

Научно-исследовательская работа

Биология

## **ВОЛШЕБНЫЕ СВОЙСТВА ГЕННОЙ ИНЖЕНЕРИИ**

*Выполнил:*

*Алексян Артём Суренович*

*Учащийся 7 «В» класса*

*ГБОУ СОШ №247, Россия, г. Санкт-Петербург*

## Введение

Генетика, ДНК, наследственность... Каждый хоть раз слышал эти слова. Иногда они несут что-то хорошее, когда говорят, например, о каких-то выдающихся способностях ребенка, но все чаще мы слышим о них, когда врач ставит страшный диагноз. Но как сделать так, чтобы получить «положительную» генетику, и избавиться от «отрицательной»? Многие задаются этим вопросом. Видимо поэтому по признанию современных биологов, генетика в последние годы стала основным объектом изучения всей биологической науки.

В настоящее время в центре молекулярной генетики становятся методы генетической инженерии, с помощью которых осуществляется изменение генетических свойств организма.

Конечно изменение геномов живых организмов происходит постоянно, он то и определяя ход их эволюции, но именно сейчас, когда быстро развивающиеся технологии редактирования генома из лабораторий уверенно переходят в медицину, эта тема становится все более интересной. Изменение генома- это шанс побороть многие неизлечимые болезни, а может быть и создать «сверхчеловека».

Целью данной исследовательской работы является изучение методов редактирование генома человека, их возможностей, целесообразность и правомерность их использования.

Задачи исследовательской работы:

- рассмотреть методы редактирования генома, используемые технологии, области применения сейчас и в будущем.
- рассмотреть методы редактирования генома при лечение заболеваний
- возможность создания «сверхчеловека» с применением методов генетической инженерии.

## 1. ДНК и ее строение

План того, каким будет человек, готов уже в тот момент, когда мужская и женская половые клетки сливаются воедино при оплодотворении. Схема будущего организма заключена в ядре этой единственной клетки, точнее в ее молекуле **ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота)**. Во всех клетках это ДНК одинаковое. ДНК определяет цвет глаз и волос, рост, форму носа и таланты будущего человека. В огромной степени жизнь будет зависеть от качеств, заложенных генами от рождения.

Биолог Екатерина Ломерт сравнила ДНК с большой толстой книгой рецептов, в которой много непонятных слов и какие-то странные буквы, но при этом встречаются полезные рецепты.

Вот эти рецепты – это и есть гены, они несут полезную информацию. Допустим, вы нашли интересующий вас рецепт и решили его переписать кратко, чтобы вам было понятно. Это конспект из кулинарной книги, и он соответствует **рибонуклеиновой кислоте — РНК**. Вы пришли домой и решили приготовить торт по этому рецепту. В данном случае это будет белок.

Белок наиболее функционален: он приводит в движение мышцы. Белки – это гормоны; это антитела, которые защищают вас от инфекции. В общем, большинство функций в организме — это белки. Торт тоже, в принципе, многофункционален: его можно съесть, а можно подарить.

Если вдруг у вас в этой книжке встретится ошибка, то она передастся и в ваш конспект. В следствие вы можете добавить, например, меньше муки, больше сахара. В общем, получится не торт, а его подобие, и, соответственно, у этого подобия будут совершенно другие функции [5].

Как же устроена молекула ДНК- эта ключевая частичка живой клетки? Она похожа на лестницу, перекрученную в спираль. Молекула ДНК состоит из чередующихся звеньев. Ее длина зависит от организма, которому она принадлежит. ДНК простейших вирусов содержит всего несколько тысяч звеньев, бактерий — несколько миллионов, а высших организмов —

миллиарды. Если выстроить в линию все молекулы ДНК, содержащиеся в одной клетке человека, то получится нить длиной около 2 метров.

Открытие структуры ДНК привело к рождению новой, молекулярной, биологии. Развитие этой науки открыло возможность неслыханным образом вмешиваться в свойства живой клетки, целенаправленно изменять наследственность, а значит и лечить.

## 2. Генотерапия

За много десятков лет медицина шагнула невероятно далеко. Ученые научились бороться с главными возбудителями болезней — бактериями и вирусами. Но если проблема заключена внутри человеческого генома, заболевание может оказаться не по зубам даже самым прогрессивным методам и технологиям. Именно поэтому генетические заболевания до сих пор остаются самыми тяжелыми. Современная наука не согласна мириться с таким положением вещей. Ученые упорно пытаются отыскать способ исправить «ошибки в рецепте», «починить» мутировавшие гены.

