



2020

# نوبل شیمی برندگان ۲۰۲۰

سلیمان فرهادیان

## قیچی‌های ژنتیکی؛ ابزار بازنویسی رمزیندهای حیات

### اشاره

جایزه نوبل شیمی ۲۰۲۰، به پاس کشف یکی از کارآمدترین و تیزترین ابزارهای فناوری ژن، یعنی قیچی‌های ژنتیکی کریسپر/کاس ۹، به امانوئل شارپنتیه و جنیفر دودنا اهدا شد. پژوهشگران می‌توانند با استفاده از این ابزار، DNA حیوانات، گیاهان و ریزموجودات زنده را با دقت بسیار زیادی تغییر دهند. این فناوری که با ایجاد انقلابی در علوم زیستی مولکولی، فرصت‌های جدیدی برای اصلاح گیاهان به ارمغان آورده است، به درمان‌های نوآورانه سرطان کمک می‌کند و ممکن است رویای درمان بیماری‌های ارثی را به واقعیت تبدیل کند.



## ابزاری با قدرت اثر نامحدود

یکی از جذابیت‌های علم، پیش‌بینی‌ناپذیری آن است؛ هیچگاه از پیش مشخص نیست که یک ایده یا یک پرسش به کجا می‌انجامد. گاهی ذهن کنجکاو با بن‌بست روبه‌رو می‌شود، گاه وارد هزارتویی پر از موانع می‌شود که طی کردن و بیرون رفتن از آن، سال‌ها به طول می‌انجامد. با این حال، ذهن کنجکاو بارها و بارها خود را در موقعیت شخصی می‌بیند که برای نخستین بار به افقی از احتمالات ناگفته نگاه می‌کند. ویرایشگر ژن موسوم به کریسپر/کاس<sup>۱</sup> یکی از چنین کشف‌های غیرمنتظره با قابلیت‌های هیجان‌انگیز است. هنگامی که امانوئل شارپنتیه<sup>۲</sup> و جنیفر دودنا<sup>۳</sup> بررسی سامانه ایمنی باکتری استرپتوکوک را آغاز کردند، یکی از ایده‌ها این بود که ممکن است شکل جدیدی از آنتی‌بیوتیک را ایجاد کنند. در عوض، ابزاری

**اگر باکتری توانایی مقابله با عفونت و ویروس را داشته باشد و بتواند زنده بماند، قطعه‌ای از کد ژنتیکی ویروس را به عنوان حافظه عفونت، به ژنوم خود می‌افزاید**

مولکولی را کشف کردند که می‌توان از آن برای ایجاد برش‌های دقیق در مواد ژنتیکی بهره گرفت و امکان تغییر آسان کد حیات را فراهم کرد. قیچی‌های ژنتیکی فقط هشت سال پس از

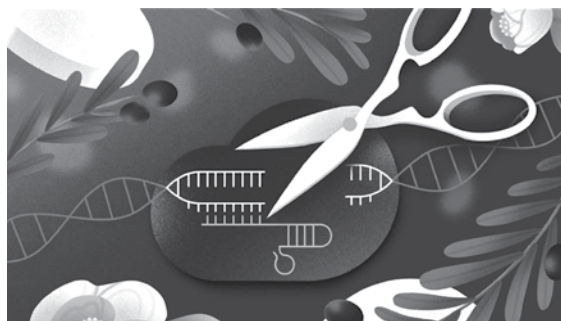
کشف، علوم‌زیستی را دگرگون کرده‌اند. اکنون زیست‌شیمی‌دان‌ها و زیست‌شناسان سلولی به‌راحتی می‌توانند عملکرد ژن‌های مختلف و نقش احتمالی آن‌ها را در پیشرفت بیماری بررسی کنند. در اصلاح نباتات، پژوهشگران می‌توانند ویژگی‌های خاصی را در گیاهان پدید آورند، از جمله توانایی مقاومت در برابر خشک‌سالی در آب و هوای گرم. این ویرایشگر ژن در پزشکی نیز، به ابداع روش‌های جدید درمان سرطان کمک می‌کند و پژوهش‌هایی برای

درمان بیماری‌های ارثی با استفاده از این ابزار انجام شده است. نمونه‌های بی‌شمار استفاده از کریسپر/کاس<sup>۹</sup> کاربردهای غیراخلاقی را نیز دربرمی‌گیرد. از این‌رو، همانند دیگر فناوری‌های کارآمد، برای قیچی‌های ژنتیکی نیز باید قوانین و مقرراتی تنظیم شوند.

