

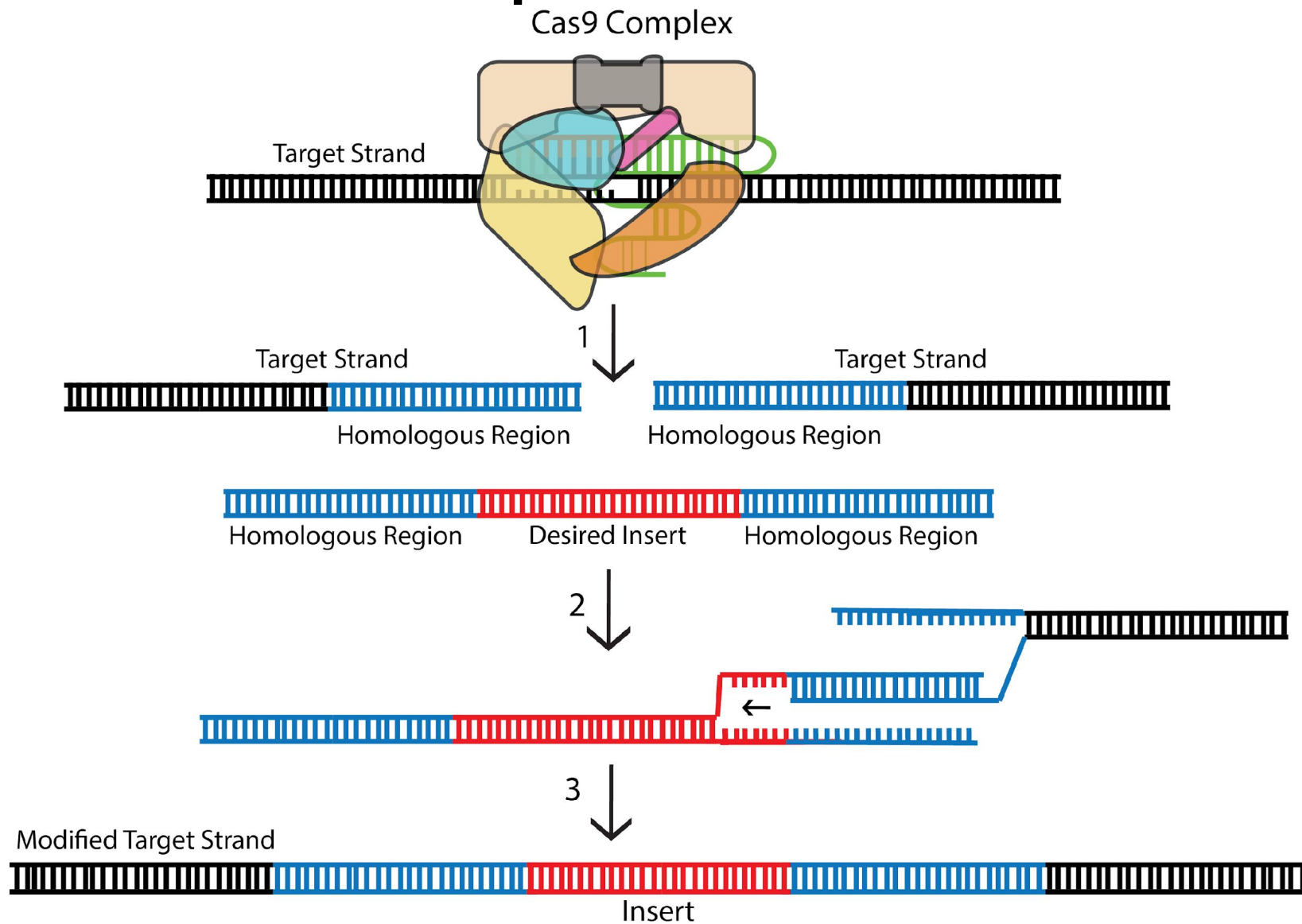
# Перспективы генной инженерии человека

Модель для сборки

# CRISPR/CAS9

- Система иммунитета бактерий
- Эндонуклеазы рестрикции (рестриктазы), умеют расщеплять ДНК в определенных местах: TALEN (Transcription activator-like effector nuclease), CAS (*CRISPR associated protein*) 9, Cpf1
- Cas9 позволяет расщеплять практически любую нуклеотидную последовательность, комплементарную управляющей РНК
- Проблема точности (off-site модификации)
- Проблема эффективности