**Генотерапия** — новейший способ борьбы с генетической причиной заболеваний. Он заключается во внедрении нормальных генов в больные клетки. В отличие от клинической медицины, генная терапия искореняет недуг из ядра клетки, а не устраняет его следствия. Генная терапия же может помочь заменить дефективные гены на здоровые. Такие исправленные клетки будут делиться, производя себе подобные клетки со здоровой ДНК. Постепенно они позволят организму полностью излечиться. Но для этого нужен очень точный метод, который порежет ген в определенном участке, и дальше уже будут происходить изменения с внешними характеристиками[1].

Таким способом очень удобно изучать модели болезней на человеке. Очень многие наследственные заболевания зависят от одного гена и от изменений в нем. Например, гемофилия, муковисцидоз, фенилкетонурия. Все эти заболевания зависят всего лишь от изменения одного нуклеотида в определенное время. Если вы возьмете какую-то модель, другой организм, и

измените ему в этом же месте нуклеотид, который содержится в ДНК, вы получите модель этой болезни и сможете изучать, как лекарственные препараты влияют на излечение этого организма.

Самой популярной моделью для изучения человеческих заболеваний являются мыши. Общий предок у человека с мышами был 80 миллионов лет назад, при этом из изученных 4 тысяч генов всего лишь 10 кардинально отличаются. В среднем около 85 процентов последовательностей генов у человека и мыши одинаковые[5].

На мышах изучают очень много заболеваний, начиная нейродегенеративными и заканчивая раковыми опухолями. Было бы замечательно, если бы у биологов был механизм, когда в мыши можно изменить определенный ген и изучать любое заболевание. На самом деле, такие механизмы существуют с 70-х годов, но они всегда были малоэффективны, дорогостоящи и занимали очень много времени. А сейчас биологи просто поймали волну: они, по сути, оседлали ДНК и могут с ней делать все, что захотят, и в этом как раз помогает технология CRISPR.

### **3. Технологии редактирования генома**

#### **3.1. Редактирование генома с CRISPR/Cas9**

**CRISPR/Cas9** — это новая технология редактирования геномов высших организмов, базирующаяся на иммунной системе бактерий. В основе этой системы — особые участки бактериальной ДНК, короткие палиндромные кластерные повторы, или CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*)[7].

На самом деле, эти повторы были открыты давно, в 1987 году. Но только в начале 2000-х поняли, какова функция этих повторов. Они были найдены у микробов и всех одноклеточных организмов, и никто не знал, зачем они вообще нужны.

Один исследователь, Рудольф Барангу, занимался не очень интересной для биолога деятельностью: ему заказали изучить, почему молочнокислые бактерии часто заражаются вирусами. Как и все организмы, бактерии могут

быть заражены вирусами. Даже вирусы могут быть заражены вирусами. И Рудольф Барангу исследовал термофильные стрептококки, которые используются при отравлении молочнокислых продуктов.

И ученый обнаружил, что последовательность и повторы очень похожи на ДНК вирусов, которые заражают бактерию.

И оказалось, что вся система CRISPR — это адаптивный иммунитет бактерии, как выработанные антитела у человека после прививки. Когда бактерию заражает вирус, частичка его генома встраивается в геном бактерии. Этот геном передается дочерним клеткам из поколения в поколение.

И когда дочернюю клетку снова заразит этот вирус, с ДНК синтезируется гидовая РНК, которая является гидом для белка ножниц, Cas9. В сумме этот комплекс гида и ножниц движется в сторону ДНК вируса, связывается с ним и разрезает ее. Вирус деактивирован. Этот механизм был открыт примерно в 2005 году[5].