در سال ۲۰۱۱، امانوئل شارپنتیه و جنیفر دودنا، برای نخستین بار در کافه‌ای در پورتوریکو، با هم ملاقاتی کردند بی‌آنکه تصور کنند این دیدار تا چه حد زندگی‌شان را تغییر می‌دهد. داستان را با معرفی شارپنتیه آغاز می‌کنیم که پیشنهاد همکاری را مطرح کرد.

## شارپنتیه؛ شیفته باکتری‌های بیماری‌زا

برخی او را کوشا، دقیق و موشکاف توصیف کرده‌اند. دیگران می‌گویند که امانوئل شارپنتیه همیشه به دنبال چیزهای غیرمنتظره است. اما خودش، به نقل از لویی پاستور می‌گوید: «بخت و اقبال در خدمت ذهن آماده است.» اشتیاق به کشف‌های جدید و میل به آزادی و استقلال، در شیوه کار او به شدت چشمگیر است. با در نظر گرفتن دوران تحصیل دکتر در



مؤسسه پاستور پاریس، او در پنج کشور و هفت شهر زندگی، و در ده مؤسسه مختلف کار کرده است. با وجود تجربه محیط و رویکردهای مختلف، پژوهش‌هایش یک وجه مشترک دارد: باکتری‌های بیماری‌زا. چرا این باکتری‌ها اینقدر مهاجم هستند؟ چگونه خود را در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم می‌کنند؟ و آیا می‌توان روش‌های درمانی جدیدی یافت که بتواند پیشرفت آن‌ها را متوقف کند؟

شارپنتیه در سال ۲۰۰۲، پس از تشکیل گروه خود در دانشگاه وین، روی یکی از باکتری‌هایی که بیشتر از همه به بشر آسیب زد، یعنی استرپتوکوک پیوژنز<sup>۴</sup> تمرکز کرد. این باکتری هر ساله میلیون‌ها نفر را مبتلا می‌کند که اغلب باعث عفونت‌های قابل درمان مانند التهاب لوزه و زردخیم می‌شود. با این حال، ممکن است باعث سپسیمی<sup>۵</sup> - نوعی التهاب ناشی از عفونت که می‌تواند سراسر بدن را فراگیرد - شود و بافت‌های نرم بدن را تجزیه کند که به همین دلیل به بیماری «گوشت‌خوار» نیز شهرت یافته است.

شارپنتیه برای درک بهتر استرپتوکوک پیوژنز، کارش را با بررسی کامل چگونگی تنظیم ژن‌های این باکتری آغاز کرد. در همین حال که شارپنتیه در حال انجام پژوهش‌های دقیقی درباره استرپتوکوک پیوژنز است، دودنا برای نخستین بار واژه

مخففی را می‌شنود و تصور می‌کند واژه‌ای بر وزن کریسپر است.

### علم؛ مسیری به سوی ماجراجویی

جنیفر دودنا از زمان کودکی علاقه‌ای فراوان به دانستن نشان می‌داد. یک روز، پدرش کتاب «ماریپیچ دوگانه» اثر جیمز واتسون را به وی داد. این کتاب، داستان چگونگی حل ساختار مولکول DNA به دست جیمز واتسون و فرانسیس کریک بود، به سبک کارآگاهی نوشته شده بود و به هیچ‌یک از کتاب‌های درسی مدرسه شباهت نداشت. او شیفته فرایندهای علمی شد و فهمید که علم چیزی فراتر از واقعیت صرف است.

دودنا در سال ۲۰۰۶ سرپرست یک گروه پژوهشی در دانشگاه کالیفرنیا برکلی بود و تجربه دو دهه کار با RNA همان‌طور ممولکولی DNA را داشت و به تازگی وارد زمینه جدید و هیجان‌انگیز تداخل RNA شده بود.

