cậu càng hào hứng về cách nó có thể chữa bệnh cho cậu và bảo vệ con cái của cậu. Nhưng nó phức tạp.

Tính cách

Những lời khôn ngoan của David Sanchez đặt ra một câu hỏi lớn hơn. Những thách thức và cái gọi là khuyết tật thường xây dựng tính cách, dạy sự chấp nhận và thúc đẩy khả năng phục hồi. Chúng thậm chí có thể tương quan với sự sáng tạo. Nỗi đau của bệnh hồng cầu hình liềm đã đẩy Miles Davis đến với ma túy và uống rượu. Nó thậm chí có thể đã đẩy anh ta đến cái chết. Tuy nhiên, điều đó cũng có thể khiến anh trở thành nghệ sĩ sáng tạo, có thể tạo ra Kind of Blue và Bitches Brew. Miles Davis sẽ là Miles Davis nếu không có tế bào hình liềm?

Đây không phải là một câu hỏi mới. Franklin Roosevelt được rèn giũa bởi bệnh bại liệt. Thử thách đã biến đổi tính cách của ông ấy. Tương tự như vậy, tôi biết một chàng trai là một trong những đứa trẻ cuối cùng bị bại liệt trước khi Salk và Sabin đưa ra vaccin của họ vào cuối những năm 1950. Tôi nghĩ anh ấy đạt được thành công một phần là nhờ vào chiều sâu tính cách tuyệt vời của mình, và anh đã dạy tất cả chúng ta về sự gan dạ, lòng biết ơn và sự khiêm tốn. Cuốn tiểu thuyết yêu thích của tôi, The Moviegoer của Walker Percy, kể về tác động biến đổi của cậu bé khuyết tật Lonnie lên các nhân vật khác.

Franklin Roosevelt: tổng thống Hoa Kỳ trong Thế chiến II

Nhà đạo đức sinh học Rosemarie Garland-Thomson, người sinh ra với cánh tay méo mó, kể về mối quan hệ bạn bè mà cô có với ba người phụ nữ khác sinh ra với tình trạng di truyền, một người bị mù, một người bị điếc và một người bị khiếm khuyết về cơ. Cô viết: "Các điều kiện di truyền đã giúp chúng tôi có một khởi đầu

thuận lợi trong việc tiếp cận nhiều cơ hội để thể hiện, sáng tạo, tháo vát và các mối quan hệ — vì sự phát triển của con người."

Rosemarie Garland-Thomson

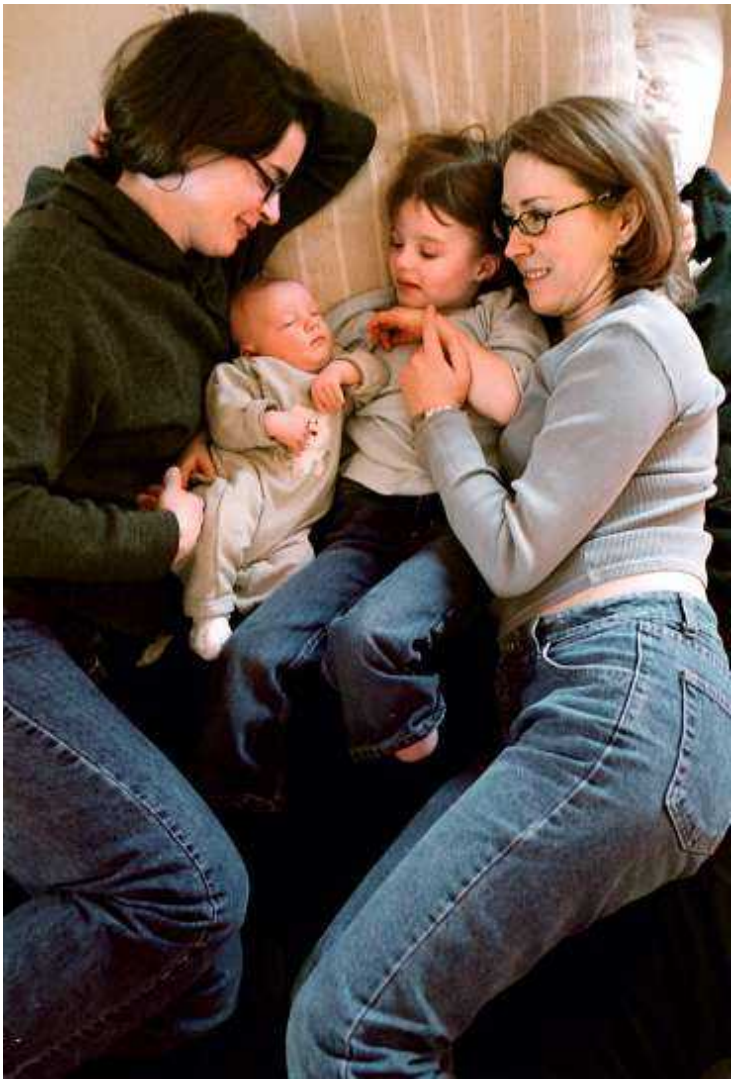
Cô không thể hòa nhập trong lớp, vì vậy được học tại nhà. Khi lớn hơn, cô tự học cách đối mặt với sự thật, thế giới bên trong của mình khác với thế giới của những người khác. Cuối cùng, cô ấy đã giành được Học bổng Rhodes đến Oxford. Trong

cuốn hồi ký năm 2021 của mình, "Làm thế nào để trở thành con người", cô đã phản ánh về việc liệu có nên sử dụng chỉnh sửa gen, nếu nó trở nên khả thi, để loại bỏ một số nguyên nhân gây ra chứng tự kỷ. "Bạn đang loại bỏ một khía cạnh của trải nghiệm con người," cô ấy viết, "nhưng chính xác thì vì lợi ích gì?" Cô lập luận chứng tự kỷ là một tình trạng khó mắc phải, nhưng những thách thức phần lớn đến bởi vì thế giới không phù hợp với những người có đời sống tình cảm khác nhau. Những khác biệt đó thực sự có thể cung cấp một quan điểm hữu ích cho phần còn lại của chúng ta, bao gồm cả cách đưa ra quyết định không bị cảm xúc chi phối quá mức. "Xã hội có nên thay đổi để công nhận những lợi ích của chứng tự kỷ thay vì chỉ là những thách thức?" cô ấy hỏi. "Chắc chắn, kinh nghiệm của tôi rất thử thách, và nó cũng rất bổ ích. Và ai biết được, hy vọng, tôi sẽ có thể làm điều gì đó với cuộc sống của mình có lợi cho người khác theo một cách nào đó."

Đó là một tình huống khó xử thú vị. Khi một loại vaccin được phát hiện để ngăn chặn bệnh bại liệt, con người chúng ta quyết định nhanh chóng và dễ dàng sử dụng nó để loại trừ căn bệnh đó. Sử dụng chỉnh sửa gen để ngăn ngừa khuyết tật có thể khiến xã hội kém đa dạng và sáng tạo hơn. Nhưng liệu điều này có mang lại cho các chính phủ quyền nói với các bậc cha mẹ rằng họ không thể sử dụng những công nghệ như vậy không?

Điếc

Điều đó đặt ra câu hỏi về những thuộc tính nào nên được gắn nhãn khuyết tật. Sharon Duchesneau và Candy McCullough là một cặp đồng tính nữ muốn có một người hiến tinh trùng để họ có thể mang thai một đứa trẻ. Cả hai người họ đều bị điếc. Họ coi việc bị điếc là một phần của con người họ chứ không phải là thứ cần được chữa khỏi, và họ muốn có một đứa trẻ trở thành một phần bản sắc văn hóa của họ. Vì vậy, họ đã tìm một người hiến tinh trùng bị điếc bẩm sinh. Họ đã có một đứa trẻ, và bây giờ có thêm một đứa con bị điếc.

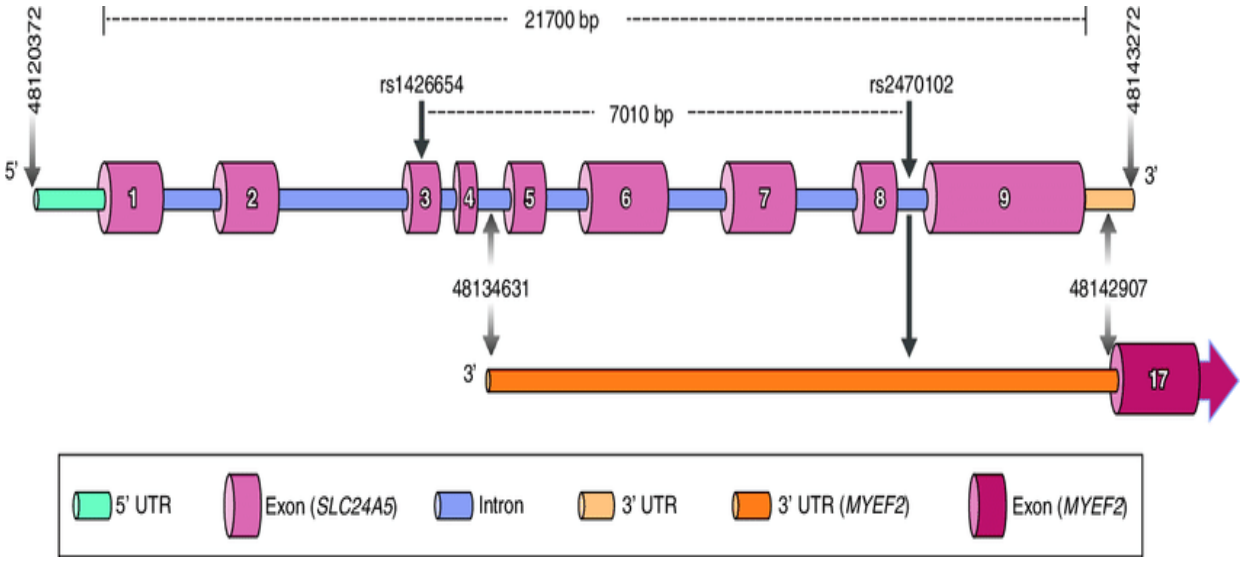


Một câu chuyện về cặp đôi trên tờ Washington Post khiến họ bị một số người lên án vì đã gây ra khuyết tật cho một đứa trẻ. Nhưng họ đã được cộng đồng người khiếm thính hoan nghênh. Câu trả lời nào là đúng? Liệu họ có nên bị chỉ trích vì đảm bảo con họ bị khuyết tật, hay họ nên được khen ngợi vì đã bảo tồn một nền văn hóa góp phần tạo nên sự đa dạng và thậm chí có thể là sự đồng cảm của xã hội? Sẽ khác nếu thay vì sử dụng một người hiến tặng tinh trùng bị điếc, cặp đôi đã sử dụng phương pháp chẩn đoán cấy ghép trước để chọn một phôi có đột biến gen gây điếc? Điều gì sẽ xảy ra nếu phôi là điển hình, nhưng họ đã chỉnh sửa nó thành bị điếc? Điều đó có ổn không? Điều gì sẽ xảy ra nếu họ yêu cầu bác sĩ đục lỗ màng nhĩ của đứa trẻ sau khi sinh?

Trong một số trường hợp, khi xây dựng một lập luận đạo đức, nó sẽ giúp thực hiện một bài kiểm tra đảo ngược. Nhà triết học Harvard Michael Sandel sử dụng

thí nghiệm suy nghĩ này: Giả sử một phụ huynh đến gặp bác sĩ và nói, "Con tôi sắp bị điếc bẩm sinh, nhưng tôi muốn bạn làm điều gì đó để nó có thể nghe được." Bác sĩ nên thử, phải không? Nhưng bây giờ, giả sử một bậc cha mẹ nói, "Con tôi sắp sinh ra có thể nghe bình thường, nhưng tôi muốn bạn làm điều gì đó để đảm bảo con tôi bị điếc bẩm sinh." Bản năng tự nhiên của chúng ta coi điếc là một khuyết tật.

Làm thế nào để chúng ta phân biệt giữa những đặc điểm là khuyết tật thực sự và những đặc điểm là khuyết tật chủ yếu do xã hội không thích nghi tốt với chúng? Lấy ví dụ như trường hợp của cặp đồng tính nữ khiếm thính. Một số người có thể coi việc họ bị điếc và việc họ là đồng tính nữ đều là những thiệt thòi. Điều gì sẽ xảy ra nếu họ muốn một thủ tục di truyền giúp con của họ có khả năng cao hơn? Giả sử họ chọn ngược lại và muốn có nhiều khả năng con mình là người đồng tính? (Đây là một thử nghiệm suy nghĩ. Không có gen đồng tính đơn giản.) Tương tự như vậy, sinh ra là người Da đen ở Mỹ có thể được coi là một bất lợi. Một gen duy nhất, SLC24A5, có ảnh hưởng lớn đến việc xác định màu da. Điều gì sẽ xảy ra nếu một nhóm cha mẹ Da đen coi chủng tộc của họ là một khuyết tật xã hội và muốn chỉnh sửa gen đó để sinh ra những đứa trẻ da sáng?



Gen SLC24A5

Những câu hỏi như vậy khiến chúng ta nhìn vào 'khuyết tật' và hỏi xem họ đang bị khuyết tật ở mức độ nào và mức độ thiệt thòi là do cấu trúc và định kiến xã hội của chúng ta. Những bất lợi do bị điếc, đối với con người hay bất kỳ loài động vật nào khác, là rất thực tế. Ngược lại, bất kỳ bất lợi nào đối với người đồng tính hoặc người da đen là do thái độ xã hội có thể và cần được thay đổi. Đó là lý do

tại sao chúng ta có thể phân biệt đạo đức giữa việc sử dụng các kỹ thuật di truyền để ngăn ngừa bệnh điếc và sử dụng các kỹ thuật này để tác động đến những thứ như màu da và xu hướng tình dục.

Cơ bắp và thể thao

Bây giờ chúng ta hãy thực hiện một số thử nghiệm suy nghĩ để xem liệu chúng ta có thể muốn vượt qua ranh giới mờ mịt giữa chỉnh sửa gen được thực hiện để điều trị khuyết tật thực sự và chỉnh sửa gen được thực hiện để nâng cao các đặc điểm của con chúng ta hay không. Gen MSTN tạo ra một loại protein có tác dụng hạn chế sự phát triển của cơ bắp khi chúng đạt mức bình thường. Ức chế gen sẽ làm mất đi hệ thống phanh. Các nhà nghiên cứu đã làm điều này để tạo ra 'những con chuột dũng mãnh' và gia súc có 'cơ bắp kép'. Đó là thứ người làm nghề sinh học Josiah Zayner của chúng tôi đã sử dụng, để chế tạo bộ dụng cụ sản xuất ếch siêu nhân và cho CRISPR mà anh ta đã tiêm vào chính mình.

'Lực sĩ' chó được cấy Gen MSTN

Trong số những người quan tâm đến những kiểu chỉnh sửa gen này, ngoài những người chăn nuôi gia súc, là những giám đốc thể thao. Các bậc cha mẹ muốn có con vô địch chắc chắn sẽ làm theo. Đặc biệt bằng cách sử dụng chỉnh sửa dòng mầm, họ có thể tạo ra một giống vận động viên hoàn toàn mới với xương to hơn và cơ bắp khỏe hơn.

Thêm vào hỗn hợp này, một đột biến gen hiếm gặp đã được phát hiện ở vận động viên trượt tuyết vô địch Olympic Eero Mäntyranta. Ban đầu bị buộc tội doping, anh ta được phát hiện có gen làm tăng số lượng tế bào hồng cầu lên hơn 25%, giúp cải thiện tự nhiên sức chịu đựng và khả năng sử dụng oxy của anh ta.

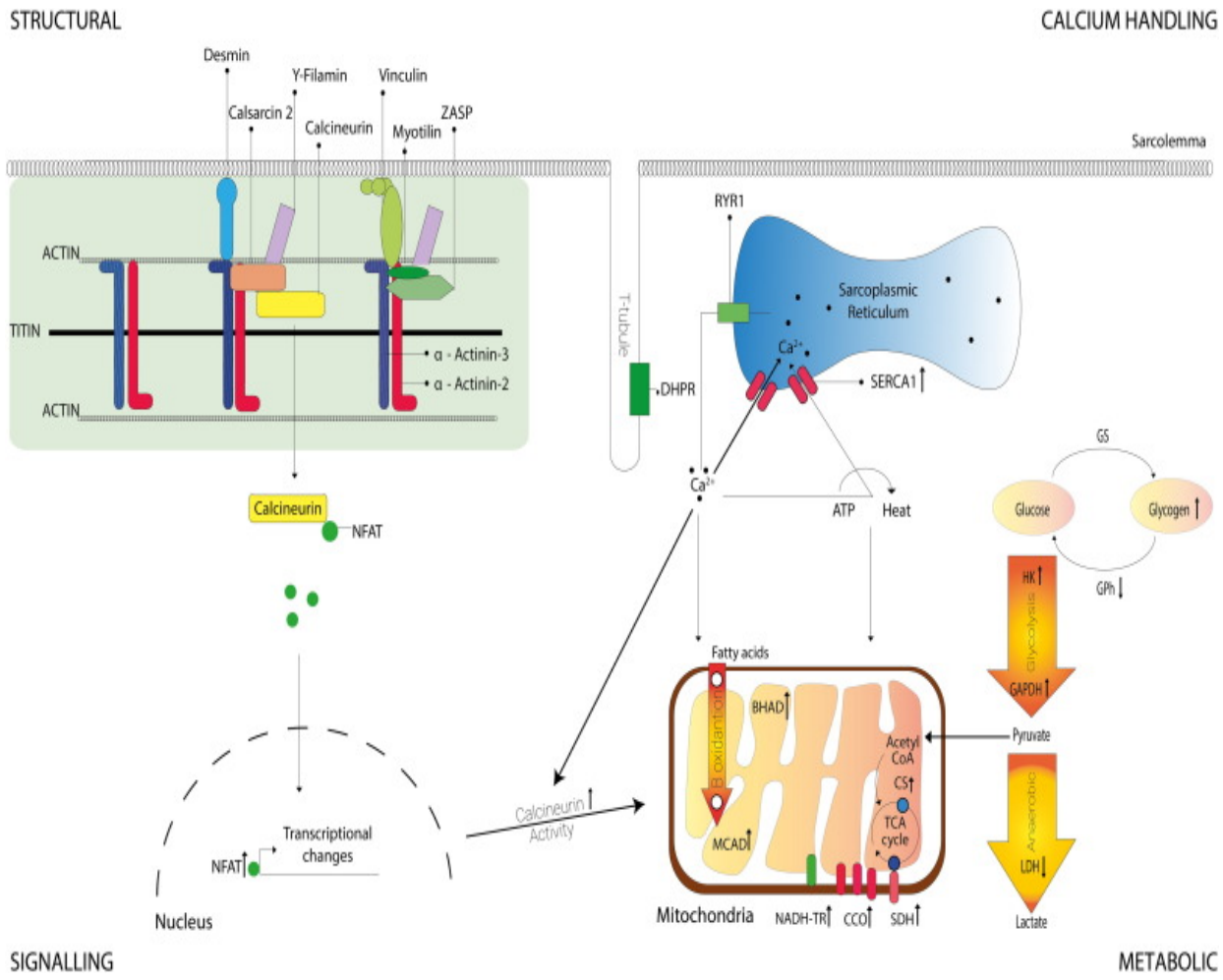
Vì vậy, chúng tôi nói gì với các bậc cha mẹ muốn sử dụng chỉnh sửa gen để sinh ra những đứa trẻ lớn hơn, cơ bắp hơn với sức chịu đựng tốt hơn? Ai có thể chạy marathon, bẻ giao bóng và bẻ cong thép bằng tay không? Và điều đó ảnh hưởng gì đến khái niệm điền kinh của chúng ta? Chúng ta có đi từ ngưỡng mộ sự siêng năng của vận động viên thay vào đó là ngưỡng mộ sự phù phép của các kỹ sư di truyền của họ không? Thật dễ dàng để đặt một dấu hoa thị bên cạnh các dấu hiệu chạy tại nhà của José Canseco hoặc Mark McGwire khi họ thừa nhận đang sử dụng steroid. Nhưng chúng ta sẽ làm gì nếu cơ bắp thừa của vận động viên đến từ gen mà họ được sinh ra? Và liệu có vấn đề gì nếu những gen đó được chỉnh sửa thay vì được ban tặng bởi tự nhiên?

Vai trò của thể thao, ít nhất là kể từ Thế vận hội đầu tiên vào năm 776 trước Công nguyên, là tôn vinh hai điều: tài năng thiên bẩm kết hợp với nỗ lực kỷ luật. Những cải tiến sẽ thay đổi sự cân bằng đó, làm cho nỗ lực của con người không phải là một yếu tố cấu thành chiến thắng. Vì vậy, thành tích trở nên kém đáng khen và cảm hứng hơn một chút. Sẽ có rất nhiều gian lận nếu một vận động viên thành công nhờ có được một số lợi thế về thể chất thông qua kỹ thuật y tế.

Nhưng có một vấn đề với lập luận công bằng này. Hầu hết các vận động viên thành công luôn là những người tình cờ có gen thể thao tốt hơn phần còn lại của chúng ta. Nỗ lực cá nhân là một thành phần, nhưng nó được sinh ra với các gen có cơ bắp tốt, máu, khả năng phối hợp và các lợi thế bẩm sinh khác.

Ví dụ, hầu hết mọi vận động viên vô địch đều có alen R của gen ACTN3. Nó tạo ra một loại protein giúp xây dựng các sợi cơ co giật nhanh và nó cũng có liên quan đến việc cải thiện sức mạnh và phục hồi sau chấn thương cơ. Một ngày nào đó,

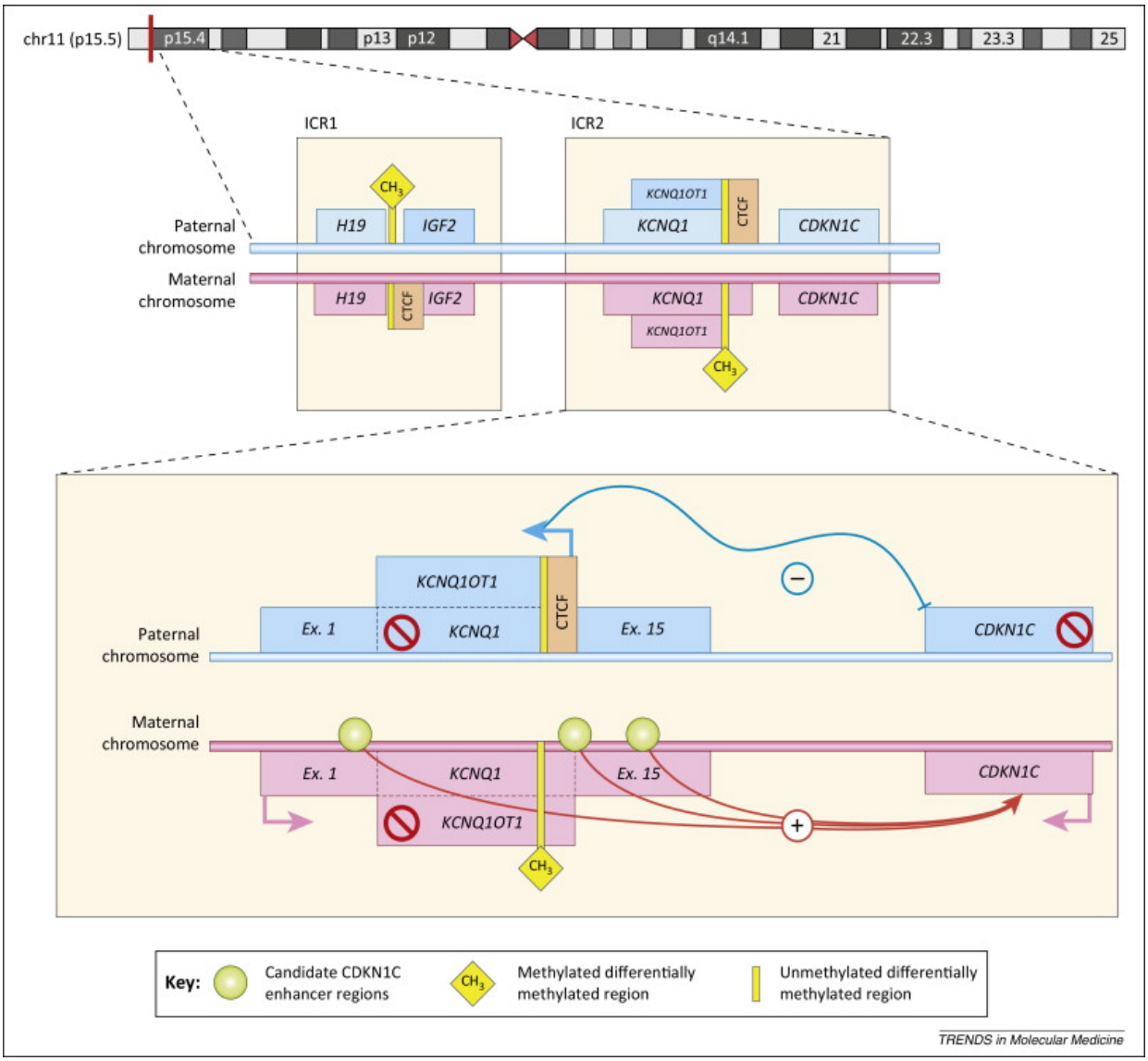
bạn có thể chỉnh sửa biến thể của gen ACTN3 thành DNA của con bạn. Điều đó có bất công không? Có bất công không khi một số trẻ em được sinh ra với nó một cách tự nhiên? Tại sao cái này lại bất công hơn cái kia?



gen ACTN3

Chiều cao

Một cách để suy nghĩ về sự công bằng của việc sử dụng chỉnh sửa gen để cải thiện thể chất là xem xét chiều cao. Một tình trạng được gọi là hội chứng IMAGe, làm giảm kích thước nghiêm trọng, là do đột biến trong gen CDKN1C. Có nên cho phép chỉnh sửa di truyền để loại bỏ khiếm khuyết để những đứa trẻ phát triển chiều cao trung bình? Hầu hết chúng ta sẽ nghĩ như vậy.



gen CDKN1C

Bây giờ, hãy lấy trường hợp của những bậc cha mẹ chỉ tình cờ gặp được sự cố. Liệu họ có được phép chỉnh sửa gen của con mình để chúng phát triển chiều cao trung bình không? Nếu không, sự khác biệt về đạo đức giữa hai trường hợp này là gì?

Giả sử có một chỉnh sửa gen có thể tăng thêm 20cm cho chiều cao của một đứa trẻ. Có thích hợp sử dụng nó trên một cậu bé cao dưới 1.5m để biến cậu ấy thành một người có chiều cao trung bình không? Điều gì về việc sử dụng nó cho một cậu bé có chiều cao trung bình để làm cho cậu ấy cao 1.9m?

Một cách để vật lộn với những câu hỏi này là phân biệt giữa 'phương pháp điều trị' và 'cải tiến'. Đối với các đặc điểm khác nhau – chiều cao, thị lực, thính giác, khả năng phối hợp cơ bắp... chúng ta có thể sử dụng phương pháp thống kê để xác định 'chức năng điển hình của loài'. Một biến thể đáng kể dưới đây sẽ được định nghĩa là khuyết tật. Sử dụng tiêu chuẩn đó, chúng tôi có thể chấp thuận điều trị cho một đứa trẻ cao dưới 1.5m nhưng bác bỏ ý tưởng nâng cao một đứa trẻ có chiều cao trung bình.

Bằng cách cân nhắc câu hỏi về chiều cao, chúng ta có thể tạo ra một sự khác biệt hữu ích: sự khác biệt giữa sự cải thiện tuyệt đối và sự cải thiện về vị thế. Trong danh mục đầu tiên là những cải tiến có lợi cho bạn ngay cả khi những người khác nhận được chúng. Hãy tưởng tượng có một cách để cải thiện trí nhớ của bạn hoặc khả năng chống lại nhiễm virus. Bạn sẽ tốt hơn với nó, ngay cả khi những người khác có cùng tính năng nâng cao. Trên thực tế, khi đại dịch coronavirus cho thấy, bạn sẽ tốt hơn nếu những người khác cũng có biện pháp tăng cường đó.

Nhưng ưu điểm của tăng chiều cao là có vị thế hơn. Hãy gọi nó là vấn đề kiễng chân. Bạn đang ở giữa một căn phòng đông đúc. Để xem những gì đang diễn ra ở phía trước, bạn kiễng chân lên. Nó hoạt động! Nhưng sau đó những người khác xung quanh bạn thử nó. Tất cả họ đều cao hơn 5cm. Sau đó, không ai trong phòng, kể cả bạn, thấy tốt hơn những người ở hàng ghế đầu.

Tương tự, giả sử tôi có chiều cao trung bình. Nếu tôi tăng thêm 20cm, tôi sẽ cao hơn hầu hết mọi người và điều đó có thể mang lại lợi ích cho tôi. Nhưng nếu những người khác nhận được cùng một cải tiến như tôi đã làm, thì tôi sẽ không nhận được lợi ích thực sự nào. Việc cải tiến sẽ không làm cho tôi hoặc toàn xã hội trở nên tốt hơn, đặc biệt là với chỗ để chân của các ghế hàng không ngày nay. Người hưởng lợi chắc chắn duy nhất sẽ là những người thợ mộc chuyên làm khung cửa. Vì vậy, tăng cường chiều cao là một lợi ích về mặt vị thế, trong khi tăng cường khả năng chống lại virus là một điều tốt tuyệt đối.

Điều đó không trả lời được câu hỏi liệu chúng ta có nên cho phép cải tiến gen hay không. Nhưng khi chúng ta tìm hiểu một loạt các nguyên tắc để đưa vào bảng tính toán đạo đức của mình, sự khác biệt chỉ ra một yếu tố chúng ta nên xem xét: ưu tiên những cải tiến có lợi cho toàn xã hội hơn những cải tiến mang lại lợi thế về vị trí cho người nhận.

Có lẽ một số cải tiến sẽ nhận được sự chấp nhận rộng rãi của xã hội. Còn về siêu cải tiến? Có bao giờ chúng ta muốn tạo ra những đặc điểm và năng lực vượt quá những gì bất kỳ con người nào từng có? Tay golf Tiger Woods đã được phẫu thuật laser để cải thiện thị lực, thậm chí còn tốt hơn 20/20. Có thể chúng ta muốn con mình có thị lực siêu phàm? Điều gì về việc thêm công suất để nhìn thấy ánh sáng hồng ngoại hoặc một số màu mới?

DARPA, cơ quan nghiên cứu của Lầu Năm Góc, một ngày nào đó có thể muốn tạo ra những người lính siêu hạng với tầm nhìn ban đêm. Họ cũng có thể tưởng tượng ra một sự cải tiến cho phép các tế bào của con người có khả năng chống lại bức xạ cao hơn trong trường hợp bị tấn công hạt nhân. Trên thực tế, họ không chỉ tưởng tượng ra điều đó. DARPA đã có một dự án kết hợp với phòng thí nghiệm của Doudna để nghiên cứu cách tạo ra những người lính được cải tiến về mặt di truyền.

Một kết quả kỳ lạ của việc cho phép các siêu cải tiến có thể là trẻ em sẽ trở nên giống iPhone: một phiên bản mới sẽ ra mắt sau mỗi vài năm với các tính năng và ứng dụng tốt hơn. Liệu trẻ em khi lớn tuổi có cảm thấy chúng đang trở nên lỗi thời không? Rằng mắt của họ không có những cải tiến ba thấu kính thú vị được thiết kế thành phiên bản mới nhất dành cho trẻ em? May mắn thay, đây là những câu hỏi để giải trí, chứ không phải để tìm câu trả lời. Nó sẽ dành cho các cháu của chúng ta.

Rối loạn tâm lý

Hai thập kỷ sau khi hoàn thành Dự án Bộ gen người, chúng ta vẫn còn rất ít hiểu biết về cách tâm lý con người bị ảnh hưởng bởi các khuynh hướng di truyền. Nhưng cuối cùng, chúng ta có thể phân lập các gen góp phần gây ra khuynh hướng mắc bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, trầm cảm nặng và các thách thức tinh thần khác.

Sau đó, chúng ta sẽ phải quyết định xem có nên cho phép, hoặc thậm chí có thể khuyến khích, các bậc cha mẹ đảm bảo những gen này được chỉnh sửa từ con cái của họ hay không. Hãy giả vờ quay ngược thời gian. Nếu một số yếu tố di truyền khiến con trai của James Watson là Rufus mắc bệnh tâm thần phân liệt có thể được chỉnh sửa, thì đó có phải là một điều tốt không? Chúng ta có nên để bố mẹ anh ấy quyết định làm điều đó không?

Watson không nghi ngờ gì về câu trả lời. Ông nói: "Tất nhiên chúng ta nên sử dụng liệu pháp germline để sửa chữa những thứ như bệnh tâm thần phân liệt mà thiên nhiên đã sai lầm. Làm như vậy sẽ bớt đau khổ hơn rất nhiều. Tâm thần phân liệt, trầm cảm và rối loạn lưỡng cực có thể rất tàn bạo, thường gây chết người. Không ai muốn gây ra nó cho một người hoặc cho gia đình của bất kỳ người nào.

Nhưng ngay cả khi chúng ta đồng ý muốn loại bỏ bệnh tâm thần phân liệt và các chứng rối loạn tương tự, chúng ta nên xem xét liệu có thể có một số chi phí cho xã hội, thậm chí cho nền văn minh hay không. Vincent van Gogh bị tâm thần phân liệt hoặc rối loạn lưỡng cực. Nhà toán học John Nash cũng vậy. (Và cả Charles Manson và John Hinckley.) Những người bị rối loạn lưỡng cực bao gồm Ernest Hemingway, Mariah Carey, Francis Ford Coppola, Carrie Fisher, Graham Greene, Julian Huxley (nhà ưu sinh), Gustav Mahler, Lou Reed, Franz Schubert, Sylvia Plath, Edgar Allan Poe, Jane Pauley và hàng trăm nghệ sĩ và người sáng tạo khác. Số lượng nghệ sĩ sáng tạo mắc chứng rối loạn trầm cảm lớn lên đến hàng nghìn người. Một nghiên cứu của nhà tiên phong về tâm thần phân liệt Nancy Andreasen gồm 30 tác giả nổi tiếng đương thời cho thấy 24 người đã trải qua ít nhất một giai đoạn trầm cảm nặng hoặc rối loạn tâm trạng và 12 người được chẩn đoán mắc chứng rối loạn lưỡng cực.

Ở một số người, đối phó với những thay đổi tâm trạng, tưởng tượng, ảo tưởng, cưỡng chế, hưng cảm và trầm cảm có giúp thúc đẩy sự sáng tạo và nghệ thuật ở một số người không? Có khó hơn để trở thành một nghệ sĩ vĩ đại mà không có một số đặc điểm bắt buộc hoặc thậm chí là hưng cảm? Bạn có chữa khỏi bệnh tâm thần phân liệt cho con mình nếu bạn biết, nếu không có, nó sẽ không trở thành Vincent van Gogh và biến đổi thế giới nghệ thuật? (Đừng quên: Van Gogh đã tự sát.)

Tại thời điểm này trong quá trình cân nhắc của mình, chúng ta phải đối mặt với xung đột tiềm tàng giữa những gì cá nhân mong muốn và những gì tốt cho nền văn minh nhân loại. Hầu hết các cá nhân, cha mẹ và gia đình đau khổ được coi là một lợi ích trong việc giảm các rối loạn tâm trạng. Họ sẽ mong muốn nó. Nhưng vấn đề có khác khi được hỏi từ quan điểm của xã hội không? Khi chúng ta học cách điều trị chứng rối loạn tâm trạng bằng thuốc và cuối cùng là chỉnh sửa gen, liệu chúng ta sẽ có nhiều hạnh phúc hơn nhưng ít Hemingways hơn? Chúng ta có muốn sống trong một thế giới không có Van Goghs không?

Vincent Willem van Gogh là một danh hoạ Hà Lan thuộc trường phái hậu ấn tượng, đồng thời cũng là một trong những họa sĩ nổi tiếng và có ảnh hưởng nhất trong lịch sử nghệ thuật phương Tây.

Câu hỏi về kỹ thuật loại bỏ chứng rối loạn tâm trạng chuyển sang một câu hỏi cơ bản hơn: Mục đích của cuộc sống là gì? Có phải là hạnh phúc không? Bằng lòng? Thiếu nỗi đau hay tâm trạng tồi tệ? Nếu vậy, điều đó có thể dễ dàng. Một cuộc sống không đau đớn được tạo ra bởi các lãnh chúa ở Brave New World, những người đảm bảo quần chúng có soma, một loại thuốc giúp nâng cao cảm giác vui vẻ và cho phép họ tránh khó chịu, buồn bã hoặc tức giận. Giả sử chúng ta có thể gắn bộ não của mình vào một thứ mà nhà triết học Robert Nozick gọi là 'cỗ máy trải nghiệm', cho phép chúng ta tin đang chạy về nhà và khiêu vũ với các ngôi sao điện ảnh và lơ lửng trên một vịnh biển xinh đẹp. Điều đó sẽ khiến chúng ta luôn cảm thấy hạnh phúc?

Hay cuộc sống tốt đẹp có những mục tiêu sâu xa hơn? Có nên đặt mục tiêu là mỗi người có thể phát triển, theo một cách sâu sắc hơn, bằng cách sử dụng các tài năng và đặc điểm một cách thực sự hoàn hảo? Nếu vậy, điều đó sẽ đòi hỏi những kinh nghiệm đích thực, những thành tựu thực sự và những nỗ lực thực sự, hơn là những thứ được thiết kế riêng. Cuộc sống tốt đẹp có đòi hỏi đóng góp cho cộng đồng, xã hội và nền văn minh của chúng ta không? Sự tiến hóa đã mã hóa các mục tiêu như vậy thành bản chất con người chưa? Điều đó có thể đòi hỏi sự hy sinh, đau đớn, khó chịu về tinh thần và những thử thách mà chúng ta không phải lúc nào cũng lựa chọn.

Người thông minh

Bây giờ chúng ta hãy đối phó với biên giới cuối cùng, giới hạn hứa hẹn và đáng sợ nhất: khả năng cải thiện các kỹ năng nhận thức như trí nhớ, tập trung, xử lý thông tin và thậm chí có thể là một ngày nào đó khái niệm thông minh được xác định mơ hồ. Không giống như chiều cao, kỹ năng nhận thức tốt hơn là một lợi thế. Nếu mọi người thông minh hơn một chút, điều đó có lẽ sẽ giúp tất cả chúng ta trở nên tốt hơn. Trên thực tế, ngay cả khi chỉ một phần dân số trở nên thông minh hơn, nó có thể mang lại lợi ích cho tất cả mọi người trong xã hội.

Trí nhớ có thể là sự cải thiện tinh thần đầu tiên mà chúng ta có thể tạo ra, và may mắn thay, nó là một chủ đề ít gay go hơn IQ. Nó đã được cải thiện ở chuột, chẳng hạn như bằng cách tăng cường các gen cho các thụ thể NMDA trong các tế

bào thần kinh. Ở người, tăng cường những gen này có thể giúp ngăn ngừa mất trí nhớ ở tuổi già, nhưng nó cũng có thể tăng cường trí nhớ ở những người trẻ tuổi.

Có lẽ chúng ta có thể cải thiện kỹ năng nhận thức của mình để có thể bắt kịp những thách thức khi sử dụng công nghệ một cách khôn ngoan. Trong tất cả các thành phần phức tạp đi vào trí thông minh của con người, trí tuệ có thể là thứ khó nắm bắt nhất. Hiểu được các thành phần di truyền của trí tuệ có thể đòi hỏi chúng ta phải hiểu ý thức và tôi nghi ngờ điều đó sẽ không xảy ra trong thế kỷ này. Trong thời gian chờ đợi, chúng ta sẽ phải triển khai sự phân bổ hữu hạn của trí tuệ mà thiên nhiên đã ban tặng khi chúng ta suy nghĩ về cách sử dụng các kỹ thuật chỉnh sửa gen đã khám phá ra. Thông minh mà thiếu khôn ngoan thì thật nguy hiểm.

CHƯƠNG 42

Ai nên quyết định?

Video của Học viện Quốc gia

Dòng tweet mang tính khiêu khích, khiêu khích hơn một chút so với dự định:

Bạn có mơ ước trở thành vận động viên hàng đầu không? Hay một đứa trẻ không có căn hộ được thừa kế? Chỉnh sửa #GeneE của con người, cuối cùng có thể làm điều này và nhiều khả năng hơn?

Đó là một nỗ lực của Viện Hàn lâm Khoa học Quốc gia vào tháng 10 năm 2019 để thúc đẩy một 'cuộc thảo luận rộng rãi công khai' về chỉnh sửa gen, giống như tất cả các hội nghị về chủ đề này đã khuyến nghị. Tweet liên kết với một câu đố và một video giải thích chỉnh sửa gen mầm.

Đoạn video bắt đầu với năm 'người hàng ngày' dán các ghi chú lên sơ đồ cơ thể và tưởng tượng về những thay đổi sẽ thực hiện trong gen của mình. "Tôi đoán muốn cao hơn," một người nói. Những mong muốn cá nhân khác bao gồm: "Tôi muốn thay đổi chất béo trong cơ thể"; "Hãy ngăn ngừa chứng hói đầu"; "Loại bỏ chứng khó đọc."

Doudna đã có mặt trong video giải thích cách hoạt động của CRISPR. Sau đó, nó cho mọi người thảo luận về triển vọng thiết kế gen của những đứa con tương lai của họ. "Tạo ra con người hoàn hảo?" một người đàn ông trầm ngâm. "Điều đó

khá tuyệt!" Một người khác nói, "Bạn muốn những phẩm chất tốt nhất được đưa vào thế hệ con cái của mình." Một người phụ nữ nói: "Nếu tôi có cơ hội chọn DNA tốt nhất cho con mình, tôi chắc chắn sẽ muốn con thông minh." Những người khác thảo luận về các vấn đề sức khỏe của chính họ, chẳng hạn như rối loạn thiếu tập trung và huyết áp cao. "Chắc chắn là tôi sẽ lấy nó ra," một người đàn ông nói về bệnh tim của mình. "Tôi không muốn con mình phải đối phó với nó."

Các nhà đạo đức sinh học ngay lập tức bùng nổ trên Twitter. "Thật là một sai lầm", Paul Knoepfler, một nhà nghiên cứu ung thư và nguyên lý sinh học tại Đại học California, đã tweet. "Ai tại văn phòng truyền thông của Học viện Khoa học Quốc gia đứng đằng sau dòng tweet kỳ lạ này và trang mà nó liên kết đến có vẻ lạc quan đáng lo ngại về việc chỉnh sửa gen di truyền của con người và tầm thường hóa ý tưởng về những đứa trẻ thiết kế?"

Twitter, không có gì đáng ngạc nhiên, không phải là diễn đàn tốt nhất để thảo luận về đạo đức sinh học. Có một chủ nghĩa thật về các bảng bình luận trên internet: bất kỳ cuộc thảo luận nào cũng đều bị hét lên 'Đức quốc xã!' trong vòng bảy phản hồi. Trong trường hợp của các chủ đề chỉnh sửa gen, nó giống với phản ứng thứ ba hơn. "Chúng ta vẫn đang ở nước Đức những năm 1930?" một người đã tweet. Một người khác nói thêm, "Làm thế nào mà nó được đọc bằng tiếng Đức gốc?"

Trong vòng một ngày, những người ở Viện Hàn lâm Khoa học Quốc gia đã có vẻ rút lui. Dòng tweet đã bị xóa và video bị xóa trên web. Một phát ngôn viên đã xin lỗi, họ đã "để lại hiểu lầm, việc sử dụng chỉnh sửa bộ gen để nâng cao các đặc điểm của con người là được phép hoặc xem nhẹ."

Cơn nóng nảy ngắn ngủi cho thấy xu hướng kêu gọi xã hội thảo luận nhiều hơn về đạo đức của việc chỉnh sửa gen dễ được rao giảng hơn là thực hành. Nó cũng đặt ra câu hỏi về việc ai sẽ là người quyết định cách sử dụng các công cụ chỉnh sửa gen. Như chúng ta đã thấy trong các thí nghiệm suy nghĩ ở chương trước, nhiều câu hỏi khó về chỉnh sửa gen không chỉ liên quan đến cách quyết định vấn đề mà còn là ai sẽ quyết định. Như trường hợp của rất nhiều vấn đề về chính sách, mong muốn của một cá nhân có thể mâu thuẫn với lợi ích cộng đồng.

Cá nhân hay cộng đồng?

Về hầu hết các vấn đề đạo đức lớn, có hai quan điểm cạnh tranh. Một người nhấn mạnh đến quyền cá nhân, tự do cá nhân và tôn trọng sự lựa chọn cá nhân. Bắt

nguồn từ John Locke và các nhà tư tưởng Khai sáng khác của thế kỷ XVII, truyền thống này thừa nhận mọi người sẽ có những niềm tin khác nhau về những gì tốt cho cuộc sống của họ, và nó lập luận nhà nước nên cho họ nhiều quyền tự do để đưa ra lựa chọn của riêng họ, miễn là họ không làm hại người khác.

Các quan điểm tương phản là những quan điểm nhìn nhận công lý và đạo đức qua lăng kính của những gì tốt nhất cho xã hội và thậm chí có thể là (trong trường hợp kỹ thuật sinh học và chính sách khí hậu) cho các loài. Ví dụ, các yêu cầu học sinh phải được tiêm phòng và mọi người phải đeo khẩu trang khi có đại dịch. Việc nhấn mạnh vào lợi ích xã hội hơn là quyền cá nhân có thể là hình thức của chủ nghĩa vị lợi của John Stuart Mill, chủ nghĩa tìm kiếm hạnh phúc lớn nhất trong một xã hội ngay cả khi điều đó có nghĩa là chà đạp lên quyền tự do của một số cá nhân. Hoặc nó có thể ở dạng các lý thuyết khế ước xã hội phức tạp hơn, trong đó các nghĩa vụ đạo đức phát sinh từ các thỏa thuận chúng ta sẽ thực hiện để hình thành xã hội chúng ta muốn sống.

Những quan điểm tương phản tạo thành sự phân chia chính trị cơ bản nhất của thời đại chúng ta. Một bên là những người mong muốn tối đa hóa quyền tự do cá nhân, giảm thiểu các quy định và thuế, và giữ cho nhà nước tránh xa cuộc sống của chúng ta càng nhiều càng tốt. Mặt khác, là những người mong muốn thúc đẩy lợi ích chung, tạo ra lợi ích cho toàn xã hội, giảm thiểu tác hại mà thị trường tự do không được quản lý có thể gây ra cho công việc và môi trường, đồng thời hạn chế những hành vi ích kỷ có thể gây hại cho cộng đồng và hành tinh.

Nền tảng hiện đại cho mỗi quan điểm đã được thể hiện trong hai cuốn sách có ảnh hưởng được viết cách đây 50 năm: Lý thuyết về công lý của John Rawls, nói về khía cạnh ủng hộ lợi ích của cộng đồng, và Tình trạng vô chính phủ, Nhà nước và Utopia của Robert Nozick, trong đó nhấn mạnh nền tảng đạo đức cho quyền tự do cá nhân.