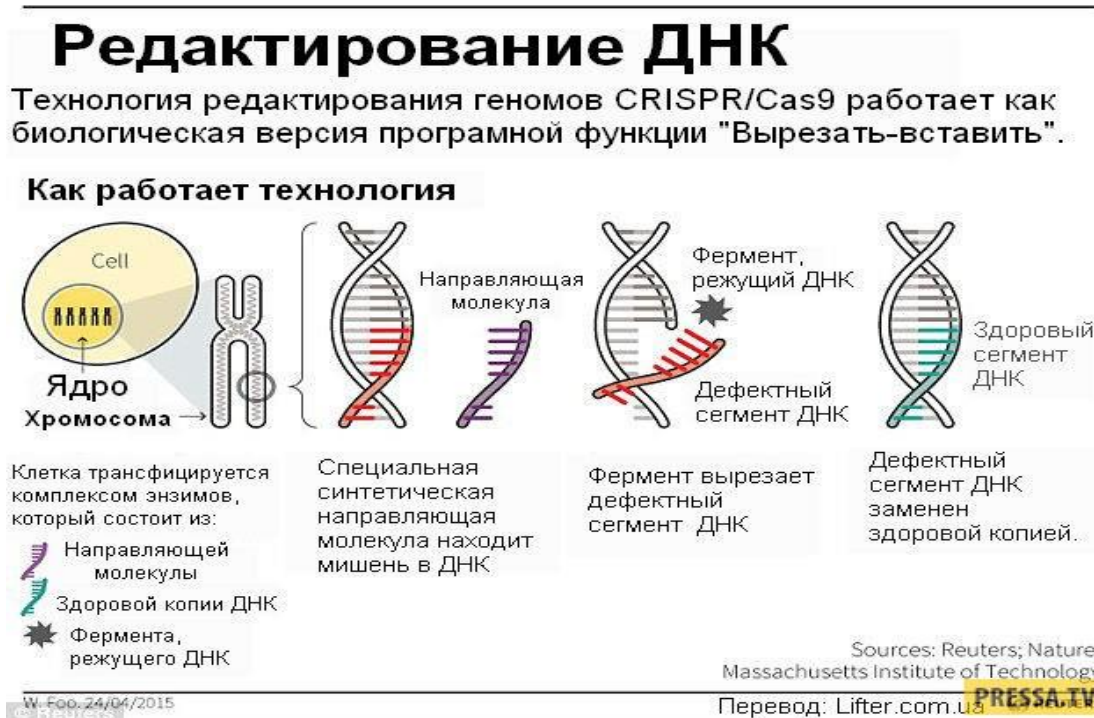


Рис.1 Технология CRISPR/Cas9, [9]

Рассмотрим, как работает данный метод на примере человека.

Мы диплоиды. Это значит, что у нас двойной набор хромосом — по одному от папы и мамы. Если одна из родительских хромосом «неправильная», то есть в ней изменена последовательность ДНК в каком-то важном гене, может возникнуть состояние носительства генетической болезни, а если обе копии неправильные — возникнет генетическая болезнь. Классический пример — гемофилия у царевича Алексея Романова. Его бабушка Виктория передала ему неправильную копию гена на X-хромосоме, хотя сама от гемофилии не страдала, потому что у нее две X-хромосомы и вместо дефектной работала здоровая хромосома. А Алексею не повезло, ведь у него только одна X-хромосома [7].

Для того чтобы вылечить генетическую болезнь, нужно исправить генетическую информацию, затронутую мутацией. Гемофилия, как и большинство генетических болезней, вызвана изменением только одной буквы ДНК, а всего в нашем геноме 6 миллиардов букв. Мы должны найти только одну «опечатку» в нашем «рецепте» и исправить ее в заданном месте, не изменив ничего больше. Это и есть задача геномной медицины.

Чтобы исправить «неправильный» ген, нам нужен очень точный молекулярный «скальпель», который найдет мутантную последовательность нуклеотидов и сможет «вырезать» ее из ДНК. Таким «скальпелем» и является Cas9. С помощью гида РНК, последовательность которой совпадает с искомым местом, он может внести разрыв в нужное место генома. Клетка не умрет от внесения разрыва в ДНК, так как он будет исправлен по здоровой копии из парной хромосомы за счет естественного процесса репарации ДНК. Если парной хромосомы нет, как в случае гемофилии, можно внести в клетку участок «правильного» гена одновременно с Cas9 и РНК-гидом и использовать его для залечивания внесенного разрыва.

С помощью CRISPR/Cas9 можно делать редактирование сразу нескольких неправильных генов. Для этого достаточно ввести белок Cas9

и несколько разных РНК-гидов. Каждый из них направит Cas9 к собственной мишени, и вместе они устранят генетическую проблему.

### 3.2. Использование технологии CRISPR/Cas9

Использование данной технологии редактирования генома в медицинской генетике возможно в нескольких вариантах. Генная терапия может осуществляться тремя способами:

1. **Ex vivo.** В этом случае клетки берут из организма пациента, модифицируют и вводят обратно. Этот метод хорош, когда клетки просто «достать» из тела и внедрить обратно. Например, при лечении заболеваний крови[1].