سالیان دراز به نظر می‌رسید که عملکرد کلی و اساسی RNA درک شده است اما یکباره تعداد زیادی مولکول کوچک RNA - که به تنظیم فعالیت ژن در سلول کمک می‌کنند - کشف شد. با توجه به زمینه کاری دودنا در سال ۲۰۰۶، یکی از همکارانش با او تماس گرفت تا درباره کشف جدیدی در این زمینه صحبت کند.

### باکتری و سامانه ایمنی بسیار قدیمی آن

پژوهشگران هنگام مقایسه ماده ژنتیکی باکتری‌های بسیار متفاوت و همچنین باکتری‌های باستانی یا آرکی باکتری‌ها، با توالی‌های مکرر RNA روبه‌رو می‌شوند که به گونه‌ای حیرت‌انگیز، به خوبی حفظ شده‌اند. یک کد یا رمزینه خاص، بارها و بارها ظاهر می‌شود اما بین تکرارها، توالی‌های منحصربه‌فردی وجود دارد که متفاوت هستند، شکل ۲. مانند این است که بین هر جمله خاص کتاب، یک کلمه تکرار شده باشد.

به این آرایه‌های توالی‌های تکراری، «تناوب‌های کوتاه پالیندروم فاصله‌دار منظم خوشه‌ای»<sup>۲</sup> یا CRISPR می‌گویند. نکته جالب این است که به نظر می‌رسد توالی‌های منحصربه‌فرد غیر تکراری موجود در کریسپر با کد ژنتیکی ویروس‌های مختلف مطابقت دارد. بنابراین تفکر فعلی این است که این بخشی از سامانه ایمنی باستانی است که از باکتری‌ها و باکتری‌های باستانی در برابر ویروس‌ها محافظت می‌کند. فرضیه این است که اگر باکتری توانایی مقابله با عفونت ویروس را داشته باشد و بتواند زنده بماند، قطعه‌ای از کد ژنتیکی ویروس را به عنوان حافظه عفونت، به ژنوم خود می‌افزاید.

همکار دودنا می‌گوید هنوز مشخص نیست که همه این‌ها چگونه اتفاق می‌افتد، اما حدس می‌زنند سازوکاری که باکتری‌ها برای خنثی کردن یک ویروس از آن استفاده می‌کنند، مشابه سازوکاری است که دودنا بررسی کرده است، یعنی تداخل RNA.

حس شیفتگی دودنا به مولکول‌ها دوباره زنده می‌شود و او یادگیری همه جانبه‌ای را درباره کریسپر آغاز می‌کند.

علاوه بر توالی کریسپر، ژن‌های خاصی کشف شده‌اند که آن‌ها را «همراه کریسپر» یا «مرتبط با کریسپر»<sup>۳</sup> یا CAS می‌نامند. برای دودنا جالب بود که این ژن‌ها بسیار شبیه ژن‌هایی هستند

که پروتئین‌های شناخته شده قبلی را که مخصوص باز کردن و قطع کردن DNA هستند، کد می‌کنند. آیا پروتئین‌های کاس همان عملکرد را دارند؟ آیا RNA ویروس را می‌شکنند؟ وی همراه گروه خود پس از چند سال، عملکرد چند پروتئین مختلف کاس را کشف می‌کند. در همین حال، گروه‌های پژوهشی در دانشگاه‌های دیگر نیز در حال بررسی سامانه تازه کشف شده کریسپر/کاس هستند. نقشه‌برداری آن‌ها نشان می‌دهد که سامانه ایمنی باکتری‌ها ممکن است شکل‌های بسیار مختلفی داشته باشد. سامانه کریسپر/کاس که دودنا بررسی کرده، به دسته ۱ تعلق دارد؛ ساختار پیچیده‌ای که برای خلع سلاح یک ویروس، به پروتئین‌های مختلف کاس نیاز دارد.

سامانه‌های دسته ۲ بسیار ساده‌ترند زیرا به پروتئین کمتری نیاز دارند. در بخشی دیگر از جهان، شارپنتیه به تازگی با چنین سامانه‌ای روبرو شده است.