Rawls tìm cách xác định các quy tắc chúng ta sẽ đồng ý nếu tạo ra một bản thu gọn. Để đảm bảo mọi thứ 'công bằng', ông nói chúng ta nên hình dung những quy tắc sẽ thực hiện nếu chúng ta không biết cuối cùng chúng ta sẽ chiếm vị trí nào trong xã hội và chúng ta sẽ có những khả năng tự nhiên nào. Ông lập luận, từ đằng sau 'bức màn của sự thiếu hiểu biết', mọi người sẽ quyết định chỉ nên cho phép bất bình đẳng trong chừng mực mà chúng mang lại lợi ích cho tất cả xã hội, và đặc biệt là cho những người kém thuận lợi nhất. Trong cuốn sách của mình,

điều này khiến Rawls chỉ biện minh cho kỹ thuật di truyền nếu nó không làm tăng bất bình đẳng.

Nozick, người có cuốn sách là phản hồi của người đồng nghiệp Harvard của ông là Rawls, cũng đã tưởng tượng cách chúng ta có thể thoát ra khỏi tình trạng vô chính phủ của một trạng thái tự nhiên. Thay vì một khế ước xã hội phức tạp, ông lập luận các quy tắc xã hội nên nảy sinh thông qua sự lựa chọn tự nguyện của các cá nhân. Nguyên tắc chỉ đạo của ông là không nên sử dụng cá nhân để thúc đẩy một mục tiêu xã hội hoặc đạo đức do người khác nghĩ ra. Điều này khiến ông ủng hộ một trạng thái tối giản được giới hạn trong các chức năng về an toàn công cộng và thực thi hợp đồng nhưng tránh hầu hết các quy định hoặc nỗ lực phân phối lại. Ông ấy giải quyết, trong một chú thích, câu hỏi về kỹ thuật di truyền, và ông có quan điểm theo chủ nghĩa tự do, thị trường tự do. Thay vì kiểm soát tập trung và các quy tắc do các cơ quan quản lý đặt ra, ông nói nên có 'một siêu thị di truyền'. Các bác sĩ nên phù hợp với "các thông số kỹ thuật cá nhân (trong giới hạn đạo đức nhất định) của các bậc cha mẹ tương lai." Kể từ khi ông viết cuốn sách của mình, thuật ngữ 'siêu thị di truyền' đã trở thành một cụm từ cửa miệng, được sử dụng bởi người hâm mộ và kẻ thù, để lại các quyết định về kỹ thuật di truyền cho các cá nhân và thị trường tự do.

Hai cuốn sách khoa học viễn tưởng cũng có thể giúp định hình cuộc thảo luận của chúng ta: 1984 của George Orwell và Brave New World của Aldous Huxley.

Orwell gợi lên một thế giới Orwellian, trong đó công nghệ thông tin được sử dụng bởi 'Big Brother', một nhà lãnh đạo luôn theo dõi bạn, để tập trung quyền lực trong một siêu nhà nước và kiểm soát một nhóm dân chúng nghèo nàn. Tự do cá nhân và tư duy độc lập bị đè bẹp bởi giám sát điện tử và kiểm soát thông tin toàn diện. Orwell đang cảnh báo về nguy cơ một ngày nào đó Franco hoặc Stalin sẽ kiểm soát công nghệ thông tin và phá hủy tự do cá nhân.

Nó đã không xảy ra. Khi năm 1984 thực sự xuất hiện, Apple đã giới thiệu một chiếc máy tính cá nhân dễ sử dụng, Macintosh, và theo những lời Steve Jobs đã

viết cho quảng cáo của mình, "bạn sẽ thấy tại sao năm 1984 không giống năm 1984." Cụm từ đó chứa đựng một sự thật sâu sắc. Thay vì máy tính trở thành một công cụ để đàn áp tập trung, sự kết hợp giữa máy tính cá nhân và bản chất phi tập trung của internet đã trở thành một cách để phân bổ nhiều quyền lực hơn cho mỗi cá nhân, do đó giải phóng một luồng tự do ngôn luận và truyền thông dân chủ hóa hoàn toàn. Mặt tối của công nghệ thông tin không phải là nó cho phép chính phủ đàn áp quyền tự do ngôn luận mà ngược lại: nó cho phép bất kỳ ai phát tán, với ít rủi ro phải chịu trách nhiệm, bất kỳ ý tưởng, âm mưu, dối trá, hận thù, lừa đảo... với kết quả là các xã hội trở nên ít dân sự hơn và có thể quản lý được.

Điều tương tự cũng có thể xảy ra đối với các công nghệ di truyền. Trong cuốn tiểu thuyết năm 1932 của mình, Huxley đã cảnh báo về một thế giới mới của sự kiểm soát tập trung của chính phủ đối với khoa học sinh sản. Phôi người được tạo ra tại một 'trại giống và trung tâm điều hòa' và sau đó được phân loại để thiết kế cho các mục đích xã hội khác nhau. Những người được chọn cho lớp 'alpha' được nâng cao thể chất và tinh thần để trở thành những nhà lãnh đạo. Ở đầu kia của quang phổ, những người trong lớp 'epsilon' được lai tạo để trở thành những người lao động bình thường.

Huxley nói ông viết cuốn sách như một phản ứng đối với "xu hướng hiện nay đang hướng tới sự kiểm soát của chế độ độc tài đối với mọi thứ." Nhưng cũng như trường hợp của công nghệ thông tin, mối nguy hiểm của công nghệ di truyền có thể không bị chính phủ kiểm soát quá nhiều. Thay vào đó, nó có thể bị kiểm soát quá nhiều bởi cá nhân. Sự dư thừa của phong trào ưu sinh đầu thế kỷ XX ở Mỹ và sau đó là chương trình tà ác của Đức Quốc xã đã gây ra một mùi hôi thối kinh khủng cho ý tưởng về các dự án di truyền do nhà nước kiểm soát. Nó đặt cho

thuyết ưu sinh, có nghĩa là 'gen tốt'. Tuy nhiên, giờ đây, chúng ta có thể đang mở ra một thuyết ưu sinh mới - thuyết ưu sinh tự do, một thuyết ưu sinh dựa trên sự lựa chọn tự do và chủ nghĩa tiêu dùng tiếp thị.

Huxley có thể đã ủng hộ thuyết ưu sinh thị trường tự do này. Ông đã viết một cuốn tiểu thuyết không tưởng ít được biết đến vào năm 1962, Island, trong đó phụ nữ tự nguyện lựa chọn để được thụ tinh bằng tinh trùng từ những người đàn ông có chỉ số IQ cao và tài năng nghệ thuật. Nhân vật chính giải thích: "Hầu hết các cặp vợ chồng đều cảm thấy việc có một đứa con có phẩm chất tốt sẽ giảm nguy cơ tái tạo lại những điều kỳ quặc và khiếm khuyết có thể xảy ra trong gia đình chồng."

Thuyết ưu sinh thị trường tự do

Trong thời đại của chúng ta, các quyết định về chỉnh sửa gen có thể được thúc đẩy, tốt hơn hoặc xấu hơn, bởi sự lựa chọn của người tiêu dùng và sức mạnh thuyết phục của tiếp thị. Vậy điều đó có gì sai? Tại sao chúng ta không nên để các cá nhân và cha mẹ quyết định về việc chỉnh sửa gen, giống như chúng ta làm với các lựa chọn sinh sản khác? Tại sao chúng ta phải triệu tập các hội nghị về đạo đức, tìm kiếm sự đồng thuận rộng rãi của xã hội và vận động tập thể? Không phải là tốt nhất khi để tôi và bạn và những cá nhân khác muốn có triển vọng tốt nhất cho con và cháu của chúng ta phải không?

Hãy bắt đầu bằng cách thả lỏng tâm trí và tránh thiên vị cho hiện trạng bằng cách đặt câu hỏi cơ bản nhất: Có gì sai với những cải tiến về gen? Nếu chúng ta có thể làm như vậy một cách an toàn, tại sao chúng ta không nên ngăn chặn những bất thường, bệnh tật và khuyết tật? Tại sao không cải thiện khả năng của chúng ta và tạo ra các cải tiến? George Church, bạn của Doudna, nhà di truyền học Harvard, cho biết: "Tôi không hiểu tại sao loại bỏ khuyết tật hoặc cho một đứa trẻ có đôi mắt xanh hoặc thêm mười lăm điểm IQ thực sự là mối đe dọa đối với sức khỏe cộng đồng hoặc đối với đạo đức."

Trên thực tế, chúng ta không có nghĩa vụ đạo đức phải chăm sóc phúc lợi của con cái chúng ta và của con người tương lai nói chung sao? Hầu hết tất cả các loài đều có chung một bản năng tiến hóa - được mã hóa trong bản chất của chính quá trình tiến hóa - để sử dụng bất kỳ tài trí nào mà chúng có thể thu thập được để tối đa hóa cơ hội con cái của chúng sẽ phát triển.

Nhà triết học hàng đầu ủng hộ quan điểm này là Julian Savulescu, giáo sư đạo đức thực hành tại Oxford. Ông đặt ra cụm từ 'lợi ích sinh sản' để chỉ ra trường hợp việc lựa chọn những gen tốt nhất cho những đứa con chưa sinh của bạn là điều hợp lý. Thật vậy, ông lập luận, điều đó có thể là trái đạo đức không? Ông khẳng định: "Các cặp vợ chồng nên chọn những phôi thai hoặc bào thai có nhiều khả năng có cuộc sống tốt nhất." Ông thậm chí còn bác bỏ mối lo ngại điều này có thể cho phép người giàu mua gen tốt hơn cho con cái của họ và từ đó tạo ra một tầng lớp mới (hoặc thậm chí là phân loài) gồm những người tinh hoa được nâng cao. Ông viết: "Chúng ta nên cho phép lựa chọn các gen không phải bệnh tật ngay cả khi điều này duy trì hoặc làm tăng bất bình đẳng xã hội."

Để phân tích quan điểm đó, chúng ta thực hiện một thử nghiệm suy nghĩ khác. Hãy tưởng tượng một thế giới kỹ thuật di truyền được xác định chủ yếu bởi sự lựa chọn tự do của cá nhân, với ít quy định của chính phủ và không có bảng đạo đức sinh học phiền phức nào cho chúng ta biết điều gì được phép. Bạn đi vào một phòng khám sinh sản và được cung cấp, như thể ở một siêu thị di truyền, một danh sách các đặc điểm bạn có thể mua cho con mình. Bạn sẽ loại bỏ các bệnh di truyền nghiêm trọng, chẳng hạn như bệnh Huntington hoặc hồng cầu hình liềm? Tất nhiên bạn sẽ làm. Cá nhân tôi cũng sẽ chọn con tôi không có gen dẫn đến mù lòa. Làm thế nào về việc tránh chiều cao dưới trung bình hoặc cân nặng trên trung bình hoặc chỉ số IQ thấp? Tất cả chúng tôi có lẽ cũng sẽ chọn những tùy chọn đó. Tôi thậm chí có thể chọn một tùy chọn giá cao cấp để có thêm chiều cao, cơ bắp và chỉ số IQ.

Ái chà!!! Đã xảy ra sự cố. Nó thực sự hóa ra là một con dốc trơn trượt! Nếu không có bất kỳ cánh cổng hay lá cờ nào, tất cả chúng ta có thể lao xuống với tốc độ không thể kiểm soát, mang theo sự đa dạng của xã hội và bộ gen cùng với chúng ta.

Mặc dù, điều này nghe có vẻ giống như một cảnh trong Gattaca, phiên bản thực tế của dịch vụ thiết kế trẻ em được ra mắt vào năm 2019 bởi một công ty khởi nghiệp ở New Jersey, Genomic Prediction. Các phòng khám thụ tinh trong ống nghiệm có thể gửi cho công ty mẫu gen của những đứa trẻ tương lai. DNA trong các tế bào từ phôi được giải trình tự để đưa ra một ước tính thống kê về cơ hội phát triển một danh sách dài các điều kiện. Các bậc cha mẹ tương lai có thể chọn loại phôi nào để cấy dựa trên những đặc điểm họ mong muốn ở con mình. Các phôi có thể được sàng lọc để tìm các rối loạn đơn gen như xơ nang và hồng cầu hình liềm. Các xét nghiệm cũng có thể dự đoán thống kê các tình trạng đa gen,

chẳng hạn như bệnh tiểu đường, nguy cơ đau tim, tăng huyết áp và theo tài liệu quảng cáo của công ty là 'khuyết tật trí tuệ' và 'chiều cao'. Trong vòng 10 năm, những người sáng lập cho biết, họ có khả năng đưa ra dự đoán về chỉ số IQ để các bậc cha mẹ có thể chọn sinh ra những đứa con thật thông minh.

Vì vậy, bây giờ chúng ta có thể thấy một vấn đề với việc chỉ để những quyết định như vậy cho cá nhân lựa chọn. Di truyền theo chủ nghĩa tự do hay tự do về sự lựa chọn cá nhân cuối cùng có thể dẫn chúng ta - chắc chắn giống như thuyết ưu sinh do chính phủ kiểm soát - đến một xã hội ít đa dạng hơn và lệch lạc so với chuẩn mực. Điều đó có thể làm hài lòng cha mẹ, nhưng cuối cùng chúng ta sẽ ở trong một xã hội kém sáng tạo, ít cảm hứng hơn rất nhiều. Sự đa dạng không chỉ tốt cho xã hội mà còn cho loài người chúng ta. Giống như bất kỳ loài nào, sự tiến hóa và khả năng phục hồi của chúng ta được củng cố bởi một chút ngẫu nhiên trong vốn gen.

Vấn đề là giá trị của sự đa dạng, như các thí nghiệm suy nghĩ của chúng ta đã chỉ ra, có thể mâu thuẫn với giá trị của sự lựa chọn cá nhân. Với tư cách là một xã hội, chúng ta có thể cảm thấy việc có những người thấp và cao, đồng tính và 'thẳng', hiền lành và dữ tợn, mù và thấy là rất có ích cho cộng đồng. Nhưng chúng ta có quyền đạo đức nào để yêu cầu một gia đình khác từ bỏ một can thiệp di truyền mong muốn chỉ đơn giản là vì lợi ích thêm vào sự đa dạng của xã hội? Chúng ta có muốn nhà nước yêu cầu chúng ta không?

Một lý do để mở ra một số loại giới hạn về sự lựa chọn cá nhân là việc chỉnh sửa gen có thể làm trầm trọng thêm sự bất bình đẳng và thậm chí mã hóa vĩnh viễn nó vào loài của chúng ta. Tất nhiên, chúng ta đã chấp nhận một số bất bình đẳng dựa trên sự lựa chọn của cha mẹ và người sinh. Chúng ta ngưỡng mộ những bậc cha mẹ đọc sách cho con cái họ nghe, đảm bảo chúng đến trường và huấn luyện chúng trong môn bóng đá. Chúng ta thậm chí chấp nhận, có lẽ với sự đảo mắt, những người thuê gia sư SAT và gửi con cái của họ đến trại máy tính. Nhiều người trong số này mang lại những lợi thế của đặc quyền thừa kế. Nhưng thực tế là bất bình đẳng đã tồn tại không phải là một lý lẽ để gia tăng hoặc che giấu vĩnh viễn nó.

Việc cho phép cha mẹ mua những gen tốt nhất cho con cái sẽ thể hiện một bước nhảy vọt về lượng tử thực sự trong bất bình đẳng. Nói cách khác, nó không chỉ là một bước nhảy vọt mà còn là một bước nhảy vào một quỹ đạo không kết nối mới. Sau nhiều thế kỷ giảm bớt các hệ thống quý tộc và đẳng cấp dựa trên sự ra đời,

hầu hết các xã hội đã chấp nhận một nguyên tắc đạo đức cũng là tiền đề cơ bản của nền dân chủ: chúng ta tin vào cơ hội bình đẳng. Mối liên kết xã hội này sinh từ tín ngưỡng 'bình đẳng được tạo ra' sẽ bị cắt đứt nếu chúng ta biến bất bình đẳng tài chính thành bất bình đẳng di truyền.

Điều này không có nghĩa là chỉnh sửa gen vốn dĩ là xấu. Nhưng nó phản đối việc cho phép trở thành một phần của phiên chợ tự do, nơi người giàu có thể mua những gen tốt nhất và đưa chúng vào gia đình của họ.

Việc hạn chế lựa chọn cá nhân sẽ khó thực thi. Nhiều vụ bê bối tuyển sinh đại học khác nhau cho chúng ta thấy một số phụ huynh sẽ đi bao xa và họ sẽ trả những gì để mang lại lợi thế cho con cái. Thêm vào đó là bản năng tự nhiên của các nhà khoa học trong việc đi tiên phong trong các quy trình và khám phá. Nếu một quốc gia áp đặt quá nhiều hạn chế, các nhà khoa học của quốc gia đó sẽ chuyển đi nơi khác và các bậc cha mẹ giàu có của quốc gia đó sẽ tìm kiếm các phòng khám ở một số hòn đảo ở Caribê hoặc thiên đường nước ngoài.

Bất chấp những phản đối như vậy, bạn có thể hướng tới một số đồng thuận xã hội về việc chỉnh sửa gen thay vì vấn đề hoàn toàn cho sự lựa chọn của cá nhân. Có những hành vi chúng ta không thể kiểm soát hoàn toàn, từ ăn cắp vặt đến buôn bán tình dục, được giữ ở mức tối thiểu bằng sự kết hợp của các biện pháp trừng phạt pháp lý và sự xấu hổ với xã hội. Ví dụ, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm quy định các loại thuốc và quy trình mới. Mặc dù, một số người đánh giá thuốc cho các mục đích không có nhãn hiệu hoặc đi đến những nơi để điều trị riêng, các hạn chế của FDA khá hiệu quả. Thách thức của chúng ta là tìm ra các tiêu chuẩn để chỉnh sửa gen. Sau đó, chúng ta có thể cố gắng tìm ra các quy định và các biện pháp trừng phạt xã hội sẽ khiến hầu hết mọi người tuân theo chúng.

Đóng vai Chúa

Một lý do khác, chúng ta có thể cảm thấy không thoải mái với việc chỉ đạo sự tiến hóa và thiết kế những đứa trẻ của mình là chúng ta sẽ 'đóng vai Chúa'. Giống như Prometheus chộp lấy lửa, chúng ta sẽ chiếm đoạt một quyền lực nằm trên mức của chúng ta. Khi làm như vậy, chúng ta sẽ mất đi cảm giác khiêm tốn về vị trí của mình trong lĩnh vực Sáng tạo.

Việc miễn cưỡng đóng vai Chúa cũng có thể được hiểu theo một cách thế tục hơn. Như một nhà thần học Công giáo đã nói tại một hội đồng của Học viện Y khoa Quốc gia, "Khi tôi nghe ai đó nói chúng ta không nên đóng vai Chúa, tôi đoán chín

mươi phần trăm thời gian họ là những người vô thần." Lập luận có nghĩa là chúng ta không nên có tính kiêu ngạo để tin chúng ta nên điều khiển những sức mạnh tuyệt vời, bí ẩn, đan xen khéo léo và đẹp đẽ của thiên nhiên. Giám đốc NIH, Francis Collins, người không theo chủ nghĩa vô thần, nói: "Sự tiến hóa đã và đang làm việc để tối ưu hóa bộ gen người trong 3,85 tỷ năm. Chúng ta có thực sự nghĩ một số nhóm nhỏ những người chỉnh sửa bộ gen có thể làm tốt hơn mà không gặp phải các hậu quả ngoài ý muốn không?"

Thật vậy, sự tôn trọng của chúng ta đối với thiên nhiên và Thiên Chúa của tự nhiên khiến chúng ta phải khiêm tốn về việc can thiệp vào gen. Nhưng có nên cấm tuyệt đối không? Xét cho cùng, Homo sapiens là một phần của tự nhiên, không kém vi khuẩn, cá mập và bướm. Thông qua sự khôn ngoan vô hạn hay sự vấp ngã mù quáng của mình, thiên nhiên đã ban tặng cho loài người khả năng chỉnh sửa gen của chính mình. Nếu chúng ta sử dụng CRISPR là sai, thì lý do không thể đơn thuần là nó không tự nhiên. Nó cũng tự nhiên như tất cả các thủ thuật mà vi khuẩn và virus sử dụng.

Trong suốt lịch sử, con người (và mọi loài khác) đã phải chiến đấu thay vì chấp nhận sự cung cấp độc hại của thiên nhiên. Mẹ thiên nhiên đã tạo ra đau khổ lớn và phân phối nó một cách không công bằng. Vì vậy, chúng ta nghĩ ra các cách để chống lại bệnh dịch, chữa bệnh, sửa chữa khuyết tật và tạo ra những cây trồng, vật nuôi và con cái tốt hơn.

Darwin đã viết về "những tác phẩm vụng về, lãng phí, sai lầm, thấp kém và tàn nhẫn khủng khiếp của tự nhiên." Ông phát hiện ra quá trình tiến hóa không có dấu vân tay của một nhà thiết kế thông minh hay Chúa nhân từ. Ông đã đưa ra một danh sách chi tiết về những thứ đã tiến hóa một cách thiếu sót, bao gồm đường đi của đường tiết niệu ở động vật đực có vú, sự thoát nước kém của các xoang ở động vật linh trưởng và việc con người không có khả năng tổng hợp vitamin C.

Những sai sót thiết kế này không chỉ là ngoại lệ. Chúng là kết quả tự nhiên của quá trình tiến hóa. Nó tình cờ gặp và sau đó kết hợp các tính năng mới, giống như những gì đã xảy ra trong thời kỳ tồi tệ nhất của Microsoft Office, thay vì tiếp tục với một kế hoạch tổng thể và sản phẩm cuối cùng. Hướng dẫn chính của Evolution là khả năng sinh sản — những đặc điểm nào có thể khiến sinh vật sinh sản nhiều hơn — có nghĩa là nó cho phép và thậm chí có thể khuyến khích, tất cả các loại bệnh dịch, bao gồm cả coronavirus và ung thư, ảnh hưởng đến một sinh

vật sau khi quá trình sinh đẻ của nó kết thúc. Điều này không có nghĩa là, vì tôn trọng thiên nhiên, chúng ta nên bỏ việc tìm kiếm các cách chống lại coronavirus và ung thư.

Tuy nhiên, có một lập luận sâu sắc hơn chống lại việc đóng vai Chúa, được nhà triết học Harvard Michael Sandel trình bày rõ nhất. Nếu con người chúng ta tìm cách giải quyết vấn đề tự nhiên và thiết kế đặc tính di truyền của con cái mình, chúng ta sẽ ít có khả năng coi những đặc điểm của mình là món quà chúng ta chấp nhận. Điều đó sẽ làm suy yếu sự đồng cảm xuất phát từ ý thức của chúng ta đối với đồng loại kém may mắn hơn. Sandel viết: "Điều mà động lực làm chủ bị bỏ lỡ và thậm chí có thể bị phá hủy là sự đánh giá cao tính cách ban tặng của sức mạnh và thành tựu của con người. Thừa nhận năng khiếu của cuộc sống là thừa nhận tài năng và sức mạnh của chúng ta không hoàn toàn do chúng ta làm nên."

Tất nhiên, tôi không hoàn toàn tin tưởng và Sandel cũng vậy, chúng ta phải tôn kính về tài năng của tất cả những gì thiên nhiên ban tặng cho chúng ta. Lịch sử loài người là một nhiệm vụ - một công việc rất tự nhiên - để làm chủ những thách thức xảy đến với chúng ta mà không bị cấm đoán, dù là đại dịch hay hạn hán hay bão tố. Rất ít người trong chúng ta coi bệnh Alzheimer hoặc Huntington là kết quả của năng khiếu. Khi chúng ta tạo ra liệu pháp hóa học để chống lại ung thư hoặc vaccin để chống lại coronavirus hoặc các công cụ chỉnh sửa gen để chống lại các dị tật bẩm sinh, chúng ta đang thực hiện quyền làm chủ thiên nhiên hơn là chấp nhận những thứ không bị cấm như một món quà.

Nhưng theo tôi, lập luận của Sandel nên khuyến khích chúng ta về sự khiêm tốn, đặc biệt là khi cố gắng thiết kế những cải tiến và sự hoàn hảo cho con cái chúng ta. Anh ta tạo ra một trường hợp sâu sắc, đẹp đẽ và thậm chí là tâm linh để tránh né những nỗ lực hoàn toàn làm chủ điều không bị cấm. Chúng ta có thể chỉ đạo một khóa học để kiểm soát tài sản của chúng ta trong khi cũng tránh hoàn toàn phục tùng sự mơ hồ của một cuộc xổ số. Sự khôn ngoan liên quan đến việc tìm kiếm sự cân bằng phù hợp.

Bệnh Alzheimer (AHLZ-high-merz) là một bệnh lý về não tác động đến trí nhớ, suy nghĩ và hành vi. Bệnh Alzheimer không phải là bệnh lão khoa thông thường hoặc bệnh thần kinh.

Là dạng phổ biến nhất của hội chứng suy giảm trí nhớ:

Hội chứng suy giảm trí nhớ là thuật ngữ tổng quát về việc mất trí nhớ và các khả năng tư duy nghiêm trọng đến nỗi gây trở ngại cho cuộc sống thường ngày. Bệnh Alzheimer chiếm khoảng 60% đến 80% trong những bệnh làm suy giảm trí nhớ.

Phổ biến hơn bạn nghĩ:

Hơn 5 triệu người Mỹ đang chung sống với bệnh Alzheimer. Số lượng người Mỹ mắc bệnh Alzheimer và các chứng suy giảm trí nhớ khác sẽ tăng lên mỗi năm khi tỉ lệ dân số Mỹ ở độ tuổi trên 65 tiếp tục gia tăng.

Với bệnh Alzheimer, không chỉ người bệnh mà cả người chăm sóc cũng bị ảnh hưởng. Chăm sóc người bệnh Alzheimer thường rất khó khăn, và nhiều gia đình hoặc bạn bè giúp trông nom người bệnh đã phải trải qua những cảm xúc vô cùng căng thẳng và dẫn đến trầm cảm.

Trầm trọng hơn theo thời gian:

Bệnh Alzheimer trầm trọng hơn theo thời gian và cuối cùng gây tử vong. Mặc dù, các triệu chứng có thể rất khác nhau, nhưng vấn đề đầu tiên mà nhiều người nhận thấy là tính hay quên nghiêm trọng đến nỗi ảnh hưởng đến khả năng hoạt động của người bệnh khi họ ở nhà, tại nơi làm việc hay lúc tận hưởng sở thích riêng.

Những triệu chứng khác bao gồm lú lẫn, đi lạc ở những nơi quen thuộc, để đồ đạc không đúng chỗ và gặp khó khăn khi nói và viết.

CHƯƠNG 43

Hành trình đạo đức của Doudna

Khi rõ ràng công cụ CRISPR-Cas9 mà cô đồng sáng chế có thể được sử dụng để chỉnh sửa gen người, Doudna đã có 'phản ứng dữ dội'. Cô nói, ý tưởng chỉnh sửa gen của một đứa trẻ cảm thấy không tự nhiên và đáng sợ đối với nhân loại. "Trong những ngày đầu tôi chống lại nó theo bản năng."

Vị trí của cô bắt đầu thay đổi tại hội nghị về chỉnh sửa gen vào tháng 1 năm 2015 ở Thung lũng Napa mà cô tổ chức. Tại một trong những phiên thảo luận, trong cuộc tranh luận sôi nổi về việc có nên cho phép chỉnh sửa dòng mầm hay không, một người tham gia đã nghiêng người về phía trước và nói nhỏ: "Một ngày nào đó, chúng ta có thể coi việc không sử dụng chỉnh sửa phôi để giảm bớt đau khổ cho con người là phi đạo đức."

Ý tưởng cho rằng việc chỉnh sửa phôi là 'không tự nhiên' bắt đầu lùi xa trong suy nghĩ của cô. Tất cả các tiến bộ y học đều cố gắng sửa chữa một điều gì đó đã xảy ra 'một cách tự nhiên', cô nhận ra. "Đôi khi thiên nhiên làm những điều hết sức tàn nhẫn và có nhiều đột biến gây ra đau khổ to lớn, vì vậy ý tưởng chỉnh sửa dòng mầm là không tự nhiên bắt đầu mang lại ít trọng lượng hơn cho tôi," cô nói. "Tôi không chắc trong y học làm thế nào để phân biệt rõ ràng giữa điều gì là tự nhiên và điều gì không tự nhiên và tôi nghĩ thật nguy hiểm nếu sử dụng sự phân đôi đó để ngăn chặn thứ gì đó có thể làm giảm bớt đau khổ và khuyết tật."

Khi cô trở nên nổi tiếng với những khám phá về chỉnh sửa gen, cô bắt đầu nghe những câu chuyện từ những người bị ảnh hưởng bởi các bệnh di truyền và khao khát được khoa học giúp đỡ. "Những câu chuyện về trẻ em đặc biệt cảm động đối với tôi với tư cách là một người mẹ," cô nhớ lại. Một ví dụ ghi nhớ trong đầu. Một người phụ nữ đã gửi những bức ảnh tuyệt đẹp về cậu con trai mới lớn của mình, đầu hói và dễ thương, khiến Doudna nhớ lại khi con trai cô, Andy, được sinh ra. Đứa bé vừa được chẩn đoán mắc bệnh thoái hóa thần kinh di truyền. Các tế bào thần kinh sẽ sớm bắt đầu chết và cuối cùng cậu ta sẽ không thể đi lại, nói, sau đó nuốt hoặc ăn. Cậu ta sẽ chết sớm và đau đớn. Ghi chú là một lời cầu xin sự giúp đỡ. "Làm thế nào bạn có thể không muốn tiến bộ trong việc tìm ra các cách để ngăn chặn một điều như vậy?" Doudna hỏi. "Trái tim tôi đã tan vỡ." Nếu việc chỉnh sửa gen có thể ngăn chặn điều này trong tương lai, thì việc không theo đuổi nó sẽ là trái đạo đức, cô quyết định. Cô đã trả lời tất cả những email như vậy. Cô đã viết thư lại cho người mẹ và hứa, cô và các nhà nghiên cứu khác đang làm việc siêng năng để tìm ra các liệu pháp và phòng ngừa cho các tình trạng di truyền như vậy. "Nhưng tôi cũng phải nói với cô ấy rằng phải mất nhiều năm trước khi những thứ như chỉnh sửa gen có thể có ích cho cô ấy," cô nói. "Tôi không muốn đánh lừa cô ấy theo bất kỳ cách nào."

Sau khi xuất hiện tại Diễn đàn Kinh tế Thế giới ở Davos vào tháng 1 năm 2016, nơi cô chia sẻ những lo lắng về đạo đức của mình về việc chỉnh sửa gen, Doudna đã bị một người phụ nữ khác trong hội đồng kéo sang một bên, người đã mô tả cách em gái cô sinh ra với căn bệnh thoái hóa. Nó không chỉ ảnh hưởng đến cuộc sống và tài chính của cả gia đình cô. "Cô ấy nói nếu chúng tôi có thể thực hiện chỉnh sửa gen để tránh điều đó, thì mọi người trong gia đình cô ấy sẽ hoàn toàn ủng hộ," Doudna kể lại. "Cô ấy rất xúc động về sự tàn ác của những kẻ ngăn cản việc chỉnh sửa dòng mầm, và cô ấy đã rơi nước mắt. Tôi thấy nó thật cảm động."

Cuối năm đó, một người đàn ông đến gặp cô tại Berkeley. Cha và ông của anh đã chết vì Huntington. Ba chị gái của anh đã được chẩn đoán mắc bệnh này và phải đối mặt với cái chết từ từ, đau đớn. Doudna cố gắng không hỏi người đàn ông, anh ta có bị đau khổ hay không. Nhưng chuyến thăm của anh ấy đã thuyết phục cô, nếu chỉnh sửa dòng mầm trở nên an toàn và hiệu quả để loại bỏ Huntington, thì cô sẽ ủng hộ. Cô nói khi bạn đã nhìn thấy khuôn mặt của một người mắc bệnh di truyền, đặc biệt là một người như Huntington, thật khó để chứng minh lý do tại sao chúng ta từ chối chỉnh sửa gen.

Suy nghĩ của cô cũng bị ảnh hưởng bởi những cuộc trò chuyện dài với Janet Rossant, trưởng nhóm nghiên cứu tại Bệnh viện Trẻ em ở Toronto, và George Daley, trưởng khoa Y Harvard. Cô nói: "Tôi nhận ra chúng ta đang đứng trên bờ vực có thể sửa chữa các đột biến gây bệnh như thế nào. Làm thế nào bạn có thể không muốn làm điều đó? Tại sao CRISPR phải được coi là tiêu chuẩn cao hơn nhiều so với bất kỳ quy trình y tế nào khác?"

Sự phát triển trong suy nghĩ khiến cô đồng cảm hơn với quan điểm nhiều quyết định chỉnh sửa gen nên để cho cá nhân lựa chọn hơn là cho các quan chức và hội đồng đạo đức. Cô nói: "Tôi là người Mỹ và đặt ưu tiên hàng đầu vào tự do cá nhân và sự lựa chọn là một phần trong văn hóa của chúng tôi. Tôi cũng nghĩ với tư cách là một bậc cha mẹ, tôi cảm thấy muốn có sự lựa chọn đó để đảm bảo sức khỏe của bản thân hoặc sức khỏe của chính gia đình khi những công nghệ mới ra đời."

Tuy nhiên, vì vẫn có những rủi ro rất lớn có thể chưa được biết, cô cảm thấy CRISPR chỉ nên được sử dụng khi cần thiết về mặt y tế và không có lựa chọn thay thế tốt. "Điều đó có nghĩa là chúng ta không có lý do gì để làm điều đó," cô nói. "Đó là lý do tại sao tôi gặp vấn đề với việc Hạ Kiến Khuê sử dụng CRISPR để cố gắng đạt được khả năng miễn dịch với HIV. Có những cách khác để làm điều đó. Nó không cần thiết về mặt y tế."

Một vấn đề đạo đức vẫn tiếp tục gây nhức nhối đối với cô là sự bất bình đẳng, đặc biệt nếu những người giàu có có thể mua các chất tăng cường gen cho con cái của họ. Cô nói: "Chúng ta có thể tạo ra khoảng cách gen sẽ ngày càng rộng hơn với mỗi thế hệ mới. Nếu bạn nghĩ chúng ta đang phải đối mặt với sự bất bình đẳng bây giờ, hãy tưởng tượng điều đó sẽ như thế nào nếu xã hội trở nên phân cấp về mặt di truyền dọc theo các dòng kinh tế và chúng ta chuyển sự bất bình đẳng về tài chính thành mã di truyền của mình."

Bằng cách hạn chế chỉnh sửa gen đối với những chỉnh sửa thực sự 'cần thiết về mặt y tế', cô nói, chúng ta có thể giảm khả năng các bậc cha mẹ tìm cách 'cải thiện' con cái của họ, điều cô cảm thấy là sai về mặt đạo đức và xã hội. Cô thừa nhận ranh giới giữa điều trị y tế và nâng cao có thể bị mờ, nhưng nó không hoàn toàn vô nghĩa. Chúng ta biết sự khác biệt giữa việc sửa chữa một biến thể gen rất có hại và thêm một số đặc điểm di truyền không cần thiết về mặt y tế. "Miễn là chúng ta đang sửa chữa các đột biến gen bằng cách khôi phục phiên bản 'bình thường' của gen — không phát minh ra một số cải tiến hoàn toàn mới chưa từng thấy trong bộ gen người trung bình — thì chúng ta có khả năng ở phía an toàn."

Cô tự tin những điều tốt đẹp có thể đến từ CRISPR cuối cùng sẽ lớn hơn những nguy hiểm. "Khoa học không lùi bước và chúng ta không thể không học được kiến thức này, vì vậy chúng ta cần phải tìm ra một con đường thận trọng về phía trước," cô nói, lặp lại cụm từ trong tiêu đề của báo cáo cô đã viết sau cuộc họp Napa Valley năm 2015. "Chúng ta chưa bao giờ thấy bất cứ điều gì như thế trước đây. Giờ đây, chúng ta có quyền kiểm soát tương lai di truyền của mình, điều này thật tuyệt vời và đáng sợ. Vì vậy, chúng ta phải tiến về phía trước một cách thận trọng và tôn trọng sức mạnh mà chúng ta đã đạt được."

PHẦN TÁM

Công văn từ Mặt trận

Đây là những điều điên rồ. Những lợi ích. Những kẻ nổi loạn. Những kẻ gây rối. Các chốt tròn trong lỗ vuông. Những người nhìn mọi thứ khác nhau. Họ không thích các quy tắc. Và họ không có sự tôn trọng đối với hiện trạng. Bạn có thể trích dẫn họ, không đồng ý với họ, tôn vinh hoặc phỉ báng họ. Điều duy nhất bạn không thể làm là bỏ qua họ. Bởi vì, họ thay đổi mọi thứ. Họ đẩy loài người về phía trước. Và trong khi một số người có thể coi họ là những kẻ điên rồ, chúng tôi lại thấy thiên tài. Bởi vì những người đủ điên rồ để nghĩ, họ có thể thay đổi thế giới là những người làm điều đó.

Steve Jobs, quảng cáo 'Nghĩ khác' của Apple, 1997

CHƯƠNG 44

Quebec

Gien nhảy

Trong khi tham dự Hội nghị CRISPR 2019 ở Quebec, tôi bị ấn tượng bởi nhận ra sinh học đã trở thành công nghệ mới. Cuộc gặp gỡ có cùng rung cảm với cuộc họp của Câu lạc bộ Máy tính Homebrew và Hội chợ Máy tính Bờ Tây vào cuối những năm 1970, ngoại trừ việc các nhà đổi mới trẻ đang xôn xao về mã di truyền hơn là mã máy tính. Bầu không khí mang tính xúc tác của sự kết hợp cạnh tranh và hợp tác gợi nhớ đến thời điểm Bill Gates và Steve Jobs thường xuyên đến các buổi

trình diễn máy tính cá nhân đầu tiên, ngoại trừ lần này là các ngôi sao nhạc là Jennifer Doudna và Feng Zhang.

Tôi nhận ra những kẻ mọt sách công nghệ sinh học không còn là những kẻ ngoại đạo nữa. Cuộc cách mạng CRISPR và cuộc khủng hoảng coronavirus đã biến họ thành những đứa trẻ sành điệu trên bờ vực, giống như đã xảy ra với những người tiên phong vụng về từng chiếm lĩnh biên giới mạng. Khi tôi lang thang, báo cáo các công văn từ tiền tuyến cuộc cách mạng của họ, tôi nhận thấy ngay cả khi họ theo đuổi những khám phá mới của mình, họ cảm thấy bị giằng co, sớm hơn so với các công nghệ kỹ thuật số, để tham gia vào một tính toán đạo đức về thời đại mới mà họ đang tạo ra.

Dư luận xôn xao ở Quebec là về một bước đột phá hấp dẫn khơi lại sự căng thẳng giữa vương quốc của Doudna và của Zhang. Nó liên quan đến việc khám phá ra một cách hiệu quả để thêm các trình tự mới vào DNA. Thay vì cắt đứt đoạn DNA sợi đôi, hệ thống CRISPR mới được phát hiện sẽ chèn một đoạn DNA mới bằng cách khai thác các transposon, được gọi là 'gen nhảy', là những đoạn DNA lớn có thể nhảy từ nơi này sang nơi khác - nhiễm sắc thể.

Sam Sternberg, nhà sinh hóa học thông minh, người từng theo học Doudna và sau đó được tuyển dụng để mở phòng thí nghiệm của riêng mình tại Columbia, vừa xuất bản trên tạp chí Nature bài báo chính đầu tiên của mình với tư cách là trợ lý giáo sư. Nó mô tả một hệ thống hướng dẫn CRISPR chèn một gen nhảy được điều chỉnh phù hợp vào vị trí DNA mong muốn. Nhưng trước sự ngạc nhiên của Sternberg, Zhang đã có được bài báo tương tự, được xuất bản trực tuyến trên tạp chí Science vài ngày trước đó.

Sternberg dường như bị xì hơi khi đến Quebec, và bạn bè của anh, bao gồm cả Doudna, rất tức giận. Anh ấy đã nộp bài báo của mình cho Nature vào ngày 15 tháng 3, và thông tin về khám phá của anh ấy bắt đầu lan truyền sau khi một trong những sinh viên tốt nghiệp của anh nói chuyện về nó. "Sau đó Feng lặng lẽ chạy đua để được xuất bản bài báo của mình trước," Martin Jinek nói với tôi tại hội nghị. Đối với Doudna, đó là điển hình của Zhang: "Mạng lưới của anh ấy sẽ nói với anh ấy về một tờ giấy và anh ấy sẽ lao về phía trước."

Cô và Eric Lander đều đã thừa nhận với tôi, khi nhớ lại cuộc đua năm 2012, hãy vội vàng in một tờ giấy khi bạn cảm thấy cạnh tranh là cuộc chơi công bằng. Tuy nhiên, việc xuất bản của Zhang về chuyển vị gây ra sự phẫn nộ. Anh đã gửi bài báo của mình cho Science vào ngày 4 tháng 5, bảy tuần sau khi Sternberg gửi bài

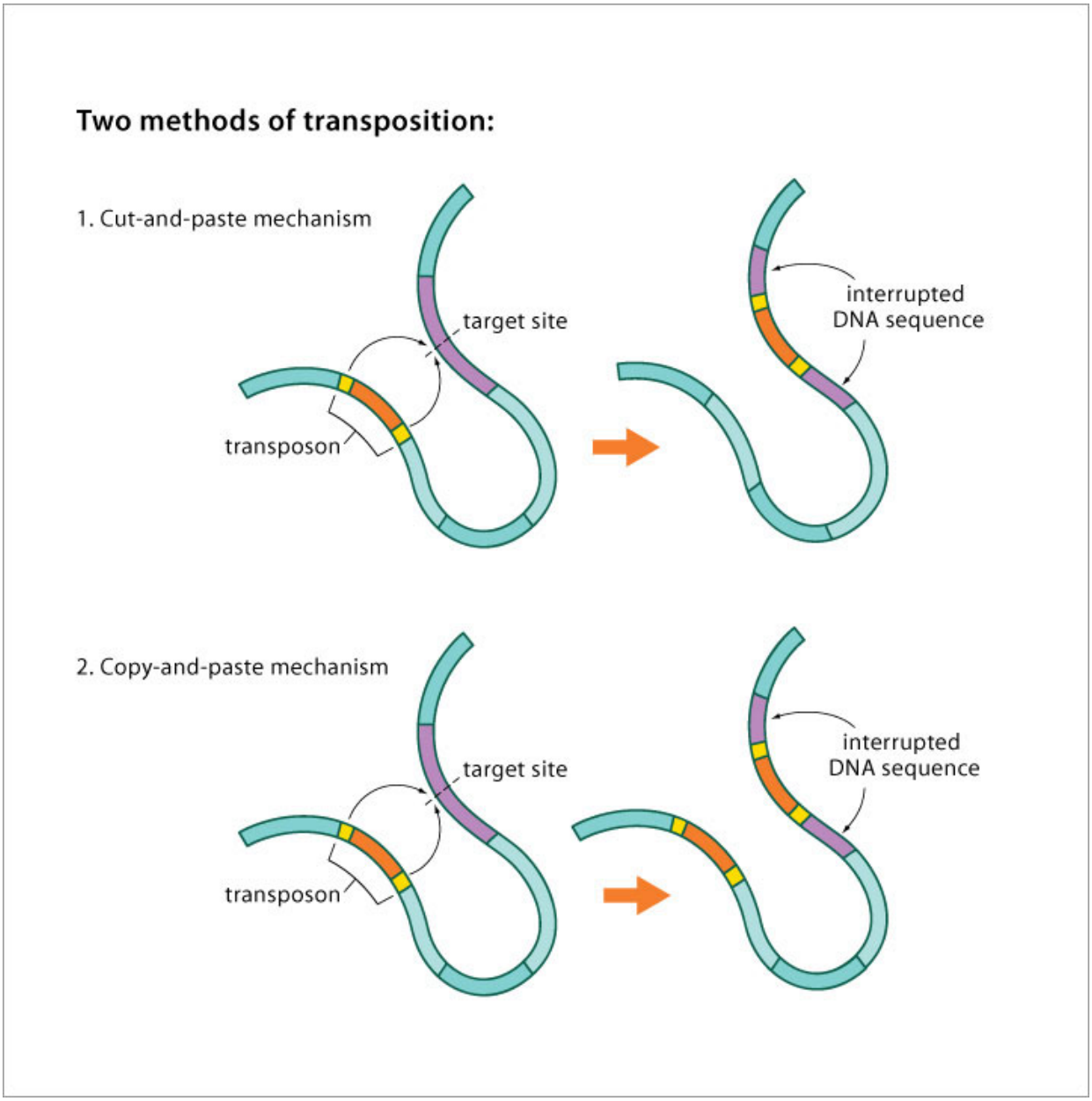
báo của mình, nhưng bài báo của Zhang đã được xuất bản trực tuyến vào ngày 6 tháng 6 và bài báo của Sternberg đã không xuất hiện cho đến ngày 12 tháng 6.

Tôi thấy thật khó để chia sẻ sự phẫn nộ của trại Doudna về Zhang. Cả hai bài báo đều liên quan đến việc khai thác các gen nhảy, nhưng chúng khác nhau theo những cách quan trọng và mỗi bài đều đóng góp đặc biệt cho sự tiến bộ của CRISPR. Tôi tình cờ đến thăm Zhang tại phòng thí nghiệm Viện Broad một ngày sau khi bài báo của anh được đăng trực tuyến, tức là mười ngày trước hội nghị Quebec, và anh đã mô tả cho tôi về nghiên cứu anh đã thực hiện trên các chuyển vị. Bài báo của anh không phải gấp rút. Nó đã được dùng trong một thời gian dài. Nhưng khi nghe thấy tiếng bước chân, anh đã thúc giục Science xem xét và phát hành trực tuyến nhanh chóng — giống như Doudna đã làm với bài báo năm 2012, cô hợp tác với Charpentier khi cô nghe thấy tiếng bước chân của Virginijus Šikšnys và những người khác.

Vào ngày đầu tiên của hội nghị Quebec, những người bạn của Sternberg, bao gồm cả Doudna, đều ăn mừng và bày tỏ sự hài lòng với anh trong quầy bar ở sảnh khách sạn với rượu gin của Romeo, một sản phẩm của Canada. Tính cách của anh rất tự nhiên, vui vẻ đến nỗi dường như anh sẽ vượt qua được sự khó chịu của mình khi thực hiện bài thuyết trình vào ngày hôm sau, sau một bài thuyết trình của Zhang. Xét cho cùng, khám phá của anh là một thành công và bước tiến quan trọng trong sự nghiệp, một thành tựu không bị giảm sút bởi phát hiện bổ sung của Zhang. Vì vậy, Sternberg rất nhã nhặn trong bài nói chuyện của mình. Anh nói: "Chúng ta đã nghe Feng nói về cách CRISPR-Cas12 có thể huy động các phần tử có thể chuyển đổi một lần. Những gì tôi sẽ nói với bạn là một công trình được xuất bản gần đây về các hệ thống loại một, hoạt động theo những cách tương tự nhưng cũng khác nhau để huy động các transposon của vi khuẩn." Anh đảm bảo ghi công cho nghiên cứu sinh tiến sĩ tại phòng thí nghiệm ở Columbia, Sanne Klompe, người đã thực hiện các thí nghiệm chính.

