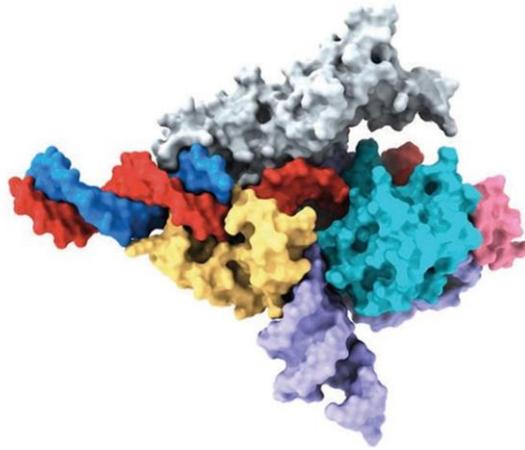


# เปิดตัวแฟนเซอร์ คู่แข่งคริสเปอร์จากยูคาริโอต



ทะลุกรอบ

ป่วย อุุ่นใจ



ภาพเอนไซม์แฟนเซอร์จากเทคนิค cryoEM (image courtesy of Feng Zhang Lab)

เมื่อวันที่ 28 มิถุนายน 2023 ในวารสารวิทยาศาสตร์ชื่อดัง nature มีข่าวที่โครมที่ทำให้นักวิจัยชีววิทยาได้ครึกครื้นกันอีกครั้ง

เมื่อห้องแล็บของ เฟิง จาง (Feng Zhang) นักชีววิทยาดาวรุ่งจากเอ็มไอที เปิดตัวแฟนเซอร์ (FanZor) เอนไซม์แก้ไขจีโนมตัวใหม่ที่สามารถนำมาใช้ปรับแต่งสารพันธุกรรมในเซลล์ได้ไม่ต่างจากระบบคริสเปอร์ (CRISPR/Cas)

เฟิงคลุกคลีอยู่ในวงการคริสเปอร์มานาน แม้จะไม่ได้ถูกยกให้เป็นหนึ่งในผู้ที่ค้นพบระบบคริสเปอร์ที่ได้รับเชิญไปรับเหรียญ (รางวัลโนเบล) ที่สต็อกโฮล์ม (Stockholm) แต่ชื่อเสียงของเฟิงในวงการคริสเปอร์ก็ถือว่าโด่งดังไม่น้อยหน้าสองนักวิทยาศาสตร์หญิงผู้บุกเบิกการอย่าง เจนนีเฟอร์ ดาวน์ดา (Jennifer Doudna) และเอมมานูเอล ชาร์เพนตีเยร์ (Emmanuelle Charpentier) ที่คว้ารางวัลโนเบลไปครองเมื่อปี 2020

แม้ว่าเจนนีเฟอร์และเอมมานูเอลคือผู้ค้นพบระบบคริสเปอร์และแสดงกลไกการทำงานของระบบคริสเปอร์ว่าทำงานได้อย่างไรจนทะลุอุปสรรคไป แต่เฟิงคือคนแรกที่พิสูจน์ว่าระบบคริสเปอร์สามารถเอามาแก้ไขจีโนมในเซลล์ของยูคาริโอต ซึ่งรวมถึงคน สัตว์ พืช และฟังไจ

แม้จะไม่ได้ค้นพบ แต่เป็นคนพัฒนาระบบสำหรับนำไปใช้ ไม่แน่ว่าเหมือนหน้างานใครควรจะว่ากันว่า

นวัตกรรมของเฟิงทำให้เกิดข้อขัดแย้งขึ้นมาอย่างรุนแรงระหว่างทีมของเขา กับสองนักวิทยาศาสตร์สาวผู้บุกเบิกคริสเปอร์อย่างเจนนีเฟอร์ และเอมมานูเอล จนกลายเป็นสงครามคดีความที่เป็นที่กล่าวขวัญถึงมากที่สุดในการเทคโนโลยีชีวภาพที่ต่อสู้ยืดเยื้อกันอยู่ยาวนานกว่า 6 ปี ว่าใครควรจะได้อิสรภาพสิทธิบัตรว่าด้วยการเอาเทคโนโลยีคริสเปอร์มาใช้ในยูคาริโอต