# HDR-правка генома



# Версии CRISPR

- Все известные системы CRISPR-Cas можно подразделить на два основных класса, 5 типов и 16 подтипов
- dCAS9 – связывают, но не расщепляют ДНК. 1) Искусственные факторы транскрипции. 2) Редактирование эпигенома. **dCas9-TET1** – деметилирует в заданных местах
- dCAS+FokI – увеличение точности
- **dCas9/Nickase** – редактирование оснований (C->T или G->A)

# Версии CRISPR

- SpCas9-HF1 – снижено взаимодействие с фосфатным остовом ДНК
- eSpCas9 – убрана положительно заряженная бороздка, 3 измененные аминокислоты

практически не делают ошибок

- SaCas9 (из *Staphylococcus aureus*) 1кб – пакуется в аденовирус, в отл. от 4кб SpCas9
- pSpCas9n – никаза, делает двойной разрыв, но dCas9+FokI точнее

...

# Версии CRISPR

## Cpf1 (не-Cas9 рестриктаза)

1. Высокая точность.
2. 1 а не 2 молекулы РНК.
3. Разрезает ДНК иначе: Cas9 разрезает обе нити ДНК в одном месте, оставляя «тупые концы», которые часто подвергаются мутации, Cpf1 же делает разрез со смещением, оставляя «липкие концы». Возможность более эффективно и точно интегрировать часть ДНК.
4. Режет далеко от участка узнавания, позволяя повторно редактировать ген в случае появления мутации со стороны разреза.

# Китайский опыт

- 2015 год, университет им. Сунь Ятсена  
86 эмбрионов с бета-талассемией  
обработано обычным CAS9 (3 сайта).  
54 подлежали секвенированию:  
отредактировались 28 (эффективность  
52%), 4 во всех нужных местах, 7 в каком-  
либо из.  
Все отредактированные эмбрионы  
содержали off-site изменения.

# Враги среди своих

"Проводить подобное исследование сейчас недопустимо. Мы призываем к добровольному мораторию на этот вид исследований по всему миру, чтобы позволить провести прозрачные правовые и политические дискуссии и продолжить общественное обсуждение науки, безопасности и этики изменения человеческих эмбрионов",

- **Союз регенеративной медицины**, куда входит более 200 исследовательских институтов, частных компаний и правозащитных групп.

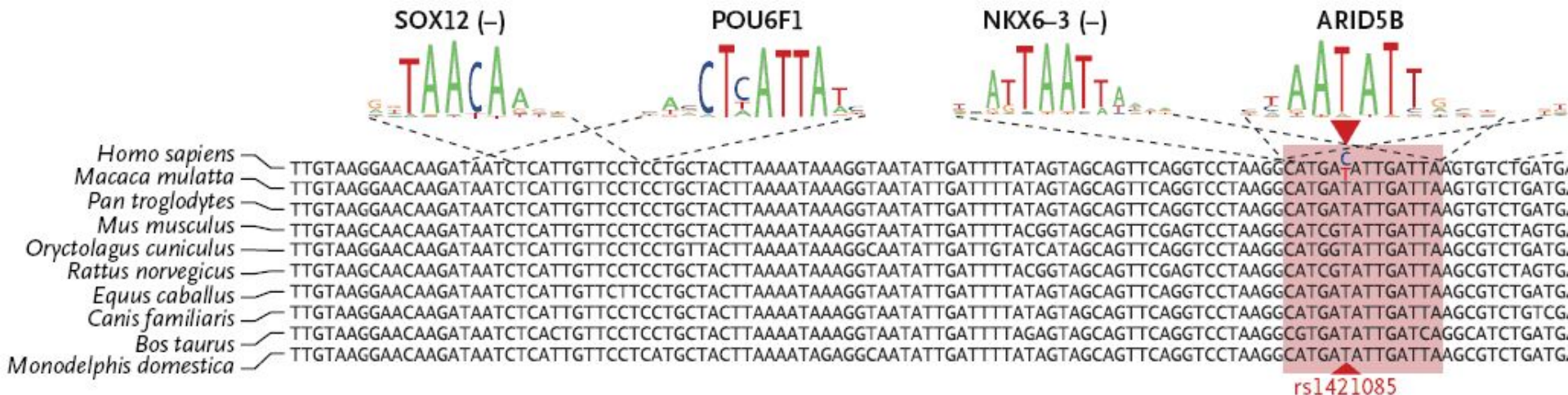


# Мир без полноты

- Замена микрофлоры ЖКТ на не вызывающую склонность к полноте
- Изменение мутантного нуклеотида на нормальный в гене FTO: переключатель между накоплением липидов и выделением тепла жировой тканью
- Радикально: выключение гена MGAT2, кодирующего фермент, расщепляющий жир в пище. Но стоит ли, когда есть решения лучше?