"Có lĩnh vực nào khó khăn và cạnh tranh hơn nghiên cứu sinh học không?" một trong những người tham gia hỏi tôi sau khi Zhang và Sternberg nói chuyện tay đôi. Vâng, tôi nghĩ, hầu hết mọi lĩnh vực đều có thể làm được, từ kinh doanh đến báo chí. Điều khác biệt với nghiên cứu sinh học là sự hợp tác đan xen. Tình bạn thân thiết trở thành những chiến binh đối thủ trong một nhiệm vụ chung tràn ngập hội nghị Quebec. Mong muốn giành được giải thưởng và bằng sáng chế có xu hướng tạo ra sự cạnh tranh, thúc đẩy tốc độ khám phá. Nhưng động lực không kém, tôi nghĩ, là niềm đam mê khám phá cái mà Leonardo da Vinci gọi là 'kỳ quan

vô tận của thiên nhiên', đặc biệt là khi nói đến một thứ đẹp đến nghẹt thở như hoạt động bên trong của một tế bào sống. Doudna nói: "Những khám phá về gen nhảy cho thấy sinh học thú vị như thế nào."



Bò rừng nướng

Khi ngày đầu tiên của buổi thuyết trình kết thúc, Doudna và Sternberg đến một nhà hàng bình thường ở Old Quebec City, còn tôi chấp nhận lời mời từ Feng Zhang để cùng anh ấy và một nhóm nhỏ ăn tối. Tôi không chỉ muốn nghe quan điểm của anh ấy, mà còn muốn khám phá nhà hàng mới đầy sáng tạo mà anh đã chọn, Chez Boulay, nơi có bánh mì thịt hải cẩu giòn, sò điệp sống khổng lồ, thịt nướng

Bắc Cực, bò rừng nướng và xúc xích bắp cải. Nhóm mười thực khách của chúng tôi bao gồm Kira Makarova thuộc Trung tâm Thông tin Công nghệ Sinh học Quốc gia Hoa Kỳ, người từng là đồng tác giả của bài báo về gen nhảy của Zhang; Erik Sontheimer, người tiên phong của CRISPR, từng là cố vấn của Luciano Marraffini nhưng đã vượt lên trên các đối thủ cá nhân của thế giới CRISPR; và April Pawluk, người từng là postdoc trong phòng thí nghiệm của Doudna và hiện là biên tập viên tại Cell, một tạp chí được bình duyệt cạnh tranh với Science and Nature. Có một mối quan hệ cộng sinh giữa các nhà nghiên cứu hàng đầu, những người muốn đảm bảo bài báo của họ được xử lý nhanh chóng và thuận lợi, và các biên tập viên tạp chí thông minh như Pawluk, những người muốn xuất bản những khám phá mới quan trọng nhất.

Sontheimer đặt hàng rượu vang đến từ Quebec và ngon đến không ngờ, và chúng tôi cùng nhau nâng ly chúc mừng. Khi cuộc nói chuyện chuyển từ khoa học sang các vấn đề đạo đức xoay quanh CRISPR, hầu hết thực khách đồng ý, khi an toàn và thực tế, việc chỉnh sửa gen — thậm chí thực hiện các chỉnh sửa có thể kế thừa trong dòng máu của con người — nên được sử dụng nếu cần thiết để sửa lỗi đơn lẻ - đột biến gen, chẳng hạn như bệnh Huntington và bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm. Nhưng họ phản đối ý tưởng sử dụng chỉnh sửa gen để cải thiện con người, chẳng hạn như cố gắng cung cấp cho con chúng ta nhiều khối lượng cơ bắp và chiều cao hơn hoặc có lẽ một ngày nào đó IQ và kỹ năng nhận thức cao hơn.

Vấn đề là sự phân biệt rất khó xác định và thậm chí còn khó thực thi hơn. Zhang nói: "Có một ranh giới mờ giữa việc sửa chữa những điểm bất thường và cải tiến. Vì vậy, tôi hỏi anh ấy, "Có gì sai khi thực hiện các cải tiến?" Anh dừng lại một lúc lâu. "Tôi chỉ không thích nó," anh ấy nói. "Nó gây lộn xộn với tự nhiên. Và từ quan điểm dân số dài hạn, bạn có thể đang giảm sự đa dạng." Anh đã tham gia khóa học Harvard nổi tiếng về công lý đạo đức do nhà triết học Michael Sandel giảng dạy, và rõ ràng anh ấy đã đấu tranh với những vấn đề này một cách sâu sắc. Nhưng giống như phần còn lại của chúng ta, anh không tìm ra câu trả lời dễ dàng.

Tất cả mọi người trong bàn đều đồng ý, việc chỉnh sửa gen có thể làm trầm trọng thêm, và thậm chí mã hóa sự bất bình đẳng trong xã hội. "Người giàu có nên được phép mua những gen tốt nhất mà họ có thể mua được không?" Sontheimer hỏi. Tất nhiên, đúng là tất cả các lợi ích của xã hội, bao gồm cả lợi ích y tế, được phân phối không đồng đều, nhưng việc tạo ra một thị trường cho các cải tiến di truyền có thể di truyền sẽ đẩy vấn đề đó sang một quỹ đạo hoàn toàn mới. Zhang nói: "Hãy nhìn vào những gì cha mẹ sẵn sàng làm để con cái vào đại học. Một số

người chắc chắn sẽ trả tiền để tăng cường gen. Trong một thế giới mà có những người không được sử dụng kính đeo mắt, thật khó để tưởng tượng chúng ta sẽ tìm ra cách nào để có thể tiếp cận bình đẳng với các cải tiến gen. Hãy tưởng tượng điều đó sẽ gây ra cho loài người chúng ta."

CHƯƠNG 45

Tôi học cách chỉnh sửa

Gavin Knott

Bây giờ tôi đã hòa mình vào thế giới của những người tiên phong CRISPR, tôi quyết định nên theo cách nhỏ của mình, bắt đầu tham gia câu lạc bộ. Tôi học cách chỉnh sửa DNA bằng CRISPR.

Vì vậy, tôi sắp xếp dành một vài ngày trong phòng thí nghiệm không gian mở của Doudna giữa hàng chục không gian làm việc, ngổn ngang với máy ly tâm và pipet và đĩa Petri, nơi các sinh viên của cô và postdocs thực hiện các thí nghiệm của họ. Tôi muốn nhân rộng những tiến bộ lớn mà tôi đã kể lại: sử dụng CRISPR-Cas9 để chỉnh sửa DNA trong ống nghiệm, giống như Doudna và Charpentier đã mô tả vào tháng 6 năm 2012, và sau đó sử dụng nó để thực hiện chỉnh sửa trong tế bào người, như Zhang, Church, Doudna, và những người khác được mô tả vào tháng 1 năm 2013.

Đầu tiên, tôi được giúp đỡ bởi Gavin Knott, một postdoc trẻ đến từ miền Tây nước Úc với bộ râu cắt tỉa và phong thái dễ tính. Khi còn là một sinh viên mới tốt nghiệp, anh quyết định muốn tìm các enzym liên quan đến CRISPR tấn công RNA chứ không phải DNA, và anh đã viết một lá thư cho Doudna đề nghị được đến phòng thí nghiệm của cô để làm điều đó. Nhóm của Doudna đã vào cuộc, làm việc với một loại enzym được gọi là Cas13. "Cô ấy bắt mạch nhiều hơn tôi," Knott nói. Nhưng dù sao thì cô ấy cũng mời anh làm postdoc trong phòng thí nghiệm. Trong số các nhiệm vụ khác, anh đã trở thành một phần của nhóm làm việc trong dự án Safe Genes cho DARPA.

Khi chúng tôi đi vào khu vực an toàn của Phòng thí nghiệm Doudna, nơi các thí nghiệm được thực hiện, tôi mặc áo khoác và kính bảo hộ trong phòng thí nghiệm, xịt khử trùng tay đeo găng và ngay lập tức cảm thấy mình là một người chuyên nghiệp. Knott đưa tôi đến một trong những chiếc máy hút mùi, một không gian làm việc trên mặt bàn được bao bọc một phần bởi các mặt nhựa và được thông gió đặc biệt. Ngay trước khi chúng tôi bắt đầu làm việc, Doudna đi qua, mặc một chiếc áo khoác phòng thí nghiệm màu trắng bên ngoài quần jean và một chiếc áo phông màu đen của Viện Di truyền Sáng tạo. Cô kiểm tra ngắn gọn các thí nghiệm đang được thực hiện bởi từng sinh viên của cô (và tôi), trước khi bắt đầu khóa học chiến lược cả ngày với các nhà nghiên cứu hàng đầu của viện.

Thí nghiệm Knott hướng dẫn tôi liên quan đến một đoạn DNA có chứa một gen có thể khiến vi khuẩn kháng lại thuốc kháng sinh ampicillin. Đây không phải là điều tốt, đặc biệt nếu bạn là người bị nhiễm vi khuẩn như vậy. Vì vậy, Knott pha chế cho tôi một số Cas9 với một RNA dẫn đường được thiết kế để loại bỏ gen này. Phòng thí nghiệm đã chuẩn bị tất cả những điều này từ đầu. "Cas9 mà chúng tôi cần mã hóa trên một đoạn DNA và bất kỳ ai có thể nuôi cấy vi khuẩn trong phòng thí nghiệm đều có thể tạo ra số lượng lớn nó," anh ấy đảm bảo với tôi. Cái nhìn của tôi có thể cho thấy tôi không chắc đây là một phần trong bộ kỹ năng của mình. "Đừng lo lắng," anh ấy nói. "Nếu anh không muốn làm tất cả từ đầu, anh có thể mua Cas9 từ các công ty như IDT trên web. Anh thậm chí có thể mua các RNA hướng dẫn. Nếu anh muốn chỉnh sửa gen, có thể dễ dàng đặt mua các thành phần trực tuyến."

(Sau đó, tôi lên mạng để xem. Trang web IDT quảng cáo "tất cả các thuốc thử cần thiết để chỉnh sửa thành công bộ gen", với các bộ dụng cụ được thiết kế để đưa vào tế bào người với giá bắt đầu từ 95 đô la. Tại một trang web có tên là GeneCopoeia, một protein Cas9 có hạt nhân tín hiệu vị trí bắt đầu ở mức 85 đô la.)

Một số lọ Knott chuẩn bị được xếp trong một hộp làm lạnh kiểu cũ, một hộp dùng đá để giữ lạnh chất lỏng. "Chiếc hộp làm lạnh này có một lịch sử quan trọng," anh nói, xoay chuyển nó. Ở mặt sau được khắc tên 'Martin'. Đó là Jinek trước khi anh ấy rời đi để bắt đầu phòng thí nghiệm của riêng mình tại Đại học Zurich. "Tôi được thừa hưởng nó," Knott nói một cách tự hào. Tôi cảm thấy mình là một phần của chuỗi lịch sử. Các thí nghiệm chúng tôi sắp thực hiện giống với Jinek từ năm 2012: lấy một đoạn DNA và ủ nó với Cas9 và hướng dẫn RNA cắt nó ở vị trí mong muốn. Thật tuyệt khi được sử dụng hộp thư giãn của anh ấy.

Knott hướng dẫn tôi qua nhiều bước khác nhau, sử dụng pipet để kết hợp các thành phần và sau đó ủ nó trong mười phút. Chúng tôi thêm thuốc nhuộm để giúp chúng tôi hình dung kết quả và sau đó có thể tạo ra hình ảnh về những gì chúng tôi đã làm bằng cách sử dụng một quy trình gọi là điện di, đưa một điện trường qua gel để tách các phân tử DNA có kích thước khác nhau. Bản in kết quả hiển thị các dải ở các vị trí khác nhau dọc theo gel, cho biết liệu chúng có bị Cas9 cắt hay không và như thế nào. "Thành công!" Knott thốt lên khi lấy hình ảnh ra khỏi máy in. "Hãy nhìn vào sự khác biệt trong các nhóm này."

Trên đường ra khỏi phòng thí nghiệm, tôi gặp Jamie Cate, chồng của Doudna, ở thang máy, và tôi cho anh ấy xem bản in của mình. Anh chỉ vào các thanh mờ ở dưới cùng của hai trong số các cột và hỏi, "Đó là gì?" Tôi thực sự biết câu trả lời (nhờ hướng dẫn của Knott). "Đó là RNA," tôi nói. Cuối ngày hôm đó, Cate gửi một tweet đính kèm hình ảnh Knott và tôi đang làm việc tại băng ghế phòng thí nghiệm, "Và Walter Isaacson đã vượt qua bài kiểm tra của tôi!" Chỉ trong giây lát, tôi cảm thấy mình giống như một biên tập gen thực sự, cho đến khi nhận ra Knott đã làm gần như tất cả công việc.

Jennifer Hamilton

Thử thách tiếp theo là chỉnh sửa gen trong tế bào người. Nói cách khác, tôi muốn thực hiện bước mà phòng thí nghiệm của Zhang và Church và Doudna đã hoàn thành vào cuối năm 2012.

Để làm được điều đó, tôi hợp tác với một postdoc khác trong phòng thí nghiệm của Doudna, Jennifer Hamilton, một người gốc Seattle, người đã lấy bằng tiến sĩ về vi sinh tại Trung tâm Y tế Mount Sinai ở Thành phố New York. Với cặp kính to và nụ cười tươi, Hamilton tỏa ra nhiệt huyết trong việc khai thác virus để đưa các

công cụ chỉnh sửa gen vào tế bào người. Khi Doudna đến nói chuyện với nhóm Phụ nữ Khoa học tại Mount Sinai vào năm 2016, Hamilton đóng vai trò hộ tống sinh viên của cô. "Tôi ngay lập tức cảm thấy có mối liên hệ với cô ấy," Hamilton nhớ lại.

Doudna sau đó bắt đầu xây dựng Viện Genomics Sáng tạo tại Berkeley, nơi sẽ tập hợp các nhà nghiên cứu từ xung quanh Khu vực Vịnh. Một phần trong sứ mệnh của nó là tìm cách đưa các công cụ chỉnh sửa CRISPR vào tế bào người để điều trị y tế. Vì vậy, cô đã tuyển dụng Hamilton. Hamilton nói: "Tôi có kỹ năng về kỹ thuật virus và tôi muốn áp dụng chúng để tìm ra các phương pháp phân phối để đưa CRISPR vào người." Đây là một chuyên môn sẽ chứng tỏ có giá trị khi phòng thí nghiệm xử lý đại dịch coronavirus và cần phải tìm ra cách đưa các phương pháp điều trị dựa trên CRISPR vào tế bào người.

Khi chúng tôi bắt đầu nỗ lực chỉnh sửa DNA trong tế bào người, Hamilton nhấn mạnh nó khó khăn hơn so với thực hiện trong ống nghiệm. Các chuỗi DNA tôi đã chỉnh sửa ngày hôm trước với Knott chỉ chứa 2,1 kilobase (2.100 cặp chữ cái cơ bản DNA) so với 6,4 triệu kilobase trong tế bào mà chúng tôi định sử dụng, được lấy từ tế bào thận của con người. "Thách thức với việc chỉnh sửa gen người," cô nói với tôi, "là đưa các công cụ chỉnh sửa của bạn vượt qua màng sinh chất bên ngoài của tế bào và vượt qua màng nhân của nó để đến vị trí của DNA, và sau đó bạn cũng phải lấy các công cụ của mình để tìm vị trí trong bộ gen."

Lời giải thích của Hamilton về quy trình dường như ủng hộ, mặc dù vô tình, lập luận của Zhang, việc chuyển từ chỉnh sửa DNA trong ống sang chỉnh sửa nó trong tế bào người không phải là một bước đơn giản. Tuy nhiên, thực tế tôi sắp làm có thể được sử dụng để đưa ra lập luận ngược lại.

Hamilton nói, kế hoạch của chúng ta là tạo ra một sợi kép đứt gãy tại một vị trí được nhắm mục tiêu trong DNA của tế bào người. Ngoài ra, chúng ta sẽ cung cấp một bản mẫu để một gen mới sẽ được chèn vào. Tế bào con người bắt đầu đã được thiết kế để có một gen tạo ra một protein huỳnh quang phát sáng màu xanh lam. Một trong các quy trình, chúng tôi sẽ sử dụng CRISPR-Cas9 để cắt gen và do đó vô hiệu hóa nó. Điều này có nghĩa là tế bào sẽ không còn phát sáng nữa. Trong một mẫu khác, chúng tôi sẽ cung cấp một mẫu mà sau đó tế bào sẽ kết hợp, thay đổi ba cặp cơ sở của DNA của tế bào để làm cho protein huỳnh quang chuyển từ xanh lam sang xanh lục.

Phương pháp chúng tôi sử dụng để lấy CRISPR-Cas9 và khuôn mẫu vào nhân tế bào được gọi là phương pháp lấy nhân. Nó sử dụng các xung điện để làm cho màng tế bào dễ thấm hơn. Khi kết thúc quá trình chỉnh sửa đầy đủ, tôi có thể nhìn qua kính hiển vi huỳnh quang và xem kết quả. Nhóm đối chứng vẫn phát sáng màu xanh lam. Một nhóm đã được cắt bằng CRISPR-Cas9 nhưng không được cung cấp mẫu thay thế sẽ không phát sáng. Và cuối cùng, nhóm chúng tôi đã cắt và sau đó chỉnh sửa. Tôi nhìn vào kính hiển vi và thấy chúng phát sáng màu xanh lục! Tôi đã chỉnh sửa — à, Hamilton đã thực sự chỉnh sửa, với tôi như một phi công phụ háo hức — một tế bào người và thay đổi một trong những gen của nó.

Trước khi bạn quá sợ hãi với những gì tôi có thể đã tạo ra, hãy yên tâm: chúng tôi lấy tất cả những gì tôi đã làm, trộn nó với thuốc tẩy clo và cho nó xuống bồn rửa. Nhưng tôi đã biết quá trình này tương đối dễ dàng như thế nào đối với một sinh viên hoặc nhà khoa học bất hảo, những người có một số kỹ năng ở băng ghế phòng thí nghiệm.

Thành viên phòng Lab Doudna tại đại học UC Berkeley

doudnalab.org

CHƯƠNG 46

Watson duyệt lại

Sự thông minh

Phòng thí nghiệm Cold Spring Harbour, nơi James Watson khởi động một loạt các cuộc họp thường niên có ảnh hưởng về hệ gen người vào năm 1986, đã quyết định thêm một loạt mới tập trung vào chỉnh sửa gen CRISPR bắt đầu vào mùa thu năm 2015. Trong số các diễn giả năm đầu tiên có bốn nhân vật chính của chúng ta: Jennifer Doudna, Emmanuelle Charpentier, George Church, và Feng Zhang.

Watson đã tham dự cuộc họp đầu tiên của nhóm CRISPR, giống như hầu hết các cuộc họp tại Cold Spring Harbour, và ông ngồi ở hàng ghế đầu của khán phòng, bên dưới bức chân dung sơn dầu lớn của chính mình, để nghe Doudna nói chuyện. Đó là phần kể lại chuyến thăm đầu tiên của cô với tư cách là một sinh viên tốt nghiệp vào mùa hè năm 1987, khi Watson cũng ngồi nghe cô trình bày, với sự hồi hộp của tuổi trẻ, một bài báo về cách một số RNA có thể tự tái tạo. Sau bài nói chuyện về CRISPR của Doudna, ông đã nói vài lời khen ngợi, giống như cách ông đã làm gần ba mươi năm trước đó. Ông nói, điều quan trọng là thúc đẩy khoa học tạo ra các chỉnh sửa gen ở người, bao gồm cả việc tăng cường trí thông minh. Đối với một số người tham dự, nó có cảm giác lịch sử. Giáo sư sinh học tại Stanford David Kingsley đã chụp được bức ảnh Watson và Doudna đang nói chuyện.

Nhưng khi tôi xuất hiện tại cuộc họp năm 2019, Watson không ngồi ở hàng ghế đầu. Sau năm mươi năm, ông đã bị trục xuất khỏi các cuộc họp, và bức chân dung sơn dầu của ông bị xóa. Giờ đây, ông ở ẩn, sống với vợ, Elizabeth, trong sự cô lập thanh lịch nhưng bị tra tấn ở cuối phía bắc của khuôn viên trong một biệt thự kiểu Palladian nhạt có tên là Ballybung.

Rắc rối của ông bắt đầu vào năm 2003, khi đánh dấu kỷ niệm 50 năm ngày đồng phát hiện ra cấu trúc của DNA bằng cách trả lời phỏng vấn cho một bộ phim tài liệu trên PBS và BBC. Ông nói, một ngày nào đó, kỹ thuật di truyền sẽ được sử dụng để 'chữa bệnh' cho những người có trí thông minh thấp. "Nếu bạn thực sự ngu ngốc, tôi sẽ gọi đó là một căn bệnh." Nó phản ánh niềm tin sâu sắc của ông, có lẽ được nuôi dưỡng bởi niềm tự hào về khám phá khoa học nổi tiếng cũng như nỗi đau khổ hàng ngày khi sống với đứa con trai tâm thần phân liệt của mình,

Rufus, vào sức mạnh của DNA để giải thích bản chất con người. "Mười phần trăm những người kém hơn, thực sự gặp khó khăn, ngay cả ở trường tiểu học, nguyên nhân của nó là gì?" Watson hỏi. "Nhiều người muốn nói, Chà, nghèo đói, những thứ như thế. Có thể là không. Vì vậy, tôi muốn loại bỏ điều đó, để giúp 10% kém hơn." Như thể để đảm bảo ông ấy đã gây ra đủ tranh cãi, Watson nói thêm chỉnh sửa gen cũng có thể được sử dụng để nâng cao ngoại hình của mọi người. "Mọi người nói sẽ thật khủng khiếp nếu chúng ta khiến tất cả các cô gái đều xinh đẹp. Tôi nghĩ nó sẽ rất tuyệt."

Watson tự coi mình là một người tiến bộ về chính trị. Ông ủng hộ các đảng viên Dân chủ từ Franklin Roosevelt đến Bernie Sanders. Ông nhấn mạnh việc ủng hộ chỉnh sửa gen là vì ông muốn cải thiện rất nhiều những người kém may mắn. Nhưng như nhà triết học Harvard Michael Sandel đã lưu ý, "Ngôn ngữ của Watson chứa đựng nhiều thứ hơn là cảm giác ưu sinh cũ." Đó là một luồng ý kiến đặc biệt khó chịu đến từ Cold Spring Harbour, do lịch sử lâu đời của phòng thí nghiệm đã bồi đắp cho khả năng cảm thụ ưu sinh đó.

Nhận xét của Watson về trí thông minh đã gây tranh cãi, nhưng vào năm 2007, ông đã vượt qua ranh giới bằng cách kết nối nó với cuộc đua. Năm đó, ông xuất bản một cuốn hồi ký khác – "Tránh nhàm chán cho mọi người", một cụm từ mà ông muốn đọc theo hai cách, với 'nhàm chán' vừa là động từ vừa là tính từ. Có lẽ bẩm sinh đã chán ghét những người nhàm chán, Watson thích lẩm bẩm những nhận xét không được lọc và khiêu khích, thường kèm theo đó là một cái khịt mũi đầy gió và nụ cười nhếch mép. Điều này được chứng minh là dễ gây cháy khi, như một phần của chiến dịch quảng bá cho cuốn sách, ông đã thực hiện một loạt các cuộc phỏng vấn với Charlotte Hunt-Grubbe, một nhà báo khoa học tự do đang viết tiểu sử về ông cho tờ Sunday Times of London. Cô ấy là sinh viên cũ và đồng đội quần vợt của ông, người đã sống với gia đình Watson ở Cold Spring Harbour trong một năm.

Kết quả là một câu chuyện đặc sắc uể oải, trong đó Hunt-Grubbe đi theo Watson từ thư viện nhà ông đến một quán ăn địa phương, đến sân tennis bãi cỏ của Câu lạc bộ Piping Rock. Sau một trận đấu, ông đã suy ngẫm về cuộc sống hiện tại của mình. "Tôi vẫn đang suy nghĩ," ông nói, "liệu chúng ta có thể tìm ra gen của bệnh tâm thần khi tôi vẫn còn sống và liệu chúng ta có chữa khỏi ung thư sau mười năm nữa không, và khả năng giao bóng quần vợt của tôi có được cải thiện không?"

Gần cuối tác phẩm dài bốn nghìn từ của mình, cô ấy đã miêu tả một cách cởi mở về việc ông đưa ra một số suy nghĩ về chủng tộc:

Ông ấy nói "viễn cảnh của châu Phi vốn đã ảm đạm" bởi vì "tất cả các chính sách xã hội của chúng ta đều dựa trên thực tế là trí thông minh của họ giống như của chúng ta — trong khi tất cả các thử nghiệm đều cho biết không thực sự, và tôi biết củ khoai tây nóng hổi này là sẽ rất khó để giải quyết." Hy vọng của ông là mọi người đều bình đẳng, nhưng ông phản bác "những người phải giao dịch với nhân viên da đen thấy điều này không đúng."

Bài báo đã gây ra một vụ nổ và Watson buộc phải từ chức chủ nhiệm của Cold Spring Harbour. Nhưng hiện tại, ông được phép đi lang thang xuống đồi từ nhà của mình trên đỉnh khuôn viên bất cứ khi nào ông muốn tham gia các cuộc họp.

Watson cố gắng phản bác lại những bình luận của mình, nói ông 'đau đớn' khi ám chỉ người châu Phi "bằng cách nào đó kém hơn về mặt di truyền". Trong một tuyên bố chuẩn bị được phát hành bởi phòng thí nghiệm, ông nói thêm, "Đó không phải là ý của tôi. Quan trọng hơn, theo quan điểm của tôi, không có cơ sở khoa học nào cho một niềm tin như vậy." Có một vấn đề với lời xin lỗi của ông: đó thực sự là ý của ông, là kiểu của ông.

Sinh nhật lần thứ chín mươi của Watson

Vào thời điểm Watson bước sang tuổi 90 vào năm 2018, những tranh cãi xung quanh ông dường như đã lắng xuống. Sinh nhật của ông, cùng với kỷ niệm 50 năm ngày ông đến Phòng thí nghiệm Cold Spring Harbour và cuộc hôn nhân của ông với Elizabeth, được tổ chức trong khán phòng của khuôn viên trường với một buổi hòa nhạc có nghệ sĩ dương cầm Emanuel Ax chơi nhạc của Mozart, sau đó là một dạ tiệc. Đã quyên góp được 750.000 đô la cho phòng thí nghiệm để vinh danh ông.

Bạn bè và đồng nghiệp đã cố gắng duy trì sự cân bằng mong manh. Ông được vinh danh vì là một trong những nhà tư tưởng có ảnh hưởng nhất trong khoa học hiện đại, được dung thứ vì sự sa đà trong các bài viết và cuộc trò chuyện của mình, và bị lên án vì những bình luận về trí thông minh chủng tộc. Sự cân bằng đó đôi khi rất khó duy trì. Vài tuần sau lễ kỷ niệm sinh nhật, tại một cuộc họp về di truyền học trong khuôn viên trường, Eric Lander được yêu cầu nâng cốc chúc mừng Watson, người đang ngồi trên khán đài. Lander lưu ý Watson đã 'thiếu sót', nhưng theo cách hấp dẫn của ông, anh ấy đã bổ sung những lời bình luận ân cần về sự lãnh đạo của ông trong Dự án Bộ gen người và vì đã "thúc đẩy tất cả chúng ta khám phá các biên giới của khoa học vì lợi ích của nhân loại."

Phát biểu đã gây ra phản ứng dữ dội, đặc biệt là trên Twitter. Lander, đã bị thiêu rụi bởi những vụ nổ vì giảm thiểu vai trò của Doudna và Charpentier trong bài báo "Heroes of CRISPR" của mình, đã xin lỗi. "Tôi đã sai khi nâng cốc chúc mừng, và tôi xin lỗi," anh ấy viết trong một bức thư gửi các đồng nghiệp Broad của mình mà anh ấy đã công khai. Anh ta thêm một bình luận khó hiểu, đề cập đến cuộc trò chuyện mà anh ta đã từng có với Watson về những người hiến tặng Do Thái cho các tổ chức tương ứng của họ. "Là một người luôn nhận được những lời nhận xét khó chịu của ông ta, tôi lẽ ra phải nhạy cảm với những thiệt hại gây ra bằng cách nhận ra ông ta theo bất kỳ cách nào."

Watson tức giận trước lời khẳng định của Lander rằng thật sai lầm khi "nhận ra ông ta theo bất kỳ cách nào" và bóng gió anh ta là người bài Do Thái. "Lander được coi như một trò đùa," Watson bùng nổ. "Cuộc sống của tôi đã bị chi phối trước hết bởi tình yêu của cha tôi dành cho người Do Thái, và tất cả những người bạn tốt của tôi ở Mỹ đều là người Do Thái." Ông tiếp tục nhấn mạnh với tôi, theo một cách mà sẽ không khiến những người chỉ trích ông bị xúc phạm, quan điểm của ông về những người Do Thái Ashkenazi, sống hàng thế kỷ ở Bắc Âu, thông minh hơn về mặt di truyền so với các nhóm dân tộc khác.

Một thạc sĩ người Mỹ

Khi loạt phim American Masters trên PBS quyết định thực hiện bộ phim tài liệu về Watson vào năm 2018, nó đã đặt ra mục tiêu tạo ra một cái nhìn cân bằng, gần gũi, và sắc thái về cả thành tựu khoa học và quan điểm gây tranh cãi của ông. Ông hợp tác hoàn toàn, cho phép các máy quay theo ông quanh ngôi nhà sang trọng và khuôn viên Cold Spring Harbour. Bộ phim tài liệu đề cập đến toàn bộ cuộc đời, bao gồm cả mối quan hệ trí tuệ với Francis Crick, cuộc tranh cãi về việc sử dụng trái phép các hình ảnh DNA của Rosalind Franklin và nhiệm vụ cuối cùng là tìm ra phương pháp điều trị di truyền cho bệnh ung thư. Đau lòng nhất là cảnh ông cùng vợ và con trai Rufus, vẫn sống ở nhà ở tuổi 48 trong khi chống chọi với căn bệnh tâm thần phân liệt.

Nó cũng giải quyết tranh cãi về nhận xét của ông về chủng tộc. Joseph Graves, người Mỹ gốc Phi đầu tiên lấy bằng Tiến sĩ về sinh học tiến hóa, đã đưa ra một phản bác đã được nghiên cứu đối với những quan điểm đó. Anh nói: "Chúng ta biết rất nhiều về sự biến đổi gen của con người và cách nó được phân bổ trên khắp thế giới, và hoàn toàn không có bằng chứng nào cho thấy có sự khác biệt về

gen có lợi cho trí thông minh ở bất kỳ tiểu quần thể nào của con người." Sau đó, người phỏng vấn đã cho Watson cơ hội - gần như thúc đẩy - từ bỏ hoàn toàn hoặc một phần tuyên bố gây tranh cãi trước đây.

Ông không làm vậy. Được chụp cận cảnh trên máy quay, ông dường như dừng lại và thậm chí hơi run rẩy như một cậu học sinh đang tuổi không thể nói những gì phải làm. Cứ như thể bẩm sinh ông không có khả năng tiết chế những suy nghĩ của mình hay cắn vào lưỡi của mình. "Tôi muốn họ thay đổi, có kiến thức mới về sự nuôi dưỡng quan trọng hơn nhiều so với tự nhiên," ông nói. "Nhưng tôi không thấy bất kỳ kiến thức nào. Và có sự khác biệt về mức trung bình giữa người da đen và người da trắng trên I.Q. Tôi có thể nói sự khác biệt đó là do di truyền. Không có gì ngạc nhiên khi một người chiến thắng trong cuộc đua tìm ra chuỗi xoắn kép nên nghĩ gen là quan trọng."

Bộ phim tài liệu được phát sóng vào tuần đầu tiên của tháng 1 năm 2019 và Amy Harmon của New York Times đã viết một câu chuyện về nhận xét của mình. "James Watson có cơ hội cứu vãn danh tiếng của mình trên cuộc đua" là tiêu đề. "Ông ấy đã làm mọi thứ trở nên tồi tệ hơn." Cô ấy lưu ý đã có những cuộc tranh luận phức tạp về mối quan hệ giữa chủng tộc và chỉ số IQ, sau đó cô dẫn lời Francis Collins, giám đốc Viện Y tế Quốc gia và người kế nhiệm Watson là người đứng đầu Dự án Bộ gen người, cho biết quan điểm đồng thuận. Ông nói, các chuyên gia về trí thông minh, "hãy xem xét bất kỳ sự khác biệt đen trắng nào trong I.Q. thử nghiệm phát sinh chủ yếu từ sự khác biệt về môi trường, không phải do di truyền."

Hội đồng quản trị của Phòng thí nghiệm Cold Spring Harbour cuối cùng đã quyết định cắt đứt gần như tất cả các mối quan hệ còn lại với Watson. Gọi những nhận xét của ông là "đáng trách và không được khoa học ủng hộ", nó tước bỏ các danh hiệu danh dự và xóa bức chân dung sơn dầu lớn và trang nhã của ông khỏi khán phòng chính. Tuy nhiên, ông vẫn được phép ở trong trang viên trước vịnh của mình trong khuôn viên trường.

Câu hỏi hóc búa của Jefferson

Watson trình bày cho các nhà sử học cái có thể gọi là Câu hỏi hóc búa Jefferson: "Bạn có thể tôn trọng một người vì những thành tựu vĩ đại ở mức độ nào khi chúng đi kèm với những thất bại đáng trách?"

Một câu hỏi được đặt ra bài toán hóc búa, ít nhất là liên quan đến phép ẩn dụ, với việc chỉnh sửa gen. Cắt bỏ một gen cho một đặc điểm không mong muốn (thiếu máu hồng cầu hình liềm hoặc khả năng tiếp nhận HIV) có thể thay đổi một số đặc điểm mong muốn hiện có (khả năng kháng bệnh sốt rét hoặc virus Tây sông Nile). Vấn đề không chỉ đơn giản là liệu chúng ta có thể cân bằng giữa sự tôn trọng đối với thành tích của một người với sự khinh thường đối với những sai sót của họ hay không. Vấn đề phức tạp hơn là liệu thành tựu và khuyết điểm có đan xen với nhau hay không. Nếu Steve Jobs tử tế và dịu dàng hơn, liệu ông có niềm đam mê cho phép ông bẻ cong thực tế và thúc đẩy mọi người nhận ra toàn bộ tiềm năng của họ không? Phải chăng Watson đã có khuynh hướng dị giáo và khiêu khích bẩm sinh, và điều đó có giúp ông đẩy lùi ranh giới của khoa học khi ông đúng và dẫn ông vào vực thẳm đen tối của định kiến khi sai?

Tôi tin không thể bào chữa cho những sai sót của mọi người bằng cách nói chúng đan xen với sự vĩ đại của họ. Nhưng Watson là một phần quan trọng trong câu chuyện mà tôi đang viết — cuốn sách này bắt đầu với việc Doudna chọn The Double Helix và quyết định trở thành một nhà sinh hóa học — và quan điểm của ông về di truyền học và sự cải thiện con người là điểm nhấn chính cho các cuộc tranh luận chính sách về chỉnh sửa gen. Vì vậy, tôi quyết định đến thăm ông ngay trước cuộc họp CRISPR mùa hè 2019 tại Cold Spring Harbour.

Chuyến thăm Watson

Tôi biết James Watson từ đầu những năm 1990, ở Thời điểm trước khi ông gây nhiều tranh cãi, và chúng tôi đã đề cập đến công việc của ông về Dự án bộ gen người, các bài luận, và chọn ông vào danh sách hàng trăm người có ảnh hưởng nhất của chúng ta thế kỷ XX. Vào bữa tối năm 1999 kỷ niệm cái chúng ta gọi là 'Thời gian 100', tôi yêu cầu ông nâng ly chúc mừng Linus Pauling quá cố, người ông đã đánh bại trong cuộc đua khám phá cấu trúc của DNA. Ông nói về Pauling: "Thất bại đi ngang một cách khó chịu gần với sự vĩ đại. Điều quan trọng bây giờ là sự hoàn hảo của ông ấy, không phải sự không hoàn hảo trong quá khứ của ông ấy." Có lẽ một ngày nào đó mọi người có thể nói điều đó về Watson, nhưng vào năm 2019, ông đã bị ruồng bỏ.

Khi tôi đến nhà ông trong khuôn viên Cold Spring Harbour, Watson ngồi vào chiếc ghế bành bọc da trông rất yếu ớt. Một vài tháng trước đó, ông đã trở về từ một chuyến đi đến Trung Quốc và không có xe do phòng thí nghiệm cung cấp để đón

tại sân bay, ông đã tự lái xe trong bóng tối. Cuối cùng, ông đã bị tai nạn dẫn đến một thời gian dài nằm viện. Nhưng đầu óc vẫn nhạy bén và đang tập trung vào việc triển khai CRISPR một cách công bằng. "Nếu nó chỉ được sử dụng để giải quyết các vấn đề và mong muốn của mười phần trăm hàng đầu, thì điều đó sẽ rất kinh khủng," ông nói. "Trong vài thập kỷ qua, chúng ta ngày càng phát triển thành một xã hội bất bình đẳng, và điều này sẽ khiến nó trở nên tồi tệ hơn nhiều."

Ông gợi ý một bước có thể giúp ích một chút là không cho phép cấp bằng sáng chế cho các kỹ thuật công nghệ gen. Có thể vẫn sẽ có nhiều kinh phí cho việc tìm kiếm các cách an toàn để khắc phục các căn bệnh quái ác, chẳng hạn như bệnh Huntington và bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm. Nhưng nếu không có bằng sáng chế, có thể sẽ ít được đền đáp hơn cho việc chạy đua trở thành người đầu tiên phát minh ra các phương pháp cải tiến, và những phương pháp đã được phát minh có thể rẻ hơn và phổ biến rộng rãi hơn nếu ai đó có thể sao chép chúng. Ông nói: "Tôi sẽ chấp nhận sự chậm lại nào đó của khoa học để đổi lấy việc làm cho nó trở nên công bằng hơn."

Khi đưa ra lời khẳng định mà mình biết có thể sẽ gây sốc, ông cười khẩy một cái và cười toe toét như một kẻ vừa làm điều gì đó nghịch ngợm. "Tôi nghĩ bản chất thẳng thắn và ngang ngược của mình sẽ giúp ích cho khoa học của tôi, bởi vì tôi không đơn giản chấp nhận mọi thứ chỉ vì người khác tin vào điều đó," ông nói. "Điểm mạnh của tôi không phải là tôi thông minh hơn, mà là tôi sẵn sàng làm phật lòng đám đông hơn." Đôi khi, ông thừa nhận, ông đã 'quá trung thực' để thúc đẩy một ý tưởng. "Bạn phải phóng đại."

Tôi hỏi có phải vậy không, với những nhận xét của ông về chủng tộc và trí thông minh? Như bản chất, ông có thể dường như hối hận nhưng không ăn năn. "Bộ phim tài liệu của PBS về tôi thực sự rất hay, nhưng tôi ước họ không nhấn mạnh những nhận xét cũ của tôi về chủng tộc. Tôi không nói bất cứ điều gì công khai về điều đó nữa."

Nhưng sau đó, như thể bị ép buộc, ông bắt đầu quay trở lại lĩnh vực đó. "Tôi không thể phủ nhận những gì tôi đã tin tưởng." Ông bắt đầu nói về các phép đo lịch sử khác nhau của IQ, ảnh hưởng của khí hậu và những gì ông đã được Louis Leon Thurstone dạy khi còn là một sinh viên tại Đại học Chicago về phân tích nhân tố trong trí thông minh.

Tại sao, tôi hỏi, ông có cảm thấy cần thiết phải nói những điều như vậy không? "Tôi chưa trả lời phỏng vấn nào về cuộc đua kể từ khi tôi nói chuyện với cô gái đó từ Sunday Times," ông nói. "Cô ấy đã sống ở Châu Phi và biết. Lần duy nhất tôi lặp lại điều đó là với người phỏng vấn truyền hình này, bởi vì tôi không thể tự giúp mình." Tôi đề nghị ông có thể tự giúp mình nếu muốn. "Tôi luôn làm theo lời khuyên của cha tôi là nói sự thật. Ai đó phải nói sự thật."

Nhưng đó không phải là sự thật. Hầu hết các chuyên gia, tôi nói với ông, nói quan điểm của ông là sai.

Ông im lặng, vì vậy tôi hỏi ông lời khuyên nào khác mà cha ông đã đưa ra cho ông. "Hãy luôn tử tế," ông trả lời.

Ông có để ý đến lời khuyên đó không?

"Tôi ước mình đã làm tốt hơn với điều đó," ông thừa nhận. "Tôi ước đã làm việc chăm chỉ hơn để luôn tử tế."

Ông thực sự muốn trở lại với khán giả trong cuộc họp CRISPR hàng năm tại Cold Spring Harbour, diễn ra một tuần sau đó, nhưng phòng thí nghiệm không muốn dỡ bỏ lệnh cấm của mình. Vì vậy, ông yêu cầu tôi đưa Doudna lên đồi từ cuộc họp để ông có thể nói chuyện với cô ấy.

Rufus

Ngồi trong bếp trong chuyến thăm của tôi với Watson là Rufus, con trai của ông. Anh ấy không tham gia cùng chúng tôi, nhưng anh ấy đang lắng nghe từng lời nói.

Khi còn là một cậu bé, Rufus trông giống như cha mình khi còn trẻ: cao lêu nghêu, tóc bù xù, nụ cười dễ mến và khuôn mặt góc cạnh thường hơi nghiêng như thể đang tò mò. Cha nào con nấy. Di sản và nhân giống. Nhưng bây giờ Rufus đã ngoài bốn mươi tuổi, béo lùn và có phần mệt mỏi. Anh ấy đã mất khả năng cười một cách tự nhiên. Anh ấy nhận thức sâu sắc về tình trạng của chính mình — và cả của cha anh ấy. Hay thay đổi, nhạy cảm, rối rắm, dễ nói ra, thẳng thắn tàn bạo, chú ý đến mọi cuộc trò chuyện và cũng nhẹ nhàng — đây đều là những đặc điểm đánh dấu chứng tâm thần phân liệt của Rufus. Ở một mức độ khác và dưới một số hình thức, mỗi và tất cả những đặc điểm này cũng có thể được gán cho cha anh. Có lẽ, một ngày nào đó, việc giải mã bộ gen con người sẽ có thể giải thích được điều đó. Hoặc có thể nó sẽ không.

"Cha tôi sẽ nói, con trai tôi, Rufus, nó sáng sủa nhưng nó bị bệnh tâm thần," Rufus nói với người phỏng vấn American Masters. Anh ấy cảm thấy đã làm cha thất vọng. "Mãi cho đến khi tôi nhận thức được tình trạng của mình đến mức nào, tôi mới nghĩ điều này thật kỳ lạ, bởi vì cha tôi không hề bị," anh nói. "Sau đó, tôi nghĩ mình là gánh nặng cho cha mẹ vì ông thành công và xứng đáng có một đứa con thành đạt. Ông đã làm việc chăm chỉ, và nếu bạn tin vào 'nghiệp lực', ông ấy đáng lẽ đã kiếm được cho mình một đứa con trai thành đạt."

Tại một thời điểm trong cuộc trò chuyện của tôi với James Watson, khi ông xoay quanh vấn đề chủng tộc, Rufus lao vào từ bếp và hét lên. "Nếu anh định để ông ấy nói những điều này, thì tôi sẽ phải yêu cầu anh rời đi." Watson chỉ nhún vai và không nói gì với con trai, nhưng ông không nói về chủng tộc nữa.

Tôi có thể cảm nhận được sự bảo vệ mãnh liệt mà Rufus dành cho cha mình. Những bộc phát này cũng bộc lộ ở anh một trí tuệ mà cha anh thường thiếu sót. "Những câu nói của bố tôi có thể khiến ông ấy trở thành một người cố chấp và hay phân biệt đối xử," anh từng nói. "Chúng chỉ đại diện cho cách giải thích khá hạn hẹp của ông ấy về số phận di truyền." Anh ấy đúng. Về nhiều mặt, anh ấy khôn ngoan hơn cha mình.

CHƯƠNG 47

Doudna ghé thăm

Cuộc trò chuyện cẩn thận

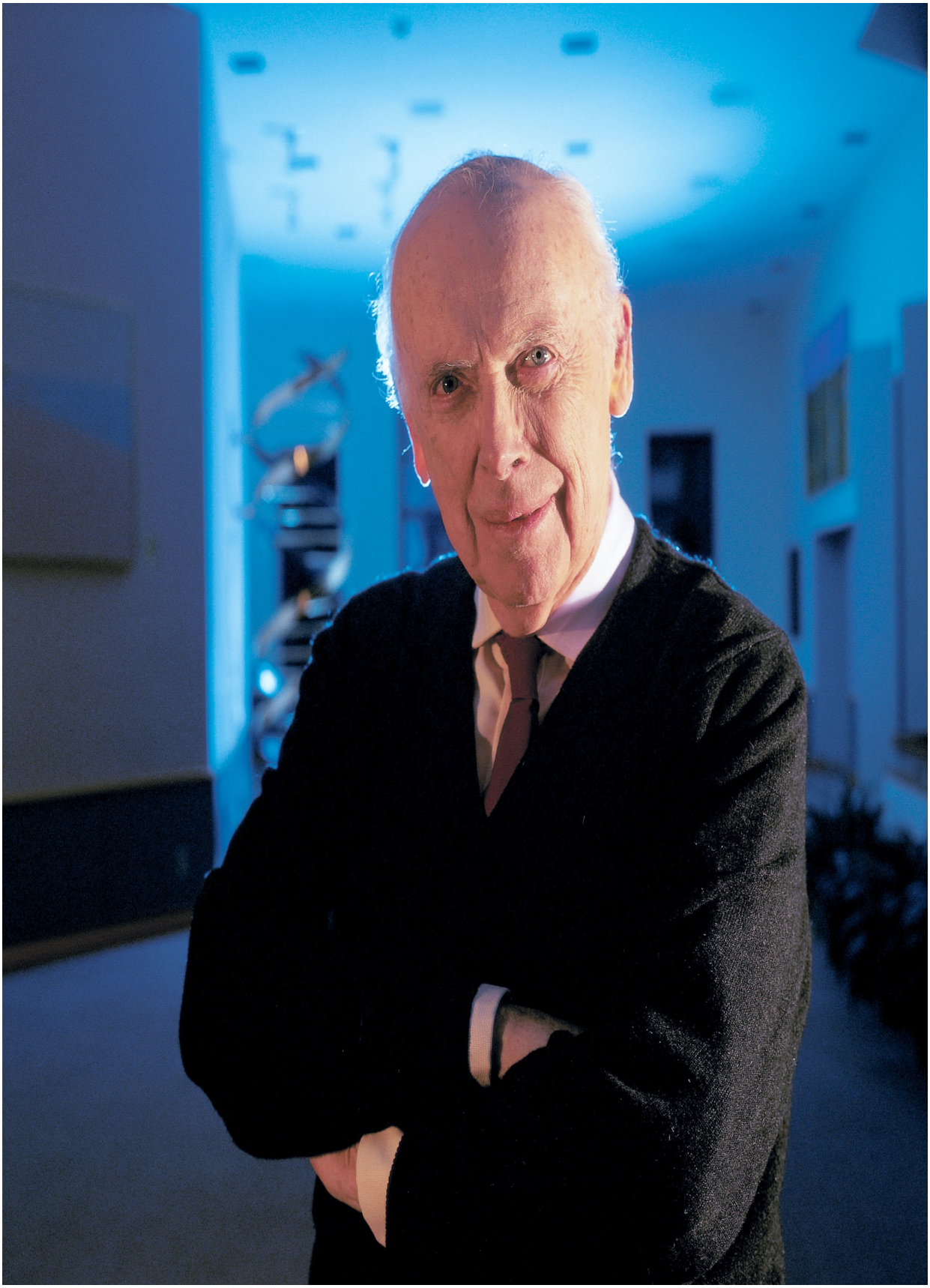
Theo yêu cầu của Watson, tôi hỏi Doudna liệu có sẵn lòng đến thăm trong cuộc họp mà ông bị cấm tham dự hay không. Khi hai chúng tôi vào nhà, ông yêu cầu được xem cuốn sách hội nghị với phần tóm tắt của các bài báo khoa học đang

được trình bày. Tôi miễn cưỡng đưa nó cho ông xem vì bìa sách là hình ảnh nhiễu xạ tia X "bức ảnh 51" của Rosalind Franklin đã giúp Watson khám phá ra cấu trúc của DNA. Nhưng ông có vẻ thích thú hơn là khó chịu. "À, bức ảnh đó, nó sẽ luôn ám ảnh tôi," ông nói, sau đó dừng lại và nở nụ cười nhếch mép đầy ẩn ý. "Nhưng cô ấy chưa bao giờ nhận ra đó là một vòng xoắn."