### هنگامی که کاس ۹ به

### فعال کننده ترانس RNA

دسترسی پیدا کرد، آنچه که همه منتظرش بودند واقعاً اتفاق افتاد: مولکول DNA به دو بخش، تقسیم شد

### قطعه‌های

### جورچین (پازل) گرد هم می‌آیند

شارپنتیه در سال ۲۰۰۹ به دانشگاه

اومئو در شمال سوئد

نقل مکان کرد که آرامش

و سکوت فراوانی برای او به

ارمغان آورد. وی از RNAهای

کوچکی که در استرپتوکوک پیوژنز

یافت می‌شوند، نقشه‌برداری کرد. یکی از

این مولکول‌های کوچک که به مقدار زیاد در این

باکتری وجود دارد، از نوعی ناشناخته بود و کد

ژنتیکی آن، به توالی خاص کریسپر در ژنوم

باکتری بسیار شباهت داشت. شباهت‌های

این دو باعث شد شارپنتیه فکر کند این

دو ارتباطی با هم دارند. بنا به تجزیه

و تحلیل دقیق کدهای ژنتیکی

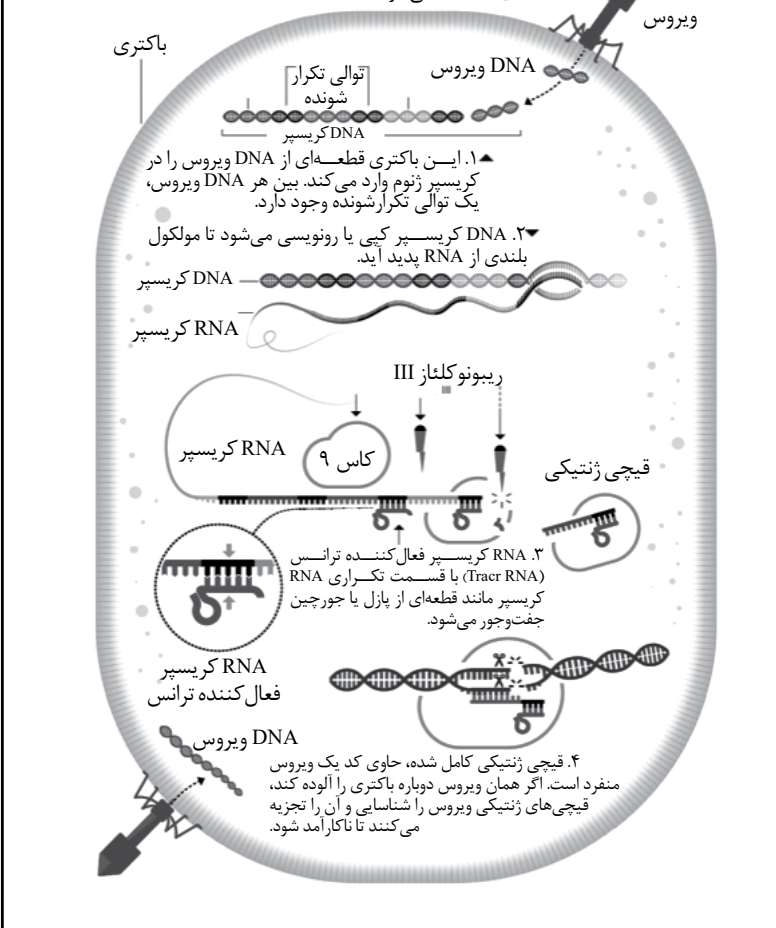
آن‌ها، بخشی از مولکول

کوچک و ناشناخته

RNA با بخشی از

### دستگاه ایمنی طبیعی استرپتوکوکوس علیه ویروس‌ها: کریسپر/ کاس ۹

وقتی ویروس‌ها باکتری را آلوده می‌کنند، دان‌ای مضر خود را به درون باکتری می‌فرستند. اگر باکتری از عفونت جان سالم به در ببرد، قطعه‌ای از دی‌ان‌ای ویروس را مانند یک حافظه (یا یادواره) از ویروس، در ژنوم خود قرار می‌دهد. سپس از این دی‌ان‌ای برای محافظت از باکتری در برابر عفونت‌های جدید استفاده می‌شود.