# Мир без полноты

Инtron гена FTO, содержащий место присоединения белка ARID5B. У человека и других видов этот участок одинаковый, и только у склонных к полноте людей он мутантный: “С” вместо “Т”

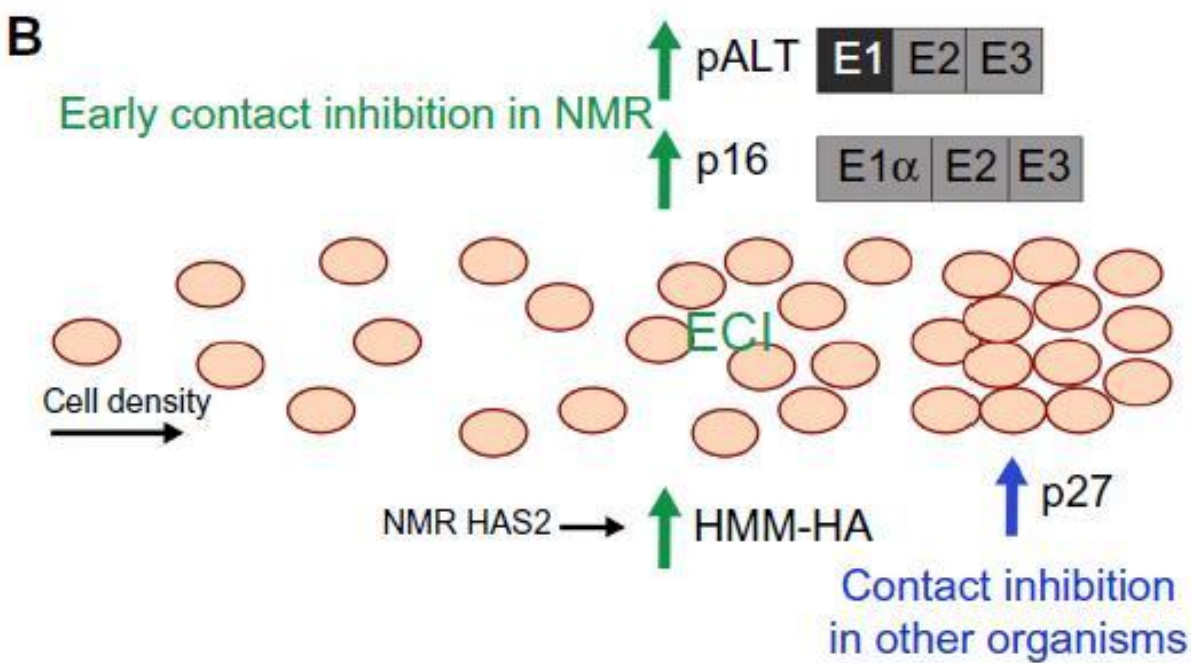
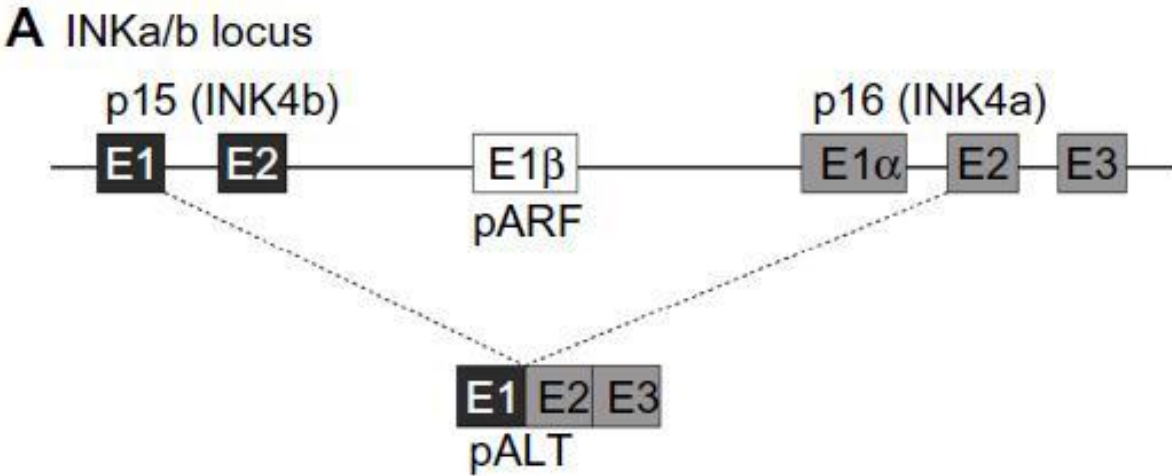