Watson, mặc một chiếc áo len màu hồng đào trong phòng khách ngập nắng, chỉ ra một số tác phẩm nghệ thuật, ông đã sưu tầm trong nhiều năm. Nói một cách đáng chú ý, những tác phẩm nổi bật nhất của ông là những bức tranh miêu tả trừu tượng và hiện đại về những khuôn mặt người méo mó trong cảm xúc. Chúng bao gồm các bức tranh và bản vẽ của John Graham, André Derain, Wifredo Lam, Duilio Barnabé, Paul Klee, Henry Moore và Joan Miró, cũng như bức vẽ khuôn mặt trầm ngâm và đầy cảm xúc của chính Watson của David Hockney. Nhạc cổ điển đang phát. Elizabeth Watson ngồi trong góc đọc sách, và Rufus lơ lửng trong bếp, lắng nghe. Mọi người đều cố gắng cẩn thận trong cuộc trò chuyện — kể cả Watson, trong hầu hết các trường hợp.

Ông nói với Doudna: "Lý do CRISPR là khám phá quan trọng nhất kể từ cấu trúc của DNA, là vì nó không chỉ mô tả thế giới, như chúng ta đã làm với chuỗi xoắn kép, mà còn giúp dễ dàng thay đổi thế giới." Ông và Doudna thảo luận về người con trai khác của Watson, Duncan, sống ở Berkeley gần Doudna. Watson nói: "Chúng tôi đến thăm nó. Các học sinh ở Berkeley là những kẻ hầm hố, họ rất tiến bộ. Những đứa trẻ tiến bộ này thậm chí còn ngố hơn cả đảng viên Cộng hòa." Elizabeth bấm chuông để thay đổi chủ đề.

Doudna hồi tưởng về cuộc gặp đầu tiên mà Watson đã triệu tập để chỉnh sửa bộ gen tại Cold Spring Harbour 5 năm trước đó, và cách ông đã hỏi cô một câu. "Tôi rất hào hứng với việc sử dụng nó," ông nói. "Những người không thể suy nghĩ đủ tốt sẽ có thể trở nên tốt hơn rất nhiều."



Tiến sĩ James Watson

Sự phức tạp của cuộc sống con người

Đó là một chuyến thăm ngắn và khi chúng tôi đi bộ trở lại đồi từ nhà của Watson, tôi hỏi Doudna suy nghĩ của cô. Cô ấy nói: "Tôi đã nghĩ lại khi tôi 12 tuổi và bắt đầu đọc bản sao của The Double Helix. Thật là hoang đường nếu biết nhiều năm sau tôi sẽ cùng anh đến thăm nhà ông để nói chuyện đó."

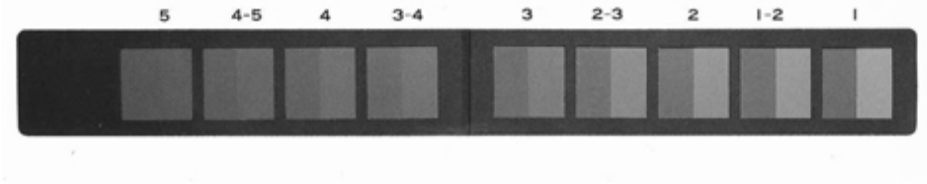
Cô không nói nhiều vào ngày hôm đó, nhưng chuyến thăm đã gây được tiếng vang. Trong vài tháng tới, chúng tôi sẽ trở lại trong các cuộc trò chuyện. Cô nói: "Đó là một chuyến thăm sâu sắc và buồn bã. Ông ấy rõ ràng là một người có tác động to lớn đến sinh học và di truyền học, nhưng đang bày tỏ quan điểm khó chấp nhận."

Cô thừa nhận đã có cảm xúc lẫn lộn khi đồng ý đến gặp ông. "Nhưng tôi đồng ý vì ảnh hưởng của ông đối với sinh học và cuộc sống của chính tôi. Đây là một người đã có sự nghiệp đáng kinh ngạc và có tiềm năng trở thành một nhân vật thực sự được tôn trọng trong lĩnh vực này, và tất cả đều bị lãng phí vì những quan điểm ông nắm giữ. Một số người có thể nói bạn không nên gặp ông ấy. Nhưng đối với tôi, điều đó không đơn giản như vậy."

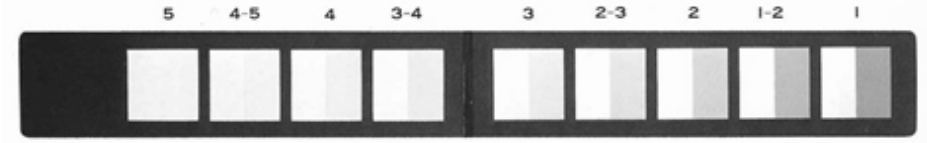
Doudna nhớ lại một khía cạnh trong tính cách của cha cô đã từng khiến cô buồn lòng. Martin Doudna có xu hướng phân loại mọi người là tốt hay xấu, ít tôn trọng những bóng mờ mà hầu hết mọi người đều có. "Ông ấy có những người mà ông tôn kính và nghĩ là tuyệt vời và họ không thể làm sai, và sau đó có những người kinh khủng và ông ấy không đồng ý với họ về mọi thứ, và họ không thể làm đúng." Phản ứng lại điều đó, Doudna đã làm việc chăm chỉ để nhìn mọi người ở tất cả mức độ phức tạp của họ. "Tôi cảm thấy như thế giới là một loại Grayscale. Có những người có những phẩm chất tuyệt vời, nhưng họ cũng có những khuyết điểm."

Gray Sacle được hiểu theo tiếng Việt có nghĩa là thước xám, một dụng cụ giúp kiểm tra độ bền màu của các sản phẩm như vải, sản phẩm nhuộm. Có 2 loại thước xám phổ biến hiện nay gồm thước xám thay đổi theo màu (Gray Scale for color change) và thước xám đo độ dày màu (Grey scales for staining).

Thước Xám Đo Độ Bền Màu (Grey Scale for Color Change)



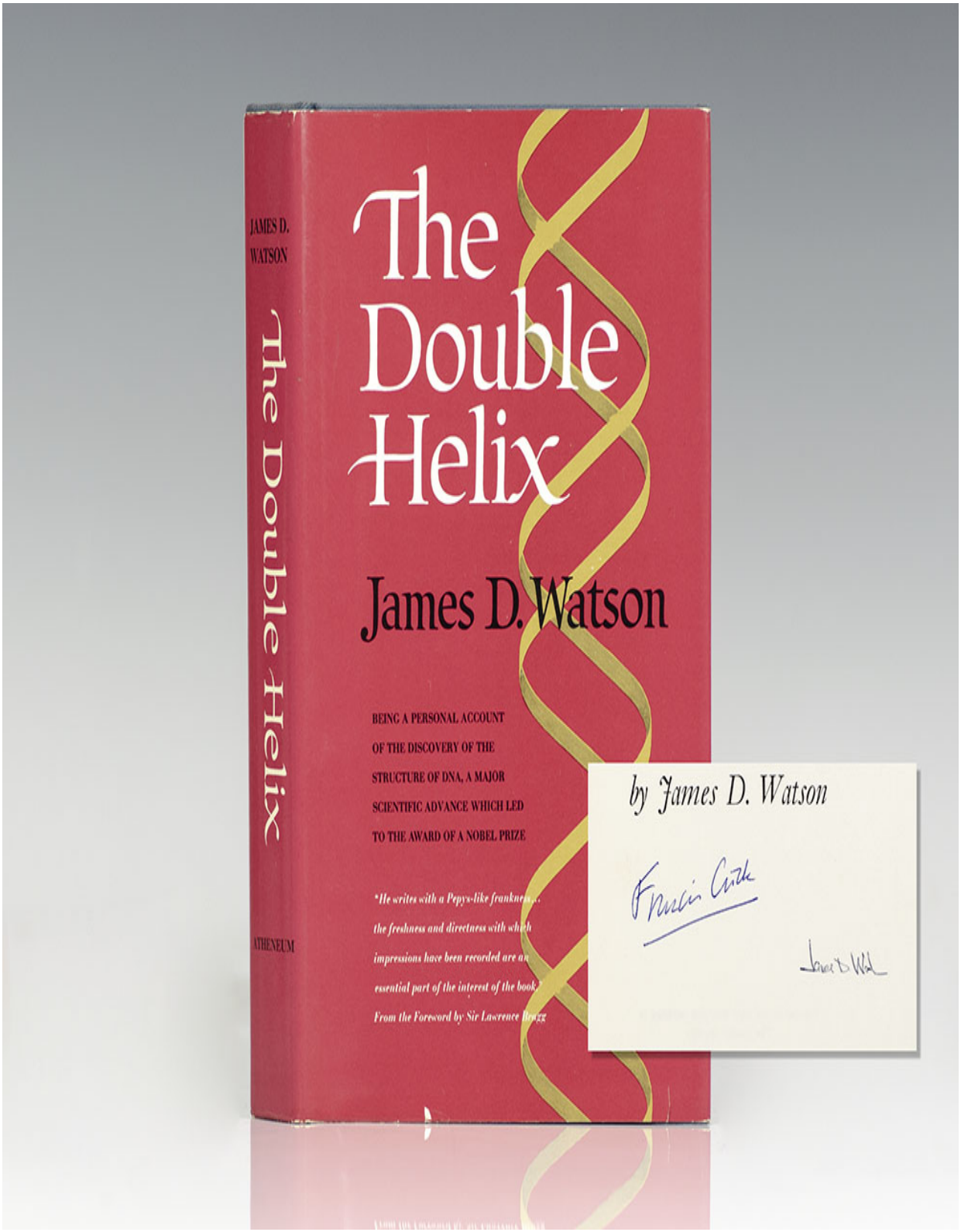
Thước Xám Đo Độ Chạy Màu (Grey Scale for Staining)



Tôi đề cập đến 'khảm', một thuật ngữ thường được sử dụng trong sinh học. "Đó là một mô tả tốt hơn so với thước xám," cô nói. "Và thành thật mà nói, điều đó đúng với tất cả chúng ta. Nếu thành thật với bản thân, hãy biết rằng chúng ta có những thứ tuyệt vời và những thứ không quá xuất sắc."

Sự thừa nhận gián tiếp, tất cả chúng ta đều có khuyết điểm đã khiến tôi tò mò. Tôi cố gắng trêu chọc cô ấy nhiều hơn, hỏi xem điều đó áp dụng với bản thân cô như thế nào. "Nếu tôi hối tiếc, đó là tôi không thực sự cảm thấy tự hào về cách mà tôi, trong một số trường hợp, đã tương tác với bố mình," cô trả lời. "Tôi bực bội với ông ấy vì ông nhìn mọi người bằng lăng kính đen trắng."

Tôi hỏi, liệu điều đó có ảnh hưởng như thế nào, cô cố gắng nhìn nhận James Watson như thế nào? "Tôi không muốn làm những gì cha tôi đã làm và đi đến những phán xét đơn giản," cô trả lời. "Tôi cố gắng vật lộn với những người làm những điều tuyệt vời, nhưng những người mà tôi cũng hoàn toàn không đồng ý về một số điều." Watson là một ví dụ điển hình, cô nói. "Ông ấy đã nói một số điều thực sự tồi tệ, nhưng mỗi khi tôi gặp ông, tôi như được đưa trở lại ngày đó khi tôi đọc The Double Helix và lần đầu tiên bắt đầu nghĩ, liệu một ngày nào đó tôi có thể làm được loại khoa học đó không."


JAMES D. WATSON
The Double Helix
ATHENEUM
The Double Helix
James D. Watson
BEING A PERSONAL ACCOUNT OF THE DISCOVERY OF THE STRUCTURE OF DNA, A MAJOR SCIENTIFIC ADVANCE WHICH LED TO THE AWARD OF A NOBEL PRIZE
He writes with a Pepys-like frankness ... the freshness and directness with which impressions have been recorded are an essential part of the interest of the book.
From the Foreword by Sir Lawrence Bragg
by James D. Watson

PHẦN CHÍN

Virus corona

Tôi không biết điều gì đang chờ đợi mình hoặc điều gì sẽ xảy ra khi tất cả điều này kết thúc. Hiện tại tôi chỉ biết điều này: có những người bệnh và họ cần được chữa trị.

Albert Camus, Bệnh dịch, năm 1947

CHƯƠNG 48

Hợp quân

Viện Genomics sáng tạo

Vào cuối tháng 2 năm 2020, Doudna dự kiến sẽ đi từ Berkeley đến Houston để tham dự một cuộc hội thảo. Cuộc sống ở Hoa Kỳ vẫn chưa bị gián đoạn bởi đại dịch coronavirus đang rình rập. Không có trường hợp tử vong nào được báo cáo chính thức. Nhưng những lá cờ đỏ đã tung bay. Đã có 2.835 trường hợp tử vong ở Trung Quốc và thị trường chứng khoán đang bắt đầu chú ý. Chỉ số Dow giảm hơn một nghìn điểm vào ngày 27 tháng 2. "Tôi rất lo lắng," Doudna nhớ lại. "Tôi đã nói chuyện với Jamie về việc có nên đi hay không. Nhưng vào thời điểm đó mọi người tôi biết vẫn tiếp tục như thường lệ, và vì vậy tôi đã đến Houston." Cô mang theo khăn lau tay.

Khi trở về, cô bắt đầu suy nghĩ về những gì cô và các đồng nghiệp nên làm để chống lại đại dịch. Sau khi biến CRISPR thành một công cụ chỉnh sửa gen, cô có một cảm nhận sâu sắc về các cơ chế phân tử có thể được con người sử dụng để phát hiện và tiêu diệt virus. Điều quan trọng hơn, cô đã trở thành một nhạc trưởng của sự cộng tác. Cô thấy rõ việc chiến đấu với coronavirus sẽ đòi hỏi phải tập hợp các đội gồm nhiều chuyên ngành lại với nhau.

May mắn thay, cô đã có một cơ sở để từ đó có thể xây dựng một nỗ lực như vậy. Cô đã trở thành giám đốc điều hành của Viện Genomics Sáng tạo (IGI), một hợp tác nghiên cứu chung giữa Berkeley và Đại học California, San Francisco, với một tòa nhà hiện đại năm tầng rộng rãi ở góc tây bắc của khuôn viên Berkeley. (Ban đầu nó được gọi là Trung tâm Kỹ thuật Di truyền, nhưng trường đại học bắt đầu lo lắng cái tên có thể khiến mọi người khó chịu.) Một trong những nguyên tắc cốt lõi của viện là thúc đẩy sự hợp tác giữa các lĩnh vực khác nhau, đó là lý do tại sao nó bao gồm các nhà khoa học, nhà nghiên cứu vi sinh vật và chuyên gia y sinh. Trong số các nhà nghiên cứu có phòng thí nghiệm riêng trong cơ sở có chồng cô, Jamie; cộng tác viên CRISPR ban đầu của cô, Jillian Banfield; cựu postdoc Ross

Wilson và nhà hóa sinh Dave Savage, người đang sử dụng CRISPR để cải thiện cách vi khuẩn trong ao chuyển đổi carbon từ khí quyển thành các hợp chất hữu cơ.

Doudna đã nói chuyện với Savage, người có văn phòng ngay cạnh cô, trong gần một năm về việc khởi động một số dự án tại IGI sẽ trở thành hình mẫu cho tinh thần đồng đội xuyên ngành. Một nguồn gốc cho kế hoạch đến từ con trai của cô, Andy, người đã có một kỳ thực tập mùa hè tại một công ty công nghệ sinh học địa phương. Một ngày của cậu ở đó bắt đầu bằng một buổi kiểm tra, nơi các nhà lãnh đạo từ các bộ phận khác nhau chia sẻ những gì họ đang làm để tiếp tục các dự án của công ty. Nghe thấy điều này, Doudna đã bật cười và nói với Andy rằng cô không thể tưởng tượng được việc vận hành một phòng thí nghiệm học thuật theo cách đó. "Tại sao không?" cậu hỏi. Cô giải thích các nhà nghiên cứu hàn lâm cảm thấy thoải mái trong hầm chứa và bảo vệ sự độc lập của họ. Nó bắt đầu một cuộc trò chuyện kéo dài giữa họ về các nhóm, sự đổi mới và cách tạo ra một môi trường làm việc kích thích sự sáng tạo.

Viện Genomics Sáng tạo (IGI)

Cô đã bắt đầu các ý tưởng với Savage vào cuối năm 2019 tại một nhà hàng mì Nhật Bản ở Berkeley. Cô hỏi, làm thế nào bạn có thể kết hợp những đặc điểm tốt nhất của văn hóa đội ngũ doanh nghiệp với tính tự chủ trong học tập? Họ tự hỏi liệu có thể tìm ra một dự án có thể tập hợp các nhà nghiên cứu từ nhiều phòng thí nghiệm khác nhau lại với một mục tiêu duy nhất hay không. Họ đặt biệt danh cho ý tưởng là 'Tóc giả', cho Hội thảo Khoa học nhóm IGI, và họ nói đùa tất cả sẽ chung tay và cùng nhau xây dựng những bộ tóc giả.

Khi họ đưa ra ý tưởng, nó đã nhận được sự nhiệt tình của một số sinh viên nhưng không phải từ hầu hết các giáo sư. "Trong ngành, mọi người đều tập trung vào việc đạt được các mục tiêu chung đã thống nhất," Gavin Knott, một trong những sinh viên háo hức muốn thấy điều này xảy ra. "Nhưng trong học thuật, mọi người đều hoạt động trong bong bóng của riêng họ. Tất cả chúng tôi đều làm việc dựa trên sở thích nghiên cứu của riêng mình và chúng tôi chỉ cộng tác khi cần thiết." Vì vậy, không có nguồn kinh phí và sự nhiệt tình của giảng viên, ý tưởng vẫn còn trong tình trạng lấp lửng.

Sau đó, coronavirus xuất hiện. Các sinh viên của Savage đã nhắn tin cho anh ấy để hỏi xem Berkeley đang làm gì để giải quyết cuộc khủng hoảng và anh nhận ra đó có thể là trọng tâm của kiểu tiếp cận nhóm mà họ đã thảo luận. Khi anh đi lang thang vào văn phòng của Doudna với ý tưởng, anh thấy cô cũng đang suy nghĩ theo cùng một hướng.

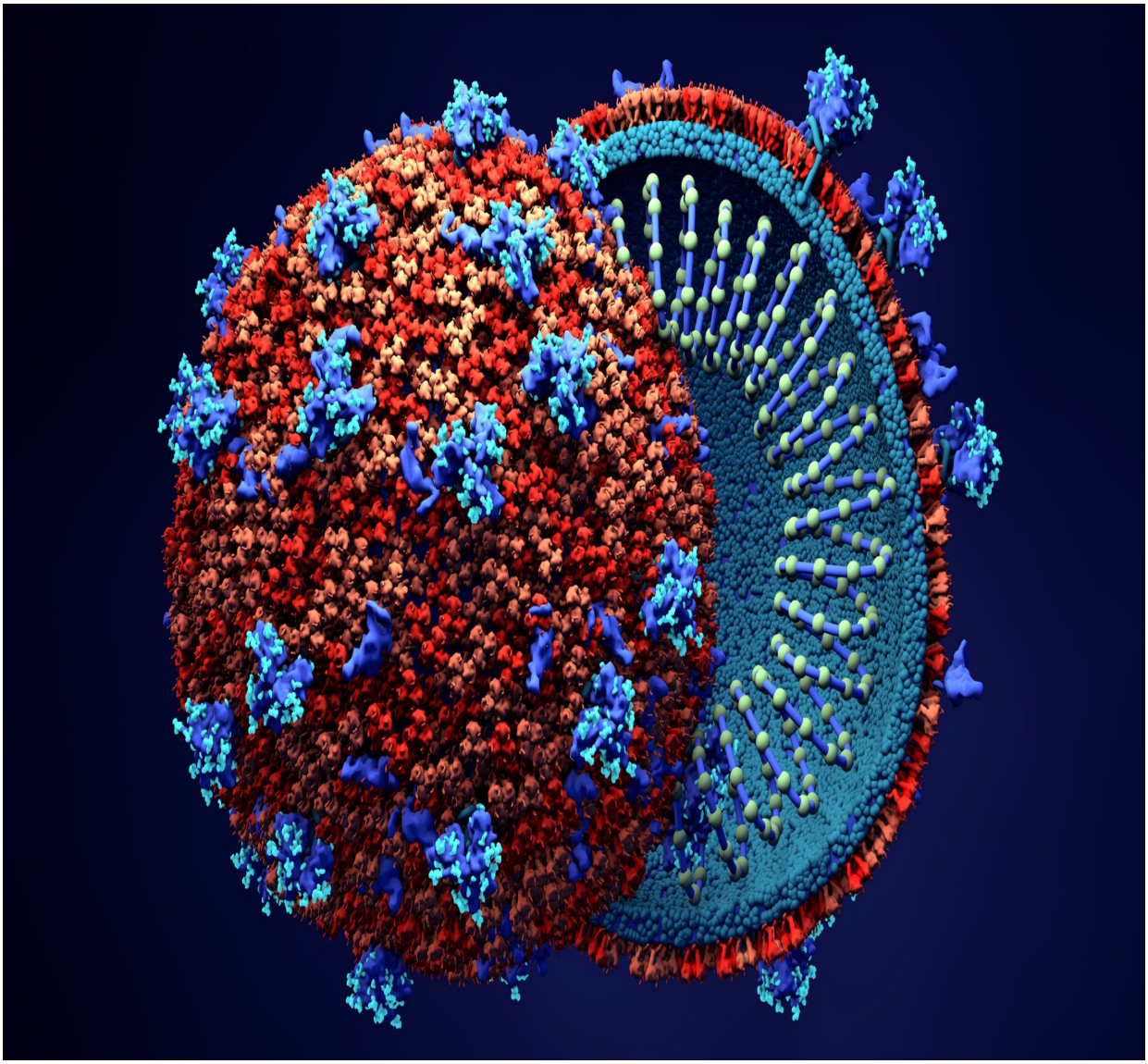
Họ đồng ý cô nên kêu gọi một cuộc họp của các đồng nghiệp IGI và các cộng sự khác gần đó, những người có thể quan tâm đến việc tham gia một nỗ lực chống virus corona. Cuộc gặp gỡ đó, được mô tả trong phần giới thiệu cuốn sách, vào lúc 2 giờ chiều thứ Sáu, ngày 13 tháng 3 — một ngày sau khi Doudna và chồng lái xe đến Fresno để đón con trai từ cuộc thi robot.

SARS-CoV-2

Loại coronavirus mới lây lan nhanh chóng sau đó đã được đặt một cái tên chính thức: coronavirus hội chứng hô hấp cấp tính nặng độ 2, hoặc SARS-CoV-2. Nó được đặt tên như vậy vì nó có các triệu chứng tương tự như virus SARS lây lan ra khỏi Trung Quốc vào năm 2003, lây nhiễm cho hơn tám nghìn người trên toàn thế giới. Căn bệnh do virus mới được đặt tên là COVID-19.

Virus là những viên nang nhỏ đơn giản. Chúng chỉ là một phần nhỏ của vật chất di truyền, DNA hoặc RNA, bên trong một lớp vỏ protein. Khi chúng xâm nhập vào

tế bào của một sinh vật, chúng có thể chiếm quyền điều khiển để tự tái tạo. Trong trường hợp coronavirus, vật liệu di truyền là RNA, đặc sản của Doudna. Trong SARS-CoV-2, RNA dài khoảng 29.900 ký tự cơ bản, so với hơn ba tỷ ký tự trong DNA của con người.



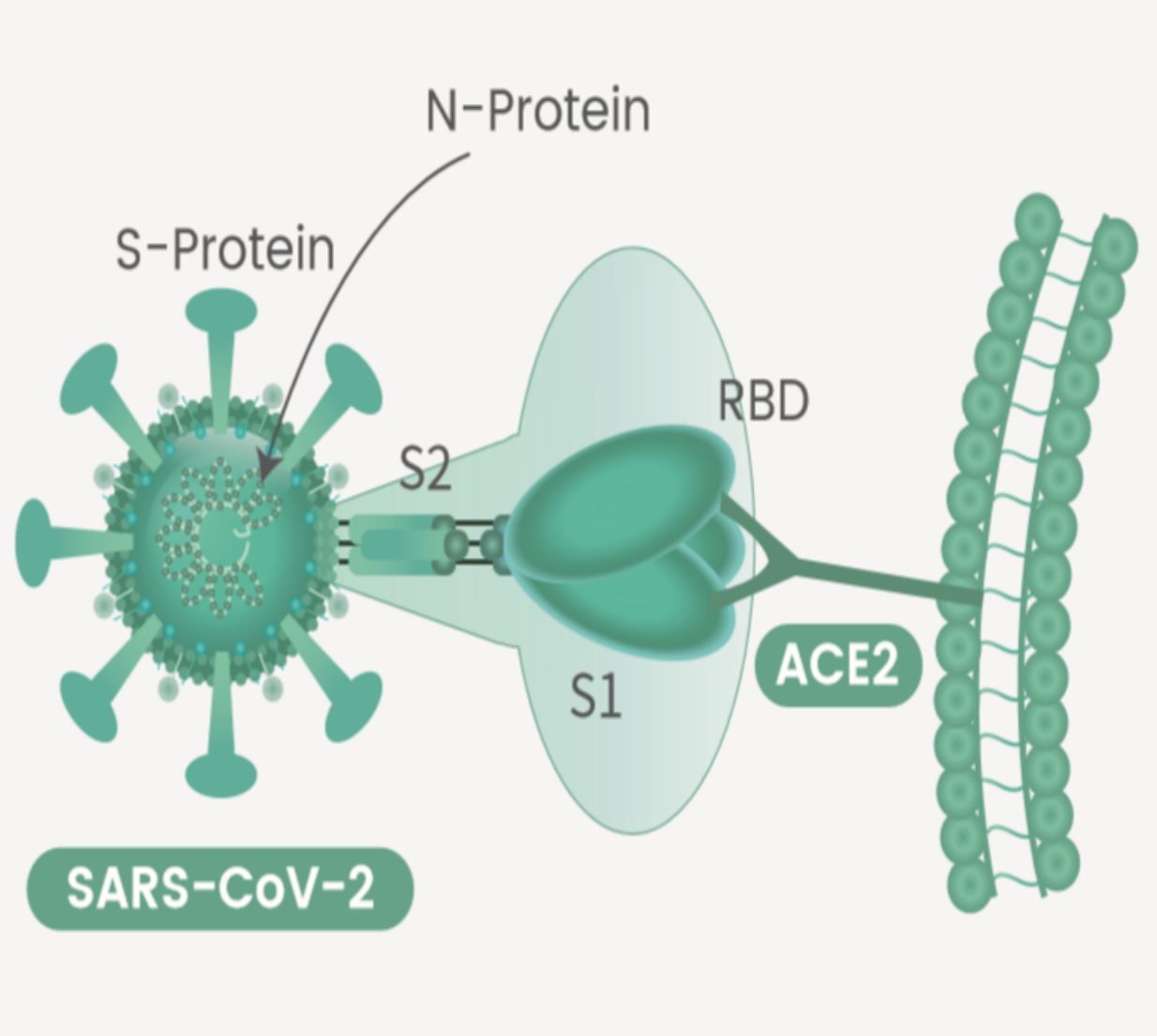
coronavirus

Đây là đoạn mã mẫu của các chữ cái trong RNA của coronavirus:

CCUCGGCGGGCACGUAGUGUAGCUAGUCAAUCCAUCAUUGCCUACACUAUGUCACUUGGUGCAGAAAAUUC. Trình tự đó là một phần của chuỗi mã để tạo ra một protein nằm bên ngoài vỏ virus. Loại protein này trông giống như một cái gai, tạo cho virus, khi nhìn qua kính hiển vi điện tử, nó có vẻ ngoài giống như một chiếc vương miện

[corona], do đó có vầng hào quang. Sự đột biến giống như một chiếc chìa khóa có thể phù hợp với các thụ thể cụ thể trên bề mặt tế bào của con người. Đáng chú ý, 12 chữ cái đầu tiên của chuỗi trên cho phép mũi nhọn liên kết rất chặt chẽ với một thụ thể cụ thể trên tế bào người. Sự tiến hóa của chuỗi ngắn này giải thích bằng cách nào virus có thể nhảy từ dơi sang động vật khác, rồi sang chúng ta.

Đối với coronavirus SARS-CoV-2, thụ thể ở người là một protein được gọi là ACE2. Nó đóng một vai trò tương tự như vai trò đối với HIV bởi protein CCR5, mà bác sĩ lừa đảo người Trung Quốc Hạ Kiến Khuê đã chỉnh sửa từ cặp song sinh CRISPR của mình. Bởi vì protein ACE2 có các chức năng khác ngoài việc chỉ là một thụ thể, có lẽ không nên cố gắng chỉnh sửa nó ra khỏi loài của chúng ta.



protein ACE2

Loại coronavirus mới đã nhảy vào người vào khoảng cuối năm 2019. Ca tử vong đầu tiên được chứng nhận chính thức được báo cáo vào ngày 9 tháng 1 năm 2020. Cũng trong ngày hôm đó, các nhà nghiên cứu Trung Quốc đã công khai trình tự di truyền đầy đủ của virus. Sử dụng kính hiển vi điện tử lạnh, bắn ra các điện tử vào các protein đã bị đóng băng trong chất lỏng, các nhà sinh học cấu trúc đã có thể tạo ra một mô hình chính xác, từng nguyên tử của coronavirus và các gai của nó. Với thông tin trình tự và dữ liệu cấu trúc trong tay, các nhà sinh học phân tử bắt đầu chạy đua để tìm ra các phương pháp điều trị và vaccin ngăn chặn khả năng virus bám vào tế bào người.

Trình tự của trận chiến

Cuộc họp ngày 13 tháng 3 mà Doudna triệu tập đã thu hút nhiều người tham gia hơn nhiều so với dự kiến của cô và Savage. Hàng chục lãnh đạo phòng thí nghiệm chủ chốt và sinh viên đã tập trung vào chiều thứ Sáu hôm đó trong phòng họp ở tầng trệt của tòa nhà IGI ngay khi phần còn lại của khuôn viên trường đang bị khóa chặt. Năm mươi nhà nghiên cứu khác từ Bay Area tham gia qua Zoom. Doudna nói: "Không cần lên kế hoạch hay tưởng tượng nó sẽ xảy ra như thế nào," ý tưởng của chúng tôi từ tiệm mì đã trở thành hiện thực."

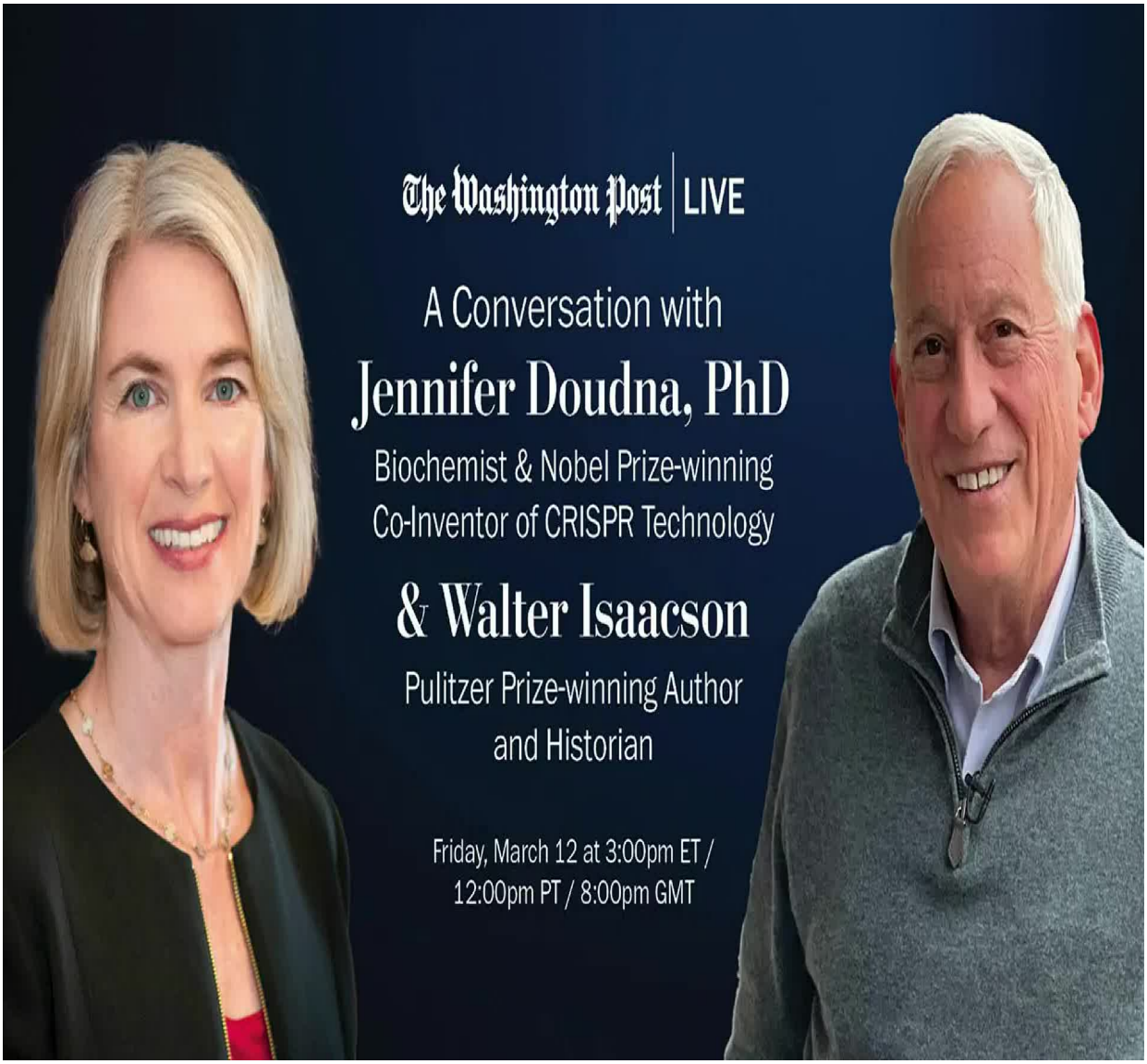
Như Doudna đã phát hiện ra, có một lợi thế khi trở thành một phần của các tổ chức lớn như UC Berkeley và IGI. Sự đổi mới thường xảy ra trong nhà để xe và phòng ký túc xá, nhưng nó được duy trì bởi các tổ chức. Cần có cơ sở hạ tầng để xử lý hậu cần cần thiết cho các dự án phức tạp. Điều này đặc biệt đúng trong thời kỳ đại dịch. Doudna nói: "Có IGI tại chỗ vô cùng hữu ích, vì có những nhóm người có thể trợ giúp những việc như viết đề xuất, thiết lập kênh Slack, gửi email nhóm, sắp xếp các cuộc họp Zoom và điều phối thiết bị."

Nhóm pháp lý của Berkeley đã đưa ra chính sách chia sẻ tự do khám phá với các nhà nghiên cứu về coronavirus khác đồng thời bảo vệ quyền sở hữu trí tuệ cơ bản. Tại một trong những cuộc họp đầu tiên, một luật sư đại học đã đưa ra một khuôn mẫu cho việc cấp phép miễn phí bản quyền. "Chúng tôi sẽ cho phép cấp phép không thu phí độc quyền cho bất kỳ sản phẩm nào được tạo ra từ nỗ lực này," cô nói. "Chúng tôi vẫn muốn nộp đơn đăng ký bảo hộ bằng sáng chế cho bất kỳ thứ gì được phát hiện, nhưng sau đó chúng tôi sẽ cung cấp cho mục đích này". Doudna đã có một bản trình bày slide về vấn đề này cho cuộc họp Zoom thứ hai

của nhóm, được tổ chức vào ngày 18 tháng 3. Cô đã tóm tắt thông điệp một cách ngắn gọn: "Ở đây không kiếm tiền."

Vào thời điểm cuộc họp thứ hai, Doudna cũng có một slide liệt kê mười dự án mà họ đã quyết định theo đuổi, với tên của các trưởng nhóm. Một số nhiệm vụ được lên kế hoạch sử dụng công nghệ CRISPR mới nhất, bao gồm phát triển một xét nghiệm chẩn đoán dựa trên CRISPR và tìm cách đưa vào phổi một hệ thống dựa trên CRISPR một cách an toàn có thể nhắm mục tiêu và phá hủy vật chất di truyền của virus.

Khi những ý tưởng mới bắt đầu xuất hiện, một trong những tay thông thái trong phòng, một giáo sư tên là Robert Tjian, đã xen vào một ghi chú rõ ràng. "Hãy chia điều này thành hai phần," anh ấy nói. Có những thứ mới mà chúng ta có thể cố gắng phát minh, "nhưng trước tiên là vấn đề về sự cố cháy nổ của tôi." Có một khoảng dừng, sau đó anh giải thích. Họ phải giải quyết nhu cầu cấp bách về thử nghiệm công cộng trước khi có thể ngồi trên ghế phòng thí nghiệm và đưa ra công nghệ sinh học cho tương lai. Vì vậy, nhóm đầu tiên Doudna đưa ra được giao nhiệm vụ chuyển đổi một không gian ở tầng trệt của tòa nhà, gần nơi họ đang ngồi, thành một phòng thí nghiệm thử nghiệm coronavirus tự động, tốc độ cao và hiện đại.


The Washington Post | LIVE
A Conversation with
Jennifer Doudna, PhD
Biochemist & Nobel Prize-winning
Co-Inventor of CRISPR Technology
& Walter Isaacson
Pulitzer Prize-winning Author
and Historian
Friday, March 12 at 3:00pm ET /
12:00pm PT / 8:00pm GMT

CHƯƠNG 49

Thử nghiệm

Thất bại của nước Mỹ

Hướng dẫn chính thức đầu tiên cho các quan chức y tế địa phương ở Hoa Kỳ về việc thử nghiệm loại coronavirus mới được đưa ra trong một hội nghị trực tuyến vào ngày 15 tháng 1 năm 2020, do Stephen Lindstrom, nhà vi sinh vật học tại Trung tâm Kiểm soát Dịch bệnh (CDC) dẫn đầu. Ông nói, CDC đã phát triển một thử nghiệm cho loại coronavirus mới, nhưng nó không thể cung cấp cho các sở y tế tiểu bang cho đến khi Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) phê duyệt. Điều đó sẽ sớm xảy ra, Lindstrom hứa, nhưng cho đến lúc đó, các bác sĩ sẽ phải gửi mẫu đến CDC ở Atlanta để xét nghiệm.

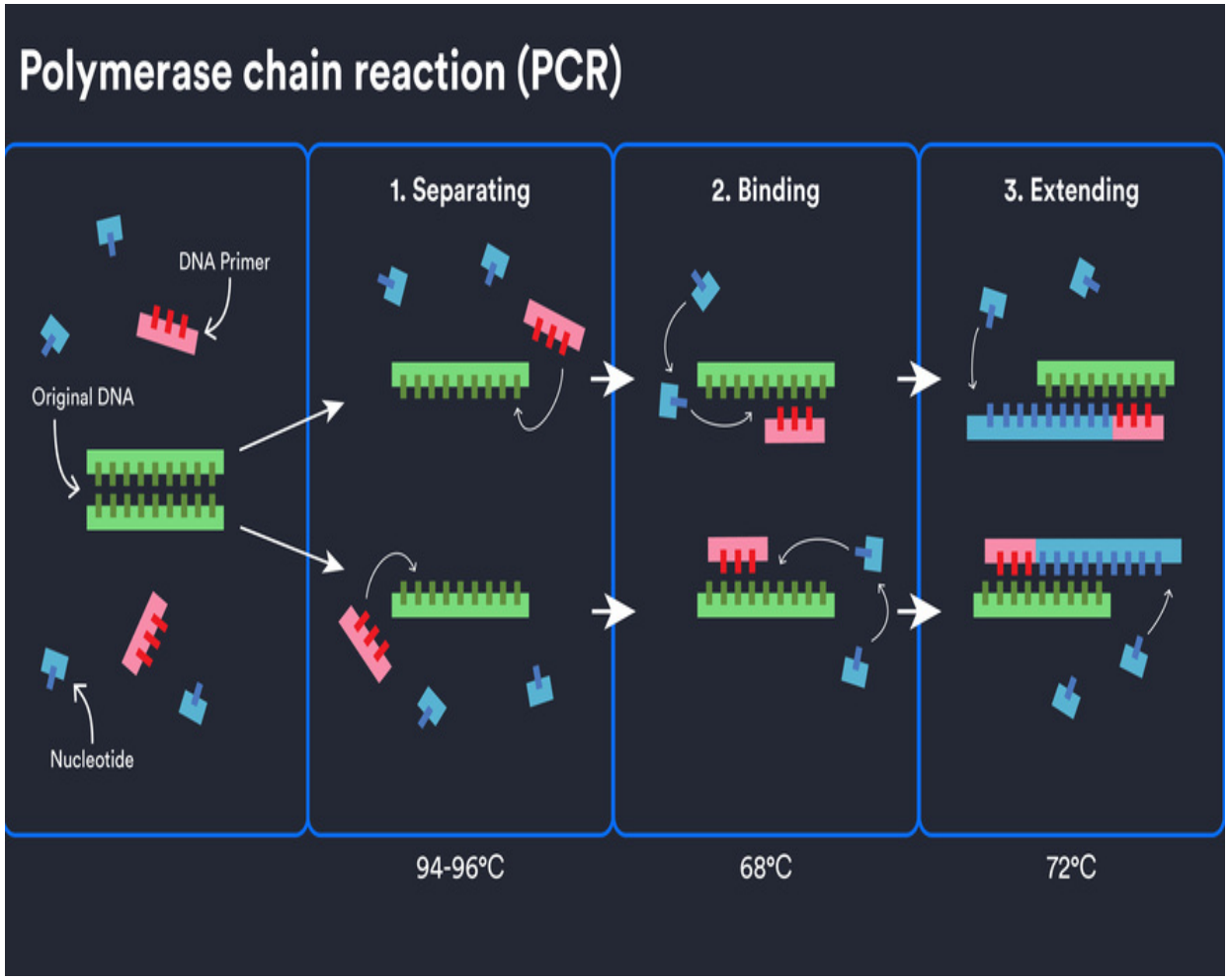
Ngày hôm sau, một bác sĩ ở Seattle đã gửi cho CDC một mẫu tăm bông từ một người đàn ông ba mươi lăm tuổi trở về sau chuyến thăm Vũ Hán và có các triệu chứng giống như cúm. Anh ấy trở thành người đầu tiên ở Mỹ có kết quả xét nghiệm dương tính.

Vào ngày 31 tháng 1, Bộ trưởng Y tế và Dịch vụ Nhân sinh Alex Azar, người có bổn phận giám sát FDA, đã tuyên bố tình trạng khẩn cấp về sức khỏe cộng đồng. Tuyên bố cho phép FDA tăng tốc độ phê duyệt các xét nghiệm coronavirus. Nhưng nó đã có một hậu quả không mong muốn kỳ lạ. Trong trường hợp bình thường, các bệnh viện và phòng thí nghiệm của trường đại học có thể tạo ra các xét nghiệm của riêng họ để sử dụng tại cơ sở, miễn là họ không tiếp thị chúng. Nhưng một tuyên bố về tình trạng khẩn cấp về sức khỏe cộng đồng đặt ra yêu cầu các xét nghiệm đó không được sử dụng cho đến khi chúng nhận được 'giấy phép sử dụng khẩn cấp'. Mục đích là để tránh sử dụng các xét nghiệm chưa được chứng minh trong một cuộc khủng hoảng sức khỏe. Do đó, tuyên bố của Azar đã gây ra những hạn chế mới đối với các phòng thí nghiệm học thuật và bệnh viện. Điều đó sẽ ổn nếu thử nghiệm của CDC được phổ biến rộng rãi. Nhưng FDA vẫn không chấp thuận nó.

Sự chấp thuận đó cuối cùng đã được đưa ra vào ngày 4 tháng 2, và ngày hôm sau CDC bắt đầu gửi các bộ dụng cụ thử nghiệm đến các phòng thí nghiệm của tiểu bang và địa phương. Cách thức hoạt động của xét nghiệm, hoặc được cho là hoạt

động, là một miếng gạc dài được đưa vào phía sau đường mũi của bệnh nhân. Phòng thí nghiệm sử dụng một số hỗn hợp hóa học trong bộ dụng cụ để chiết xuất bất kỳ RNA nào có trong chất nhầy. Sau đó, RNA được 'phiên mã ngược' để biến nó thành DNA. Các sợi DNA được khuếch đại thành hàng triệu bản sao bằng cách sử dụng một quy trình nổi tiếng được gọi là phản ứng chuỗi polymerase (PCR), mà hầu hết các sinh viên sinh học đều học cách thực hiện.

Quy trình PCR được phát minh vào năm 1983 bởi Kary Mullis, một nhà hóa học tại một công ty công nghệ sinh học. Một đêm lái xe trong chiếc ô tô của mình, Mullis đã tạo ra một cách để gắn thẻ một chuỗi DNA và sử dụng các enzym để nhân bản nó thông qua các chu kỳ làm nóng và làm lạnh lặp đi lặp lại được gọi là thermocycling. Ông viết: "Bắt đầu với một phân tử DNA đơn lẻ, PCR có thể tạo ra 100 tỷ phân tử tương tự trong một buổi chiều. Ngày nay, quá trình thường được thực hiện bằng cách sử dụng một chiếc máy có kích thước bằng lò vi sóng để tăng và giảm nhiệt độ của hỗn hợp. Nếu vật chất di truyền của coronavirus có trong chất nhầy, quá trình PCR sẽ khuếch đại để có thể phát hiện ra.



Khi các quan chức y tế tiểu bang nhận được bộ dụng cụ xét nghiệm từ CDC, họ bắt đầu xác minh xem chúng có hiệu quả hay không bằng cách thử chúng trên các mẫu bệnh nhân đã được biết là dương tính hay âm tính. Washington Post đưa tin: "Vào sáng sớm ngày 8 tháng 2, một trong những bộ dụng cụ xét nghiệm CDC đầu tiên được chuyển đến trong gói hàng Federal Express tại một phòng thí nghiệm y tế công cộng ở phía đông Manhattan. "Trong nhiều giờ, các kỹ thuật viên phòng thí nghiệm đã phải vật lộn để xác minh bài kiểm tra đã hoạt động." Khi họ chạy các xét nghiệm trên các mẫu được biết là có chứa virus, họ nhận được kết quả dương tính. Đó là tốt. Thật không may, khi họ chạy thử nghiệm trên nước tinh khiết, họ cũng nhận được kết quả dương tính. Một trong những hợp chất hóa học trong bộ dụng cụ thử nghiệm CDC bị lỗi. Nó đã bị ô nhiễm trong quá trình sản xuất. Jennifer Rakeman, trợ lý ủy viên sở y tế thành phố nói: "Ôi, chết tiệt. Chúng ta sẽ làm gì bây giờ?"