ท้ายที่สุด ศาลตัดสินให้ทีมเฟิงแห่งเอ็มไอทีชนะ

ซึ่งหมายความว่าถึงแม้เงินมากมายมหาศาลอาจจะหลยพันล้านเหรียญสหรัฐที่จะวิ่งวุ่น เสี่ยงกริ่งกริ่งเข้ากระเป๋ามัเอมไอที (รวมทั้งเฟิงและทีม)

ลิ้วทำโมเทคโนโลยีนี้ถึงสำคัญ อยากรู้ต้องเล่าย้อนกลับไปในอดีต เมื่อราวๆ สิบปีก่อน ในตอนนั้นเทคโนโลยีพันธุวิศวกรรมเฟิงจะถือกำเนิดขึ้นมาจากการทำงานเอนไซม์ตัดจำเพาะ (restriction enzyme) ที่สามารถจดจำและตัดรหัสที่จำเพาะเจาะจงในสายดีเอ็นเอได้

ปัญหาก็คือ เอนไซม์ตัดจำเพาะส่วนใหญ่จะจดจำรหัสได้แค่แบบเดียว เช่น ถ้าเอนไซม์ A จารหัส CCGCGG พอเจอรหัสนี้ในสายดีเอ็นเอ เอนไซม์ A ก็จะไปตัดตรงรหัส CCGCGG เท่านั้น แต่จะไม่ตัดดีเอ็นเอในบริเวณอื่น ส่วนเอนไซม์ B ที่จดจำรหัส ATTAAT ก็จะตัดเฉพาะบริเวณที่มีรหัสเป็น ATTAAT เท่านั้น โดยไม่แตะต้องดีเอ็นเอในบริเวณอื่นอีกเช่นกัน

นั่นหมายความว่าอยากตัด ออกแก้ตรงไหน ก็ต้องหาเอนไซม์ที่จดจำรหัสใกล้ๆ แถวๆ นั้นให้ได้ก่อนแน่นอน ในสายดีเอ็นเอของมนุษย์ที่ยาวกว่าสามพันล้านตัวอักษร โอกาสที่รหัสจดจำของเอนไซม์จะมีหลายจุดนั้นย่อมมีไม่น้อย แม้จะตัดอย่างจำเพาะ แต่ถ้าไม่ดูตาม้าตาเรือ ก็อาจจะไปเจาะเข้าหลายที่และถ้าโดนส่วนสำคัญ เซลล์ก็อาจจะไม่รอด หรือถ้าเบา ก็อาจจะกลายเป็นหุ่นผีตบตีไป

การเลือกชนิดของเอนไซม์ตัดจำเพาะนั้นจึงเป็นขั้นตอนที่สำคัญ และเป็นทั้งศาสตร์และศิลป์

เพื่อป้องกันไม่ให้เอนไซม์ไปตัดในที่ไม่ควรตัด ในการปรับแต่งสารพันธุกรรม นักวิจัยจึงมักจะแยกดีเอ็นเอที่สนใจออกมาจากเซลล์ก่อน แล้วค่อยใช้เอนไซม์ตัดต่อปรับแต่งจนเรียบร้อยในหลอดทดลอง แล้วจึงค่อยนำใส่กลับเข้าไปในเซลล์อีกที ซึ่งจะสำเร็จหรือไม่ ทุกอย่างขึ้นอยู่กับวิธีการออกแบบการเลือกเอนไซม์ตัดจำเพาะมาใช้ และดวง

และในกรณีที่สารพันธุกรรมไม่มีจุดตัดของเอนไซม์ตัดจำเพาะที่เหมาะสม ความยุ่งยากในการปรับแต่งจะเพิ่มขึ้นเป็นเท่าทวี