rs1421085

# Мир без новообразований

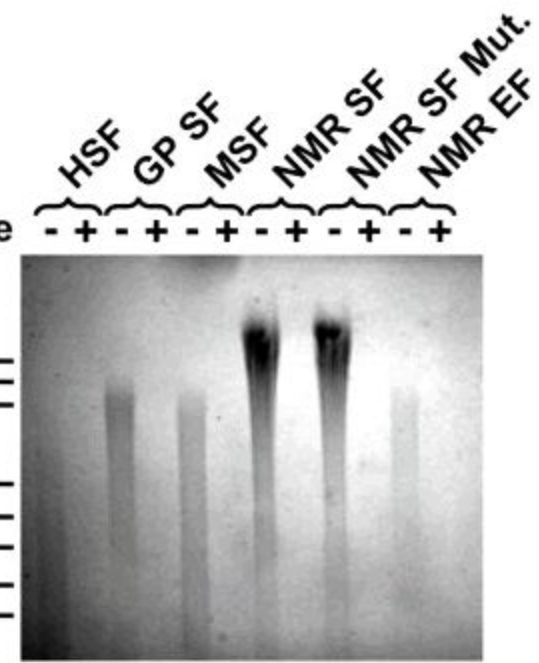
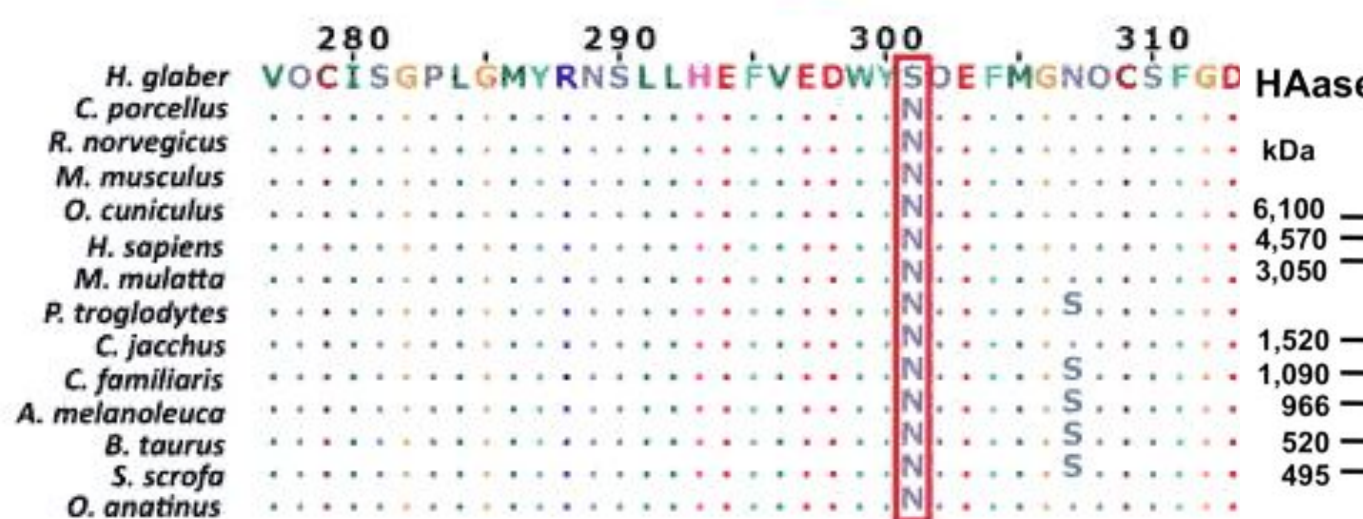
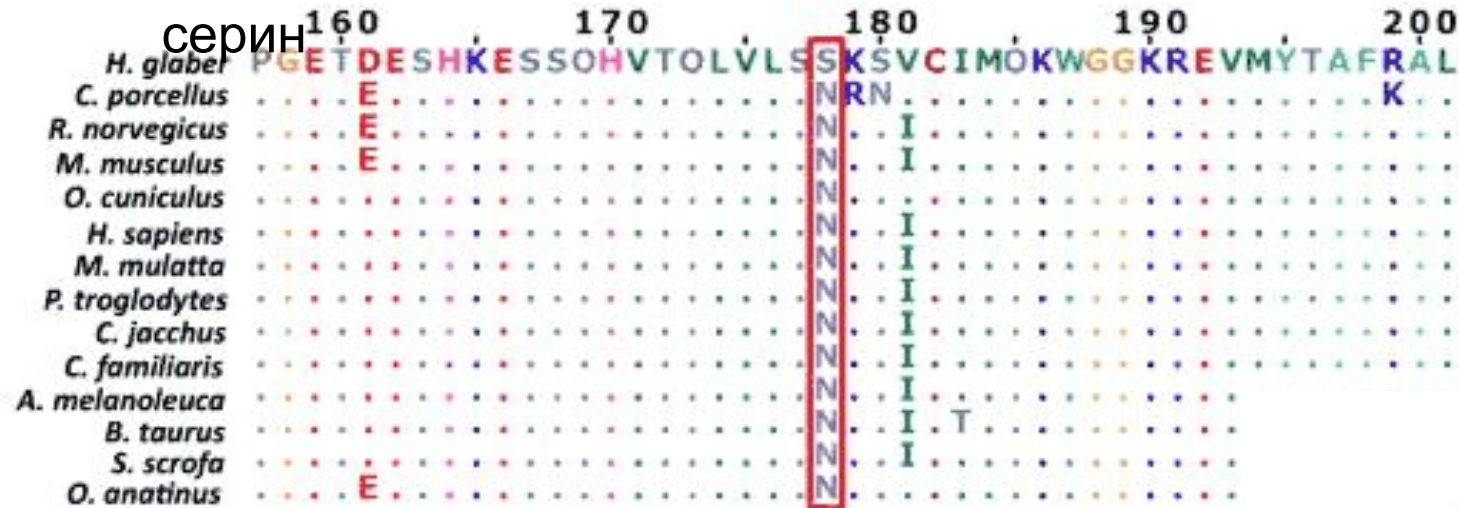
- pALT INK4a/b – гибридный белок p15+p16, синтезируемый в результате альтернативного сплайсинга в ответ на увеличение концентрации клеток - как у голых землекопов
- Более высокомолекулярная гиалуроновая кислота - вследствие измененного как у голых землекопов гена HAS2
- 2 копии гена tp53 вместо одной. У слона 20 копий.