Thêm vào sự ô nhục là Tổ chức Y tế Thế giới đã cung cấp 250.000 xét nghiệm chẩn đoán hiệu quả cho các quốc gia trên thế giới. Hoa Kỳ có thể đã nhận được một số thử nghiệm đó hoặc tái tạo chúng, nhưng họ đã từ chối.

Một trường đại học bước vào

Đại học Washington, tại tâm chấn của một trong những đợt bùng phát COVID đầu tiên ở Hoa Kỳ, là trường đầu tiên lao vào bãi mìn. Vào đầu tháng 1, sau khi xem các báo cáo từ Trung Quốc, Alex Greninger, một trợ lý trẻ tuổi mặt tròn của phòng thí nghiệm virus học tại trung tâm y tế của trường đại học, đã nói chuyện với sếp của mình, Keith Jerome, về việc phát triển thử nghiệm của riêng họ. Jerome nói: "Chúng ta có thể sẽ lãng phí một số tiền vào việc này. Có lẽ nó sẽ không đi qua đây. Nhưng bạn phải sẵn sàng."

Trong vòng hai tuần, Greninger đã có một cuộc thử nghiệm, theo quy định thông thường, họ có thể sử dụng trong hệ thống bệnh viện của riêng mình. Nhưng sau đó Bộ trưởng HHS Azar đã ban hành tuyên bố khẩn cấp, điều này khiến các quy định trở nên nghiêm ngặt hơn. Vì vậy, Greninger đã nộp đơn chính thức cho FDA để xin "Cho phép Sử dụng Khẩn cấp". Anh ấy đã mất gần một trăm giờ để điền vào tất cả các biểu mẫu. Sau đó là một hành động quan liêu đáng kinh ngạc. Anh ấy đã nhận được phản hồi từ FDA vào ngày 20 tháng 2 thông báo, ngoài việc gửi đơn đăng ký bằng phương thức điện tử, anh còn phải gửi bản sao in qua đường bưu điện cùng với một bản sao được ghi vào đĩa compact đến trụ sở của FDA, Maryland. Trong một email anh viết cho một người bạn vào ngày hôm đó, mô tả cách tiếp cận kỳ lạ của FDA, Greninger đã trút bầu tâm sự: "Nhắc lại nhé, trường hợp khẩn cấp."

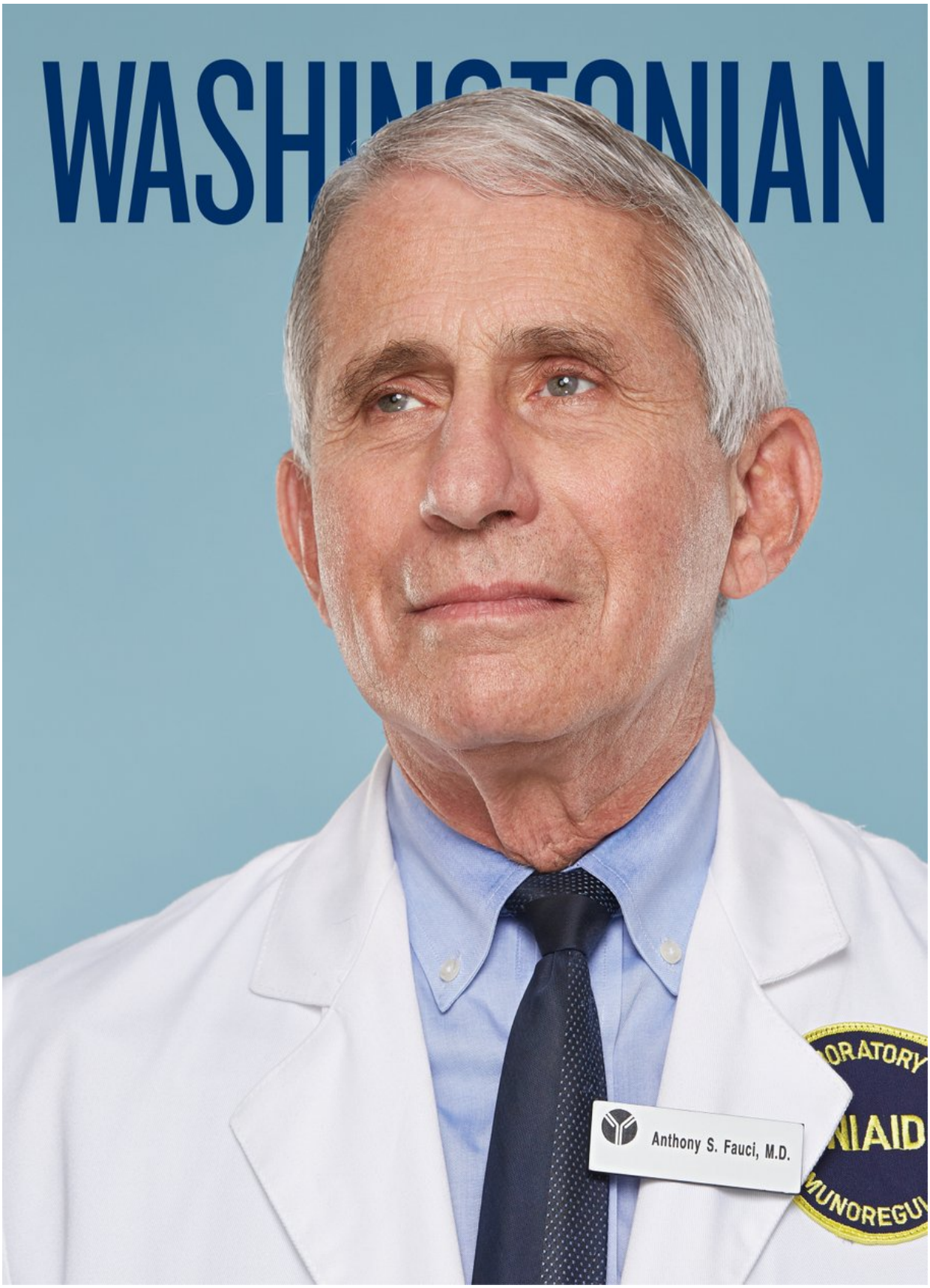
Vài ngày sau, FDA trả lời bằng cách yêu cầu anh thực hiện thêm các thử nghiệm để xem liệu xét nghiệm mà anh đang sử dụng có vô tình phát hiện ra virus MERS và SARS hay không, mặc dù chúng đã không hoạt động trong nhiều năm và anh không có mẫu virus nào để kiểm tra. Khi anh gọi cho CDC để xem liệu có thể lấy một mẫu virus SARS cũ hay không, họ đã từ chối. Greninger nói với phóng viên Julia Ioffe. "Tôi nhận ra, Ồ, ồ, việc này sẽ mất một lúc."

Những người khác gặp vấn đề tương tự. Mayo Clinic đã thành lập một nhóm khủng hoảng để đối phó với đại dịch. Trong số mười lăm thành viên, năm thành viên được giao nhiệm vụ giải quyết toàn thời gian với các yêu cầu về thủ tục giấy tờ của FDA. Vào cuối tháng Hai, có hàng chục bệnh viện và phòng thí nghiệm học

thuật, bao gồm cả tại Stanford và Viện Broad, đã phát triển khả năng thử nghiệm, nhưng không có bệnh viện nào giành được sự cho phép của FDA.

Vào thời điểm đó Anthony Fauci, Giám đốc Viện Y tế Quốc gia về bệnh truyền nhiễm, người đã trở thành siêu sao quốc gia, bước vào. Vào ngày 27 tháng 2, ông đã nói chuyện với Chánh văn phòng HHS, Brian Harrison, và kêu gọi FDA cho phép các trường đại học, bệnh viện và các dịch vụ thử nghiệm tư nhân để bắt đầu sử dụng các thử nghiệm của riêng họ trong khi chờ Giấy phép Sử dụng Khẩn cấp. Harrison đã tổ chức một cuộc họp hội nghị với các cơ quan liên quan và nói bằng ngôn từ mạnh mẽ trước khi kết thúc cuộc họp, họ phải đưa ra một kế hoạch như vậy.

FDA cuối cùng đã chấp thuận vào thứ Bảy, ngày 29 tháng 2 và thông báo sẽ cho phép các phòng thí nghiệm phi chính phủ sử dụng các thử nghiệm của riêng họ khi chờ đợi để nhận được Giấy phép Sử dụng Khẩn cấp. Thứ Hai đó, phòng thí nghiệm của Greninger đã kiểm tra 30 bệnh nhân. Trong vòng vài tuần, nó sẽ thử nghiệm hơn 2.500 người mỗi ngày.


WASHINGTONIAN
Anthony S. Fauci, M.D.
NIAID

Viện Broad cũng nhảy vào cuộc. Deborah Hung, người điều khiển chương trình các bệnh truyền nhiễm của Broad, cũng từng là bác sĩ tại Bệnh viện Brigham and Women ở Boston. Vào tối ngày 9 tháng 3, khi các trường hợp COVID được xác nhận trong tiểu bang đã tăng lên 41, điều đó khiến cô kinh ngạc. Cô gọi cho đồng nghiệp là Stacey Gabriel, giám đốc cơ sở giải trình tự gen của Viện Broad, cách trụ sở Broad vài dãy nhà trong một nhà kho trước đây là nơi lưu trữ bia và bỏng ngô cho Fenway Park. Liệu cô có thể biến phòng thí nghiệm thành một cơ sở để kiểm tra coronavirus không? Gabriel nói có, sau đó gọi Lander để xem có ổn không. Lander, như mọi khi, háo hức triển khai khoa học vì lợi ích công cộng và tự hào về những người đồng đội mà anh đã tập hợp, những người có chung bản năng đó. Lander nói: "Tất nhiên là tôi đã nói có." Phòng thí nghiệm đã đi vào hoạt động chính thức vào ngày 24 tháng 3, nhận mẫu từ các bệnh viện trên khắp khu vực Boston. Với việc chính quyền Trump không thực hiện thử nghiệm rộng rãi, các phòng nghiên cứu của trường đại học bắt đầu đảm nhận vai trò mà chính phủ thường thực hiện.

CHƯƠNG 50

Phòng thí nghiệm Berkeley

Quân tình nguyện

Khi Doudna và các đồng nghiệp tại Viện Genomics sáng tạo của Berkeley quyết định tập trung vào việc xây dựng phòng thí nghiệm thử nghiệm coronavirus của riêng họ, đã có một cuộc thảo luận về việc sử dụng công nghệ nào. Liệu đó có phải là quá trình phức tạp nhưng đáng tin cậy, để khuếch đại vật liệu di truyền từ các miếng gạc xét nghiệm bằng cách sử dụng phản ứng chuỗi polymerase (PCR), như đã mô tả trước đó? Hay họ nên cố gắng phát minh ra một loại thử nghiệm mới, một loại thử nghiệm sử dụng công nghệ CRISPR để phát hiện trực tiếp RNA của virus?

Họ quyết định làm cả hai, nhưng ban đầu họ sẽ tranh giành để thực hiện cách tiếp cận đầu tiên. "Chúng ta cần đi bộ trước khi chạy," Doudna nói khi kết thúc cuộc thảo luận. "Hãy sử dụng công nghệ hiện tại ngay lập tức, sau đó chúng ta có thể đổi mới." Vì có phòng thử nghiệm riêng, IGI sẽ có dữ liệu và mẫu bệnh nhân để thử các phương pháp tiếp cận mới.

Sau cuộc họp, viện đã gửi một tweet:

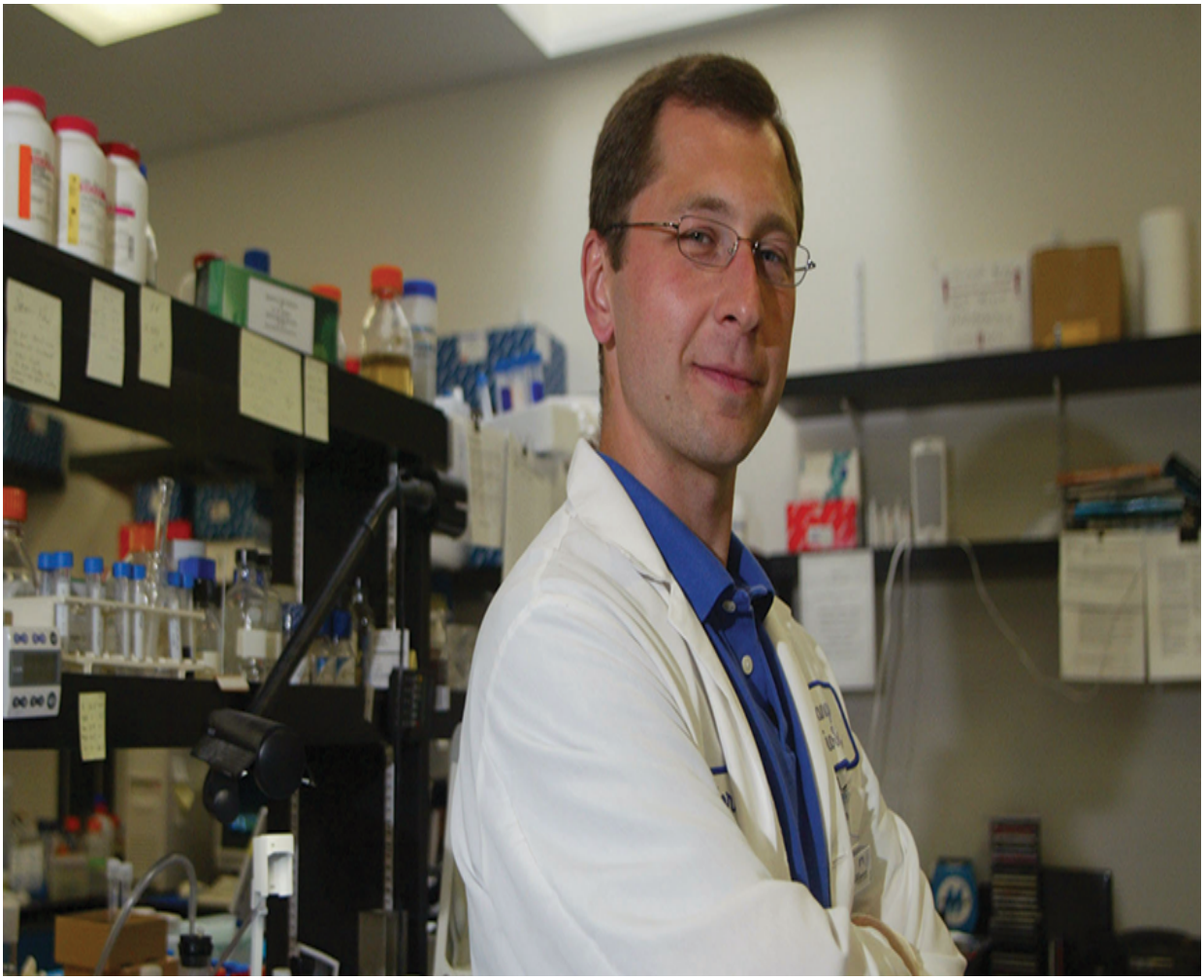
Viện Genomics sáng tạo @igisci: Chúng tôi đang nỗ lực hết sức có thể để thiết lập khả năng xét nghiệm #COVID19 lâm sàng tại khuôn viên @UCBerkeley. Chúng tôi sẽ cập nhật trang này thường xuyên để yêu cầu thuốc thử, thiết bị và tình nguyện viên.

Trong vòng hai ngày, hơn 860 người đã phản hồi.

Nhóm nghiên cứu Doudna thành lập đã phản ánh sự đa dạng của phòng thí nghiệm và của lĩnh vực công nghệ sinh học nói chung. Để chỉ huy chiến dịch, cô đã nhờ đến Fyodor Urnov, một thuật sĩ chỉnh sửa gen, người đã dẫn đầu các nỗ lực của IGI nhằm phát triển các phương pháp giá cả phải chăng, để chữa bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm.

Sinh năm 1968 tại trung tâm Moscow, Urnov học tiếng Anh từ mẹ mình, Julia Palievsky, một giáo sư, và cha, Dmitry Urnov, một nhà phê bình văn học nổi tiếng và học giả Shakespeare, người hâm mộ William Faulkner, và người viết tiểu sử của Daniel Defoe. Tôi hỏi Fyodor liệu coronavirus đã khiến anh có hỏi cha mình, người hiện đang sống gần anh ở Berkeley, về cuốn sách năm 1722 của Defoe, Tạp chí về năm bệnh dịch hạch. "Có," anh ấy nói, "Tôi sẽ nhờ ông ấy cho tôi và con gái đang sống ở Paris một bài giảng về cuốn sách qua Zoom."

Giống như Doudna, Urnov đọc The Double Helix của Watson khi mới mười ba tuổi và quyết định trở thành một nhà sinh vật học. "Jennifer và tôi nói đùa về việc cả hai chúng tôi đều đọc The Double Helix ở cùng độ tuổi," anh nói. "Đối với tất cả những thiếu sót của Watson với tư cách là một con người, đó là điều đáng kể, nhưng ông ấy đã tạo ra một cuộc săn lùng các cơ chế của sự sống có vẻ rất thú vị."



Fyodor Urnov

Năm mười tám tuổi, Urnov, một kẻ nổi loạn, đã được gia nhập quân đội Liên Xô và cạo trọc đầu. "Tôi đã sống sót mà không bị tổn thương," anh ấy nói, sau đó rời đi Hoa Kỳ. "Vào tháng 8 năm 1990, tôi đáp xuống sân bay Logan của Boston, được nhận vào Brown, và một năm sau mẹ tôi nhận được bằng Fulbright để trở thành học giả thỉnh giảng tại Đại học Virginia." Chẳng bao lâu sau, anh vui vẻ theo đuổi

bằng tiến sĩ tại Brown, vùi trong ống nghiệm. "Tôi nhận ra tôi sẽ không trở lại Nga."

Urnov là một trong những nhà nghiên cứu cảm thấy thoải mái khi có một chân trong giới học thuật và một chân trong ngành công nghiệp. Trong mười sáu năm, khi giảng dạy tại Berkeley, anh là trưởng nhóm của Sangamo Therapeutics, nơi chuyển các khám phá khoa học thành các phương pháp điều trị y tế. Nguồn gốc Nga và nguồn gốc văn học của cha đã truyền cho anh một sự tinh tế ấn tượng, anh tha thiết kết hợp niềm đam mê đối với tinh thần có thể làm được của nước Mỹ. Khi được Doudna giao nhiệm vụ lãnh đạo phòng thí nghiệm, anh đã gửi một câu trích dẫn từ 'Chúa tể những chiếc nhẫn' của Tolkien:

Frodo nói: "Tôi ước điều đó không xảy ra vào thời của tôi."

"Tôi cũng vậy," Gandalf nói, "và tất cả những người sống phải chứng kiến những khoảng thời gian như vậy. Điều đó không do họ quyết định. Tất cả những gì chúng ta phải quyết định là làm gì với thời gian chúng ta có."

Một trong hai giám đốc lĩnh vực khoa học của anh là Jennifer Hamilton, người bảo vệ Doudna, người một năm trước đó đã dành một ngày để dạy tôi chỉnh sửa gen người bằng CRISPR. Cô lớn lên ở Seattle, theo học ngành hóa sinh và di truyền tại Đại học Washington, sau đó làm kỹ thuật viên phòng thí nghiệm trong khi nghe podcast 'Nghiên cứu virus học'. Cô lấy bằng tiến sĩ tại Trung tâm Y tế Mount Sinai ở New York, nơi cô biến virus và các phần tử giống virus thành cơ chế cung cấp các phương pháp điều trị y tế, sau đó tham gia phòng thí nghiệm của Doudna với tư cách là một postdoc. Tại hội nghị Cold Spring Harbor năm 2019, Doudna đã tự hào khi Hamilton trình bày nghiên cứu của mình về việc sử dụng các hạt giống virus để đưa các công cụ chỉnh sửa gen CRISPR-Cas9 vào người.

Khi cuộc khủng hoảng coronavirus xảy ra vào đầu tháng 3, Hamilton nói với Doudna rằng cô muốn tham gia giống như những người ở trường cũ, Đại học Washington. Vì vậy, Doudna đã để cô dẫn dắt sự phát triển kỹ thuật của phòng thí nghiệm. Hamilton nói: "Nó giống như một lời kêu gọi vũ trang. Tôi chỉ đơn giản là phải nói có." Cô chưa bao giờ mơ sự khéo léo của mình trong việc tối ưu hóa chiết xuất RNA lại trở thành một kỹ năng cấp thiết trong một cuộc khủng hoảng toàn cầu. Việc triển khai trong thế giới thực cũng mang lại cho cô và các học giả như cô cảm nhận về kiểu làm việc nhóm theo định hướng dự án phổ biến trong thế giới kinh doanh. "Đây là lần đầu tiên tôi là thành viên của một nhóm khoa học, nơi có rất nhiều người với các tài năng khác nhau đã tập hợp lại để hướng đến mục tiêu chung."

Jennifer Hamilton

Làm việc với Hamilton để đưa phòng thí nghiệm hoạt động là Enrique Lin Shiao, sinh ra và lớn lên ở Costa Rica, con trai của những người nhập cư Đài Loan, người đã bỏ lại tất cả để bắt đầu lại ở một nơi rất mới. Việc nhân bản cừu Dolly vào năm 1996 khiến anh quan tâm đến di truyền học. Sau khi tốt nghiệp trung học, anh nhận được học bổng vào Đại học Kỹ thuật Munich, nơi anh nghiên cứu cách gấp DNA thành các hình dạng khác nhau để chế tạo các công cụ sinh học công nghệ nano. Từ đó, anh đến Đại học Cambridge để nghiên cứu cách gấp DNA quan trọng đối với chức năng của tế bào. Để lấy bằng tiến sĩ, anh đến Đại học Pennsylvania, nơi anh đã tìm ra cách các vùng không mã hóa trong bộ gen của chúng ta, trước đây được mô tả là 'DNA rác', có thể đóng một vai trò như thế nào trong sự tiến triển của bệnh. Nói cách khác, giống như Feng Zhang, Enrique Lin Shiao là một câu chuyện thành công điển hình của người Mỹ, từ khi đất nước này trở thành thỏi nam châm thu hút nhiều tài năng toàn cầu.

Là một nhà nghiên cứu postdoc trong phòng thí nghiệm của Doudna, Lin Shiao đã tìm cách tạo ra các công cụ chỉnh sửa gen mới, có thể cắt và dán các chuỗi DNA dài. Trong khi trú ẩn tại nhà vào tháng 3 năm 2020, anh đang xem Twitter và thấy dòng tweet từ các đồng nghiệp IGI đang tìm kiếm tình nguyện viên cho phòng thí nghiệm thử nghiệm. "Họ yêu cầu kinh nghiệm về tách chiết RNA và PCR, đây là những kỹ thuật tôi thường xuyên thực hiện trong phòng thí nghiệm," anh nói. "Ngày hôm sau, tôi nhận được email từ Jennifer hỏi liệu tôi có quan tâm đến việc đồng dẫn dắt các nỗ lực kỹ thuật, và tôi ngay lập tức đồng ý."

Enrique Lin Shiao

Phòng thí nghiệm

IGI đã may mắn có một không gian rộng 762m^2 ở tầng trệt của tòa nhà đang được chuyển đổi thành một phòng thí nghiệm chỉnh sửa gen. Nhóm của Doudna bắt đầu di chuyển trong những chiếc máy và hộp mới chứa đầy hóa chất, để biến không gian thành một cơ sở thử nghiệm coronavirus. Một dự án xây dựng phòng thí nghiệm thường mất hàng tháng đã được thực hiện trong vài ngày.

Họ mượn và chỉ huy nguồn cung cấp từ các phòng thí nghiệm trong khuôn viên trường. Một ngày nọ, khi họ đã sẵn sàng bắt đầu một cuộc thử nghiệm, họ nhận ra không có đĩa thích hợp để chạy một trong các máy PCR. Lin Shiao và những người khác đã đi qua tất cả các phòng thí nghiệm trong tòa nhà IGI và sau đó ở hai tòa nhà gần đó cho đến khi họ tìm thấy một số. Anh nói: "Vì khuôn viên trường bị đóng cửa phần lớn, nó giống như một cuộc săn lùng xác thối khổng lồ. Mỗi ngày đều giống như một chuyến tàu lượn siêu tốc, nơi chúng tôi phát hiện ra một vấn đề mới vào sáng sớm, lo lắng và sau đó tìm ra nó vào cuối ngày."

Phòng thí nghiệm đã chi khoảng 550.000 đô la cho thiết bị và vật tư. Một chiếc máy quan trọng là thiết bị tự động hóa nhiệm vụ trích xuất RNA trong các mẫu bệnh nhân. Hamilton STARlet sử dụng pipet robot để hút một lượng nhỏ từ mỗi mẫu bệnh phẩm và đặt chúng lên các đĩa có kích thước bằng một chiếc iPhone với chín mươi sáu giếng nhỏ. Các khay được chuyển vào buồng của máy, nơi mỗi mẫu được sử dụng thuốc thử để chiết xuất RNA. Sử dụng mã vạch, máy móc sẽ theo dõi thông tin bệnh nhân từ mỗi mẫu, đảm bảo tuân thủ các nguyên tắc về quyền riêng tư. Đó là một kinh nghiệm mới cho các nhà nghiên cứu hàn lâm. Lin Shiao nói: "Thông thường đối với các nhà khoa học như chúng tôi, chúng tôi cảm thấy tác động của chúng tôi là gián tiếp một chút và nó đến trong dài hạn. Cảm giác này rất trực tiếp và tức thì."

Ông nội của Hamilton từng là một kỹ sư trong vụ phóng tên lửa Apollo của NASA, và một ngày nọ, nhóm của cô đã dừng lại để xem một đoạn clip mà ai đó đã đăng trên kênh Slack của họ từ bộ phim Apollo 13, nơi các kỹ sư phải tìm cách tạo ra một "cái chốt vuông vừa vặn trong một lỗ tròn" để cứu các phi hành gia. Hamilton nói: "Mỗi ngày chúng tôi đều phải đối mặt với những thách thức, nhưng chúng tôi đang giải quyết những vấn đề này khi chúng xuất hiện bởi vì chúng tôi biết thời gian không còn bao lâu nữa. Trải nghiệm khiến tôi tự hỏi liệu đây có phải là điều ông tôi làm việc tại NASA vào những năm 1960 hay không." Đó là một sự tương tự. COVID và CRISPR đã giúp biến các tế bào của con người trở thành biên giới tiếp theo.

Doudna phải tìm ra trách nhiệm pháp lý mà trường đại học có thể phải gánh chịu khi kiểm tra những người bên ngoài. Đó là một quá trình mà thông thường, các luật sư sẽ mất nhiều tuần vắt óc, vì vậy Doudna đã gọi cho chủ tịch hệ thống Đại học California, Janet Napolitano, cựu Bộ trưởng An ninh Nội địa. Trong mười hai giờ, Napolitano đã chấp thuận cho cô và đưa bộ máy hành chính pháp lý của hệ thống vào hoạt động. Urnov lưu ý việc sử dụng Doudna như một khẩu súng lớn trong những dịp như vậy sẽ rất hữu ích. "Tôi gọi đùa cô ấy là USS Jennifer Doudna," anh nói.

Tên của tàu chiến Hải quân Hoa Kỳ bắt đầu với cái tên USS hay U.S.S có nghĩa là tàu Hoa Kỳ. Tên của một chiếc tàu được đặt theo sự lựa chọn của Hải quân Hoa Kỳ. Người ta thường gặp cụm từ USS ở trước tên của bất cứ một con tàu nào của Hải quân Hoa Kỳ.

Với việc thử nghiệm liên bang vẫn còn đang lộn xộn và các phòng thí nghiệm thương mại mất hơn một tuần để trả kết quả, nhu cầu thử nghiệm là rất lớn. Nhân viên y tế của thành phố, Lisa Hernandez, đã yêu cầu Urnov thực hiện năm

nghìn xét nghiệm, một số xét nghiệm sẽ được thực hiện đối với người nghèo và người vô gia cư trong khu vực. Cảnh sát trưởng đội cứu hỏa, David Brannigan, nói với Urnov ba mươi lính cứu hỏa của anh ta đã bị cách ly vì họ không thể nhận được kết quả kiểm tra. Doudna và Urnov hứa sẽ cung cấp cho họ.

"Cảm ơn, IGI"

Thách thức lớn đầu tiên đối với phòng thí nghiệm mới là đảm bảo các xét nghiệm COVID của họ chính xác. Doudna đã có một con mắt đặc biệt cho nhiệm vụ này, vì cô đã là một chuyên gia giải mã các bản đọc liên quan đến RNA kể từ khi còn là một sinh viên tốt nghiệp. Khi có kết quả, các nhà nghiên cứu sẽ chia sẻ chúng trên màn hình Zoom và sau đó xem trực tuyến khi Doudna nghiêng người về phía trước và nhìn chăm chú vào hình ảnh của các hình tam giác màu xanh lam ngược, hình tam giác màu xanh lá cây và hình vuông chỉ ra các điểm dữ liệu. Đôi khi cô chỉ ngồi và nhìn chằm chằm, không di chuyển trong khi những người khác nín thở. "Vâng, điều đó có vẻ ổn," cô nói trong một phiên khi chỉ con trỏ vào một phần của bài kiểm tra phát hiện RNA. Sau đó, biểu cảm của cô thay đổi khi chỉ vào một nơi khác và lẩm bẩm, "Không, không, không."

Cuối cùng, vào đầu tháng 4, cô đã xem xét dữ liệu mới nhất mà Lin Shiao đã thu thập được và tuyên bố 'tuyệt vời'. Các thử nghiệm đã sẵn sàng hoạt động.

Vào thứ Hai, ngày 6 tháng 4, lúc 8 giờ sáng, một chiếc xe tải của sở cứu hỏa đã đến trước cửa IGI và một nhân viên tên là Dori Tieu giao một chiếc hộp chứa đầy các mẫu thử. Urnov, đeo găng tay trắng và mặt nạ xanh lam, tiếp nhận thùng làm mát Styrofoam khi đồng nghiệp của anh ta là Dirk Hockemeyer quan sát. Họ hứa sẽ có kết quả vào sáng hôm sau.

Khi họ đang chuẩn bị những bước cuối cùng để đưa phòng thí nghiệm vào hoạt động, Urnov đi mua đồ ăn mang về cho cha mẹ mình, những người sống gần đó. Khi trở lại tòa nhà IGI, anh nhìn thấy một tờ giấy dán trên cửa kính lớn. Trên đó viết, "Cảm ơn, IGI! Từ người dân Berkeley và Thế giới."

Chương 51

Mammoth và Sherlock

CRISPR như một công cụ phát hiện

Tại cuộc họp ngày 13 tháng 3 mà Doudna đã triệu tập để giải quyết coronavirus, cô quyết định ưu tiên hàng đầu là tạo ra một phòng thí nghiệm thử nghiệm PCR thông thường tốc độ cao. Nhưng trong cuộc thảo luận, Fyodor Urnov gợi ý họ cũng nên xem xét một ý tưởng sáng tạo hơn: sử dụng CRISPR để phát hiện RNA của coronavirus, tương tự như cách vi khuẩn sử dụng CRISPR để phát hiện virus tấn công.

"Có một tờ báo vừa đưa ra điều đó," một người tham gia xen vào.

Urnov tỏ ra hơi mất kiên nhẫn và ngắt lời, vì anh biết rất rõ bài báo. "Vâng, từ Janice Chen, trước đây ở Phòng thí nghiệm Doudna."

Thực ra có hai bài báo tương tự vừa ra mắt. Một là từ các thành viên cũ của Phòng thí nghiệm Doudna, người đã thành lập một công ty để sử dụng CRISPR làm công cụ phát hiện. Người còn lại, không có gì đáng ngạc nhiên, xuất phát từ Feng Zhang của Viện Broad. Một lần nữa, hai cõi lại cạnh tranh nhau. Tuy nhiên, lần này không phải là cuộc đua giành bằng sáng chế cho các phương pháp chỉnh sửa gen người. Trong cuộc đua mới, mục tiêu là giúp cứu nhân loại khỏi coronavirus mới, và những khám phá của họ đã được chia sẻ miễn phí.

Cas12 và Mammoth

Trở lại năm 2017, Janice Chen và Lucas Harrington là những nghiên cứu sinh tiến sĩ làm việc trong phòng thí nghiệm của Doudna để khám phá các enzym liên quan đến CRISPR mới được phát hiện. Cụ thể, họ đang phân tích một cái được gọi là Cas12a, có một tính chất đặc biệt. Nó có thể được nhắm mục tiêu, giống như Cas9, để tìm và cắt một chuỗi DNA cụ thể. Nhưng nó không dừng lại ở đó. Một khi nó cắt mục tiêu DNA sợi đôi, nó sẽ điên cuồng cắt một cách bừa bãi, cắt đứt bất kỳ DNA sợi đơn nào ở gần đó. Harrington nói: "Chúng tôi bắt đầu thấy hành vi rất kỳ lạ này."

Trong bữa sáng một ngày, Jamie Cate, chồng của Doudna, gợi ý có thể khai thác thuộc tính này để tạo ra một công cụ chẩn đoán. Chen và Harrington có cùng ý tưởng. Họ đã kết hợp hệ thống CRISPR-Cas12 với một phân tử 'phóng viên', là một tín hiệu huỳnh quang được kết nối với một đoạn DNA. Khi hệ thống CRISPR-Cas12 tìm thấy một chuỗi DNA được nhắm mục tiêu, nó cũng sẽ cắt các phân tử báo cáo và gây ra tín hiệu phát sáng. Kết quả là một công cụ chẩn đoán có thể phát hiện xem bệnh nhân có bị nhiễm virus, vi khuẩn hoặc ung thư cụ thể hay không. Chen và Harrington gọi nó là "DNA endonuclease nhắm mục tiêu CRISPR trans", một cụm từ rất kỳ cục được tạo ra, viết tắt là CRISPR DETECTR.

Khi Chen, Harrington và Doudna gửi phát hiện của họ trong một bài báo cho Science vào tháng 11 năm 2017, các biên tập viên đã yêu cầu họ viết thêm về cách biến khám phá thành một thử nghiệm chẩn đoán. Ngay cả các tạp chí khoa học truyền thống hiện đang tỏ ra quan tâm nhiều hơn đến việc kết nối khoa học cơ bản với các ứng dụng tiềm năng. Harrington nói: "Nếu một tạp chí yêu cầu bạn làm điều gì đó như vậy, thì bạn bắt đầu làm việc rất chăm chỉ." Vì vậy, trong kỳ nghỉ Giáng sinh năm 2017, anh và Chen đã hợp tác với một nhà nghiên cứu tại UC San Francisco để chỉ ra cách công cụ CRISPR-Cas12 của họ có thể phát hiện virus u nhú ở người (HPV), một bệnh lây nhiễm qua đường tình dục.

Doudna thúc đẩy Science xúc tiến việc xuất bản như một phần của chương trình theo dõi nhanh của mình. Họ đã gửi lại bài báo vào tháng 1 năm 2018 với dữ liệu mà các biên tập viên đã yêu cầu cho thấy DETECTR đã phát hiện nhiễm trùng HPV; nó đã được chấp nhận và một phiên bản đã ra đời vào tháng Hai.

Kể từ khi Watson và Crick kết thúc bài báo DNA nổi tiếng của họ bằng cách nói, "Chúng tôi không tránh khỏi nhận thấy việc ghép đôi cụ thể mà chúng tôi đã công nhận ngay lập tức, gợi ý một cơ chế sao chép có thể xảy ra đối với vật liệu di truyền", nó đã trở thành tiêu chuẩn để kết thúc các bài báo tạp chí bằng một

câu hướng tới tương lai. Chen, Harrington và Doudna đã kết thúc bài báo của họ bằng cách nói hệ thống CRISPR-Cas12 "đưa ra một chiến lược mới để cải thiện tốc độ, độ nhạy và độ đặc hiệu của việc phát hiện axit nucleic cho các ứng dụng chẩn đoán tại điểm quan tâm". Nói cách khác, nó có thể được sử dụng để tạo một bài kiểm tra đơn giản nhằm phát hiện nhiễm virus một cách nhanh chóng, tại nhà hoặc tại bệnh viện.

Mặc dù Harrington và Chen vẫn chưa lấy bằng tiến sĩ, Doudna đã khuyến khích họ thành lập công ty. Giờ đây, cô tin tưởng mạnh mẽ nghiên cứu cơ bản nên được kết hợp với nghiên cứu tịnh tiến, chuyển các khám phá từ băng ghế sang đầu giường [từ nghiên cứu tới thực tế]. Harrington nói: "Rất nhiều công nghệ khác mà chúng tôi phát hiện đã được mua lại như một chiến lược phòng thủ của các công ty lớn mà sau đó không phát triển chúng. Vì vậy, điều đó đã thúc đẩy chúng tôi thành lập công ty của riêng mình." Mammoth Biosciences chính thức ra mắt vào tháng 4 năm 2018 với Doudna là chủ tịch hội đồng cố vấn khoa học.

Nhóm sáng lập Mammoth Biosciences

Cas13 và SHERLOCK

Như thường lệ, Doudna và nhóm đang cạnh tranh với đối thủ, Feng Zhang của Viện Broad. Làm việc với Eugene Koonin, nhà tiên phong CRISPR của NIH, Zhang đã sử dụng sinh học tính toán để sắp xếp thông qua bộ gen của hàng nghìn vi khuẩn và vào tháng 10 năm 2015, họ đã báo cáo về việc phát hiện ra nhiều enzym mới liên quan đến CRISPR. Ngoài các enzym Cas9 và Cas12 đã biết trước đây nhắm mục tiêu vào DNA, Zhang và Koonin đã tìm thấy một loại enzym nhắm mục tiêu RNA. Chúng được gọi là Cas13.

Cas13 có cùng một đặc điểm kỳ lạ giống như Cas12: khi nó tìm thấy mục tiêu, nó cắt điên cuồng. Cas13 không chỉ cắt RNA mục tiêu, nó còn tiếp tục cắt bất kỳ RNA nào khác gần đó.

Lúc đầu Zhang cho đây là một sai lầm. Anh nói: "Chúng tôi nghĩ Cas13 sẽ cắt RNA giống như cách Cas9 cắt DNA. Nhưng bất cứ khi nào chúng tôi thực hiện phản ứng với Cas13, RNA sẽ bị cắt nhỏ ở nhiều nơi khác nhau." Anh hỏi nhóm phòng thí nghiệm của mình liệu họ có chắc chắn đã tinh chế chính xác enzyme; có thể nó đã bị ô nhiễm. Họ đã cẩn thận loại bỏ tất cả các nguồn ô nhiễm có thể nhưng tình trạng phân cắt bừa bãi vẫn tiếp tục diễn ra. Zhang suy đoán đó là một phương pháp tiến hóa để tế bào tự sát nếu nó bị nhiễm quá nhiều virus xâm nhập, do đó ngăn virus lây lan nhanh.

Phòng thí nghiệm của Doudna sau đó đã đóng góp vào việc nghiên cứu chính xác cách thức hoạt động của Cas13. Trong một bài báo vào tháng 10 năm 2016, Doudna và các đồng tác giả của cô — bao gồm chồng, Jamie Cate và Alexandra East-Seletsky, nghiên cứu sinh đã thực hiện một số thí nghiệm quan trọng năm 2012 về CRISPR trong tế bào người — đã giải thích các chức năng khác nhau mà Cas13 thực hiện , bao gồm cả việc có thể cắt một cách bừa bãi hàng nghìn RNA lân cận khác khi nó đến mục tiêu. Sự cắt nhỏ bừa bãi này khiến có thể sử dụng Cas13 với các phóng xạ huỳnh quang (như đã được thực hiện với Cas12) để làm công cụ phát hiện cho một trình tự RNA được chỉ định, chẳng hạn như của coronavirus.

Zhang và các đồng nghiệp tại Broad đã có thể tạo ra một công cụ phát hiện như vậy vào tháng 4 năm 2017, công cụ họ đặt tên là "mở khóa bằng enzym có độ nhạy cao cụ thể", được thiết kế ngược (mặc dù không tốt lắm) để tạo ra từ viết tắt SHERLOCK. Trò chơi đã thành công! Họ cho thấy SHERLOCK có thể phát hiện các chủng virus Zika và Dengue cụ thể. Trong năm tới, họ đã tạo ra một phiên bản kết hợp Cas13 và Cas12 để phát hiện nhiều mục tiêu trong một phản ứng. Sau đó, họ có thể đơn giản hóa hệ thống và giúp việc phát hiện có thể được báo cáo trên các dải lưu lượng trên giấy, tương tự như các thử nghiệm mang thai.

Zhang quyết định thành lập một công ty chẩn đoán để thương mại hóa SHERLOCK, giống như Chen và Harrington đã ra mắt Mammoth. Những người đồng sáng lập của Zhang bao gồm hai sinh viên tốt nghiệp là tác giả chính của nhiều bài báo từ phòng thí nghiệm của anh ấy mô tả CRISPR-Cas13: Omar Abudayyeh và Jonathan Gootenberg. Gootenberg nhớ lại họ đã gần như quyết định không xuất bản một bài báo khi lần đầu tiên họ phát hiện ra xu hướng của Cas13 - cắt RNA bừa bãi. Đó dường như là một câu nói vô ích của tự nhiên. Nhưng khi Zhang tìm ra cách khai thác điều kỳ quặc đó để tạo ra một công nghệ phát hiện virus, Gootenberg đã nhận ra những khám phá trong khoa học cơ bản có thể tạo ra

những ứng dụng bất ngờ trong thế giới thực như thế nào. "Bạn biết đấy, thiên nhiên có rất nhiều bí mật tuyệt vời trong đó," anh ấy nói.

Phải mất một thời gian Sherlock Biosciences mới được tài trợ và ra mắt vì Zhang và hai nghiên cứu sinh không muốn lợi nhuận là mục tiêu chính của công ty. Họ muốn các công nghệ có giá cả phải chăng ở các nước đang phát triển. Vì vậy, công ty được cấu trúc theo cách cho phép thu được lợi nhuận từ những đổi mới của mình trong khi vẫn thực hiện phương pháp tiếp cận phi lợi nhuận ở những nơi có nhu cầu lớn.

Không giống như cuộc cạnh tranh Doudna-Zhang cho các bằng sáng chế, cuộc thi liên quan đến các công ty chẩn đoán không gây tranh cãi nhiều. Cả hai bên đều biết các công nghệ này có tiềm năng to lớn để làm việc tốt. Bất cứ khi nào có dịch bệnh mới, Mammoth và Sherlock có thể nhanh chóng lập trình lại các công cụ chẩn đoán của họ để nhắm mục tiêu loại virus mới và sản xuất bộ dụng cụ xét nghiệm. Ví dụ, nhóm Broad đã gửi một nhóm SHERLOCK đến Nigeria vào năm 2019 để giúp phát hiện các nạn nhân của đợt bùng phát bệnh sốt Lassa, một loại virus cùng họ với Ebola.

Vào thời điểm đó, việc sử dụng CRISPR làm công cụ chẩn đoán dường như là một nỗ lực xứng đáng, mặc dù không phải là một nỗ lực đặc biệt thú vị. Nó không gây được nhiều tiếng vang như việc sử dụng CRISPR để điều trị bệnh hoặc chỉnh sửa gen người. Nhưng sau đó, vào đầu năm 2020, thế giới đột ngột thay đổi. Khả năng nhanh chóng phát hiện một virus tấn công trở nên quan trọng. Và cách tốt nhất để làm điều đó nhanh hơn và rẻ hơn so với các xét nghiệm PCR thông thường, đòi hỏi nhiều bước trộn và chu kỳ nhiệt độ, là triển khai các enzym dẫn đường bằng RNA đã được lập trình để phát hiện vật chất di truyền của virus - nói cách khác, điều chỉnh hệ thống CRISPR mà vi khuẩn đã triển khai hàng triệu năm.

Bộ dụng cụ kiểm tra coronavirus của Mammoth Biosciences

CHƯƠNG 52

Kiểm tra Coronavirus

Feng Zhang

Đầu tháng 1 năm 2020, Feng Zhang bắt đầu nhận được email về coronavirus được viết bằng tiếng Trung Quốc. Một số đến từ các nhà khoa học Trung Quốc mà anh đã gặp, và một email bất ngờ từ viên chức khoa học tại lãnh sự quán Trung Quốc ở thành phố New York. "Mặc dù bạn là người Mỹ và không sống ở Trung Quốc, đây thực sự là một vấn đề quan trọng đối với nhân loại." Nó trích dẫn câu nói của một người Trung Quốc xưa: 'Khi một nơi gặp khó khăn, sự hỗ trợ đến từ tất cả các nơi'. Vì vậy, chúng tôi hy vọng bạn có thể suy nghĩ về nó và xem bạn có thể làm gì", email thúc giục.

Zhang biết rất ít về loại coronavirus mới ngoài những gì anh đã đọc trong một bài báo trên New York Times mô tả tình hình ở Vũ Hán, nhưng những email "cho tôi cảm giác cấp bách về tình hình," anh nói. Điều này đặc biệt đúng với cuộc trao đổi giữa anh với lãnh sự quán Trung Quốc. "Tôi thường không có bất kỳ tương tác nào từ họ", Zhang, người đã cùng cha mẹ nhập cư đến Iowa khi mới 11 tuổi, nói.

Tôi hỏi anh ấy liệu các nhà chức trách Trung Quốc có nghĩ về anh như một nhà khoa học Trung Quốc hay không. "Vâng, có lẽ vậy," anh nói sau một lúc dừng lại. "Tôi nghĩ có lẽ họ nghĩ vậy. Nhưng điều đó không liên quan vì thế giới hiện đang rất kết nối, đặc biệt là trong một đại dịch."

Zhang quyết định cấu hình lại công cụ phát hiện SHERLOCK để nó có thể kiểm tra loại coronavirus mới. Thật không may, anh không có bất kỳ ai trong phòng thí nghiệm để xử lý các thí nghiệm cần thiết. Vì vậy, anh quyết định đi đến băng ghế của mình và tự thực hiện các thí nghiệm. Anh cũng tranh thủ hai sinh viên cũ tốt nghiệp của mình, Omar Abudayyeh và Jonathan Gootenberg. Họ đã chuyển sang mở phòng thí nghiệm của riêng mình tại Viện MIT McGovern, cách viện Broad một dãy nhà, và họ đồng ý cộng tác với anh một lần nữa.

Zhang ban đầu không có quyền truy cập vào các mẫu coronavirus từ bệnh nhân, vì vậy anh đã tạo ra một phiên bản tổng hợp của nó. Sử dụng quy trình SHERLOCK, anh và nhóm đã nghĩ ra một bài kiểm tra phát hiện chỉ mất ba bước

và có thể được thực hiện trong một giờ mà không cần thiết bị ưa thích. Tất cả những gì nó cần là một thiết bị nhỏ để giữ nhiệt độ không đổi, trong khi vật liệu di truyền từ các mẫu được khuếch đại thông qua một quá trình hóa học đơn giản hơn PCR.