ที่ว่าการค้นพบระบบคริสเปอร์ทำให้ทุกอย่างเปลี่ยนไป เอนไซม์ในระบบคริสเปอร์นั้นสามารถเข้าไปตัดสายดีเอ็นเอได้ไม่ต่างไปจากเอนไซม์ตัดจำเพาะ แต่ที่เด็ดก็คือรหัสที่มันจะไปตัดนั้นไม่ได้เป็นลักษณะเฉพาะของเอนไซม์ แต่จะขึ้นอยู่กับรหัสบนสายอาร์เอ็นเอเล็กๆ ที่เรียกว่า อาร์เอ็นเอนำร่อง (guide RNA) ซึ่งเราสามารถสังเคราะห์ขึ้นมาได้ไม่ยากเย็น

นั่นหมายความว่าถ้ามีคริสเปอร์ ก็ไม่ต้องมานั่งไล่ดูจุดตัดของเอนไซม์ตัดจำเพาะที่มีบริษัทยี่ห้อที่ละจุดในสายดีเอ็นเออีกต่อไปในการทำพันธุวิศวกรรม ออกแก้ตรงไหน ออกแก้ที่ใด ก็เอารหัสไปโปรแกรมใส่ไว้ในสายของอาร์เอ็นเอนำร่องเป็นอันจบ และด้วยฝีมือของเฟิง ในเวลานี้ เราไม่จำเป็นต้อง

# มติชน สุดสัปดาห์

Matchon Weekend  
Circulation: 500,000  
Ad Rate: 481

Section: First Section/-

วันที่: ศุกร์ 7 - พุธสัปดาห์ 13 กรกฎาคม 2566

ปีที่: 43

ฉบับที่: 2238

หน้า: 54(เต็มหน้า)

Col.Inch: 99.22

Ad Value: 47,724.82

PRValue (x3): 143,174.46

คลิป์: สีสี่

คอลัมน์: ทะลุกรอบ: เปิดตัวแฟนเซอร์ คู่แข่งคริสเพอร์จากยูคาริโอต

ต้องแยกดีเอ็นเอออกมาปรับแต่งในหลอดทดลองอีกต่อไปแล้ว เพราะเอนไซม์ในระบบคริสเพอร์สามารถตัดและแก้ไขดีเอ็นเอได้เลยภายในเซลล์

แค่นี้ก็ว้าวสุดๆ จนทำให้สองสาว เจนนีเพอร์ และเอ็มมานูเอลควาโนเบลไปครองได้แล้ว

**อ**าจจะเป็นเพราะแห้วจากรางวัล หรืออาจจะมุ่งมั่นอย่างแท้จริง เฟิงไม่ยอมหยุดแคร์คริสเพอร์ เขาเชื่อว่าท่ามกลางความหลากหลายทางชีวภาพที่สดแล่นจะนำอัครจริย นำจะมีเอนไซม์ตัวอื่นๆ ที่โปรแกรมได้แบบเดียวกับคริสเพอร์ที่ยังไม่ถูกค้นพบ

“หลายปีก่อน เราเริ่มตั้งคำถามว่ามีอะไรอีกมัย นอกเหนือจากคริสเพอร์ และมีระบบที่โปรแกรมด้วยอาร์เอ็นเออื่นๆ อีกไหมในธรรมชาติที่รอการค้นพบ?” เฟิงกล่าว

และแล้วในปี 2021 ทีมของเฟิงก็ค้นพบระบบใหม่สามารถถูกโปรแกรมให้ตัดและตัดแปลงดีเอ็นเอได้เช่นเดียวกับคริสเพอร์ ทว่า เอนไซม์กลุ่มนี้จะทำหน้าที่ในกระบวนการสลัดตำแหน่งสารพันธุกรรมที่โยกย้ายได้ในจีโนม (mobile genetic elements) ที่เรียกว่าทรานส์โพซอน (transposon)

ในแบคทีเรีย การสลัดนี้มีเพื่ออะไรหรือมีประโยชน์อันใดกับแบคทีเรียหรือไม่หนึ่งยังไม่มีใครรู้ แต่พวกเขาเรียกขานใหม่นี้ว่า Obligate Mobile Element Guided Activity หรือสั้นๆ ว่า ระบบโอเมก้า (OMEGA system)