Рис.2.Генная терапия Ex vivo

2. **In vivo.** Этот способ предполагает изменение генов внутри организма. Например, при лечении сердца клетки изъять непросто. Тогда гены доставляются туда при помощи молекул нуклеиновой кислоты[1].



## In vivo генная терапия

- Прямое введение генов непосредственно в ткани больного.
- Особенно перспективно введение генов с помощью аэрозолей для лечения пульмонологических заболеваний (муковисцидоз, рак легких).



Рис.3.Генная терапия In vivo

3. Наконец, самый интересный, но при этом самый проблематичный, **эмбриональный** подход — редактирование генома эмбриональных клеток[8].

Один из первых занялся редактированием генома Джордж Чёрч. Он использовал эту технологию для избавления клеток от вируса ВИЧ. Идея состоит в том, чтобы методом CRISPR/Cas9 «испортить» рецептор и лишить ВИЧ возможности проникать в клетку. Это удалось сделать в культуре Т-лимфоцитов. У пациента берут клетки (Т-лимфоциты), чтобы инактивировать в них рецептор CCR5, сделать невосприимчивыми к вирусу и ввести пациенту.

Технология CRISPR/Cas9 была применена и для редактирования генов в клетках, взятых у пациента, больного бета-талассемией. Есть работа, в которой ее попытались применить *in vivo*, чтобы редактировать нужный ген во всем организме. Это было сделано на мышах с моделью болезни Хантингтона, и удалось показать, что технология достаточно эффективна и приводит к образованию нормальных тканей [8].

Третий вариант ее применения — эмбриональный подход, был также опробован на мышах. У мыши с каким-то заболеванием берут клетки, в них

редактируют нужный ген, отредактированные клетки перепрограммируют, их подсаживают суррогатной матери, которая рождает здоровое потомство. Такая схема теоретически может быть применена, чтобы у человека, имеющего мутации, связанные с заболеваниями, с помощью ЭКО родились здоровые дети[8].

Также технология CRISPR/Cas9 может быть применена для лечения раковых опухолей, при этом будут использоваться вирусы:

- вирус кори — не вызывает защитного ответа в раковых клетках;
- вирус герпеса — способен переносить длинные цепочки «встроенных» генов;
- лентивирус — может «встроить» гены в неделящиеся клетки;
- ретровирус — встраивается в чужой геном и обеспечивает стабильность изменений[5,7].

Однако, не так гладко, как хотелось бы. Сложность заключается в контроле соединения генов с клеткой-мишенью. Это вызывает риск превращения здоровой клетки в раковую. Это главная проблема генной терапии. Вторая проблема заключается в недостаточности одной процедуры для полноценного лечения. Терапию приходится повторять, а это тоже риск. Организм приспосабливается к вирусу и начинает борьбу с ним.

Но ученые не сдаются, а значит, в скором времени мы сможем успешно бороться со страшными заболеваниями.

#### **4. Создание сверхчеловека: реальность или фантазия?**

Мечтали ли вы когда-нибудь стать сверхчеловеком? А может быть хотели что-то изменить в себе? Получить качества, которых нет у Ваших родных? Все слышали поговорку «От рябинки не родятся апельсинки». Генная терапия готова с этим поспорить. Генная терапия способна изменить не только внешность, исключить часть генетических заболеваний, но и изменить генетически заложенные способности. И это не страницы из книг

про супергероев, это наука. Благодаря технологии редактирования гена в ближайшем будущем учёные будут способны изменить генетически заложенные способности человека.

В предыдущих главах мы рассмотрели методы редактирования генома. Сейчас их используют в экспериментах с животными и растениями, чтобы найти в их еще больше свойств и возможностей. А через несколько лет, возможно, эти методы смогут использовать для «программирования» детей.

Первыми об этом в 2015 году заговорили китайские исследователи, которые взяли и изменили гены эмбриона человека. Но поднялась паника, статью не опубликовал ни один рейтинговый журнал, потому что они просто побоялись. В том же году состоялся саммит, на котором решили, что эту технологию нельзя использовать на эмбрионах человека. Документ о согласии подписали и представители Великобритании. В следующем году, в 2016 году, выходит новость, что Англия становится первой страной, где разрешается редактировать эмбрионы человека[5].