شکل ۲

نشان می‌دهد که این مولکول ناشناخته که به آن RNA کریسپر فعال کننده ترانس<sup>۱</sup> یا (tracrRNA) می‌گویند، نیز عملکرد خاصی دارد. برای اینکه یک RNA طولانی - که از توالی کریسپر در ژنوم ایجاد می‌شود - رشد کند و به شکل فعال درآید، وجود این مولکول ضروری است، شکل ۲.

شارپنتیه پس از آزمایش‌های بسیار و هدفمند، خبر کشف RNA فعال کننده ترانس را در مارس ۲۰۱۱ منتشر می‌کند. سپس تصمیم می‌گیرد پژوهش‌های خود را در زمینه کریسپر/کاس با یک زیست‌شیمی دان ادامه دهد و دودنا را انتخاب می‌کند. آن‌ها در جریان برگزاری یک همایش، به‌طور اتفاقی یکدیگر را ملاقات و برای انجام این پروژه، برنامه‌ریزی می‌کنند.

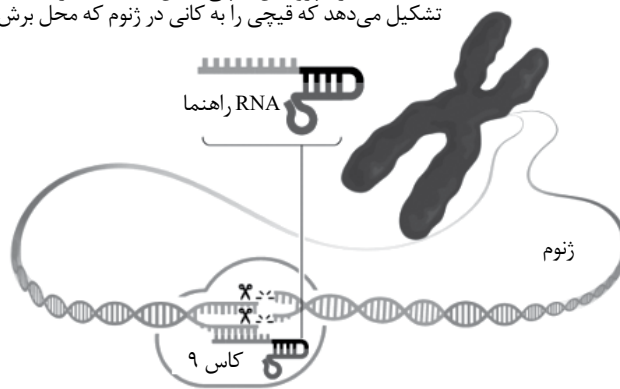
حدس آنان این است که کریسپر - RNA برای شناسایی DNA ویروس لازم است و کاس ۹، قیچی‌ای است که مولکول DNA را قطع می‌کند. با این حال، وقتی آن‌ها این آزمایش را انجام می‌دهند، هیچ اتفاقی نمی‌افتد و مولکول DNA دست‌نخورده باقی می‌ماند. چرا؟ آیا شرایط آزمایشی مشکل دارد؟ یا کاس ۹ عملکرد کاملا

کریسپر که تکرار می‌شود، مطابقت دارد. این کار مثل پیدا کردن دو قطعه پازل است که کاملاً با هم جفت می‌شوند، شکل ۲.

شارپنتیه به‌طور جداگانه نقشه‌برداری از سامانه کریسپر در استرپتوکوک پیوژنز را آغاز می‌کند. قبلاً مشخص شده بود این سامانه که از دسته ۲ است، فقط به یک پروتئین کاس، به نام کاس برای تجزیه یا برش RNA ویروس نیاز دارد. شارپنتیه

### قیچی ژنتیک کریسپر / کاس ۹

هنگامی که محققان قصد دارند ژنوم را با استفاده از قیچی ژنتیکی ویرایش کنند، یک RNA راهنمای مصنوعی می‌سازند که با کد DNA محل برش مطابقت دارد. پروتئین قیچی، کاس ۹، با RNA راهنما یک کمپلکس را تشکیل می‌دهد که قیچی را به کانی در ژنوم که محل برش است، می‌برد.



شکل ۳

A

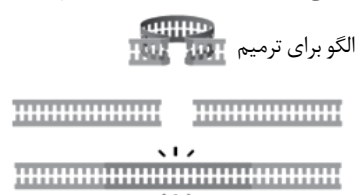
پژوهشگران می‌توانند به خود سلول اجازه دهند که برش در DNA را ترمیم کند. در بیشتر موارد این کار باعث می‌شود عملکرد ژن خاموش شود.