จากการศึกษาเพิ่มเติม พวกเขาพบว่าที่ใกล้ๆ ยีนของเอนไซม์ตัดดีเอ็นเอตัวหนึ่งในระบบโอเมก้าที่ชื่อว่า IscB นั้นมีรหัสอาร์เอ็นเอสั้นๆ ซ่อนอยู่และรหัสนี้เองที่เป็นตัวที่กำหนดว่าเอนไซม์ IscB จะตัดที่ตรงไหน

พวกเขาเรียกอาร์เอ็นเอนี้ว่า “อาร์เอ็นเอโอเมก้า (wRNA)”

ที่นำต้นตอคือแม้จะพบในแบคทีเรีย แต่โปรตีนในระบบโอเมก้ามีขนาดแคระวาวๆ หนึ่งในสามของเอนไซม์คาส (Cas) และที่สำคัญคือสามารถถูกปรับแต่งให้ทำงานในเซลล์ของยูคาริโอตได้เช่นเดียวกับคริสเพอร์

**“พ**วกมันหลบอยู่ใต้จุกของพวกเรามาตลอด” เฟิงกล่าว เขาเชื่อว่ายังมีเอนไซม์ในตระกูลนี้อีกมากมายที่ยังรอการค้นพบ

และเมื่อลองค้นคว้าเพิ่มในฐานข้อมูลจีโนม ทางทีมวิจัยก็ได้ค้นพบเอนไซม์ในตระกูลนี้อีกหลายตัว

ในแบคทีเรีย เช่น IscB IsrB และ TrpB จากการวิเคราะห์ด้วยเทคโนโลยีสารสนเทศชีวภาพ ทางทีมเชื่อว่าเอนไซม์ในตระกูลนี้อาจจะเป็นหนึ่งในโปรตีนที่เจอบ่อยที่สุดในวงงานวิวัฒนาการของสิ่งมีชีวิต

ทั้งที่รายงานทั้งหมดเกี่ยวกับการค้นพบเอนไซม์แนวๆ คริสเพอร์นั้น พบเจอแคในกลุ่มโปรคาริโอต (แบคทีเรียและอาร์เคีย) เกือบทั้งหมด เฟิงตัดสินใจตระลุยหาขบโอเมก้าในยูคาริโอต ซึ่งการทำอะไรที่ผิดกรอบขนาดนี้ถือว่ากล้าและบ้าบิ่นเพราะโอกาสที่ผลจะออกมาเป็นนั้นน่าจะเกือบร้อยเปอร์เซ็นต์

และโปรตีนตัวหนึ่งในตระกูลโอเมก้าที่เฟิงให้ ความสนใจเป็นพิเศษก็คือ แฟนเซอร์

**โ**ปรตีนตัวนี้มีหน้าตาคล้ายคลึงกับเอนไซม์ในระบบคริสเพอร์อยู่ค่อนข้างมาก แต่ยังไม่ใครรู้ว่าหน้าที่ที่แท้จริงของมันคืออะไร จากการวิเคราะห์ข้อมูลพันธุกรรมพบว่าโปรตีนแฟนเซอร์นั้นนอกจากจะพบได้ในแบคทีเรียแล้วยังพบได้ทั่วไปในจีโนมของยูคาริโอตส่วนใหญ่อีกด้วย

เฟิงและทีมตัดสินใจไปกักสานวิจัยของเขาไปที่แฟนเซอร์ พวกเขาสกัดแยกแฟนเซอร์ออกมาจากเห็ดรา สาหร่าย อะมีบา และหอยตลับ (northern quahog) พวกเขาพบว่าแฟนเซอร์นั้นคือเป็นหนึ่งในเอนไซม์ตัดดีเอ็นเอที่ทำงานแบบโปรแกรมได้ไม่ต่างกับเอนไซม์ในระบบคริสเพอร์

ที่ต่างกันก็มีแค่ระบบอาร์เอ็นเอนำร่องของแฟนเซอร์จะเป็นอาร์เอ็นเอโอเมก้าเท่านั้น

นี่จึงเป็นการค้นพบเอนไซม์ตัดดีเอ็นเอที่โปรแกรมได้เป็นครั้งแรกในยูคาริโอต!!