Vào ngày 14 tháng 2, trước khi phần lớn nước Mỹ tập trung vào loại coronavirus mới, phòng thí nghiệm của Zhang đã đăng một bài báo mô tả thử nghiệm và mời bất kỳ phòng thí nghiệm nào sử dụng hoặc điều chỉnh quy trình một cách tự do. "Hôm nay chúng tôi đang chia sẻ một giao thức nghiên cứu để phát hiện virus COVID-19 #coronavirus dựa trên SHERLOCK và hy vọng nó sẽ giúp những người khác đang nỗ lực chống lại sự bùng phát," Zhang đã tweet. "Chúng tôi sẽ tiếp tục cập nhật khi chúng tôi đạt được tiến bộ hơn nữa."

Công ty do anh thành lập, Sherlock Biosciences, đã nhanh chóng bắt tay vào việc biến quy trình thành một thiết bị thử nghiệm thương mại có thể được sử dụng trong các bệnh viện và văn phòng bác sĩ. Khi Giám đốc điều hành, Rahul Dhanda, nói với nhóm của mình, anh muốn công ty tập trung vào COVID, các nhà nghiên cứu đã xoay ghế của họ trở lại bàn làm việc theo đúng nghĩa đen để thực hiện sứ mệnh. Anh nói: "Khi chúng ta nói một trục xoay, nghĩa là trục xoay của những chiếc ghế đồng thời là trục xoay của công ty hướng tới mục tiêu mới." Vào cuối năm 2020, công ty đã làm việc với các đối tác sản xuất để tạo ra những chiếc máy nhỏ có thể được sử dụng để thu được kết quả trong vòng chưa đầy một giờ.

Nhóm tạo ra công cụ xét nghiệm Coronavirus đầu tiên dựa trên CRISPR

Chen và Harrington

Vào khoảng thời gian Zhang bắt đầu làm xét nghiệm coronavirus của mình, Janice Chen nhận được cuộc gọi từ một nhà nghiên cứu trong ban cố vấn khoa học của công ty mà cô đã thành lập cùng với Doudna và Lucas Harrington, Mammoth Biosciences. "Bạn nghĩ gì về việc phát triển phương pháp chẩn đoán dựa trên CRISPR để phát hiện virus SARS-CoV-2?" anh ấy hỏi. Cô đồng ý họ nên thử. Do đó, cô và Harrington đã trở thành một phần của một cuộc thi xuyên quốc gia khác giữa Doudna và Zhang.

Trong vòng hai tuần, nhóm Mammoth đã có thể cấu hình lại công cụ DETECTR dựa trên CRISPR để phát hiện SARS-CoV-2. Một lợi ích của việc hợp tác với UC San

Francisco, nơi có bệnh viện riêng, là họ có thể thử nghiệm trên các mẫu người thật, lấy từ 36 bệnh nhân COVID, không giống như Broad, ban đầu phải sử dụng virus tổng hợp.

Thử nghiệm Mammoth dựa trên enzyme liên kết CRISPR mà Chen và Harrington đã nghiên cứu trong phòng thí nghiệm của Doudna, Cas12, nhắm mục tiêu vào DNA. Điều đó dường như khiến nó kém phù hợp hơn so với SHERLOCK Cas13, nhắm mục tiêu vào RNA, vật chất di truyền của coronavirus. Tuy nhiên, cả hai kỹ thuật phát hiện đều cần phải chuyển đổi RNA của coronavirus thành DNA để nó được khuếch đại. Trong thử nghiệm SHERLOCK, nó phải được phiên mã trở lại thành RNA để được phát hiện, do đó sẽ thêm một bước nhỏ vào quy trình.

Chen và Harrington vội vàng tìm kiếm một bài báo trực tuyến với các chi tiết về bài kiểm tra Mammoth của họ. Theo nhiều cách, nó tương tự như quy trình SHERLOCK. Tất cả những gì cần thiết là khối gia nhiệt, thuốc thử và dải giấy để đọc kết quả. Giống như Zhang, nhóm Mammoth quyết định chia sẻ thành quả của họ.

Vào ngày 14 tháng 2, khi họ đang chuẩn bị đưa kết quả lên mạng, Chen và Harrington nhìn thấy một thông báo bật trên ứng dụng Slack mà họ đang sử dụng. Một người nào đó đã đăng dòng tweet mà Zhang vừa gửi đi thông báo anh ấy vừa xuất bản sách trắng của mình về cách sử dụng giao thức SHERLOCK để phát hiện coronavirus. Nhưng sau một vài phút, họ nhận ra có cả hai phương pháp là một điều tốt. Họ đã thêm một phần tái bút vào bài báo sắp đăng. Nó cho biết: "Trong khi chúng tôi chuẩn bị báo cáo chính thức này, một giao thức khác để phát hiện SARS-CoV-2 sử dụng chẩn đoán CRISPR (SHERLOCK, v.20200214) đã được xuất bản." Sau đó, họ đưa vào một biểu đồ hữu ích so sánh quy trình làm việc của hai kỹ thuật.

Zhang rất lịch thiệp, mặc dù điều đó thật dễ dàng đối với anh ta vì đã đánh bại đội Mammoth một ngày. "Hãy xem tài nguyên do Mammoth cung cấp," anh ấy đã tweet, bao gồm một liên kết đến sách trắng của nó. "Rất vui khi các nhà khoa học đang làm việc cùng nhau và chia sẻ cởi mở. #virus corona."

Dòng tweet đó phản ánh một xu hướng mới đáng hoan nghênh trong thế giới CRISPR. Sự cạnh tranh cuồng nhiệt cho các bằng sáng chế và giải thưởng đã dẫn đến bí mật về nghiên cứu và sự hình thành của các công ty CRISPR cạnh tranh. Nhưng sự cấp bách khiến Doudna, Zhang và các đồng nghiệp cảm thấy về việc đánh bại coronavirus đã thúc đẩy họ cởi mở hơn và sẵn sàng chia sẻ công việc

của mình. Cạnh tranh vẫn là một phần quan trọng và hữu ích của phương trình. Tiếp tục có một cuộc chạy đua giữa thế giới của Doudna và Zhang để xuất bản các bài báo và đạt được những tiến bộ trong các bài kiểm tra COVID mới. "Tôi sẽ không phủ đường cho nó," Doudna nói. "Chắc chắn là có sự cạnh tranh. Nó khiến mọi người cảm thấy cấp bách phải tiến lên trước hoặc nếu không, những người khác sẽ làm điều gì đó trước." Nhưng coronavirus khiến sự cạnh tranh ít gay gắt hơn, bởi vì bằng sáng chế không phải là mối quan tâm hàng đầu. Chen nói: "Điều đáng mừng vô cùng về tình huống khủng khiếp này là tất cả các câu hỏi về sở hữu trí tuệ đã được gạt sang một bên và mọi người thực sự có ý định chỉ tìm giải pháp. Mọi người tập trung vào việc đưa ra thứ gì đó hoạt động hiệu quả, hơn là về khía cạnh kinh doanh của nó."

Kiểm tra tại nhà

Các xét nghiệm dựa trên CRISPR do Mammoth và Sherlock phát triển rẻ hơn và nhanh hơn các xét nghiệm PCR thông thường. Chúng cũng có lợi thế hơn so với các xét nghiệm kháng nguyên, chẳng hạn như xét nghiệm do Abbott Labs phát triển đã được phê duyệt vào tháng 8 năm dịch hạch. Các xét nghiệm dựa trên CRISPR có thể phát hiện sự hiện diện RNA của virus ngay sau khi một người bị nhiễm. Nhưng các xét nghiệm kháng nguyên, phát hiện sự hiện diện của các protein tồn tại trên bề mặt của virus, chỉ chính xác nhất sau khi bệnh nhân có khả năng lây nhiễm cao cho người khác.

Mục tiêu cuối cùng của tất cả các phương pháp là tạo ra một xét nghiệm coronavirus dựa trên CRISPR giống như xét nghiệm mang thai tại nhà: rẻ, dùng một lần, nhanh chóng và đơn giản, bạn có thể mua ở hiệu thuốc ở góc phố và sử dụng trong sự riêng tư của bạn - phòng tắm.

Harrington và Chen đã công bố khái niệm của họ cho một thiết bị như vậy vào tháng 5 năm 2020 và thông báo hợp tác với công ty dược phẩm đa quốc gia GlaxoSmithKline có trụ sở tại London để sản xuất. Nó sẽ cung cấp kết quả chính xác trong 20 phút và không cần thiết bị đặc biệt.

Tương tự như vậy, cùng tháng đó, phòng thí nghiệm của Zhang đã phát triển một cách để đơn giản hóa hệ thống phát hiện SHERLOCK, vốn ban đầu yêu cầu hai bước, thành một quy trình chỉ yêu cầu phản ứng một bước. Thiết bị duy nhất cần thiết là một cái nồi để giữ cho hệ thống được làm nóng ở nhiệt độ 60^0C. Zhang đặt tên nó là STOP. "Hãy để tôi cho bạn xem nó sẽ như thế nào," Zhang nói với tôi

bằng sự nhiệt tình trẻ con của mình khi anh chia sẻ các slide và kết xuất trên một cuộc gọi Zoom. "Bạn chỉ cần đặt một mẫu nước mũi hoặc nước bọt vào hộp mực này, trượt nó vào thiết bị, làm vỡ một vỉ để giải phóng một dung dịch sẽ chiết xuất RNA của virus, và sau đó phá vỡ một vỉ khác sẽ giải phóng một số CRISPR đông khô cho phản ứng trong buồng khuếch đại."

Zhang đặt tên thiết bị là STOP-COVID. Nhưng nền tảng có thể dễ dàng điều chỉnh để phát hiện bất kỳ loại virus nào. "Đó là lý do tại sao chúng tôi chọn tên STOP, tên có thể được ghép với bất kỳ mục tiêu nào," anh nói. "Chúng tôi có thể tạo ra nhiều mục tiêu phát hiện trên cùng một nền tảng. Thiết bị có thể xác định được loại virút mà nó đang tìm kiếm."

Mammoth có cùng tầm nhìn là giúp dễ dàng lập trình lại công cụ của riêng mình để phát hiện bất kỳ loại virus mới nào xuất hiện. Chen giải thích: "Cái hay của CRISPR là một khi bạn có nền tảng, thì việc định cấu hình lại hóa học của bạn để phát hiện một loại virus khác chỉ là vấn đề thời gian. Nó có thể được sử dụng cho đại dịch tiếp theo hoặc bất kỳ loại virus nào. Nó cũng có thể được sử dụng để chống lại bất kỳ vi khuẩn hoặc bất kỳ thứ gì có trình tự di truyền, thậm chí là ung thư."

Môn sinh học về nhà

Sự phát triển của bộ dụng cụ thử nghiệm tại nhà có tác động tiềm tàng ngoài cuộc chiến chống COVID: đưa sinh học vào nhà, cách máy tính cá nhân trong những năm 1970 đã đưa các sản phẩm và dịch vụ kỹ thuật số — và nhận thức về vi mạch và mã phần mềm — vào cuộc sống hàng ngày của mọi người.

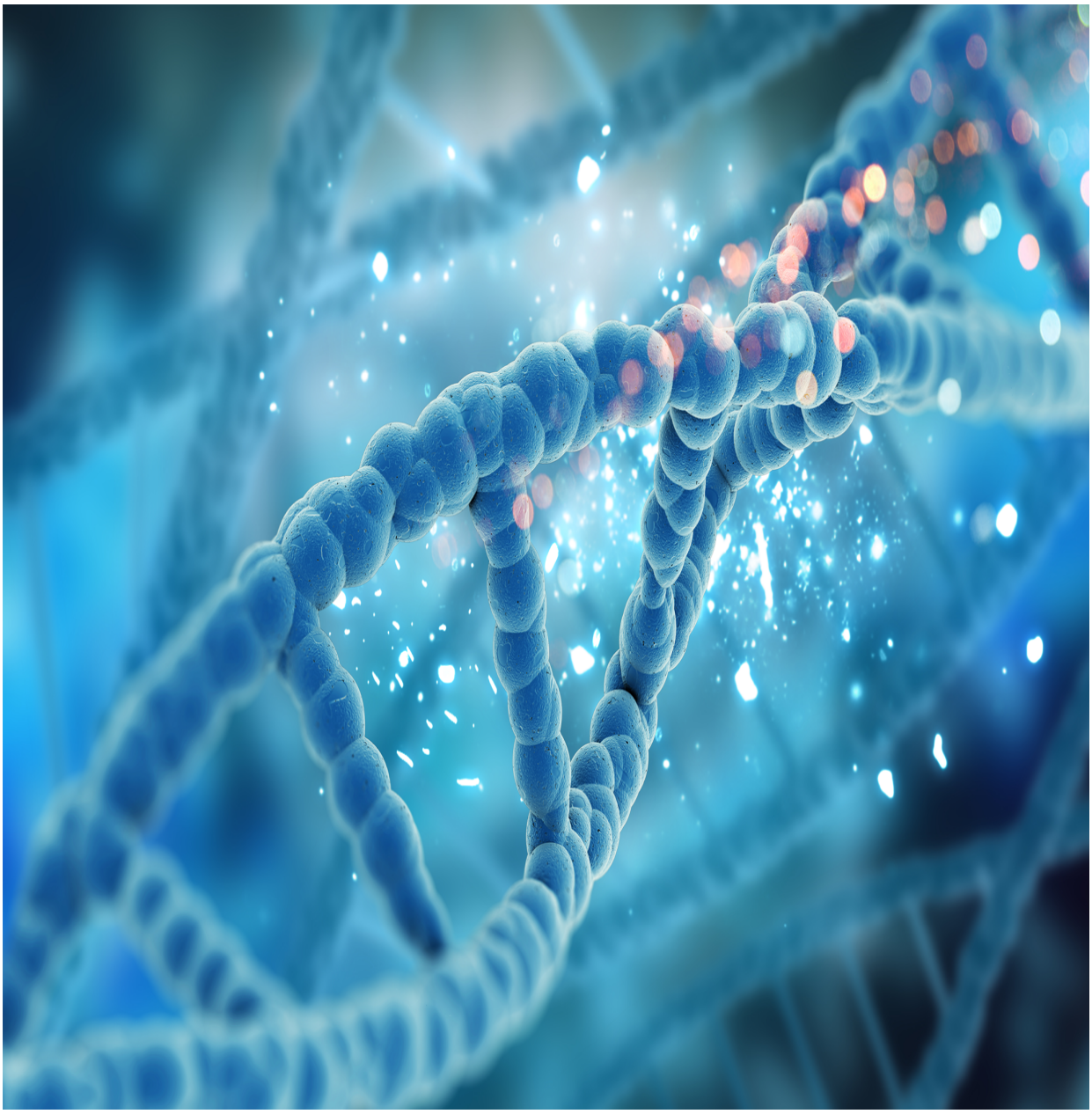
Máy tính cá nhân và sau đó là điện thoại thông minh đã trở thành nền tảng, trên đó làn sóng các nhà đổi mới có thể tạo ra các sản phẩm gọn gàng. Ngoài ra, chúng đã giúp biến cuộc cách mạng kỹ thuật số thành một thứ gì đó mang tính cá nhân, khiến mọi người phát triển một số hiểu biết về công nghệ.

Khi Zhang lớn lên, cha mẹ nhấn mạnh anh nên sử dụng máy tính như một công cụ để xây dựng mọi thứ. Sau khi sự chú ý của anh chuyển từ vi mạch sang vi khuẩn, anh tự hỏi tại sao sinh học lại không tham gia vào cuộc sống hàng ngày của con người như máy tính. Không có thiết bị hoặc nền tảng sinh học đơn giản nào mà các nhà đổi mới có thể tạo ra mọi thứ hoặc mọi người có thể sử dụng trong nhà của họ. "Khi tôi thực hiện các thí nghiệm sinh học phân tử, tôi đã nghĩ, "Điều này

thật tuyệt và nó rất mạnh mẽ, nhưng tại sao nó không tác động đến cuộc sống của mọi người theo cách mà một ứng dụng phần mềm làm?"

Anh vẫn hỏi câu đó khi lên cao học. "Bạn có thể nghĩ về cách chúng ta có thể đưa sinh học phân tử vào nhà bếp hoặc vào nhà của mọi người không?" anh sẽ hỏi các bạn cùng lớp của mình. Khi đang nghiên cứu phát triển các xét nghiệm CRISPR tại nhà để tìm virus, anh nhận ra chúng có thể là cách để thực hiện điều đó. Bộ dụng cụ thử nghiệm tại nhà có thể trở thành nền tảng, cho phép chúng ta đưa những điều kỳ diệu của sinh học phân tử vào cuộc sống hàng ngày của chúng ta nhiều hơn.

Các nhà phát triển và doanh nhân một ngày nào đó có thể sử dụng bộ công cụ xét nghiệm tại nhà dựa trên CRISPR làm nền tảng để xây dựng nhiều ứng dụng y sinh khác nhau: phát hiện virus, chẩn đoán bệnh, tầm soát ung thư, phân tích dinh dưỡng, đánh giá hệ vi sinh vật và xét nghiệm di truyền. Zhang nói: "Mọi người có thể kiểm tra xem họ có bị cúm hay chỉ bị cảm lạnh. Nếu con bị đau họng, họ có thể xác định xem đó có phải là viêm họng do liên cầu khuẩn hay không." Trong quá trình này, nó có thể mang lại cho tất cả chúng ta sự đánh giá sâu sắc hơn về cách hoạt động của sinh học phân tử. Đối với hầu hết mọi người, hoạt động bên trong của các phân tử có thể vẫn còn bí ẩn như của vi mạch, nhưng ít nhất tất cả chúng ta sẽ nhận thức rõ hơn một chút về vẻ đẹp và sức mạnh của cả hai.



CHƯƠNG 53

Vaccin

Lượt bắn của tôi

"Hãy nhìn vào mắt tôi," bác sĩ ra lệnh, nhìn chằm chằm vào tôi từ phía sau tấm bảo vệ mặt bằng nhựa của cô ấy. Đôi mắt của cô có màu xanh lam sống động. Tuy nhiên, sau một lúc, tôi bắt đầu quay sang bác sĩ bên trái, người đang đâm một cây kim dài sâu vào cơ bắp tay của tôi. "Không!" bác sĩ đầu tiên cáu kỉnh. "Nhìn tôi này!"

Rồi cô ấy giải thích. Vì tôi là một phần của thử nghiệm lâm sàng về vaccin COVID thử nghiệm, nên họ phải đảm bảo tôi không có bất kỳ manh mối nào về việc liệu tôi đang được tiêm với liều lượng thật hay chỉ đơn thuần là giả dược làm từ dung dịch nước muối. Tôi thực sự có thể biết chỉ bằng cách nhìn vào ống tiêm? "Có lẽ là không," cô trả lời, "nhưng chúng tôi muốn cẩn thận."

Đó là vào đầu tháng 8 của năm dịch bệnh, và tôi đã nhập ngũ với tư cách là người tham gia thử nghiệm lâm sàng cho vaccin COVID đang được phát triển bởi Pfizer với công ty BioNTech của Đức. Đó là một loại vaccin mới chưa từng được triển khai trước đây. Thay vì cung cấp các thành phần đã vô hiệu hóa của virus được nhắm mục tiêu, giống như vaccin truyền thống, nó sẽ tiêm vào người một đoạn RNA.

Pfizer & BioNTech hiện tại là vaccin hiệu quả nhất, 95% nhưng giá cao nhất, khoảng 40 đô la cho 2 lần tiêm và phải bảo quản ở nhiệt độ -70^{0}C.

Như bạn đã biết hiện tại, RNA là sợi dây xuyên suốt sự nghiệp của Doudna và cuốn sách này. Vào những năm 1990, trong khi các nhà khoa học khác đang tập trung vào DNA, giáo sư Đại học Harvard của cô, Jack Szostak, đã chuyển cô sang người anh em kém nổi tiếng nhưng làm việc chăm chỉ hơn, người giám sát việc tạo ra protein, hoạt động như một hướng dẫn cho các enzym, có thể tự tái tạo, và có lẽ là gốc rễ của mọi sự sống trên trái đất. Khi tôi nói với cô về việc tham gia thử nghiệm vaccin RNA, cô nói: "Tôi chưa bao giờ vượt qua được niềm đam mê của mình về việc RNA có thể làm được nhiều thứ như vậy. Đó là vật chất di truyền của coronavirus và theo một cách rất thú vị, nó có thể là cơ sở cho các loại vaccin và phương pháp chữa bệnh."

Vaccin truyền thống

Vaccin hoạt động bằng cách kích thích hệ thống miễn dịch của một người. Một chất giống với virus nguy hiểm (hoặc bất kỳ mầm bệnh nào khác) được đưa vào

cơ thể của một người. Chất đó có thể là một phiên bản đã vô hiệu hóa của virus hoặc một đoạn virus an toàn hoặc các chỉ dẫn di truyền để tạo ra phân đoạn đó. Điều này nhằm mục đích thúc đẩy hệ thống miễn dịch của một người hoạt động. Khi nó hoạt động, cơ thể tạo ra các kháng thể, đôi khi trong nhiều năm, sẽ chống lại bất kỳ sự lây nhiễm nào nếu virus thực sự tấn công.

Tiêm chủng được tiên phong vào những năm 1790 bởi một bác sĩ người Anh tên là Edward Jenner, người đã nhận thấy nhiều người được miễn dịch với bệnh đậu mùa. Tất cả họ đều đã bị lây nhiễm bởi một dạng thủy đậu gây bệnh cho bò nhưng vô hại đối với con người, và Jenner phỏng đoán họ có khả năng miễn dịch đối với bệnh đậu mùa. Vì vậy, ông lấy một ít mủ từ vết phồng rộp của bệnh đậu bò, xoa nó vào những vết xước mà ông tạo ra trên cánh tay của cậu con trai tám tuổi của người làm vườn, và sau đó cho cậu bé tiếp xúc với đứa trẻ bị bệnh đậu mùa. Cậu ấy không bị ốm.

Edward Jenner

Vaccin sử dụng nhiều phương pháp khác nhau để cố gắng kích thích hệ thống miễn dịch của con người. Một cách tiếp cận truyền thống là tiêm một phiên bản virus đã được làm yếu và an toàn (giảm độc lực). Đây có thể là những giáo viên giỏi, bởi vì chúng trông rất giống thật. Cơ thể phản ứng bằng cách tạo ra các

kháng thể để chống lại chúng và khả năng miễn dịch có thể tồn tại suốt đời. Albert Sabin đã sử dụng phương pháp này cho vaccin bại liệt vào những năm 1950 và đó là cách chúng ta hiện nay chống lại bệnh sởi, quai bị, rubella và thủy đậu. Phải mất một thời gian dài để phát triển và nuôi cấy các loại vaccin này (virus phải được ủ trong trứng gà), nhưng một số công ty vào năm 2020 đã sử dụng phương pháp như một lựa chọn lâu dài để tấn công COVID.

Albert Sabin

Khi Sabin đang cố gắng phát triển một loại virus bại liệt suy yếu để tiêm phòng, Jonas Salk đã thành công với một cách tiếp cận có vẻ an toàn hơn: sử dụng một loại virus đã bị tiêu diệt. Loại vaccin này vẫn có thể dạy cho hệ thống miễn dịch của một người cách chống lại virus sống. Công ty Sinovac có trụ sở tại Bắc Kinh đã sử dụng cách tiếp cận này để tạo ra vaccin COVID sớm.

Một cách tiếp cận truyền thống khác là tiêm một tiểu đơn vị của virus, chẳng hạn như một trong những protein nằm trên thân virus. Sau đó, hệ thống miễn dịch sẽ ghi nhớ những điều này, cho phép cơ thể phản ứng nhanh chóng và mạnh mẽ khi gặp virus thực sự. Ví dụ, vaccin chống lại virus viêm gan B hoạt động theo cách này. Chỉ sử dụng một đoạn virus có nghĩa là chúng an toàn hơn khi tiêm vào bệnh nhân và dễ sản sinh hơn, nhưng chúng thường không tốt trong việc tạo ra khả năng miễn dịch lâu dài. Nhiều công ty đã theo đuổi cách tiếp cận này trong cuộc đua năm 2020 cho vaccin COVID bằng cách phát triển các cách để đưa vào tế bào người protein đột biến có trên bề mặt của coronavirus.

Vaccin di truyền

Năm 2020 có thể được ghi nhớ là thời điểm mà các loại vaccin truyền thống bắt đầu được thay thế bằng vaccin di truyền. Thay vì tiêm một phiên bản đã suy yếu hoặc một phần của virus nguy hiểm vào người, những loại vaccin mới cung cấp một gen hoặc đoạn mã di truyền sẽ hướng dẫn các tế bào của con người tự sản sinh ra các thành phần của virus. Mục đích là để các thành phần này kích thích hệ thống miễn dịch của bệnh nhân.

Một phương pháp để thực hiện điều này là lấy một loại virus vô hại và can thiệp vào một gen của nó để tạo ra thành phần mong muốn. Như chúng ta đã biết, virus rất giỏi trong việc xâm nhập vào tế bào của con người. Đó là lý do tại sao các virus an toàn có thể được sử dụng như một hệ thống phân phối, hoặc véc tơ, để vận chuyển vật chất vào tế bào của bệnh nhân.

Cách tiếp cận này đã dẫn đến một trong những ứng cử viên vaccin COVID sớm nhất, được phát triển tại Viện Jenner của Đại học Oxford [vaccin AstraZeneca & Oxford]. Các nhà khoa học ở đó đã tái cấu trúc gen một loại virus an toàn - một loại adenovirus gây ra bệnh cúm ở tinh tinh - bằng cách chỉnh sửa gen để tạo ra protein tăng đột biến của coronavirus. Các loại vaccin tương tự do các công ty khác phát triển vào năm 2020 đã sử dụng phiên bản người của adenovirus. Ví dụ,

vaccin do Johnson & Johnson tạo ra đã sử dụng virus adenovirus ở người làm cơ chế phân phối để mang một gen mã để tạo ra một phần của protein đột biến. Nhưng nhóm nghiên cứu ở Oxford quyết định sử dụng một gen từ tinh tinh sẽ tốt hơn, bởi vì những bệnh nhân trước đây từng bị nhiễm lạnh có thể có khả năng miễn dịch với phiên bản người.

Ý tưởng đằng sau cả vaccin Oxford và Johnson & Johnson là virus adenovirus được tái cấu trúc sẽ xâm nhập vào tế bào người, nơi nó sẽ khiến các tế bào tạo ra rất nhiều protein đột biến. Điều đó sẽ kích thích hệ thống miễn dịch của con người tạo ra kháng thể. Do đó, hệ thống miễn dịch của một người sẽ được chuẩn bị sẵn sàng để đáp ứng nhanh chóng nếu coronavirus thực sự tấn công.

Trưởng nhóm nghiên cứu tại Oxford là Sarah Gilbert. Năm 1998, khi cô sinh non, chồng cô đã nghỉ việc để cô trở lại phòng thí nghiệm của mình. Vào năm 2014, cô đã nghiên cứu phát triển một loại vaccin cho hội chứng hô hấp Trung Đông (MERS), sử dụng một loại virus adenovirus của tinh tinh đã được chỉnh sửa để chứa gen tạo ra một loại protein đột biến. Dịch bệnh đó đã hết trước khi vaccin của cô có thể được triển khai, nhưng nó đã mang lại cho cô một khởi đầu thuận lợi khi COVID xảy ra. Cô đã biết adenovirus của tinh tinh đã chuyển thành công gen cho protein đột biến MERS vào người. Ngay sau khi Trung Quốc công bố trình tự gen của coronavirus mới vào tháng 1 năm 2020, cô bắt đầu thí nghiệm kỹ thuật này với coronavirus.

Lúc đó, cặp sinh ba của cô đã 21 tuổi và tất cả đều đang theo học ngành hóa sinh. Họ tình nguyện trở thành những người thử nghiệm sớm, tiêm vaccin và xem liệu chúng có phát triển kháng thể hay không. Các thử nghiệm trên khỉ được tiến hành tại một trung tâm linh trưởng ở Montana vào tháng 3 đã cho kết quả đầy hứa hẹn.

Quỹ Bill và Melinda Gates đã tài trợ sớm. Bill Gates cũng thúc đẩy Oxford hợp tác với một công ty lớn có thể sản xuất và phân phối vaccin nếu nó hoạt động. Vì vậy, Oxford đã thiết lập quan hệ đối tác với AstraZeneca, công ty dược phẩm của Anh-Thụy Điển.

Sarah Gilbert

Vaccin DNA

Có một cách khác để đưa vật liệu di truyền vào tế bào người và khiến nó sản sinh ra các thành phần của virus có thể kích thích hệ thống miễn dịch. Thay vì biến đổi gen của thành phần này thành virus, bạn chỉ có thể phân phối mã di truyền

của thành phần — dưới dạng DNA hoặc RNA — vào tế bào con người. Do đó, các tế bào trở thành một cơ sở sản xuất vaccin.

Hãy bắt đầu với vaccin DNA. Mặc dù chưa từng có vaccin DNA nào được chấp thuận trước khi xảy ra bệnh dịch COVID, nhưng khái niệm này có vẻ đầy hứa hẹn. Các nhà nghiên cứu tại Inovio Pharmaceuticals và một số công ty khác vào năm 2020 đã tạo ra một vòng tròn nhỏ của DNA mã hóa cho các phần của protein tăng đột biến coronavirus. Ý tưởng là nếu nó có thể đi vào bên trong nhân tế bào, DNA có thể tách ra rất hiệu quả nhiều sợi RNA thông tin để đi ra ngoài và giám sát việc sản xuất các phần protein đột biến, phục vụ cho việc kích thích hệ thống miễn dịch. DNA rẻ để sản xuất và không yêu cầu xử lý virus sống và ấp chúng trong trứng gà.

Thách thức lớn mà vaccin DNA phải đối mặt là việc phân phối. Làm thế nào bạn có thể nhận được một vòng nhỏ của DNA đã được thiết kế không chỉ vào tế bào người mà còn vào nhân tế bào? Việc tiêm nhiều vaccin DNA vào cánh tay của bệnh nhân sẽ khiến một số DNA xâm nhập vào tế bào, nhưng nó không hiệu quả lắm.

Một số nhà phát triển vaccin DNA, bao gồm Inovio, đã cố gắng tạo điều kiện đưa vào tế bào người thông qua một phương pháp gọi là kết hợp điện, cung cấp xung điện cho bệnh nhân tại vị trí tiêm. Nó giúp mở ra các lỗ chân lông trong màng tế bào và cho phép DNA xâm nhập vào. Các súng xung điện có rất nhiều kim nhỏ và thật đáng kinh ngạc khi nhìn thấy. Không khó để hiểu tại sao kỹ thuật không được ưa chuộng.

Một trong những nhóm mà Doudna tổ chức vào đầu cuộc khủng hoảng coronavirus vào tháng 3 năm 2020 đã tập trung vào những thách thức mà vaccin DNA đang phải đối mặt. Nó được dẫn dắt bởi sinh viên cũ của cô là Ross Wilson, người hiện đang điều hành phòng thí nghiệm riêng của mình ở phía dưới hành lang của cô ở Berkeley, và Alex Marson của Đại học California, San Francisco. Tại một trong những cuộc họp định kỳ qua Zoom của Doudna, Wilson đã trình chiếu một slide về máy cắt điện Inovio. Anh nói: "Chúng thực sự bắn vào bắp thịt bệnh nhân. Về tiến bộ có thể nhìn thấy trong mười năm là giờ đây họ có một vật nhỏ bằng nhựa để giấu những chiếc kim nhỏ bé để chúng không làm bệnh nhân sợ hãi."

Marson và Wilson đã nghĩ ra một cách để giải quyết vấn đề phân phối vaccin DNA bằng cách sử dụng CRISPR-Cas9. Họ kết hợp một protein Cas9, một RNA dẫn

đường và một tín hiệu bản địa hóa hạt nhân để giúp phức hợp đi vào nhân. Kết quả là một 'con thoi' có thể đưa vaccin DNA vào tế bào. Sau đó, DNA chỉ đạo các tế bào tạo ra các protein tăng đột biến của coronavirus và do đó kích thích hệ thống miễn dịch chống lại coronavirus thực sự. Đó là một ý tưởng tuyệt vời có thể được sử dụng cho nhiều phương pháp điều trị trong tương lai, nhưng rất khó thành công. Đến đầu năm 2021, Wilson và Marson vẫn đang cố gắng chứng minh nó có thể hiệu quả.

Vaccin RNA

Điều đó dẫn chúng ta trở lại phân tử yêu thích của chúng ta, ngôi sao sinh hóa của cuốn sách: RNA.

Vaccin đã được thử nghiệm lâm sàng của tôi sử dụng chức năng cơ bản nhất mà RNA thực hiện trong giáo lý trung tâm của sinh học: đóng vai trò như một RNA thông tin (mRNA) mang các chỉ dẫn di truyền từ DNA, được đặt bên trong nhân tế bào, để vùng sản xuất của tế bào, nơi nó chỉ đạo tạo ra loại protein nào. Trong trường hợp vaccin COVID, mRNA hướng dẫn các tế bào tạo ra một phần protein đột biến trên bề mặt coronavirus. [chỉ cần phá vỡ lớp protein trên bề mặt thì coronavirus sẽ toang]

Vaccin RNA nằm bên trong các viên nang nhỏ có dầu, được gọi là các hạt nano lipid, được tiêm bằng một ống tiêm dài vào cơ bắp của cánh tay. Cơ của tôi bị đau trong nhiều ngày.

Vaccin RNA có những ưu điểm nhất định so với vaccin DNA. Đáng chú ý nhất, RNA không cần phải đi vào nhân tế bào, nơi có trụ sở chính của DNA. RNA thực hiện công việc của nó ở khu vực bên ngoài của tế bào, tế bào chất, nơi các protein được cấu tạo.

Năm 2020, hai công ty dược phẩm trẻ sáng tạo đã sản xuất vaccin RNA cho COVID: Moderna, có trụ sở tại Cambridge, Massachusetts và công ty BioNTech của Đức, đã hợp tác với công ty Pfizer của Mỹ. Thử nghiệm lâm sàng của tôi là dành cho BioNTech.

BioNTech được thành lập vào năm 2008 bởi nhóm nghiên cứu của vợ chồng Uğur Şahin và Özlem Türeci với mục tiêu tạo ra các liệu pháp miễn dịch ung thư, kích thích hệ thống miễn dịch chống lại các tế bào ung thư. Nó cũng nhanh chóng trở thành công ty đi đầu trong việc phát minh ra các loại thuốc sử dụng mRNA làm

vaccin chống lại virus. Vào tháng 1 năm 2020, khi Şahin đọc một bài báo trên tạp chí y khoa về loại coronavirus mới ở Trung Quốc, anh đã gửi email tới hội đồng quản trị BioNTech nói thật sai lầm khi tin loại virus này sẽ đến và đi dễ dàng như MERS và SARS. "Lần này thì khác," anh ấy nói với họ.

Uğur Şahin và Özlem Türeci

BioNTech ra mắt dự án "Tốc độ ánh sáng" nhằm phát minh ra một loại vaccin dựa trên trình tự RNA có thể khiến các tế bào của con người tạo ra các phiên bản của protein đột biến của coronavirus. Khi nó trông có vẻ hứa hẹn, Şahin đã gọi cho Kathrin Jansen, người đứng đầu bộ phận nghiên cứu và phát triển vaccin tại Pfizer. Hai công ty đã hợp tác với nhau từ năm 2018 để phát triển vaccin cúm sử

dụng công nghệ mRNA và anh đã hỏi cô ấy liệu Pfizer có muốn tham gia một mối quan hệ đối tác tương tự cho vaccin COVID hay không. Jansen đồng ý. Thỏa thuận đã được ký kết vào tháng 3.

Lúc đó, một loại vaccin RNA tương tự đang được phát triển bởi Moderna, một công ty nhỏ hơn nhiều với chỉ tám trăm nhân viên. Chủ tịch và đồng sáng lập của nó, Noubar Afeyan, một người Armenia sinh ra ở Beirut nhập cư vào Hoa Kỳ, đã bị cuốn hút vào năm 2005 bởi viễn cảnh mRNA có thể được đưa vào tế bào người để chỉ đạo sản xuất một loại protein mong muốn. Vì vậy, anh đã thuê một số sinh viên trẻ tốt nghiệp từ phòng thí nghiệm Harvard của Jack Szostak, người từng là cố vấn Tiến sĩ của Jennifer Doudna và giúp cô có những điều kỳ diệu về RNA. Công ty chủ yếu tập trung vào việc sử dụng mRNA để cố gắng phát triển các phương pháp điều trị ung thư được cá nhân hóa, nhưng họ cũng đã bắt đầu thử nghiệm sử dụng kỹ thuật này để tạo ra vaccin chống lại virus.

Noubar Afeyan

Vào tháng 1 năm 2020, Afeyan đang tổ chức sinh nhật cho một trong những cô con gái của mình tại một nhà hàng ở Cambridge thì anh nhận được một tin nhắn khẩn cấp từ Giám đốc điều hành công ty, Stéphane Bancel, ở Thụy Sĩ. Bancel nói muốn khởi động một dự án sử dụng mRNA để thử một loại vaccin chống lại loại

coronavirus mới. Vào thời điểm đó, Moderna có 20 loại thuốc đang được phát triển nhưng chưa có loại thuốc nào được phê duyệt hoặc thậm chí đã đến giai đoạn cuối của thử nghiệm lâm sàng. Afeyan ngay lập tức cho phép anh ta bắt đầu công việc mà không cần đợi sự chấp thuận của hội đồng quản trị. Thiếu nguồn lực của Pfizer, Moderna phải phụ thuộc vào nguồn tài trợ từ chính phủ Hoa Kỳ. Anthony Fauci, chuyên gia về bệnh truyền nhiễm của chính phủ, đã ủng hộ. "Cứ làm đi," ông tuyên bố. "Dù chi phí là gì, đừng lo lắng về điều đó." Moderna chỉ mất hai ngày để tạo ra các trình tự RNA mong muốn tạo ra protein đột biến, và ba mươi tám ngày sau, công ty chuyển hộp đầu tiên đến NIH để bắt đầu các thử nghiệm giai đoạn đầu. Afeyan giữ một bức ảnh của chiếc hộp đó trên điện thoại di động của mình.

Cũng như các liệu pháp CRISPR, một phần khó khăn trong quá trình phát triển vaccin là tạo ra cơ chế phân phối vào tế bào. Moderna đã làm việc trong mười năm để hoàn thiện các hạt nano lipid, những viên nang tổng hợp nhỏ bé có thể mang các phân tử vào tế bào người. Điều này mang lại cho nó một lợi thế so với BioNTech & Pfizer: các hạt của nó ổn định hơn và không phải bảo quản ở nhiệt độ cực thấp. Moderna cũng đang sử dụng công nghệ này để đưa CRISPR vào tế bào người.

Biohacker bước vào

Tại thời điểm này, Josiah Zayner, nhà khoa học gara đã tự tiêm CRISPR, quay lại sân khấu. Trong khi những người khác đang háo hức chờ đợi kết quả cho vaccin di truyền đã được thử nghiệm lâm sàng vào mùa hè năm 2020, Zayner đã mang tinh thần khôn ngoan - ngu ngốc của mình vào trận chiến, tranh thủ một vài Biohacker cùng chí hướng. Kế hoạch của anh là sản xuất và sau đó tự tiêm cho mình một trong nhiều loại vaccin coronavirus tiềm năng đang được phát triển. Sau đó, anh ta sẽ xem liệu (a) anh ta có sống sót hay không và (b) anh ta đã phát triển các kháng thể để bảo vệ chống lại COVID. "Bạn có thể gọi nó là một trò đóng

thế nếu bạn muốn, nhưng nó thực sự là việc mọi người nắm quyền kiểm soát khoa học và di chuyển nó nhanh hơn," anh ấy nói với tôi.

Cụ thể, anh đã quyết định chế tạo và thử nghiệm một loại vaccin tiềm năng đã được các nhà nghiên cứu tại Harvard mô tả vào tháng 5 năm 2020 trong một bài báo Khoa học. Loại vaccin này chỉ mới bắt đầu thử nghiệm trên người. Đây là một loại vaccin DNA bao gồm mã di truyền cho sự đột biến của coronavirus. Bài báo đã mô tả chính xác cách làm nó. Với công thức trong tay, Zayner đặt mua các nguyên liệu và bắt tay vào làm.

Từ phòng thí nghiệm gara của mình ở Oakland, chỉ bảy dặm về phía nam của Doudna tại Berkeley, Zayner đã phát động một kênh YouTube trực tuyến có tên Project McAfee [tên phần mềm chống virus máy tính] - để những người khác có thể làm theo và thực hiện các thí nghiệm trên chính mình. Anh tuyên bố: "Biohackers có thể giống như những phi công thử nghiệm của thế giới hiện đại bằng cách làm những điều hơi điên rồ."

Anh có hai phi công phụ. David Ishee là một nhà lai tạo chó ở vùng nông thôn Mississippi buộc tóc đuôi ngựa, người đã sử dụng CRISPR để chỉnh sửa gen của chó đốm và chó săn nhằm cố gắng làm cho chúng khỏe mạnh hơn, và trong một thí nghiệm bất thường phát sáng trong bóng tối. Anh ấy tham gia qua Skype từ một nhà kho bằng gỗ ở sân sau của mình chứa đầy thiết bị phòng thí nghiệm. Khi Zayner nói họ sẽ phát trực tuyến các thí nghiệm của mình trong hai tháng tới, Ishee nhấp một ngụm nước tăng lực Monster và nói, "Hoặc ít nhất là cho đến khi chính quyền đến tìm chúng ta." Người thứ hai là Dariia Dantseva, một sinh viên ở Dnipro, Ukraine, người đã tạo ra phòng thí nghiệm hack sinh học đầu tiên của Ukraine. Cô nói: "Ukraine khá dễ dàng trong việc điều chỉnh hoạt động hack sinh học, bởi vì nhà nước thực sự không tồn tại. Tôi tin kiến thức không chỉ dành cho giới tinh hoa, mà nó dành cho tất cả chúng ta. Đó là lý do tại sao chúng tôi làm điều này."

Các thí nghiệm Zayner thực hiện trong suốt mùa hè năm 2020 không chỉ là một màn đóng thế phô trương, như khi anh tiêm CRISPR vào cánh tay của mình tại hội nghị San Francisco. "Chúng ta chỉ có thể tiêm thứ rác rưởi này," anh nói về vaccin DNA được các nhà nghiên cứu Harvard mô tả. "Nhưng tôi không nghĩ có ai đó sẽ nhận được bất cứ điều gì từ điều đó. Chúng tôi muốn tăng thêm rất nhiều giá trị." Thay vào đó, anh và các phi công phụ của mình cẩn thận, tuần này qua tuần khác, đã thực hiện một buổi biểu diễn trực tiếp để dạy mọi người cách tạo

mã cho các protein đột biến của coronavirus. Bằng cách đó, họ có thể thu hút hàng chục, có lẽ hàng trăm người thử nghiệm nó, do đó thu thập dữ liệu hữu ích về hiệu quả của nó. Anh nói: "Nếu một nhóm chuyên gia tẩy tế bào chết như chúng tôi có thể làm được điều này, hàng trăm người có thể làm được và đưa khoa học tiến lên nhanh chóng hơn. Chúng tôi muốn mọi người có cơ hội tạo ra vaccin DNA và kiểm tra xem nó có tạo ra kháng thể trong tế bào người hay không."

Tôi hỏi anh tại sao nghĩ vaccin DNA sẽ hoạt động chỉ với một mũi tiêm đơn giản hơn là các cú sốc điện và các kỹ thuật khác mà một số nhà nghiên cứu cho rằng cần thiết để đảm bảo DNA đã đi vào nhân tế bào người. "Chúng tôi muốn tuân theo bài báo của Harvard càng chặt chẽ càng tốt, và họ không sử dụng bất kỳ kỹ thuật đặc biệt nào," anh trả lời. "DNA rất dễ sản xuất, vì vậy nếu một số phương pháp phân phối tăng gấp đôi hiệu quả, bạn có thể nhận được kết quả tương tự chỉ bằng cách tăng gấp đôi hoặc gần như vậy lượng DNA bạn tiêm vào."

Vào Chủ nhật, ngày 9 tháng 8, ba người đã xuất hiện cùng nhau — đến từ California, Mississippi và Ukraine — trong một luồng video trực tiếp để tiêm vào cánh tay loại vaccin mà họ đã pha chế trong hai tháng qua. "Ba chúng tôi đã cố gắng thúc đẩy khoa học phát triển bằng cách cho mọi người thấy," Zayner giải thích khi video bắt đầu. "Vì vậy, dù sao thì, chúng ta bắt đầu! Chúng ta đang làm điều đó!" Sau đó, Zayner, mặc chiếc áo đấu màu đỏ của Michael Jordan, đâm một cây kim dài vào cánh tay khi Dantseva và Ishee làm theo. Anh ấy đưa ra một chút trấn an cho khán giả của mình: "Đối với tất cả các bạn đã đăng nhập để chứng kiến chúng tôi chết, điều đó sẽ không xảy ra."

Anh ấy đã đúng. Họ không chết. Họ chỉ đơn giản là nhăn mặt. Và cuối cùng, đã có bằng chứng cho thấy vaccin có thể đã phát huy tác dụng. Vì thí nghiệm của anh không bao gồm bất kỳ phương pháp đặc biệt nào để đưa DNA vào nhân tế bào người, nên kết quả không hoàn toàn rõ ràng hoặc thuyết phục. Nhưng khi xét nghiệm máu vào tháng 9, phát trực tiếp trên internet cho mọi người cùng xem, Zayner đã tìm thấy bằng chứng cho thấy anh đã phát triển các kháng thể trung hòa để chống lại coronavirus. Anh gọi đó là một 'thành công nhỏ', nhưng lưu ý sinh học thường tạo ra những kết quả âm u. Nó đã mang lại cho anh sự đánh giá cao hơn đối với các thử nghiệm lâm sàng cẩn thận.

Một số nhà nghiên cứu khoa học mà tôi đã nói chuyện đã kinh hoàng trước những gì Zayner đã làm. Nhưng tôi thích anh ấy. Sự tham gia nhiều hơn của công

dân vào khoa học là một điều tốt. Mã hóa di truyền sẽ không bao giờ trở nên có nguồn lực từ cộng đồng và dân chủ hóa như mã phần mềm, sinh học không nên duy trì sự độc quyền. Khi Zayner gửi cho tôi một liều vaccin tự chế của anh, tôi đã quyết định không tiêm. Nhưng tôi ngưỡng mộ anh và hai lính ngự lâm khác vì đã làm được như vậy. Nó khiến tôi muốn tham gia vào việc thử nghiệm vaccin, mặc dù theo cách an toàn hơn.

Thử nghiệm lâm sàng của tôi

Sự tham gia của tôi vào khoa học công dân là đăng ký thử nghiệm lâm sàng vaccin mRNA Pfizer & BioNTech. Như đã lưu ý trong phần mở đầu của chương, đó là một nghiên cứu mù đôi, có nghĩa là tôi và các nhà nghiên cứu đều không được biết ai có vaccin thật và ai dùng giả dược.

Khi tôi tình nguyện tại Bệnh viện Ochsner ở New Orleans, tôi được biết nghiên cứu có thể kéo dài đến hai năm. Điều đó làm nảy sinh một vài câu hỏi trong đầu tôi. Điều gì sẽ xảy ra, tôi hỏi điều phối viên, nếu vaccin đã được phê duyệt trước đó? Cô ấy nói tôi sẽ 'không bị ràng buộc', có nghĩa là họ sẽ cho tôi biết liệu tôi đã tiêm giả dược hay chưa và nếu có, sẽ tiêm vaccin thật cho tôi.