ترمیم مستعد خطا

B

زمانی که پژوهشگران بخواهند یک ژن را وارد، ترمیم یا ویرایش کنند، می‌توانند یک الگوی دی‌ان‌ای کوچک با طراحی ویژه برای این کار بسازند. سلول در زمان ترمیم برش در ژنوم، از این الگو استفاده می‌کند. به این ترتیب کد درون ژنوم تغییر می‌کند.



DNA الحاقی شده

و کریسپر-RNA، دریافتند که چگونه می‌توان این دو را در قالب یک مولکول واحد درآورد. آن‌ها این مولکول جدید را RNA راهنما<sup>۱</sup> نامیدند و با استفاده از این نوع ساده قیچی ژنتیکی، در جریان یک آزمایش دوران‌ساز، بررسی کردند که آیا می‌توان این ابزار ژنتیکی را به گونه‌ای کنترل کرد که DNA را در جای دلخواه برش دهد یا خیر.

آن‌ها روی ژنی که از قبل در فریزر

م تفاوتی دارد؟

پژوهشگران پس از آزمایش‌های ناموفق بسیار، سرانجام «RNA کریسپر فعال‌کننده ترانس» را به آزمایش‌های خود اضافه کردند. آن‌ها پیش از این، معتقد بودند که RNA کریسپر فعال‌کننده، فقط برای تقسیم کریسپر-RNA و تبدیل به شکل فعال آن ضروری است اما هنگامی که کاس ۹ به فعال‌کننده ترانس RNA دسترسی پیدا کرد، آنچه که همه منتظرش بودند واقعاً اتفاق افتاد: مولکول DNA به دو بخش، تقسیم شد. راه‌حل‌های تکاملی اغلب شگفتی می‌آفریند اما این یکی، در نوع خود بی‌مانند بود؛ سلاحی که استرپتوکوک‌ها به عنوان محافظ در برابر ویروس‌ها تولید می‌کنند که ساده، مؤثر و حتی درخشان است. شارپنتیه و دودنا سازوکار مهمی را در یک باکتری کشف کرده بودند که مشکلات بزرگی برای بشر ایجاد می‌کند.

تاریخچه قیچی‌های ژنتیکی ممکن بود در اینجا به پایان برسد اما این دو تصمیم می‌گیرند قیچی ژنتیکی را ساده کنند. آن‌ها با استفاده از دانش جدید خود در مورد فعال‌کننده ترانس کریسپر RNA

آزمایشگاه قرار داشت، پنج مکان مختلف برای برش را انتخاب می‌کنند. سپس قسمت کریسپر قیچی را به گونه‌ای تغییر می‌دهند که کد آن با کد قسمتی که قرار است برش داده شود، مطابقت داشته باشد، شکل ۳. مولکول‌های DNA دقیقاً در مکان‌های درست بریده شدند.

پس از انتشار این پیشرفت در سال ۲۰۱۲، چند گروه دیگر نشان دادند که از این ابزار می‌توان برای اصلاح ژنوم موجود در سلول‌ها، از موش گرفته تا انسان استفاده کرد که به پیشرفت بسیار گسترده‌ای منجر شد. پیش از این، تغییر ژن‌ها در یک سلول، گیاه یا هر ریزموجود دیگر، وقت‌گیر و گاهی غیرممکن بود. دانشمندان به‌طور نظری می‌توانند با استفاده از قیچی ژنتیکی، هر ژنوم دلخواهی را برش بزنند. از این پس، استفاده از سامانه‌های طبیعی سلول برای ترمیم DNA آسان است تا آن‌ها کد حیات را بازنویسی کنند.