**ที่**จริง การค้นพบระดับนี้เป็นข่าวใหญ่แล้วในวงการชีววิทยา แต่สำหรับเฟิง ผลงานแค่นี้ยังไม่ถือว่าอสังการ และเพื่อให้เข้าใจถึงกลไกการทำงานของแฟนเซอร์ เฟิงให้เพีย ซู (Peiyu Xu) นักวิจัยอีกคนในทีมศึกษาโครงสร้างสามมิติของแฟนเซอร์โดยใช้เทคนิคจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบเย็นยิ่งยวด (cryogenic electron microscopy หรือ cryoEM)

ซึ่งผลที่ได้ก็น่าตื่นเต้น แม้ว่าโดยภาพรวมแล้วโครงสร้างของแฟนเซอร์จะไม่ต่างอะไรชัดเจนจากโครงสร้างของโปรตีน CRISPR-Cas12a ในตระกูลคริสเพอร์ แต่ส่วนที่เร่งปฏิกิริยาของแฟนเซอร์นั้นกลับยึดจับกับอาร์เอ็นเอโอเมก้าได้เหนียวแน่นกว่าของ CRISPR-Cas12a มาก ทำให้เชื่อได้ว่าอาร์เอ็น

เอโอเมก้ามันอาจจะไม่ได้ทำแค่เพียงกำหนดรหัสเพื่อโปรแกรมเอนไซม์แฟนเซอร์เท่านั้น แต่น่าจะมีส่วนช่วยในปฏิกิริยาการตัดดีเอ็นเอของแฟนเซอร์ด้วย

การเห็นโครงสร้างสามมิติของแฟนเซอร์กำลังจับกับอาร์เอ็นเอโอเมก้าที่ความละเอียดสูง ทำให้พวกเขาเริ่มมองเห็นหนทางที่จะออกแบบโปรตีนแฟนเซอร์กลายเป็นสิ่งที่มีประสิทธิภาพและความจำเพาะมากขึ้นในการแก้ไขจีโนม

ผลจากการทดลองแก้ไขจีโนมในเซลล์มนุษย์ชี้ชัดว่าแฟนเซอร์สามารถเอามาประยุกต์ใช้ในการแก้ไขจีโนมได้ไม่ต่างจากคริสเพอร์

ยิ่งไปกว่านั้น แฟนเซอร์เวอร์ชันใหม่กลายเป็นที่พวกเขาสร้างขึ้นในหลอดทดลองนั้นยังมีสมรรถนะสูงกว่าแฟนเซอร์ดั้งเดิมมากถึงสิบเท่า

เป็นไปได้มากกว่าอีกไม่นาน แฟนเซอร์อาจจะขึ้นแท่นเป็นอีกหนึ่งเอนไซม์คู่แข่งตัวสำคัญของคริสเพอร์ในการแก้ไขจีโนม และนั่นอาจหมายถึงมูลค่าทางการตลาดหลักหลายพันล้านเหรียญสหรัฐ

ในส่วนของเฟิง เขายังคงสนุกกับการค้นหา “ธรรมชาติช่างน่าอัศจรรย์ ความหลากหลายนั้นช่างมีอย่างเหลือล้น” เฟิงกล่าวด้วยความมั่นใจ “น่าจะมีระบบที่โปรแกรมด้วยอาร์เอ็นเออีกมากมายในธรรมชาติและพวกเราจะต้องยังคงมุ่งมั่นค้นหา และหวังว่าจะได้พบเจอกับตัวใหม่ๆ (เด็ดๆ) ต่อไปเรื่อยๆ”

ทั้งคริสเพอร์และแฟนเซอร์ก็พบเจอในตอนแรกมาจากดิน น้ำ และสิ่งแวดล้อม ว่าแล้วก็แอบคิดอยู่เหมือนกันว่าถ้ามีใครลองสำรวจค้นหาจริงๆ ในพื้นที่ซึ่งมีความหลากหลายทางชีวภาพไม่แพ้ใครอย่างเมืองไทย

**ไม่แน่ว่า ใครจะรู้ ชุมทรัพย์ระดับหลายพันล้านดอลลาร์อาจจะอยู่ใกล้แค่ฝ่าเท้า! ●**