Điều gì sẽ xảy ra nếu một số loại vaccin khác được chấp thuận trong khi quá trình thử nghiệm của chúng tôi vẫn đang được tiến hành? Tôi có thể bỏ học bất cứ khi nào tôi muốn, cô ấy nói, và tìm cách tiêm vaccin đã được phê duyệt. Sau đó, tôi hỏi một câu khó hơn: Nếu tôi bỏ học, liệu tôi có bị ràng buộc không? Cô ấy dừng lại. Cô gọi cho người giám sát của mình, người này cũng tạm dừng. Cuối cùng, tôi được cho biết, "Điều đó chưa được quyết định."

Vì vậy, tôi đã tiếp tục. Tôi đã đặt những câu hỏi này cho Francis Collins tại Viện Y tế Quốc gia, nơi đang giám sát các nghiên cứu vaccin. (Có một lợi thế khi trở thành người viết sách.) "Bạn đã hỏi câu hiện đang thu hút các thành viên của Nhóm công tác về vaccin tranh luận nghiêm túc," anh ta trả lời. Chỉ vài ngày trước đó, một 'báo cáo tham vấn' về vấn đề này đã được Phòng Đạo đức Sinh học tại trụ sở NIH ở Bethesda, Maryland chuẩn bị.

Báo cáo chu đáo. Đối với nhiều tình huống khác nhau, giá trị khoa học có thể thu được từ việc tiếp tục một nghiên cứu 'bị mù' được cân bằng với sức khỏe của những người tham gia thử nghiệm. Trong trường hợp vaccin được FDA chấp thuận,

lời khuyên là: "Sẽ có nghĩa vụ thông báo cho những người tham gia để họ quyết định có tiêm vaccin hay không."

Sau khi hiểu rõ tất cả những điều này, tôi quyết định không đặt câu hỏi và đăng ký. Nó có thể hỗ trợ khoa học một chút, và tôi sẽ tham gia. Một số người rất nghi ngờ về vaccin và các thử nghiệm lâm sàng. Tôi thì tin tưởng.

RNA chiến thắng

Vào tháng 12 năm 2020, với COVID một lần nữa hồi sinh trên khắp thế giới, hai loại vaccin RNA lần đầu tiên được cấp phép tại Hoa Kỳ và trở thành tiên phong trong cuộc chiến công nghệ sinh học để đánh bại đại dịch. Phân tử RNA nhỏ bé, đã sinh ra sự sống trên hành tinh và bây giờ gây khó khăn cho chúng ta dưới dạng coronavirus, đã đi đến giải cứu chúng ta. Jennifer Doudna và các đồng nghiệp đã sử dụng RNA trong một công cụ để chỉnh sửa gen của chúng ta và sau đó là phương pháp để phát hiện coronavirus. Giờ đây, các nhà khoa học đã tìm ra cách tận dụng chức năng sinh học cơ bản nhất của RNA để biến các tế bào của chúng ta thành nhà máy sản xuất protein đột biến giúp kích thích khả năng miễn dịch của chúng ta đối với coronavirus.

Nhìn vào vầng hào quang của các chữ cái — GCACGUAGUGU... trên trang bìa của cuốn sách. Đó là một đoạn RNA tạo ra một phần của protein đột biến liên kết tới các tế bào của con người và những chữ cái này trở thành một phần của mã được sử dụng trong vaccin mới. Trước đây chưa từng có vaccin RNA nào được chấp thuận sử dụng. Nhưng một năm sau khi loại coronavirus mới lần đầu tiên được xác định, cả Pfizer & BioNTech và Moderna đều đã phát minh ra những vaccin di truyền mới và thử nghiệm lâm sàng lớn, với sự tham gia của những người như tôi, nơi chúng đã chứng minh hiệu quả hơn 90%. Khi Giám đốc điều hành của Pfizer, Albert Bourla, được thông báo về kết quả trong một cuộc gọi hội nghị, ngay cả anh ấy cũng đã rất sửng sốt. "Lặp lại nó," anh ta hỏi. "Bạn đã nói 19 hay 90?"

Trong suốt lịch sử loài người, chúng ta đã phải đối mặt với từng đợt dịch bệnh do virus và vi khuẩn gây ra. Lần đầu tiên được biết đến là dịch cúm Babylon vào khoảng năm 1200 trước Công nguyên. Bệnh dịch ở Athens năm 429 trước Công nguyên đã giết chết gần 100.000 người, bệnh dịch ở Antonine vào thế kỷ thứ hai đã giết chết mười triệu người, bệnh dịch hạch ở Justinian vào thế kỷ thứ sáu đã giết chết năm mươi triệu người, và Cái chết đen ở thế kỷ thứ mười bốn đã cướp đi sinh mạng của gần 200 triệu người, gần một nửa dân số châu Âu.

Đại dịch COVID giết chết hơn 1,5 triệu người vào năm 2020 sẽ không phải là bệnh dịch cuối cùng. Tuy nhiên, nhờ công nghệ vaccin RNA mới, khả năng phòng thủ của chúng ta chống lại hầu hết các loại virus trong tương lai có thể sẽ nhanh hơn và hiệu quả hơn rất nhiều. "Đó là một ngày tồi tệ đối với virus," Afeyan chủ tịch của Moderna nói về Chủ nhật cuối cùng của tháng 11 năm 2020 khi anh nhận được thông báo đầu tiên về kết quả thử nghiệm lâm sàng. "Có một sự thay đổi đột ngột trong sự cân bằng tiến hóa giữa những gì công nghệ con người có thể làm và những gì virus có thể làm. Chúng ta có thể không bao giờ có đại dịch nữa."

Việc phát minh ra vaccin RNA có thể tái lập trình dễ dàng là một thành công nhanh như chớp về sự khéo léo của con người, nhưng nó dựa trên nhiều thập kỷ nghiên cứu thúc đẩy sự tò mò về một trong những khía cạnh cơ bản nhất của sự sống trên hành tinh trái đất: cách các gen được mã hóa bởi DNA được phiên mã thành các đoạn mã của RNA thông báo cho tế bào biết loại protein nào cần lắp ráp. Tương tự như vậy, công nghệ chỉnh sửa gen CRISPR ra đời từ việc hiểu được cách vi khuẩn sử dụng các đoạn RNA để hướng dẫn các enzym cắt các loại virus nguy hiểm. Những phát minh vĩ đại đến từ sự hiểu biết về khoa học cơ bản. Thiên nhiên đẹp theo cách đó.

'Mầm bệnh', thường được gọi là 'vi trùng', là bất kỳ vi sinh vật nào gây bệnh hoặc nhiễm trùng. Phổ biến nhất là virus, vi khuẩn, nấm và động vật nguyên sinh.

How mRNA COVID-19 Vaccines Work

Understanding the virus that causes COVID-19.

Coronaviruses like the one that causes COVID-19 are named for the crown-like spikes on their surface, called **spike proteins**. These **spike proteins** are ideal targets for vaccines.

What is mRNA?

Messenger RNA, or mRNA, is genetic material that tells your body how to make proteins.

What is in the vaccine?

The vaccine is made of mRNA wrapped in a coating that makes delivery easy and keeps the body from damaging it.

The vaccine **DOES NOT** contain **ANY** virus, so it cannot give you COVID-19.

When your body responds to the vaccine, it can sometimes cause a mild fever, headache, or chills. This is completely normal and a sign that the vaccine is working.

How does the vaccine work?

The mRNA in the vaccine teaches your cells how to make copies of the **spike protein**. If you are exposed to the real virus later, your body will recognize it and know how to fight it off.

After the mRNA delivers the instructions, your cells break it down and get rid of it.

Getting vaccinated?

For information about COVID-19 vaccine, visit: **cdc.gov/coronavirus/vaccines**

CHƯƠNG 54

CRISPR chữa bệnh

Sự phát triển của vaccin - cả loại thông thường và loại sử dụng RNA - cuối cùng sẽ giúp đẩy lùi đại dịch coronavirus. Nhưng chúng không phải là một giải pháp hoàn hảo. Chúng dựa vào việc kích thích hệ thống miễn dịch của một người, luôn là một việc làm đầy rủi ro. (Hầu hết các trường hợp tử vong do COVID-19 là do viêm nội tạng do các phản ứng không mong muốn của hệ thống miễn dịch.) Như các nhà sản xuất vaccin đã nhiều lần phát hiện ra, hệ thống miễn dịch đa lớp của con người rất khó kiểm soát. Trong đó ẩn chứa những điều bí ẩn. Nó không chứa các công tắc bật-tắt đơn giản mà thay vào đó hoạt động thông qua sự tương tác của các phân tử phức tạp không dễ hiệu chỉnh.

Việc sử dụng các kháng thể từ huyết tương của bệnh nhân đang hồi phục hoặc được tạo ra tổng hợp cũng giúp chống lại COVID. Nhưng những phương pháp điều trị này, không phải là giải pháp lâu dài hoàn hảo cho mỗi đợt virus mới. Huyết tương rất khó thu thập từ người hiến tặng với số lượng lớn và khó sản xuất các kháng thể đơn dòng trong phòng thí nghiệm.

Giải pháp tầm xa cho cuộc chiến chống lại virus cũng giống như giải pháp mà vi khuẩn đã tìm thấy: sử dụng CRISPR để hướng dẫn một loại enzym giống chiếc kéo cắt vật liệu di truyền của virus mà không cần phải tác động đến hệ thống miễn dịch của bệnh nhân. Một lần nữa, các nhà khoa học xung quanh Doudna và Zhang lại cạnh tranh khi chạy đua để điều chỉnh CRISPR cho nhiệm vụ cấp bách này.

Cameron Myhrvold và CARVER

Cameron Myhrvold đứng giữa thế giới mã hóa kỹ thuật số và mã hóa di truyền, điều này không có gì đáng ngạc nhiên với di sản và sự lai tạo của anh. Là con trai của Nathan Myhrvold (phát âm là MEER-vold), người từng là giám đốc công nghệ lâu năm và thiên tài lấp lánh của Microsoft, anh ấy có đôi mắt hân hoan của cha mình, khuôn mặt tròn, nụ cười sảng khoái và tính tò mò. Những người ở thế hệ

của tôi đã bị kinh ngạc bởi sự sáng chói của cha anh, không chỉ trong lĩnh vực kỹ thuật số mà còn trong các lĩnh vực từ khoa học thực phẩm, theo dõi tiểu hành tinh, tốc độ khủng long có thể quẫy đuôi. Cameron chia sẻ tình yêu của cha mình về mã hóa máy tính, nhưng giống như nhiều người trong thế hệ của mình, anh tập trung nhiều hơn vào mã hóa di truyền và những điều kỳ diệu của sinh học.

Cameron Myhrvold

Khi còn là một sinh viên đại học tại Princeton, anh đã nghiên cứu sinh học phân tử và tính toán, sau đó lấy bằng tiến sĩ từ Chương trình Sinh học Tổng hợp và Định lượng của Harvard, chương trình kết hợp sinh học và khoa học máy tính. Anh yêu thích thử thách trí tuệ nhưng lo lắng công việc về kỹ thuật nano của các sinh vật quá tiên tiến và nó sẽ có ít tác động thực tế trong tương lai gần.

Vì vậy, sau khi lấy bằng Tiến sĩ, anh đã dành thời gian đi bộ đường dài trên Đường mòn Colorado. Trong một lần đi bộ đường dài, anh đã gặp một người đã hỏi anh rất nhiều câu nghiêm túc về khoa học. "Trong cuộc trò chuyện đó," Myhrvold nói, "tôi thích nghiên cứu các vấn đề liên quan trực tiếp đến sức khỏe con người."

Điều đó khiến anh quyết định trở thành một postdoc trong phòng thí nghiệm của Pardis Sabeti, nhà sinh vật học Harvard, người sử dụng các thuật toán máy tính để giải thích sự tiến triển của dịch bệnh. Cô sinh ra ở Tehran và khi còn nhỏ đã cùng gia đình chạy trốn đến Mỹ trong cuộc Cách mạng Iran. Là thành viên của Viện Broad, cô cộng tác chặt chẽ với Feng Zhang. "Tham gia phòng thí nghiệm của Pardis và làm việc với Feng Zhang dường như là một cách thực sự tuyệt vời để giải quyết vấn đề chống lại virus," Myhrvold nói. Kết quả là, Myhrvold trở thành một phần của quỹ đạo Boston xung quanh Zhang và cuối cùng là một người chơi trong cuộc chiến tranh giữa các vì sao CRISPR với quỹ đạo Berkeley của Jennifer Doudna.

Trong khi học tiến sĩ tại Harvard, Myhrvold kết bạn với Jonathan Gootenberg và Omar Abudayyeh, hai sinh viên tốt nghiệp đã làm việc với Zhang trên CRISPR-Cas13. Myhrvold thường đưa ra các ý tưởng với họ khi anh đến thăm phòng thí nghiệm của Zhang để sử dụng máy giải trình tự gen. Myhrvold nói: "Đó là khi tôi nhận ra, thật tuyệt vời, giống như hai người đó là một cặp thực sự đặc biệt. Chúng tôi đã nghĩ ra cách sử dụng Cas13 để phát hiện các trình tự RNA khác nhau và tôi nghĩ đó sẽ là một cơ hội thực sự tuyệt vời."

Khi Myhrvold đề nghị với Sabeti, họ nên cộng tác với phòng thí nghiệm của Zhang, cô ấy đã rất nhiệt tình vì có rất nhiều sức mạnh tổng hợp giữa hai đội. Nó dẫn đến một trung đội Mỹ đa dạng: Gootenberg, Abudayyeh, Zhang, Myhrvold, Sabeti.

Họ đã làm việc cùng nhau trên bài báo năm 2017 của Zhang mô tả hệ thống SHERLOCK phát hiện RNA của virus. Năm sau, họ hợp tác trong một bài báo chỉ ra cách làm cho quá trình SHERLOCK đơn giản hơn nữa. Nó xuất hiện trên cùng một

số với bài báo của Doudna - mô tả công cụ phát hiện virus do Chen và Harrington phát triển.

Ngoài việc sử dụng CRISPR-Cas13 để phát hiện virus, Myhrvold còn quan tâm đến việc biến nó thành một phương pháp điều trị, một phương pháp có thể loại bỏ virus. Anh nói: "Có hàng trăm loại virus có thể lây nhiễm sang con người, nhưng chỉ có một số ít có thuốc chữa. Điều đó một phần là do virus rất khác biệt. Điều gì sẽ xảy ra nếu chúng ta có thể tạo ra một hệ thống có thể lập trình để điều trị các loại virus khác nhau?"

Hầu hết các loại virus gây ra các vấn đề ở người, bao gồm cả coronavirus, đều có RNA làm vật liệu di truyền. Anh nói: "Chúng chính xác là loại virus mà bạn muốn có một loại enzyme CRISPR nhắm mục tiêu vào RNA, chẳng hạn như Cas13. Vì vậy, anh đã nghĩ ra một cách sử dụng CRISPR-Cas13 để làm cho con người những gì nó làm cho vi khuẩn: nhắm mục tiêu một loại virus nguy hiểm và cắt nhỏ nó. Tiếp tục truyền thống thiết kế ngược các từ viết tắt thông minh cho các phát minh dựa trên CRISPR, anh đặt tên cho hệ thống được đề xuất là CARVER, viết tắt của "hạn chế biểu hiện và đọc virus được hỗ trợ bởi Cas13."

Vào tháng 12 năm 2016, ngay sau khi anh gia nhập phòng thí nghiệm của Sabeti với tư cách là postdoc, Myhrvold đã gửi cho cô một email báo cáo về một số thí nghiệm ban đầu sử dụng CARVER để nhắm mục tiêu một loại virus gây ra các triệu chứng viêm màng não hoặc viêm não. Dữ liệu cho thấy nó làm giảm đáng kể mức độ virus.

Sabeti đã có thể nhận được khoản tài trợ của DARPA để nghiên cứu hệ thống CARVER như một cách để tiêu diệt virus ở người. Myhrvold và những người khác trong phòng thí nghiệm của cô đã thực hiện một phân tích máy tính của hơn 350 bộ gen từ virus RNA đã lây nhiễm cho con người và xác định những gì được gọi là 'Trình tự được bảo tồn', có nghĩa là những trình tự giống nhau ở nhiều loại virus. Các trình tự này đã được bảo tồn không thay đổi bởi quá trình tiến hóa, và do đó không có khả năng biến mất sớm. Nhóm của anh đã thiết kế một kho vũ khí gồm các RNA dẫn đường được thiết kế để nhắm mục tiêu các trình tự này. Sau đó, anh đã kiểm tra khả năng ngăn chặn ba loại virus của Cas13, bao gồm cả loại gây ra bệnh cúm nặng. Trong quá trình nuôi cấy tế bào trong phòng thí nghiệm, hệ thống CARVER đã có thể làm giảm đáng kể mức độ virus.

Bài báo của họ đã được xuất bản trực tuyến vào tháng 10 năm 2019. "Kết quả của chúng tôi chứng minh Cas13 có thể được khai thác để nhắm vào một loạt các

virus RNA sợi đơn," họ viết. "Một công nghệ kháng virus có thể lập trình sẽ cho phép sự phát triển nhanh chóng của thuốc kháng virus có thể nhắm vào các mầm bệnh hiện có hoặc mới được xác định."

Vài tuần sau khi CARVER được công bố, những trường hợp nhiễm COVID-19 đầu tiên đã được phát hiện ở Trung Quốc. Myhrvold nói: "Đó là một trong những khoảnh khắc khi bạn nhận ra những thứ bạn đã làm trong một thời gian dài có thể phù hợp hơn nhiều so với những gì bạn nghĩ. Anh bắt đầu một thư mục máy tính mới có nhãn nCov, có nghĩa là "coronavirus mới", vì nó vẫn chưa được đặt tên chính thức.

Vào cuối tháng 1, anh và các đồng nghiệp đã nghiên cứu trình tự của bộ gen coronavirus và bắt đầu thực hiện các thử nghiệm dựa trên CRISPR để phát hiện ra nó. Kết quả là vào mùa xuân năm 2020 đã có một loạt bài báo về việc cải tiến công nghệ phát hiện virus dựa trên CRISPR. Chúng bao gồm một hệ thống được gọi là CARMEN, được thiết kế để phát hiện 169 virus cùng một lúc, và một quy trình kết hợp khả năng phát hiện của SHERLOCK với phương pháp chiết xuất RNA được gọi là HUDSON để tạo ra kỹ thuật phát hiện một bước mà anh đặt tên là SHINE - Phù thủy CRISPR, viện Broad là bậc thầy trong việc nghĩ ra các từ viết tắt.

Myhrvold quyết định thời gian của mình có thể được sử dụng tốt nhất vào việc phát triển các công cụ có thể phát hiện virus hơn là nghiên cứu các phương pháp điều trị như CARVER, được thiết kế để tiêu diệt virus. Anh đang trong quá trình chuyển phòng thí nghiệm của mình đến Princeton, nơi anh đã nhận một vị trí bắt đầu từ năm 2021. "Tôi nghĩ về lâu dài chúng ta cần các phương pháp điều trị, nhưng tôi quyết định chẩn đoán là thứ chúng ta thực sự có thể cung cấp nhanh chóng."

Tuy nhiên, tại quỹ đạo Bờ Tây của Jennifer Doudna, có một nhóm nghiên cứu đang thúc đẩy phương pháp điều trị bằng coronavirus. Tương tự như hệ thống CARVER mà Myhrvold đã phát minh, nó sẽ sử dụng CRISPR để tìm kiếm và tiêu diệt virus.

Stanley Qi và PAC-MAN

Stanley Qi lớn lên trong một thành phố nhỏ ở Trung Quốc: Duy Phường, trên bờ biển khoảng ba trăm dặm về phía nam của Bắc Kinh. Trung tâm đô thị của nó là nơi sinh sống của hơn 2,6 triệu người, tương đương với Chicago, "nhưng điều đó

được coi là nhỏ ở Trung Quốc," anh nói. Nó nhộn nhịp với các nhà máy nhưng không có trường đại học đẳng cấp thế giới, vì vậy Qi (phát âm là "tshee") đã đến Đại học Thanh Hoa ở Bắc Kinh, nơi anh học chuyên ngành toán và vật lý. Anh nộp đơn vào Berkeley để làm nghiên cứu sinh vật lý, nhưng anh thấy mình ngày càng bị thu hút bởi sinh học. "Dường như nó có nhiều ứng dụng hơn để giúp đỡ thế giới," anh nói, "vì vậy tôi quyết định chuyển từ vật lý sang kỹ thuật sinh học sau năm thứ hai tại Berkeley."

Stanley Qi

Ở đó, anh bị lôi cuốn đến phòng thí nghiệm của Doudna, người đã trở thành một trong hai cố vấn của anh. Thay vì tập trung vào chỉnh sửa gen, anh đã phát triển những cách mới để sử dụng CRISPR can thiệp vào sự biểu hiện của gen. "Tôi rất ngạc nhiên về cách cô ấy dành thời gian để thảo luận khoa học với tôi, không phải ở cấp độ bề ngoài mà là cấp độ sâu và bao gồm các chi tiết kỹ thuật quan trọng," anh nói. Sự quan tâm của anh đối với virus tăng lên vào năm 2019 khi anh được tài trợ (như Myhrvold và Doudna) bởi chương trình của DARPA để chuẩn bị chống lại đại dịch. Anh nói: "Chúng tôi bắt đầu tập trung vào việc tìm ra phương pháp CRISPR để chống lại bệnh cúm. Sau đó, coronavirus tấn công. Vào cuối tháng

1 năm 2020, sau khi đọc một câu chuyện về tình hình ở Trung Quốc, Qi đã gọi nhóm của mình và chuyển trọng tâm từ bệnh cúm sang COVID.

Cách tiếp cận của Qi tương tự như cách tiếp cận của Myhrvold. Anh muốn sử dụng một loại enzyme dẫn đường để nhắm mục tiêu và sau đó phân cắt RNA của virus xâm nhập. Giống như Zhang và Myhrvold, anh đã quyết định sử dụng một phiên bản của Cas13. Việc phát hiện ra Cas13a và Cas13b được Zhang thực hiện tại Broad. Nhưng một biến thể khác của Cas13 đã được phát hiện bởi một nhà kỹ nghệ sinh học xuất sắc trong quỹ đạo của Doudna, Patrick Hsu, người đã có kinh nghiệm ở cả viện Broad và Berkeley.

Sinh ra ở Đài Loan, Hsu đã lấy bằng đại học tại Berkeley và tiến sĩ tại Harvard, nơi anh làm việc trong Phòng thí nghiệm Zhang khi anh đang chạy đua với Doudna để làm cho CRISPR hoạt động trong tế bào người. Sau đó, Hsu dành hai năm làm nhà khoa học tại Editas, công ty Zhang đã đồng sáng lập và Doudna đã nghỉ việc. Từ đó, anh đến Viện Salk ở Nam California, nơi anh phát hiện ra loại enzyme được gọi là Cas13d. Vào năm 2019, anh trở thành trợ lý giáo sư tại Berkeley và là một trong những trưởng nhóm trong nỗ lực của Doudna để giải quyết COVID.

Patrick Hsu

Do kích thước nhỏ và khả năng nhắm mục tiêu đặc hiệu cao, Cas13d mà Hsu phát hiện đã được Qi chọn làm enzym tốt nhất để nhắm mục tiêu coronavirus trong tế

bào phổi người. Trong cuộc thi tìm ra những từ viết tắt hay, Qi đã đạt điểm cao. Anh đặt tên cho hệ thống của mình là PAC-MAN, hệ thống anh đã chiết xuất từ "CRISPR kháng virus dự phòng trong tế bào người." Tên của nhân vật chomping trong trò chơi điện tử nổi tiếng một thời. "Tôi thích trò chơi điện tử," Qi nói với Steven Levy của Wired. "Pac-Man cố gắng ăn bánh quy, và nó bị một con ma đuổi theo. Nhưng khi nó gặp một loại cookie cụ thể được gọi là power cookie — trong trường hợp của chúng tôi là thiết kế CRISPR-Cas13 — đột nhiên nó trở nên mạnh mẽ. Nó có thể bắt đầu ăn thịt con ma và dọn dẹp toàn bộ chiến trường."

Qi và nhóm đã thử nghiệm PAC-MAN trên các mảnh tổng hợp của coronavirus. Vào giữa tháng 2, nghiên cứu sinh tiến sĩ Tim Abbott của anh đã thực hiện các thí nghiệm cho thấy PAC-MAN trong môi trường phòng thí nghiệm đã làm giảm 90% số lượng coronavirus. "Chúng tôi đã chứng minh nhắm mục tiêu di truyền dựa trên Cas13d có thể nhắm mục tiêu và phân cắt hiệu quả trình tự RNA của các đoạn SARS-CoV-2," Qi và các cộng sự viết. "PAC-MAN là một chiến lược đầy hứa

hẹn để chống lại không chỉ coronavirus, bao gồm cả virut gây ra COVID-19, mà còn nhiều loại virut khác."

Bài báo được đăng trực tuyến ngày 14 tháng 3 năm 2020, một ngày sau cuộc họp đầu tiên của Doudna với các nhà nghiên cứu Vùng Vịnh San Francisco, những người đã tham gia cuộc chiến chống coronavirus. Qi đã gửi cho cô một liên kết qua email và trong vòng một giờ, cô đã trả lời, mời anh tham gia nhóm và trình bày trong cuộc họp trực tuyến hàng tuần thứ hai của họ. Anh nói: "Tôi nói với cô ấy, chúng tôi cần một số nguồn lực để phát triển ý tưởng PAC-MAN, tiếp cận các mẫu coronavirus sống và tìm ra hệ thống phân phối có thể đưa nó vào tế bào phổi của bệnh nhân. "Cô ấy rất ủng hộ."

Chuyển

Khái niệm về CARVER và PAC-MAN là một điều tuyệt vời, mặc dù công bằng mà nói, tôi nên lưu ý vi khuẩn đã nghĩ ra nó hơn một tỷ năm trước. Các enzyme Cas13 phân cắt RNA có thể cắt các coronavirus trong tế bào người. Nếu chúng có thể hoạt động, CARVER và PAC-MAN sẽ hoạt động hiệu quả hơn một loại vaccin tạo ra phản ứng miễn dịch. Bằng cách nhắm mục tiêu trực tiếp vào virus xâm nhập, các công nghệ dựa trên CRISPR tránh phải dựa vào phản ứng miễn dịch thất thường của cơ thể.

Thách thức là việc phân phối: Làm thế nào có thể đưa nó đến đúng tế bào ở bệnh nhân và sau đó xuyên qua màng của những tế bào đó? Đó là một thách thức rất khó khăn, đặc biệt là khi nó liên quan đến việc xâm nhập vào các tế bào phổi, đó là lý do tại sao CARVER và PAC-MAN vẫn chưa sẵn sàng để triển khai trên người vào năm 2021.

Tại cuộc họp hàng tuần ngày 22 tháng 3 của mình, Doudna giới thiệu Qi và chiếu slide mô tả nhóm anh ấy sẽ lãnh đạo trong cuộc chiến coronavirus. Cô hợp tác với anh và các nhà nghiên cứu trong phòng thí nghiệm của cô, những người đang nghiên cứu các phương pháp phân phối mới và cô đã làm việc với anh để chuẩn bị Sách trắng giới thiệu dự án cho các nhà tài trợ tiềm năng. Họ viết: "Chúng tôi sử dụng một biến thể của CRISPR, Cas13d, để nhắm mục tiêu trình tự RNA của virus để phân cắt và phá hủy. Công việc của chúng tôi đưa ra một chiến lược mới có khả năng được sử dụng làm vaccin di truyền và điều trị COVID-19."

Cách truyền thống để cung cấp CRISPR và các liệu pháp di truyền khác là sử dụng các virus an toàn - chẳng hạn như virus liên kết với adeno, không gây ra bất kỳ

bệnh nào hoặc gây ra các phản ứng miễn dịch nghiêm trọng - là 'vectơ virus' có thể đưa vật liệu di truyền vào tế bào. Hoặc chúng có thể tạo ra các hạt giống virus tổng hợp để thực hiện việc phân phối, đó là chuyên môn của Jennifer Hamilton và các nhà nghiên cứu khác trong phòng thí nghiệm của Doudna. Một phương pháp khác, kết hợp điện, hoạt động bằng cách áp dụng điện trường lên màng tế bào để làm cho màng tế bào dễ thẩm thấu hơn. Tất cả các cách tiếp cận đều có mặt hạn chế của chúng. Kích thước nhỏ của 'vectơ virut' thường hạn chế loại protein CRISPR và số lượng RNA dẫn đường có thể phân phối. Để tìm kiếm một cơ chế phân phối an toàn và hiệu quả, IGI sẽ cần phải sống đúng với tên gọi của mình là đổi mới.

Để làm việc với Qi về hệ thống phân phối, Doudna đã giúp anh liên hệ với Ross Wilson, người đăng bài cũ của cô. Wilson, người hiện có một phòng thí nghiệm bên cạnh của cô tại Berkeley, một chuyên gia trong những cách mới để đưa vật liệu vào tế bào của bệnh nhân. Như đã nói trước đó, anh ấy đang làm việc với Alex Marson để phát minh ra một hệ thống phân phối vaccin DNA.

Wilson lo ngại việc đưa PAC-MAN hoặc CARVER vào tế bào sẽ khó khăn. Tuy nhiên, Qi vẫn hy vọng các liệu pháp dựa trên CRISPR này có thể được triển khai trong vài năm tới. Một phương pháp đang tỏ ra đầy hứa hẹn là bao bọc phức hợp CRISPR-Cas13 bên trong các phân tử tổng hợp được gọi là lipitoid, có kích thước tương đương với một con virus. Anh đã làm việc với Cơ sở cấu trúc nano sinh học tại Phòng thí nghiệm quốc gia Lawrence Berkeley, một khu phức hợp chính phủ rộng lớn trên ngọn đồi phía trên khuôn viên của Berkeley, để tạo ra lipitoid có thể đưa PAC-MAN vào tế bào phổi.

Qi nói, một cách có thể hiệu quả là cung cấp các phương pháp điều trị PAC-MAN thông qua bình xịt mũi hoặc một số dạng máy phun sương khác. "Con trai tôi bị hen suyễn," anh nói, "khi còn nhỏ chơi bóng, nó đã sử dụng máy phun sương như một biện pháp phòng ngừa. Mọi người sử dụng chúng thường xuyên để chuẩn bị cho phổi ít bị dị ứng hơn nếu họ tiếp xúc với thứ gì đó." Điều tương tự cũng có thể được thực hiện trong đại dịch coronavirus; mọi người có thể sử dụng thuốc xịt mũi để PAC-MAN hoặc một phương pháp điều trị dự phòng CRISPR-Cas13 khác sẽ bảo vệ họ.

Khi các cơ chế phân phối được hoàn thiện, các hệ thống dựa trên CRISPR như PAC-MAN và CARVER sẽ có thể điều trị và bảo vệ con người mà không cần phải kích hoạt hệ thống miễn dịch của chính cơ thể, vốn có thể khá kỳ quặc và tinh vi.

Chúng cũng có thể được lập trình để nhắm mục tiêu các trình tự thiết yếu trong mã di truyền của virus để chúng không thể dễ dàng trốn tránh bởi virus đột biến. Và chúng rất đơn giản để lập trình lại khi một loại virus mới xuất hiện.

Khái niệm lập trình lại cũng phù hợp theo một nghĩa lớn hơn. Phương pháp điều trị CRISPR đến từ việc lập trình lại một hệ thống mà con người đã tìm thấy trong tự nhiên. "Điều đó mang lại cho tôi hy vọng," Myhrvold nói, "khi chúng ta đối mặt với những thách thức y tế lớn khác, chúng ta sẽ có thể tìm thấy những công nghệ khác như vậy trong tự nhiên và đưa chúng vào sử dụng." Đó là một lời nhắc nhở về giá trị của nghiên cứu cơ bản hướng đến sự tò mò về cái mà Leonardo da Vinci gọi là 'những kỳ quan vô tận của thiên nhiên'. "Bạn không bao giờ biết," Myhrvold nói, "khi một điều gì đó mơ hồ mà bạn đang nghiên cứu sẽ có ý nghĩa quan trọng đối với sức khỏe con người." Như Doudna thích nói, "Thiên nhiên đẹp theo cách đó."

CHƯƠNG 55

Cold Spring Harbour

CRISPR và COVID

Những câu chuyện về CRISPR và COVID đan xen nhau tại hội nghị CRISPR hàng năm của Phòng thí nghiệm Cold Spring Harbour vào tháng 8 năm 2020. Một chủ đề chính là cách CRISPR được sử dụng để chống lại coronavirus, có các cuộc nói chuyện của Jennifer Doudna và Feng Zhang cũng như một số COVID chiến binh trong quỹ đạo đối thủ của họ. Thay vì tập trung trong khuôn viên nhìn ra cửa vào Long Island Sound, những người tham gia thông qua ứng dụng Zoom và Slack, trông hơi ảm đạm sau nhiều tháng tương tác trên màn hình máy tính.

Cold Spring Harbour

Cuộc gặp gỡ cũng đan xen vào một phần khác của cuốn sách. Nó kỷ niệm một trăm năm ngày sinh của Rosalind Franklin, người có công trình tiên phong về cấu trúc DNA đã truyền cảm hứng cho Doudna, khi cô đọc The Double Helix khi còn là một cô gái trẻ, tin phụ nữ có thể làm khoa học. Trang bìa của chương trình cuộc họp có một bức ảnh màu của Franklin đang nhìn vào kính hiển vi.

Fyodor Urnov, người chỉ đạo phòng thí nghiệm COVID mà Doudna đã tạo ra tại Berkeley, đã dành lời tri ân mở đầu cho Franklin. Tôi đã mong đợi anh ấy cung cấp nó với sự tinh tế ấn tượng thường thấy của mình, nhưng thay vào đó, anh ấy thực hiện nó, đúng cách, một cái nhìn nghiêm túc về công trình khoa học của bà

ấy, bao gồm cả nghiên cứu của bà về vị trí của RNA trong virus khảm thuốc lá. Sự khởi sắc duy nhất đến vào lúc cuối khi anh đưa ra một bức ảnh về chiếc ghế dài trong phòng thí nghiệm của Franklin sau khi bà qua đời. "Cách tốt nhất để tôn vinh bà ấy là hãy nhớ sự phân biệt giới tính mà bà phải đối mặt vẫn còn với chúng ta ngày nay," anh nói, giọng hơi nghẹn lại. "Rosalind là mẹ đỡ đầu của việc chỉnh sửa gen."

Cuộc nói chuyện của Doudna bắt đầu bằng lời nhắc nhở về mối liên hệ tự nhiên giữa CRISPR và COVID. Cô nói: "CRISPR là một cách tuyệt vời mà sự tiến hóa đã giải quyết vấn đề lây nhiễm virus. Chúng ta có thể học hỏi từ nó trong đại dịch này." Zhang tiếp tục với bản cập nhật về công nghệ STOP của mình cho các máy thử nghiệm cầm tay dễ sử dụng. Khi anh ấy kết thúc, tôi gửi cho anh một tin nhắn hỏi khi nào chúng sẽ có mặt tại các sân bay và trường học, và anh ấy đã nhắn lại vài giây sau đó kèm theo hình ảnh của các nguyên mẫu mới nhất, đã được giao trong tuần đó. Anh nói: "Chúng tôi đang làm việc chăm chỉ để cung cấp sản phẩm vào mùa thu này. Cameron Myhrvold đã mô tả về cách hệ thống CARMEN của anh có thể được lập trình để phát hiện nhiều loại virus cùng một lúc. Janice Chen, học trò của Doudna, đã theo sau với bài thuyết trình về nền tảng DETECTR mà cô và Lucas Harrington đã tạo ra tại Mammoth. Patrick Hsu đã báo cáo về công việc đang được thực hiện với nhóm của Doudna nhằm tạo ra các phương pháp tốt hơn để khuếch đại vật liệu di truyền để nó có thể được phát hiện. Và Stanley Qi đã mô tả cách hệ thống PAC-MAN có thể được sử dụng không chỉ để phát hiện coronavirus mà còn tiêu diệt chúng.

Tôi được mời kiểm duyệt một hội thảo về COVID, và tôi bắt đầu bằng cách hỏi Zhang và Doudna về khả năng đại dịch có thể tạo ra sự quan tâm lớn hơn của công chúng đối với sinh học. Zhang trả lời khi các bộ dụng cụ xét nghiệm tại nhà trở nên rẻ và dễ sử dụng, họ sẽ dân chủ hóa và phân cấp y học. Các bước tiếp theo quan trọng nhất sẽ là những đổi mới trong 'microfluidics', liên quan đến việc truyền một lượng nhỏ chất lỏng trong một thiết bị, và sau đó kết nối thông tin với điện thoại di động của chúng ta. Điều đó sẽ cho phép tất cả chúng ta, trong sự riêng tư tại nhà của mình, kiểm tra nước bọt và máu để tìm hàng trăm chỉ số y tế, theo dõi tình trạng sức khỏe của chúng ta trên điện thoại và chia sẻ dữ liệu với các bác sĩ và nhà nghiên cứu. Doudna nói thêm đại dịch đã thúc đẩy sự hội tụ của khoa học với các lĩnh vực khác. "Sự tham gia của những người không phải là nhà khoa học vào công việc của chúng ta sẽ giúp đạt được một cuộc cách mạng

công nghệ sinh học vô cùng thú vị," cô dự đoán. Đây là thời điểm của sinh học phân tử.

Gần cuối giờ, một khán giả tên là Kevin Bishop giơ tay. Anh ta làm việc tại Viện Y tế Quốc gia và muốn hỏi tại sao có rất ít người Mỹ gốc Phi như anh ta đăng ký thử nghiệm lâm sàng vaccin COVID. Điều đó dẫn đến một cuộc thảo luận về những người da đen không tin tưởng vào các thử nghiệm y tế vì những điều khủng khiếp trong lịch sử như thí nghiệm Tuskegee, trong đó giả dược được đưa cho một số người mắc bệnh giang mai, những người nghĩ họ đang được điều trị y tế thực sự. Một số người tham dự hội nghị đã đặt câu hỏi liệu việc đa dạng chủng tộc trong các thử nghiệm vaccin COVID có quan trọng hay không. (Sự đồng thuận: vâng, vì lý do y tế và đạo đức.) Bishop đề nghị nên đưa các nhà thờ và trường cao đẳng có người Mỹ gốc Phi vào nỗ lực tuyển tình nguyện viên.

Vấn đề đa dạng, nó gây ấn tượng với tôi, liên quan đến nhiều thứ không chỉ là các thử nghiệm lâm sàng. Đánh giá từ danh sách những người tham dự cuộc họp, phụ nữ đang trở thành đại diện tốt trong lĩnh vực nghiên cứu sinh học. Nhưng có rất ít người Mỹ gốc Phi, tại hội nghị hoặc trên băng ghế trong các phòng thí nghiệm khác nhau mà tôi đã đến thăm. Về mặt đó, cuộc cách mạng khoa học đời sống mới rất giống với cuộc cách mạng kỹ thuật số. Nếu không có những nỗ lực tiếp cận và cố vấn, công nghệ sinh học sẽ là một cuộc cách mạng khác khiến hầu hết người da đen bị tụt hậu.

CRISPR tiến bước

Các bài thuyết trình trong hội nghị về cách CRISPR được triển khai để chống lại COVID rất ấn tượng, nhưng các báo cáo về những khám phá đang thúc đẩy quá trình chỉnh sửa gen của CRISPR cũng không kém phần ấn tượng. Điều quan trọng nhất được thực hiện bởi một trong những người đồng tổ chức hội nghị của Doudna, siêu sao ăn nói nhẹ nhàng David Liu của Harvard. Anh ấy có chân trong cả trại Cambridge và Berkeley. Sau khi tốt nghiệp đầu bảng trong lớp của mình tại Harvard, anh lấy bằng tiến sĩ tại Berkeley và sau đó trở lại giảng dạy tại Harvard, nơi anh trở thành đồng nghiệp của Zhang tại Viện Broad và đồng sáng lập của Beam Therapeutics. Với sự dịu dàng và trí tuệ, anh vẫn thân thiết với cả Doudna và Zhang.

Bắt đầu từ năm 2016, Liu bắt đầu phát triển một kỹ thuật được gọi là 'chỉnh sửa cơ sở', có thể tạo ra sự thay đổi chính xác đối với một chữ cái duy nhất trong

DNA mà không cắt đứt các sợi. Nó giống như một cây bút chì rất sắc để chỉnh sửa. Tại cuộc họp Cold Spring Harbour năm 2019, anh đã công bố một bước tiến xa hơn được gọi là 'chỉnh sửa chính', trong đó RNA dẫn đường có thể mang một trình tự dài để được chỉnh sửa thành một đoạn DNA được nhắm mục tiêu. Nó chỉ yêu cầu tạo ra một điểm nhỏ trong DNA chứ không phải là đứt đoạn kép. Có thể chỉnh sửa lên đến 80 chữ cái.

David Liu

Hàng chục bài thuyết trình tại cuộc họp năm 2020 có sự tham gia của các nhà nghiên cứu trẻ, những người đã tìm ra những cách mới thông minh để sử dụng chỉnh sửa cơ sở và chỉnh sửa chính. Bản thân Liu đã mô tả khám phá mới nhất

của mình về cách triển khai các công cụ chỉnh sửa cơ sở vào vùng sản sinh năng lượng của tế bào. Ngoài ra, anh còn là đồng tác giả của bài báo mô tả một ứng dụng thân thiện với người dùng có thể được sử dụng để thiết kế thử nghiệm chỉnh sửa chính. COVID đã không làm chậm cuộc cách mạng CRISPR.

Tầm quan trọng của việc chỉnh sửa cơ sở đã được nêu rõ trên trang bìa của cuốn sách hội nghị. Ngay bên dưới bức ảnh tô màu của Rosalind Franklin là hình ảnh 3D tuyệt đẹp của một trình chỉnh sửa cơ sở được gắn với một hướng dẫn RNA màu tím và một mục tiêu DNA màu xanh lam. Sử dụng một số kỹ thuật hình ảnh và sinh học cấu trúc mà Franklin đi tiên phong, hình ảnh đã được phòng thí nghiệm của Doudna và Liu công bố một tháng trước đó, với phần lớn công việc được thực hiện bởi Gavin Knott, người đăng bài đã dạy tôi cách chỉnh sửa DNA bằng cách sử dụng CRISPR.

Bar Blackford

Trong phòng ăn khuôn viên Cold Spring Harbour, có một sảnh khách ốp gỗ, được gọi là Blackford Bar, vừa rộng rãi vừa ấm cúng. Những bức ảnh cũ trải dọc các bức tường, nhiều bia, TV phát sóng cả các bài giảng khoa học và các trận đấu bóng chày của Yankees, và một sân ngoài trời nhìn ra Bến cảng yên tĩnh. Ở đó, bạn có thể tìm thấy, vào hầu hết các buổi tối mùa hè, những người tham dự hội nghị, các nhà nghiên cứu từ các tòa nhà phòng thí nghiệm gần đó. Trong các hội nghị CRISPR trước đây, nó tràn ngập những cuộc nói chuyện về những khám phá sắp xảy ra, những ý tưởng viễn vông, cơ hội việc làm tiềm năng và những câu chuyện phiếm.

Vào năm 2020, các nhà tổ chức hội nghị đã cố gắng tái tạo cảnh này thông qua Slack và Zoom được gọi là #virtual-bar. Họ nói, mục đích của nó là "mô phỏng những lời giới thiệu tình cờ mà bạn sẽ trải qua tại Blackford Bar". Vì vậy, tôi quyết định thử. Khoảng bốn mươi người khác đã xuất hiện trong đêm đầu tiên. Mọi người tự giới thiệu mình một cách nghiêm túc, giống như trong một buổi tiệc cocktail thực sự. Sau đó, một người điều hành đã chia chúng tôi thành nhóm sáu người và gửi chúng tôi đến các phòng Zoom đột phá. Sau hai mươi phút, mỗi phiên đột phá kết thúc và chúng tôi được phân công ngẫu nhiên vào một nhóm khác nhau. Thật kỳ lạ, định dạng này hoạt động khá tốt khi các cuộc trò chuyện đi sâu vào các câu hỏi khoa học cụ thể. Đã có những cuộc thảo luận thú vị về các

chủ để như kỹ thuật tổng hợp protein và phần cứng đang được chế tạo tại Synthego để thực hiện việc chỉnh sửa tế bào tự động. Nhưng không có cuộc trò chuyện xã hội bình thường nào giúp bôi trơn cuộc sống thực và nuôi dưỡng các kết nối tình cảm. Không có trò chơi Yankees nào cũng như cảnh hoàng hôn để chia sẻ khi ngồi trên boong. Tôi rời đi sau hai hiệp đấu.

Phòng thí nghiệm Cold Spring Harbour được thành lập vào năm 1890 dựa trên niềm tin vào sự kỳ diệu của các cuộc gặp gỡ trực tiếp. Công thức là thu hút những người thú vị đến với một miền quê bình dị và cung cấp cho họ cơ hội giao lưu, kể cả tại một quán bar đẹp. Vẻ đẹp của thiên nhiên và niềm vui đến từ sự tham gia của con người là một sự kết hợp mạnh mẽ. Ngay cả khi họ không tương tác — chẳng hạn như khi cô gái trẻ Jennifer Doudna đi ngang qua biểu tượng già nua Barbara McClintock trên con đường xuyên qua khuôn viên Cold Spring Harbour — mọi người được hưởng lợi từ bầu không khí được sạc theo cách khơi dậy sự sáng tạo.

Một trong những biến đổi do đại dịch coronavirus gây ra là nhiều cuộc họp hơn trong tương lai sẽ được thực hiện ảo. Thật là xấu hổ. Nếu COVID không giết chúng ta, thì Zoom sẽ làm được. Như Steve Jobs đã nhấn mạnh khi xây dựng trụ sở chính cho Pixar và lên kế hoạch cho một khuôn viên Apple mới, những ý tưởng mới được nảy sinh từ những cuộc gặp gỡ tình cờ. Tương tác giữa người với người là đặc biệt quan trọng trong quá trình động não ban đầu về những ý tưởng mới và rèn luyện các mối quan hệ cá nhân. Như Aristotle đã dạy, chúng ta là một động vật xã hội, một bản năng không thể được thỏa mãn hoàn toàn trên mạng.

Tuy nhiên, thực tế là coronavirus đã mở rộng cách chúng ta làm việc cùng nhau và chia sẻ ý tưởng. Bằng cách đẩy nhanh Thời đại thu phóng, đại dịch sẽ mở rộng tầm nhìn của sự hợp tác khoa học, cho phép nó trở nên toàn cầu hơn và có nguồn lực từ cộng đồng. Đi bộ dọc theo những con phố lát đá cuội ở San Juan là chất xúc tác cho sự hợp tác giữa Doudna và Charpentier, nhưng công nghệ của Skype và Dropbox đã cho phép họ và hai postdocs làm việc cùng nhau trong sáu tháng ở ba quốc gia để giải mã CRISPR-Cas9. Bởi vì mọi người giờ đây đã trở nên thoải mái khi họp trong các hộp trên màn hình máy tính, làm việc theo nhóm sẽ hiệu quả hơn. Tôi hy vọng sẽ có một sự cân bằng: phần thưởng cho các cuộc họp ảo hiệu quả của chúng ta sẽ là cơ hội đi chơi trực tiếp cùng nhau ở những nơi như khuôn viên của Cold Spring Harbour.