از این ابزار برای تغییر سلول‌ها و حیوانات آ ز ما پیشگامی به منظور درک چگونگی عملکرد و برهم‌کنش ژن‌های مختلف (مثلاً در دوره بیماری) استفاده می‌کنند. قیچی ژنتیکی به ابزاری استاندارد در اصلاح گیاهان نیز تبدیل شده است. بیشتر روش‌های قدیمی اصلاح ژنوم در گیاه، به افزایش ژن‌هایی برای مقاومت آنتی‌بیوتیک نیاز داشتند. هنگام کاشت این فرآورده‌ها، خطر گسترش مقاومت آنتی‌بیوتیکی به ریزموجودات زنده در اطراف وجود داشت. به لطف قیچی ژنتیکی، دانشمندان دیگر به آن روش‌های قدیمی نیاز ندارند زیرا اکنون می‌توانند ژنوم را با دقت بسیار تغییر دهند. از جمله اقدامات برجسته ویرایش آن دسته از

به نظر می‌رسد  
توالی‌های منحصر به فرد  
و غیر تکراری موجود در  
کریسپر با کد ژنتیکی  
ویروس‌های مختلف  
مطابقت دارد

ژن‌های برنج بوده که باعث جذب فلزهای سنگین از خاک می‌شود. این کار مقدار سبب کاهش کادمیم و آرسنیک خاک شد و بهبود کیفیت انواع برنج را در برداشت. همچنین فرآورده‌هایی تولید شده است که در شرایط خشکسالی و در آب‌وهوای گرم، بهتر و بیشتر مقاومت می‌کنند و نیز گیاهانی که در برابر حشرات و آفات مقاومت می‌کنند و نیاز به مصرف سموم برای دفع حشرات و آفات برطرف می‌شود.

### بیماری‌های ارثی و پیام‌های نویدبخش

در پزشکی، از قیچی‌های ژنتیکی در روش‌های جدید ایمنی درمانی بیماری سرطان استفاده می‌کنند. آزمایش‌هایی نیز برای درمان بیماری‌های ارثی در حال انجام است. با انجام آزمایش‌های بالینی، بررسی می‌شود که آیا می‌توان از کریسپر/کاس ۹ برای درمان بیماری‌های خونی مانند کم‌خونی سلول داسی شکل، بتا تالاسمی و بیماری‌های ارثی چشم استفاده کرد یا خیر.

همچنین روش‌هایی برای ترمیم ژن‌ها در اندام‌های بزرگ، مانند مغز و عضلات مراحل توسعه را می‌پیماید. آزمایش‌ها روی حیوانات نشان داده است ویروس‌هایی که به‌طور ویژه طراحی شده‌اند، می‌توانند قیچی ژنتیکی را به سلول‌های مورد نظر برسانند و انواع بیماری‌های وراثتی ویرانگر را درمان کنند. با این حال، این فناوری پیش از آزمایش روی انسان، به اصلاح بیشتری نیاز دارد.

### ضرورت وضع قوانین و کنترل قدرت قیچی ژنتیکی

در کنار همه مزایای قیچی ژنتیکی، امکان سوءاستفاده از آن‌ها هم وجود دارد. برای نمونه از این ابزار می‌توان برای ایجاد جنین اصلاح‌شده ژنتیکی استفاده کرد. اما از سال‌های دور قوانین و مقرراتی وجود داشته است که کاربرد مهندسی ژنتیک را کنترل می‌کند و آن دسته از اصلاح ژنوم انسان را که موجب به‌ارث رسیدن تغییرات می‌شود، ممنوع کرده است. همچنین، همیشه گروه‌های اخلاق باید آزمایش‌هایی را که شامل انسان و حیوان می‌شود، پیش از انجام بررسی و تأیید کنند.

امانوئل شارپنتیه و جنیفر دودنا با کشف خود ابزاری شیمیایی ساختند که علوم زیستی را وارد دوره تازه‌ای کرده است. این کشف افق‌های گسترده‌ای از امکانات تصور نشده را پیش چشمان ما به نمایش گذاشت و همچنان که کاوش در این سرزمین تازه و ناشناخته ادامه می‌یابد به یقین، شاهد کشف‌های تازه و غیرمنتظره‌ای خواهیم بود.

#### \* پی‌نوشت‌ها

1. CRISPR/Cas9
2. Charpentier, E.
3. Doudna, J.
4. Streptococcus pyogenes
5. Sepsis
6. Archaea
7. clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR
8. CRISPR-associated, cas
9. trans-activating crisper
10. guide RNA

#### \* منبع

The nobel prize in chemistry 2020  
www.nobelprize.org