# Мир без новообразований



# Мир без новообразований

Свойство высокомолекул. ГК – ингибирование раннего контакта (ECI). В энзиме синтазы ГК, кодируемой HAS2, аспаргин заменен на серин



# Не бояться евгеники

*«То, что природа делает слепо, медленно и безжалостно, человек может делать осмотрительно, быстро и гуманно... Работать в этом направлении — его долг»*

(Фрэнсис Гальтон, двоюродный брат Ч. Дарвина и автор термина «евгеника»)

При *селекционной* евгенике получилась противоположность:

- воля случая (слепо), а не инженерный подход
- ждать много поколений (медленно)
- проблема негодных (безжалостно)

# Не бояться евгеники

*Инженерная евгеника вместо селекционной:*

- Все – годные
- Получаем новые признаки
- Не дичаем, если убрать отбор
- Оптимизация по многим признакам
- Результат - в следующем же поколении
- Новое видовое единство взамен утраченному

*«Ты не раб биосферных игр, ты теперь **инженер себя!**»*

# Биологическая инициатива

- освобождение от биоэтики  
(возврат к медицинской этике, отказ от сакрализации живого)
- все усилия - на изучение старения
- альтернативный трансгуманизм  
(био и с жесткими границами расчеловечивания)



# Фазовый переход в ПОСТЧЕЛОВЕЧЕСТВО

- Генетическая коррекция
  - при ЭКО
  - *in vivo*
- Искусственные матки, целые батареи, километры их – модульная масштабируемая система. Биотехнологические оффшоры.
- Трансплантация биоинженерных гонад взамен натуральным. Государственная программа - сначала как борьба с наследственными дефектами, потом всем.