Charpentier, từ xa

Vào cuối bài thuyết trình khoa học của Doudna tại hội nghị, một nhà nghiên cứu trẻ đã đặt một câu hỏi cá nhân: "Điều gì đã truyền cảm hứng cho bạn khi làm việc trên CRISPR-Cas9 ngay lần đầu tiên?" Doudna dừng lại một chút, vì đây không phải là loại câu hỏi mà các nhà nghiên cứu khoa học thường hỏi sau khi trình bày kỹ thuật. "Nó bắt đầu như một sự hợp tác tuyệt vời với Emmanuelle Charpentier," cô trả lời. "Tôi mãi mãi mang ơn cô ấy về công việc mà chúng tôi đã làm cùng nhau."

Đó là một câu trả lời thú vị, bởi vì vài ngày trước đó Doudna đã nói với tôi về nỗi buồn, cô và Charpentier đã rời xa nhau, về mặt cá nhân cũng như về mặt khoa học. Cô than thở, cô tiếp tục phát hiện ra một vết bẩn và hỏi tôi liệu trong cuộc trò chuyện của tôi với Charpentier, tôi có biết thêm được manh mối về lý do tại sao hay không. "Một trong những điều tôi buồn nhất trong câu chuyện CRISPR là tôi thực sự thích Emmanuelle, nhưng mối quan hệ của chúng tôi đã tan vỡ," cô nói. Doudna đã từng học tiếng Pháp ở trường trung học và đại học, thậm chí đã có lúc cân nhắc chuyển chuyên ngành từ hóa học sang tiếng Pháp. "Tôi luôn có ảo tưởng về mình là một cô gái Pháp, và Emmanuelle theo một cách nào đó đã nhắc nhở tôi về điều đó. Tôi ngưỡng mộ cô ấy ở một mức độ nhất định. Tôi ước chúng tôi có thể tiếp tục có một mối liên kết chặt chẽ giữa nghề nghiệp và cá nhân, đồng thời có thể tận hưởng khoa học và tất cả những thứ sau này với tư cách là bạn bè."

Khi cô nói với tôi điều này, tôi đề nghị cô mời Charpentier phát biểu tại hội nghị ảo Cold Spring Harbour. Doudna ngay lập tức nắm bắt ý tưởng và yêu cầu cô ấy, thông qua người đồng tổ chức của hội nghị, Maria Jasin, bày tỏ lòng tôn kính đến Rosalind Franklin hoặc nói về bất kỳ chủ đề nào khác. Tôi đã theo dõi Charpentier để khuyến khích cô ấy chấp nhận.

Lúc đầu, cô ấy do dự, sau đó trả lời cô có một cuộc họp khác để tham dự từ xa trong khoảng thời gian đó. Jasin và Doudna đề nghị được linh hoạt về ngày giờ, nhưng Charpentier từ chối. Cảm nhận được sự dè dặt của cô ấy, tôi đã thử một cách tiếp cận khác: Tôi mời cô ấy tham gia cùng tôi và Doudna qua Zoom vào ngày hôm sau hội nghị để trò chuyện riêng tư. Tôi nói với cô ấy, tôi muốn đưa những hồi tưởng của họ vào cuối cuốn sách. Cô ấy làm tôi ngạc nhiên khi nắm lấy ý tưởng. Cô thậm chí còn gửi email cho Doudna để nói cô rất mong chờ nó.

Kết quả là, chúng tôi đã gặp nhau trực tuyến vào Chủ nhật sau hội nghị. Tôi đã chuẩn bị một danh sách các câu hỏi. Nhưng ngay sau khi Doudna và Charpentier trực tuyến, họ bắt đầu trò chuyện với nhau và bắt chuyện, lúc đầu với thái độ hơi nghiêm túc của những người đã không gặp nhau một thời gian, và sau đó, sau một vài phút, sôi nổi hơn. Doudna bắt đầu đề cập đến Charpentier bằng biệt danh của cô, Manue, và ngay sau đó cả hai đều cười. Tôi đã tắt máy quay video của mình để màn hình cho họ trong khi tôi chỉ nghe.

Doudna nói về cậu con trai tuổi teen của cô, Andy, đã lớn như thế nào, chia sẻ bức ảnh mà Martin Jinek đã gửi về đứa con mới chào đời của anh ấy và nói đùa về một sự kiện trao giải mà cô và Charpentier đã có với Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ vào năm 2018 mà Joe Biden đã nói với họ, ông không có kế hoạch tranh cử tổng thống. Doudna chúc mừng Charpentier về thành công của công ty CRISPR Therapeutics trong việc chữa trị bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm trong thử nghiệm ở Nashville. "Chúng tôi đã xuất bản bài báo của mình vào năm 2012, và chúng tôi ở đây vào năm 2020 và một người nào đó đã được chữa khỏi bệnh," Doudna nói. Charpentier gật đầu và cười. Cô nói: "Chúng ta có thể rất vui khi mọi thứ diễn ra nhanh như thế nào."

Cuộc nói chuyện dần trở nên cá nhân hơn. Charpentier nhớ lại buổi đầu hợp tác của họ, khi dùng bữa trưa tại hội nghị ở Puerto Rico, cùng nhau đi dạo trên những con đường lát đá cuội, và kết thúc ở một quán bar. Nhiều khi bạn gặp một nhà khoa học khác, cô ấy nói, bạn biết mình không bao giờ có thể làm việc với họ. Nhưng cuộc gặp gỡ của họ diễn ra ngược lại. "Tôi biết chúng tôi sẽ là những cộng tác viên tốt," cô nói với Doudna. Sau đó, họ hoán đổi ký ức về thời gian làm việc suốt ngày đêm qua Skype và Dropbox trong cuộc chạy đua kéo dài sáu tháng để giải mã CRISPR-Cas9. Charpentier thú nhận cô lo lắng bất cứ khi nào cô gửi email cho Doudna về tờ báo mà họ cùng xuất bản. "Tôi nghĩ bạn sẽ phải sửa tiếng Anh của tôi," cô nói. Doudna trả lời, "Tiếng Anh của bạn rất tuyệt, và tôi nhớ bạn đã phải sửa một số lỗi của chính tôi. Thật là vui khi cùng nhau viết bài báo đó, bởi vì chúng tôi có những cách nghĩ khác nhau về mọi thứ."

Cuối cùng, khi sự trao đổi của họ bắt đầu chậm lại, tôi bật máy quay video của mình để đặt một câu hỏi. Tôi nói trong vài năm qua, các bạn đã rời xa nhau, cả về mặt khoa học và cá nhân. Các bạn có nhớ tình bạn mà mình đã có?

Charpentier nhảy vào, háo hức giải thích chuyện gì đã xảy ra. Cô nói: "Chúng tôi đã phải đi trên con đường với các lễ trao giải và những thứ khác. Mọi người đã

làm quá tải lịch trình của chúng tôi, và chúng tôi không có bất kỳ thời gian nào để tận hưởng khoảng thời gian riêng. Vì vậy, một phần của vấn đề là thực tế cả hai chúng tôi đều trở nên vô cùng bận rộn. Cô nói một cách hóm hỉnh về tuần họ đã trải qua cùng nhau ở Berkeley vào tháng 6 năm 2012 khi đang hoàn thành bài báo của mình. "Có bức ảnh của chúng tôi, tôi với mái tóc ngộ nghĩnh, ở phía trước viện của bạn," cô nói, để cập đến bức ảnh chụp chung. Đó là lần cuối cùng họ được thư giãn cùng nhau, Charpentier nói. "Sau đó, thật điên rồ vì tác động của bài báo. Chúng tôi đã có rất ít thời gian cho riêng mình."

Những lời nói của Charpentier khiến Doudna mỉm cười và cô càng cởi mở hơn. "Tôi rất thích tình bạn của chúng tôi cũng như khi làm khoa học," cô nói. "Tôi thích phong thái thú vị của bạn. Tôi luôn có ảo tưởng này, kể từ khi tôi học tiếng Pháp ở trường, về cuộc sống ở Paris. Và Manue, bạn đã thể hiện điều đó cho tôi."

Cuộc trò chuyện kết thúc bằng việc nói về việc một ngày nào đó sẽ hợp tác trở lại. Charpentier cho biết cô đã từng có học bổng nghiên cứu ở Hoa Kỳ. Doudna trước đó đã lên kế hoạch dành học kỳ Mùa xuân năm 2021 cho kỳ nghỉ phép tại Columbia [không thực hiện được vì Covid 19]. Họ đồng ý nên phối hợp các kỳ nghỉ. "Có thể vào mùa xuân năm 2022 ở New York," Doudna gợi ý. "Tôi rất muốn như vậy, được ở đó với bạn," Charpentier trả lời. "Chúng ta có thể hợp tác một lần nữa."

CHƯƠNG 56

Giải nobel

"Viết lại mã sự sống"

Doudna có vẻ như đang ngủ khi, vào lúc 2:53 sáng ngày 9 tháng 10 năm 2020, cô bị đánh thức bởi tiếng vo vo dai dẳng từ điện thoại di động mà cô đã đặt ở chế

độ rung. Cô ở một mình trong căn phòng khách sạn ở Palo Alto, nơi cô đã tham gia một cuộc họp nhỏ về sinh học của sự lão hóa, sự kiện trực tiếp đầu tiên cô tham dự trong bảy tháng kể từ khi cuộc khủng hoảng coronavirus bắt đầu. Cuộc gọi là từ một phóng viên của Nature. "Tôi ghét phải làm phiền bạn quá sớm," cô ấy nói, "nhưng tôi muốn nhận xét của bạn về giải Nobel."

"Người chiến thắng?" Doudna hỏi, có vẻ hơi bực bội.

"Bạn chưa biết ah?" phóng viên hỏi. "Bạn và Emmanuelle Charpentier!"

Doudna nhìn vào điện thoại của mình và thấy một loạt các cuộc gọi nhỡ dường như thực sự đến từ Stockholm. Sau khi dừng lại một lúc để tiếp thu tin tức, cô nói: "Để tôi gọi lại cho bạn."

Việc trao giải Nobel Hóa học năm 2020 cho Doudna và Charpentier không phải là một bất ngờ hoàn toàn, nhưng sự công nhận đến nhanh chóng trong lịch sử. Khám phá CRISPR của họ chỉ mới tám năm tuổi. Ngày hôm trước, Sir Roger Penrose đã chia sẻ giải Nobel vật lý cho khám phá về lỗ đen mà ông đã tạo ra hơn 50 năm trước đó. Cũng có cảm giác giải thưởng hóa học này mang tính lịch sử. Không chỉ là công nhận một thành tựu, nó dường như báo trước sự ra đời của một kỷ nguyên mới. Tổng thư ký của Học viện Hoàng gia Thụy Điển tuyên bố khi đưa ra thông báo: "Giải thưởng năm nay là về việc viết lại mã sự sống. Những chiếc kéo di truyền đã đưa khoa học sự sống bước sang một kỷ nguyên mới."

Cũng đáng chú ý là giải thưởng chỉ dành cho hai người chứ không phải ba như thường lệ. Với tranh chấp bằng sáng chế đang diễn ra về việc ai đầu tiên phát hiện ra CRISPR như một công cụ chỉnh sửa gen, vị trí thứ ba có thể thuộc về Feng Zhang, mặc dù điều đó sẽ khiến George Church, người đã công bố những phát hiện tương tự cùng lúc bị loại. Ngoài ra, còn có nhiều ứng viên xứng đáng khác như Francisco Mojica, Rodolphe Barrangou, Phillipe Horvath, Eric Sontheimer, Luciano Marraffini, và Virginijus Šikšnys.

Giải thưởng cũng có ý nghĩa lịch sử đối với hai người phụ nữ. Người ta có thể cảm nhận được nụ cười gượng gạo trên khuôn mặt của hồn ma Rosalind Franklin. Mặc dù, bà đã tạo ra những bức ảnh giúp James Watson và Francis Crick khám phá ra cấu trúc của DNA, bà chỉ trở thành một nhân vật phụ trong lịch sử, và bà đã chết trước khi họ nhận được giải Nobel năm 1962. Ngay cả khi bà còn sống, không chắc bà sẽ thay thế Maurice Wilkins để trở thành người được vinh danh thứ ba của

năm đó. Cho đến năm 2020, chỉ có 5 phụ nữ, bắt đầu với Marie Curie vào năm 1911, đã giành được giải Nobel hóa học, trong số 184 người được vinh danh.

Khi Doudna gọi đến số Stockholm được để lại trong hộp thư thoại, cô nhận được một máy trả lời tự động. Nhưng sau đó ít phút, cô đã có thể kết nối và chính thức nhận tin. Sau khi nhận thêm một vài cuộc gọi, bao gồm cả từ Martin Jinek và phóng viên dai dẳng của Nature, cô ném quần áo vào túi và nhảy lên xe để trở về Berkeley sau một giờ đồng hồ. Khi về đến nhà lúc 4 giờ 30 sáng, cô nhắn tin xin lỗi hàng xóm về sự náo động và đèn camera.

Trong một vài phút, cô có cơ hội để ăn mừng tin tức qua cà phê với Jamie và Andy. Sau đó, cô đưa ra một vài nhận xét với đội quay phim trên sân của mình trước khi đến Berkeley cho một cuộc họp báo toàn cầu trực tuyến được tập hợp vội vàng. Trên chuyến xe tới, cô nói chuyện với đồng nghiệp Jillian Banfield, người vào năm 2006 đã gọi cô bất ngờ và yêu cầu gặp mặt tại Quán cà phê Phong trào Tự do Ngôn luận trong khuôn viên trường để thảo luận về một số chuỗi lặp đi lặp lại mà cô tìm thấy trong DNA của vi khuẩn. "Tôi rất biết ơn khi có bạn là người cộng tác," cô nói với Banfield. "Thật là vui."

Nhiều câu hỏi tại buổi họp báo tập trung vào việc giải thưởng thể hiện sự đột phá như thế nào đối với phụ nữ. "Tôi tự hào về giới tính của mình!" Doudna cười lớn. "Thật tuyệt vời, đặc biệt là đối với phụ nữ trẻ. Đối với nhiều phụ nữ, có cảm giác, dù họ làm gì, công việc của họ có thể không được công nhận như đàn ông. Tôi muốn thấy sự thay đổi đó, và đây là một bước đi đúng hướng." Sau đó, cô suy nghĩ về những ngày còn là nữ sinh của mình. "Tôi đã được nói nhiều lần rằng con gái không làm hóa học hoặc con gái không làm khoa học. May mắn thay, tôi đã bỏ qua điều đó."

Khi cô nói, Charpentier đang tổ chức cuộc họp báo của riêng mình ở Berlin, nơi đó là giữa buổi chiều. Tôi đã gặp cô ấy vài giờ trước đó, ngay sau khi cô nhận được cuộc điện thoại chính thức từ Stockholm, và cô tỏ ra rất dễ xúc động. "Tôi đã được thông báo điều này có thể xảy ra vào một ngày nào đó," cô nói với tôi, "nhưng khi tôi nhận được cuộc gọi, tôi đã trở nên rất xúc động, rất xúc động." Cô nói, nó đã đưa cô trở lại thời thơ ấu của mình và quyết định, khi đi ngang qua Viện Pasteur ở Paris, quê hương của cô, một ngày nào đó cô sẽ trở thành một nhà khoa học. Nhưng vào thời điểm diễn ra cuộc họp báo, cảm xúc của cô đã được giấu kín đằng sau nụ cười Mona Lisa của mình. Mang theo một ly rượu vang trắng, cô bước vào tiền sảnh của viện, đặt cạnh bức tượng bán thân cùng tên với

nó, Max Planck, và sau đó trả lời các câu hỏi theo cách vừa vui vẻ vừa nghiêm túc. Như đã xảy ra ở Berkeley, phần lớn trọng tâm là giải thưởng có ý nghĩa như thế nào đối với phụ nữ. "Việc tôi và Jennifer được trao giải thưởng ngày hôm nay có thể mang đến một thông điệp rất mạnh mẽ cho các cô gái trẻ," cô nói. "Nó có thể cho họ thấy phụ nữ cũng có thể được trao giải thưởng."

Chiều hôm đó, đối thủ của họ là Eric Lander đã gửi một dòng tweet: "Xin gửi lời chúc mừng rất nhiều đến Tiến sĩ Charpentier và Doudna trên @NobelPrize vì những đóng góp của họ cho khoa học! Thật thú vị khi thấy giới hạn vô tận của khoa học tiếp tục mở rộng, mang lại những tác động lớn đến bệnh nhân." Ở nơi công cộng, Doudna phản ứng một cách ân cần. "Tôi vô cùng biết ơn sự công nhận từ Eric Lander và thật vinh dự khi nhận được lời nói của anh ấy," cô nói. Riêng tư, cô tự hỏi liệu việc sử dụng từ 'đóng góp' của anh ấy có phải là một cách để giảm thiểu một cách tinh vi những khám phá được chứng nhận Nobel của họ hay không. Đáng chú ý hơn đối với tôi là những lời của anh ấy về 'những tác động lớn đến bệnh nhân' trong tương lai. Điều đó khiến tôi hy vọng một ngày nào đó Zhang và Church và có lẽ David Liu sẽ giành được giải Nobel y học với tư cách là bạn đồng hành với giải Nobel mà Doudna và Charpentier đã giành được về hóa học.

Doudna đã đề cập trong cuộc họp báo của mình, cô đang 'vẫy vùng trên đại dương' với Charpentier. Nhưng cô thực sự muốn nói chuyện với cô ấy. Cô đã nhắn tin cho Charpentier liên tục trong ngày và để lại tin nhắn trên điện thoại di động của cô ấy ba lần. "Làm ơn, vui lòng gọi cho tôi," Doudna nhắn tin tại một thời điểm. "Tôi sẽ không làm mất nhiều thời gian của bạn. Tôi chỉ muốn nói lời chúc mừng qua điện thoại tới các bạn." Charpentier cuối cùng cũng trả lời: "Tôi thực sự rất, rất kiệt sức, nhưng tôi hứa sẽ gọi cho bạn vào ngày mai." Vì vậy, phải đến sáng hôm sau, họ mới kết nối được với nhau để trò chuyện thoải mái và lan man.

Sau cuộc họp báo của mình, Doudna đã đến tòa nhà phòng thí nghiệm của mình để tổ chức tiệc sâm panh, sau đó là bữa tiệc Zoom, nơi cô được một trăm người bạn nâng cốc chúc mừng. Mark Zuckerberg và vợ Priscilla Chan, những người có quỹ tài trợ cho một số công việc của cô, đã xuất hiện, Jillian Banfield và các trưởng khoa và quan chức khác nhau của Berkeley cũng vậy. Chiếc bánh mì nướng đẹp nhất đến từ Jack Szostak, giáo sư Harvard, người đã giúp cô khám phá những điều kỳ diệu của RNA khi cô còn là một sinh viên tốt nghiệp. Szostak, người từng đoạt giải Nobel y học năm 2009 (cùng với hai phụ nữ), nâng ly sâm panh khi ngồi ở sân sau của ngôi nhà gạch trang nghiêm ở Boston. "Điều duy

nhất tốt hơn việc giành được giải Nobel," anh nói, "là có một trong số các sinh viên của bạn giành được giải."

Cô và Jamie nấu món trứng tráng Tây Ban Nha cho bữa tối, sau đó Doudna tham gia cùng hai em gái của mình trong một cuộc gọi FaceTime. Họ nói về việc cha mẹ quá cố của họ sẽ phản ứng như thế nào. "Chị thực sự ước họ có thể ở đây," Doudna nói. "Mẹ sẽ rất xúc động, và bố sẽ giả vờ như không. Thay vào đó, ông ấy chắc chắn rằng mình hiểu khoa học, rồi hỏi chị dự định làm gì tiếp theo."

THE NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY 2020

Illustrations: Niklas Elmehed

Emmanuelle Charpentier

Jennifer A. Doudna

"for the development of a method for genome editing"

THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES

Sự biến đổi

Bằng cách tôn vinh CRISPR, một hệ thống chống lại virus được tìm thấy trong tự nhiên, giữa một đại dịch virus, ủy ban Nobel đã nhắc nhở chúng ta rằng nghiên cứu cơ bản dựa trên sự tò mò có thể có những ứng dụng rất thực tế như thế nào. CRISPR và COVID đang thúc đẩy chúng ta bước vào kỷ nguyên khoa học đời sống. Các phân tử đang trở thành những vi mạch mới.

Vào đỉnh điểm của cuộc khủng hoảng coronavirus, Doudna được yêu cầu viết một bài cho The Economist về những chuyển đổi xã hội đang được thực hiện. "Giống như nhiều khía cạnh khác của cuộc sống ngày nay, khoa học và thực tiễn dường như đang trải qua những thay đổi nhanh chóng và có lẽ là vĩnh viễn," cô viết. "Điều này sẽ tốt hơn." Cô dự đoán, công chúng sẽ hiểu biết nhiều hơn về sinh học và phương pháp khoa học. Các quan chức được bầu sẽ đánh giá tốt hơn giá trị của việc tài trợ cho khoa học cơ bản. Và sẽ có những thay đổi lâu dài trong cách các nhà khoa học hợp tác, cạnh tranh và giao tiếp."

Trước đại dịch, sự giao tiếp và hợp tác giữa các nhà nghiên cứu hàn lâm đã trở nên hạn chế. Các trường đại học đã tạo ra các nhóm pháp lý lớn dành riêng cho việc xác nhận quyền sở hữu đối với mỗi khám phá mới, bất kể nhỏ như thế nào và đề phòng bất kỳ việc chia sẻ thông tin nào có thể gây nguy hiểm cho đơn đăng ký bằng sáng chế. Nhà sinh học Michael Eisen của Berkeley cho biết: "Họ đã biến mọi tương tác giữa các nhà khoa học với nhau thành một giao dịch sở hữu trí tuệ. Mọi thứ tôi nhận được hoặc gửi cho đồng nghiệp ở một cơ sở học thuật khác liên quan đến một thỏa thuận pháp lý phức tạp có mục đích không phải là quảng bá khoa học mà là để bảo vệ khả năng thu lợi của trường đại học từ những phát minh giả định có thể nảy sinh từ các nhà khoa học đang làm những gì chúng ta phải làm — Chia sẻ công việc của chúng ta với nhau."

Cuộc đua để đánh bại COVID đã không được thực hiện theo những quy tắc đó. Thay vào đó, dẫn đầu bởi Doudna và Zhang, hầu hết các phòng thí nghiệm học thuật tuyên bố khám phá của họ sẽ được cung cấp cho bất kỳ ai chống lại virus. Điều này cho phép sự hợp tác lớn hơn giữa các nhà nghiên cứu và thậm chí giữa các quốc gia. Doudna và các đồng nghiệp không thể liên kết nhanh chóng như vậy nếu họ phải lo lắng về các thỏa thuận sở hữu trí tuệ. Tương tự như vậy, các nhà khoa học trên khắp thế giới đã đóng góp vào một cơ sở dữ liệu mở về các chuỗi coronavirus mà tính đến cuối tháng 8 năm 2020, đã có 36 nghìn mục nhập.

Cảm giác cấp bách về COVID cũng thay đổi vai trò người gác cổng của các tạp chí học thuật đắt tiền, được bình duyệt như Science và Nature. Thay vì chờ đợi nhiều tháng để các biên tập viên và người đánh giá quyết định có xuất bản một bài báo hay không, các nhà nghiên cứu ở cao điểm cuộc khủng hoảng coronavirus đã đăng hơn một trăm bài báo mỗi ngày, chẳng hạn như medRxiv và bioRxiv, miễn phí và mở, chỉ yêu cầu một quá trình xem xét tối thiểu. Điều này cho phép thông tin được chia sẻ trong thời gian thực, một cách tự do và thậm chí có thể được mổ xẻ trên mạng xã hội. Bất chấp nguy cơ tiềm ẩn của việc truyền bá nghiên cứu chưa được kiểm tra đầy đủ, việc phổ biến nhanh chóng và cởi mở đã hoạt động tốt: nó thúc đẩy quá trình xây dựng dựa trên mỗi phát hiện mới và cho phép công chúng theo dõi tiến bộ của khoa học như nó đã xảy ra. Trên một số bài báo quan trọng liên quan đến coronavirus, việc xuất bản trên mạng đã dẫn đến sự kiểm tra và đóng góp từ cộng đồng các chuyên gia trên khắp thế giới.

George Church cho biết từ lâu anh đã tự hỏi liệu có bao giờ có một sự kiện sinh học nào đủ xúc tác để đưa khoa học vào cuộc sống hàng ngày của chúng ta hay không. "Chính là COVID," anh nói. "Thỉnh thoảng, một thiên thạch ập đến, và đột nhiên các loài động vật có vú biến mất." Một ngày nào đó, hầu hết chúng ta sẽ có các thiết bị phát hiện trong nhà cho phép chúng ta kiểm tra virus và nhiều điều kiện khác. Chúng ta cũng sẽ có các thiết bị đeo có lỗ nano và bóng bán dẫn phân tử có thể theo dõi tất cả các chức năng sinh học và chúng sẽ được kết nối để chia sẻ thông tin và tạo bản đồ thời tiết sinh học toàn cầu hiển thị trong thời gian thực sự lây lan của các mối đe dọa sinh học. Tất cả những điều này đã làm cho sinh học trở thành một lĩnh vực nghiên cứu thú vị hơn; vào tháng 8 năm 2020, đơn xin vào trường y đã tăng 17% so với năm trước.

Thế giới học thuật cũng sẽ thay đổi, và không chỉ bởi sự gia tăng của nhiều lớp học trực tuyến hơn. Thay vì là tháp ngà, các trường đại học sẽ tham gia giải quyết các vấn đề trong thế giới thực, từ đại dịch đến biến đổi khí hậu. Các dự án sẽ mang tính liên ngành, phá vỡ các hầm chứa học thuật và các bức tường ngăn cách giữa các phòng thí nghiệm, vốn có truyền thống là các vương quốc độc lập luôn bảo vệ quyền tự chủ của họ một cách quyết liệt. Để chống lại coronavirus cần có sự hợp tác giữa các ngành. Theo cách đó, nó giống như nỗ lực phát triển CRISPR, liên quan đến những người săn vi khuẩn làm việc với các nhà di truyền học, nhà sinh học cấu trúc, nhà hóa sinh và những người đam mê máy tính. Nó cũng giống như cách mọi thứ hoạt động trong các doanh nghiệp đổi mới, nơi các đơn vị làm việc cùng nhau để theo đuổi một dự án hoặc sứ mệnh cụ thể. Bản chất

của các mối đe dọa khoa học mà chúng ta phải đối mặt sẽ thúc đẩy xu hướng hướng tới sự hợp tác theo định hướng dự án giữa các phòng thí nghiệm khác nhau.

Một khía cạnh cơ bản của khoa học sẽ được giữ nguyên. Nó luôn là sự hợp tác qua nhiều thế hệ, từ Darwin và Mendel đến Watson và Crick đến Doudna và Charpentier. Charpentier nói: "Vào cuối ngày, những khám phá là thứ tồn tại lâu dài. Chúng ta chỉ đi qua hành tinh này trong một thời gian ngắn. Chúng tôi làm công việc của mình, và sau đó chúng ta rời đi và những người khác tiếp tục công việc."

Tất cả các nhà khoa học mà tôi viết trong cuốn sách đều nói động lực chính của họ không phải là tiền bạc, hay thậm chí là vinh quang, mà là cơ hội để mở ra những bí ẩn của tự nhiên và sử dụng những khám phá đó để biến thế giới trở nên tốt đẹp hơn. Tôi tin họ. Và tôi nghĩ đó có thể là một trong những di sản quan trọng nhất của đại dịch: nhắc nhở các nhà khoa học về sứ mệnh cao cả của họ. Vì vậy, nó có thể in sâu những giá trị này lên thế hệ sinh viên mới, những người khi họ suy ngẫm về sự nghiệp của mình, có thể có nhiều khả năng theo đuổi nghiên cứu khoa học hơn khi họ thấy nó có thể thú vị và quan trọng như thế nào.

PHẦN KẾT

Royal Street, New Orleans, Fall 2020

Đại dịch đã tạm thời rút lui, và trái đất đang bắt đầu lành lại. Tôi đang ngồi trên ban công của mình ở Khu phố Pháp, và tôi lại có thể nghe thấy tiếng nhạc trên đường phố và ngửi thấy mùi tôm luộc ở nhà hàng ở góc phố.

Nhưng tôi biết nhiều khả năng sẽ có nhiều đợt virus hơn, từ loại coronavirus hiện tại hoặc loại virus mới trong tương lai, vì vậy chúng ta cần nhiều hơn là chỉ có vaccin. Giống như vi khuẩn, chúng ta cần một hệ thống có thể dễ dàng thích nghi để tiêu diệt từng loại virus mới. CRISPR có thể cung cấp điều đó cho chúng ta, cũng như đối với vi khuẩn. Một ngày nào đó, nó cũng có thể được sử dụng để khắc phục các vấn đề di truyền, đánh bại ung thư, nâng cao sức mạnh cho con cái của chúng ta và cho phép chúng ta tấn công sự tiến hóa để có thể định hướng tương lai của loài người.

Tôi bắt đầu cuộc hành trình này với suy nghĩ công nghệ sinh học là cuộc cách mạng khoa học vĩ đại tiếp theo, một chủ đề chứa đầy những kỳ quan thiên nhiên đầy cảm hứng, những cuộc cạnh tranh trong nghiên cứu, những khám phá ly kỳ, những chiến thắng cứu người và những người tiên phong sáng tạo như Jennifer Doudna, Emmanuelle Charpentier và Feng Zhang.

Một vài tuần trước, tôi đã tìm thấy bản sao cũ của James Watson's The Double Helix. Giống như Doudna, tôi đã nhận cuốn sách như một món quà từ cha khi tôi còn đi học.

Đọc cuốn sách khiến tôi cũng như Doudna, muốn trở thành một nhà hóa sinh. Nếu tôi phải làm lại tất cả, tôi sẽ tập trung nhiều hơn vào khoa học đời sống, đặc biệt nếu tôi đến tuổi trưởng thành vào thế kỷ XXI. Những người cùng thế hệ với tôi bị cuốn hút bởi máy tính cá nhân và web. Chúng ta đảm bảo những đứa trẻ của mình đã học cách viết mã. Bây giờ, chúng ta sẽ phải đảm bảo chúng hiểu quy tắc của cuộc sống.

Một cách để làm điều đó là để tất cả những đứa trẻ nhận ra, như những câu chuyện đan xen của CRISPR và COVID cho thấy, việc hiểu được cách thức hoạt

động của cuộc sống hữu ích như thế nào. Thật tốt khi một số người có ý kiến mạnh mẽ về việc sử dụng GMO trong thực phẩm, nhưng sẽ tốt hơn nếu nhiều người trong số họ biết sinh vật biến đổi gen là gì (và những gì các nhà sản xuất sữa chua đã phát hiện ra). Thật tốt khi có ý kiến mạnh mẽ về kỹ thuật gen ở người, nhưng còn tốt hơn nếu bạn biết gen là gì.

Hiểu rõ những điều kỳ diệu của cuộc sống không chỉ đơn thuần là hữu ích. Nó cũng đầy cảm hứng và niềm vui. Đó là lý do tại sao con người chúng ta may mắn được trời phú cho trí tò mò.

Tôi được nhắc nhở về điều này, bởi một con thằn lằn con đang bò quanh những đường cong ở ban công và lên một cây nho, nó hơi đổi màu. Tôi trở nên tò mò: Nguyên nhân nào khiến da thay đổi màu sắc? Tôi phải ngăn mình nghĩ ra những lời giải thích thời trung cổ. Tôi nhanh chóng chuyển hướng để đánh thức sự tò mò của mình và đó là một trải nghiệm thú vị. Nó khiến tôi nhớ đến ghi chú mà Leonardo da Vinci đã viết nguệch ngoạc ở lề một trong những trang sổ tay của ông: "Hãy miêu tả chiếc lưỡi của chim gõ kiến". Ai thức dậy vào một buổi sáng và quyết định mình cần biết lưỡi của chim gõ kiến trông như thế nào? Leonardo say mê và tinh nghịch, đầy tò mò.

Sự tò mò là đặc điểm chính của những người đã mê hoặc tôi, từ Benjamin Franklin và Albert Einstein đến Steve Jobs và Leonardo da Vinci. Sự tò mò đã thúc đẩy James Watson và Nhóm Phage, những người muốn hiểu các loại virus tấn công vi khuẩn, và sinh viên tốt nghiệp người Tây Ban Nha Francisco Mojica, người bị hấp dẫn bởi các chuỗi DNA lặp đi lặp lại, và Jennifer Doudna, người muốn hiểu điều gì đã tạo nên cỏ ngủ [cây mắc cỡ] cuộn tròn khi bạn chạm vào nó. Và có thể bản năng — tò mò, là thứ sẽ cứu chúng ta.

Một năm trước, sau chuyến đi đến Berkeley và nhiều hội nghị khác nhau, tôi ngồi trên ban công và cố gắng suy nghĩ về việc chỉnh sửa gen. Lo lắng của tôi sau đó liên quan đến sự đa dạng của các loài.

Tôi đã trở về nhà đúng lúc để dự tang lễ của bà Leah Chase, người đàn bà yêu dấu của New Orleans, người đã qua đời ở tuổi 69 sau khi điều hành một nhà hàng ở khu phố Tremé trong gần bảy thập kỷ. Với chiếc thìa gỗ của mình, bà ấy sẽ khuấy hỗn hợp roux với tôm và xúc xích của mình (một cốc dầu đậu phộng và 8 thìa bột mì) cho đến khi nó có màu café au lait và có thể kết dính nhiều thành phần đa dạng với nhau. Một màu sắc của Creole, nhà hàng của bà ấy cũng gắn kết sự đa dạng của cuộc sống New Orleans, Đen trắng và Creole.

Khu phố Pháp đã náo nhiệt vào cuối tuần đó. Có một cuộc đua xe đạp khỏa thân nhằm mục đích (kỳ lạ là) để thúc đẩy an toàn giao thông. Đã có các cuộc diễu hành để kỷ niệm cuộc đời của Leah và cả Mac Rebennack, nhạc sĩ Funk được gọi là Tiến sĩ John. Có cuộc Diễu hành Tự hào Đồng tính hàng năm và các bữa tiệc liên quan. Và cùng tồn tại khá vui vẻ là Lễ hội cà chua Creole Market, với sự góp mặt của những người nông dân và đầu bếp khoe nhiều giống cà chua địa phương mọng nước không biến đổi gen.

Funk là một thể loại âm nhạc bắt nguồn từ giữa thập niên 1960 khi những nhạc sĩ người Mỹ gốc Phi sáng tạo ra một hình thực âm nhạc nhịp điệu và khiêu vũ bằng cách pha trộn các dòng nhạc soul music, jazz, và rhythm and blues.

Từ ban công của mình, tôi ngạc nhiên trước sự đa dạng của loài người. Có những người thấp và cao, đồng tính nam và 'thẳng' và chuyển giới, béo và gầy, sáng và tối và café au lait. Tôi thấy một nhóm mặc áo phông của Đại học Gallaudet đang hào hứng sử dụng ngôn ngữ ký hiệu. Lời hứa được cho là của CRISPR là một ngày nào đó chúng ta có thể chọn ra những đặc điểm mà chúng ta muốn ở con mình và ở tất cả con cháu của chúng ta. Chúng ta có thể chọn chúng cao và vạm vỡ, tóc vàng và mắt xanh, không bị điếc và không bị câm — tốt, hãy chọn theo sở thích của bạn.

Café au lait là loại cà phê sữa pha theo kiểu Pháp. Người ta pha café au lait bằng cách thêm sữa nóng vào cà phê espresso, hoặc cũng có thể là cà phê phin. Café au lait được đựng trong một cái tách lớn được gọi là bol.

Khi tôi khảo sát khung cảnh với tất cả sự đa dạng tự nhiên của nó, tôi đã suy nghĩ xem lời hứa của CRISPR cũng có thể là mối nguy hiểm như thế nào. Tự nhiên đã phải mất hàng triệu năm để kết hợp ba tỷ cặp cơ sở DNA với nhau theo một cách phức tạp và đôi khi không hoàn hảo để cho phép tất cả sự đa dạng kỳ diệu trong loài của chúng ta. Chúng ta có đúng khi nghĩ bây giờ chúng ta có thể đến và chỉnh sửa bộ gen đó để loại bỏ những gì chúng ta coi là không hoàn hảo? Liệu chúng ta có đánh mất sự đa dạng của mình không? Sự khiêm tốn và đồng cảm của chúng ta? Liệu chúng ta có trở nên kém hương vị hơn, giống như cà chua của chúng ta không?

Lễ hội Mardi Gras 2020, những người diễu hành bước qua ban công của tôi, một vài người trong số họ ăn mặc như coronavirus, với bộ đồ bó sát mô phỏng một chai bia Corona và mũ trùm đầu khiến họ trông giống như tên lửa virus. Vài tuần sau, lệnh đóng cửa đã đến. Doreen Ketchens, nghệ sĩ kèn clarinetist được yêu thích chơi với ban nhạc của cô ấy trước cửa hàng tạp hóa ở góc phố, đã có một

buổi biểu diễn tạm biệt trên một vỉa hè gần như vắng bóng người. Cô ấy đã hát bài "Khi các vị thánh tiến vào", nhấn mạnh vào câu "khi mặt trời bắt đầu chiếu sáng."

Tâm trạng bây giờ khác so với năm ngoái, cũng như suy nghĩ của tôi về CRISPR. Giống như loài người chúng ta, suy nghĩ của tôi phát triển và thích nghi với những tình huống thay đổi. Bây giờ, tôi thấy lời hứa của CRISPR rõ ràng hơn là hiểm họa. Nếu chúng ta khôn ngoan trong cách sử dụng nó, công nghệ sinh học có thể khiến chúng ta có nhiều khả năng chống lại virus hơn, khắc phục các khiếm khuyết di truyền và bảo vệ cơ thể và tâm trí của chúng ta.

Tất cả các sinh vật lớn và nhỏ đều sử dụng bất cứ thủ thuật nào có thể để tồn tại, và chúng ta cũng vậy. Đó là điều tự nhiên. Vi khuẩn đã nghĩ ra một kỹ thuật chống lại virus khá thông minh, nhưng chúng phải mất hàng nghìn tỷ vòng đời để làm được điều đó. Chúng ta không thể đợi lâu như vậy. Chúng ta sẽ phải kết hợp sự tò mò với khả năng sáng tạo của mình để đẩy nhanh quá trình.

Lễ hội Mardi Gras 2020 tại New Orleans, Hoa Kỳ

Sau hàng triệu thế kỷ trong đó quá trình tiến hóa của các sinh vật diễn ra 'tự nhiên', con người giờ đây có khả năng hack mã sự sống và tạo ra tương lai di truyền của chính chúng ta. Hoặc, để đánh lừa những người gán cho việc chỉnh sửa gen là 'không tự nhiên' và 'đóng vai Chúa', hãy nói theo cách khác: Thiên nhiên và

Chúa của tự nhiên, với trí tuệ vô hạn, đã tiến hóa một loài có thể sửa đổi bộ gen của chính mình, loài đó là chúng ta.

Giống như bất kỳ đặc điểm tiến hóa nào, khả năng mới này có thể giúp các loài phát triển mạnh và thậm chí có thể tạo ra các loài kế thừa. Hoặc có thể không. Đó có thể là một trong những đặc điểm tiến hóa, đôi khi xảy ra, dẫn một loài đi xuống con đường gây nguy hiểm cho sự tồn tại của nó. Sự tiến hóa luôn thay đổi theo cách đó.

Đó là lý do tại sao nó hoạt động tốt nhất như một quá trình chậm. Thỉnh thoảng, một kẻ bất hảo hoặc nổi loạn — Hạ Kiến Khuê, Josiah Zayner — sẽ thúc đẩy chúng ta tiến nhanh hơn. Nhưng nếu khôn ngoan, chúng ta có thể tạm dừng và quyết định tiến hành một cách thận trọng hơn. Theo cách đó, các con dốc ít trơn hơn.

Để hướng dẫn, chúng ta sẽ không chỉ cần các nhà khoa học, mà còn cần các nhà nhân văn. Và quan trọng nhất, chúng ta sẽ cần những người cảm thấy thoải mái ở cả hai thế giới, như Jennifer Doudna. Đây là lý do tại sao nó hữu ích, tôi nghĩ, cho tất cả chúng ta để cố gắng hiểu căn phòng mới mà chúng ta sắp bước vào này, một căn phòng có vẻ bí ẩn nhưng giàu hy vọng.

Không phải tất cả mọi thứ cần phải được quyết định ngay lập tức. Chúng ta có thể bắt đầu bằng cách hỏi loại thế giới chúng ta muốn để lại cho con cái của mình. Sau đó, chúng ta có thể cảm nhận được con đường của chúng ta, từng bước một, tốt nhất là nắm tay nhau.

NHÌN NHẬN

Tôi muốn cảm ơn Jennifer Doudna vì cô đã sẵn sàng làm việc với tôi. Cô đã ngồi trong hàng chục cuộc phỏng vấn, trả lời các cuộc điện thoại và email liên tục của tôi, cho phép tôi dành thời gian trong phòng thí nghiệm của cô, cho phép tôi truy cập vào nhiều cuộc họp và thậm chí để tôi ẩn nấp trong các kênh Slack của cô. Và chồng của cô, Jamie Cate, anh cũng ủng hộ tôi, và giúp đỡ.

Feng Zhang rất duyên dáng. Mặc dù cuốn sách tập trung vào đối thủ cạnh tranh của anh, nhưng anh ấy vẫn vui vẻ tiếp tôi trong phòng thí nghiệm và cho tôi phỏng vấn nhiều lần. Tôi thích và ngưỡng mộ anh ấy, giống như đồng nghiệp Eric Lander của anh, người cũng hào phóng với thời gian của mình. Một trong những

niềm vui khi viết cuốn sách là được dành thời gian ở Berlin với Emmanuelle Charpentier, người rất quyến rũ. Tôi cũng có một cú hích khi lượn lờ quanh George Church, một quý ông quyến rũ, cải trang thành một nhà khoa học điên.

Kevin Doxzen của Viện Genomics Sáng tạo và Spencer Olesky ở Tulane là những người kiểm tra khoa học của cuốn sách. Họ đã đưa ra những nhận xét và chỉnh sửa rất thông minh. Max Wendell, Benjamin Bernstein và Ryan Braun của Tulane cũng tham gia. Tất cả đều tuyệt vời, vì vậy xin đừng đổ lỗi cho họ vì bất kỳ sai sót nào.

Tôi cũng biết ơn tất cả các nhà khoa học và người hâm mộ của họ đã dành thời gian cho tôi, cung cấp thông tin chi tiết, phỏng vấn và kiểm tra sự thật: Noubar Afeyan, Richard Axel, David Baltimore, Jillian Banfield, Cori Bargmann, Rodolphe Barrangou, Joe Bondy-Denomy , Dana Carroll, Janice Chen, Francis Collins, Kevin Davies, Meredith DeSalazar, Phil Dormitzer, Sarah Doudna, Kevin Doxzen, Victor Dzau, Eldora Ellison, Sarah Goodwin, Margaret Hamburg, Jennifer Hamilton, Lucas Harrington, Rachel Haurwitz, Christine Heenan, Don Hemmes, Megan Hochstrasser, Patrick Hsu, Maria Jasin, Martin Jinek, Elliot Kirschner, Gavin Knott, Eric Lander, Le Cong, Richard Lifton, Enrique Lin Shiao, David Liu, Luciano Marraffini, Alex Marson, Andy May, Sylvain Moineau, Francisco Mojica , Cameron Myhrvold, Rodger Novak, Val Pakaluk, Duanqing Pei, Matthew Porteus, Stanley Qi, Antonio Regalado, Matt Ridley, Dave Savage, Jacob Sherkow, Virginijus Šikšnys, Erik Sontheimer, Sam Sternberg, Jack Szostak, Fyodor Urnov, Elizabeth Watson, James Watson và con trai Rufus, Jonathan Weissman, Blake Wiedenheft, Ross Wilson và Josiah Zayner.

Như mọi khi, tôi mang ơn Amanda Urban, người đại diện của tôi trong bốn mươi năm nay. Cô ấy là quản lý trung thực, trí tuệ, đồng thời rất chặt chẽ. Priscilla Painton và tôi đã làm việc cùng nhau, từ thời chúng tôi còn là hàng xóm của nhau khi bọn trẻ chúng tôi ăn salad. Đột nhiên, bây giờ cô là biên tập viên của tôi. Thật ngọt ngào theo cách thế giới xoay chuyển. Cô đã làm việc cần mẫn và thông minh khi tái cấu trúc cuốn sách và đánh bóng nó từng dòng một.

Khoa học là một nỗ lực hợp tác. Sản xuất một cuốn sách cũng vậy. Niềm vui khi làm việc với Simon & Schuster, tôi được làm việc với một đội tuyệt vời dẫn đầu bởi Jonathan Karp sâu sắc và không thể chê vào đâu được, người dường như đã đọc bản thảo nhiều lần và liên tục đề xuất những cải tiến. Nó bao gồm Stephen Bedford, Dana Canedy, Jonathan Evans, Marie Florio, Kimberly Goldstein, Judith

Hoover, Ruth Lee-Mui, Hana Park, Julia Prosser, Richard Rhorer, Elise Ringo và Jackie Seow. Nhà biên tập ảnh gan dạ Crary Pullen đã thực hiện một công việc đáng kinh ngạc khi theo dõi và sắp xếp các bức ảnh trong cuốn sách. Helen Manders và Peppa Mignone tại Curtis Brown đã làm một công việc tuyệt vời khi làm việc với các nhà xuất bản quốc tế. Tôi cũng muốn cảm ơn Lindsey Billups, trợ lý của tôi, người thông minh, khôn ngoan và rất hợp lý. Sự giúp đỡ của cô ấy mỗi ngày là vô giá.

Tôi luôn gửi lời cảm ơn sâu sắc nhất đến vợ tôi, Cathy, người đã hỗ trợ nghiên cứu, đọc kỹ các bản thảo của tôi, đưa ra lời khuyên hiền triết. Con gái chúng tôi, Betsy, cũng đã đọc bản thảo và đưa ra những đề xuất thông minh. Họ là nền tảng của cuộc đời tôi.

Cuốn sách được thông qua bởi Alice Mayhew, người đã biên tập tất cả các cuốn sách trước đây của tôi. Trong những cuộc thảo luận đầu tiên, tôi đã rất ngạc nhiên về mức độ hiểu biết của cô về khoa học. Cô ấy không ngừng nhấn mạnh, tôi phải biến cuốn sách thành một hành trình khám phá. Cô đã biên tập một tác phẩm kinh điển của thể loại này, The Eighth Day of Creation của Horace Freeland Judson, vào năm 1979, và bốn mươi năm sau, cô dường như nhớ mọi đoạn văn trong đó. Trong những ngày lễ Giáng sinh năm 2019, cô đã đọc nửa đầu của cuốn sách và quay lại với hàng loạt bình luận. Nhưng cô không sống để xem nó hoàn thành. Carolyn Reidy thân mến, Giám đốc điều hành của Simon & Schuster, luôn là người cố vấn, hướng dẫn và rất vui được quen biết cô. Một trong những niềm vui lớn của cuộc sống là làm cho Alice và Carolyn mỉm cười. Nếu bạn đã từng nhìn thấy nụ cười của họ, bạn sẽ hiểu. Tôi hy vọng cuốn sách cũng thế. Tôi đã dành nó để tưởng nhớ họ.

"Càng biết nhiều, bạn càng hiểu nhiều" – Jennifer Doudna

Đọc thêm sách khác tại:

is.gd/readbook