Сейчас уже, на самом деле, разрешено редактирование эмбриона человека. Но только в исследовательских целях: после изменения генома клетки не могут дальше жить больше 14 дней, не могут дальше развиваться и не могут ни в коем случае быть имплантированы матерью. Эти ограничения вызвали бунт, сразу начались какие-то встречи, ученые говорили, кто за, кто против этой технологии.

Есть определенные последствия применения CRISPR: во-первых, получение дизайнерских детей, когда вы можете полностью запрограммировать признаки вашего будущего ребенка. Далее связанные с этим последствия: евгеника — мы возвращаемся обратно к идеалам, когда можем получить идеального человека со всеми нужными характеристиками. Далее — развитие классовой дискриминации на основе генетических признаков.

К тому же, с биологической точки зрения, эта технология влияет на процесс эволюции: мы меняем организм, как хотим, а это влияет на «планы

природы». Но это спорный вопрос: ученые и до этого вносили изменения, CRISPR ничего не поменял. Пока что нельзя понять, как эти изменения будут влиять на следующие поколения и как они будут зависеть от того, что уже будет у следующего поколения от генов предыдущего. Поэтому пока что эта технология не может применяться на людях. Но это вопрос времени.

Однако многие предсказывают, что через 10-20 лет CRISPR будет использоваться для клинических испытаний. В том числе, например, в прошлом году были разрешены первые клинические испытания с его помощью. Они уже начались и, возможно, если они будут успешными, то скоро с любым заболеванием можно будет обратиться в клинику и излечиться.

Разные страны относятся к CRISPR по-разному. В России CRISPR используют в лабораториях, но никуда в коммерцию это не уходит.

Еще возникает вопрос: а является ли организм, полученный с помощью CRISPR, генетически модифицированным? На самом деле, нет. По определению, ГМО — это организм, в который внесен чужеродный кусок ДНК. А система CRISPR не вносит чужеродные куски, она наоборот разрушает ДНК, которые уже есть в клетке. Таким образом получается, что все организмы, полученные таким способом, нельзя назвать ГМО. Поэтому по российским законам эту технологию можно использовать (ГМО запрещено в коммерческих целях в России).

Одной из популярных тем у биологов является «Nature vs. Nurture», то есть «природа против воспитания»[10].

Известно, что не только генотип влияет на взрослый организм, многое зависит и от того, в каких условиях вы воспитывались, что вас окружает. Это подтверждено даже у близнецов, которых разделили при рождении: они могут быть совершенно разными людьми, на них влияет среда, в которой они обитали. Таким образом, даже если вы запрограммируете какие-то признаки, они могут полностью не стать такими, как вы хотели.

Большой проблемой является изменение гена на стадии зиготы. Не понятно, когда именно нужно менять геном. Потому что мы должны изменить геном у эмбриона в определенный момент, пока еще не началось деление клеток и уже после того, как слились сперматозоиды и яйцеклетки. Это достаточно короткий момент времени, и его нужно поймать.

Этот метод работает не всегда правильно и не всегда действенно. При исследовании на человеческих эмбрионах менее, чем у 50% произошли изменения. Но, кроме этих изменений, были еще и другие изменения в геноме. Происходит много осечек, человек может не родиться вообще, либо изменения произойдут не там, где надо. Ученые сейчас с этим активно борются. На самом деле, все белки, которые используются в этой технологии, очень точные и они делают точный разрез именно в том месте, которое вы запрограммировали.

Но это сейчас... Но только представьте, что мы уже живем в мире, когда можно запрограммировать свойства человека, изменить собственные гены. Допустим, мы хотим стать атлетами, спортивными людьми. Как мы это сделаем при помощи изменения генов? Это сделать можно. Есть несколько генов, которые влияют на спортивное телосложение, в том числе, например, ген ACTN4 — мышечный белок. Доказано, что у большинства спортсменов в этом гене есть определенная мутация, которая дает атлетические способности.

Уже сейчас существует понятие «генный допинг». Антидопинговое агентство внесло запрещающий генный допинг в 2003 году, когда его еще не было, хотя он появился только в 2008. Антидопинговым агентством выделено большую сумму денег для разработки теста, определяющего генный допинг. Но это сделать невозможно, потому что для изготовления допинга использовались бы белки самого человека, а значит, выделить чужеродный белок не получилось бы. Есть один белок, который влияет на увеличение кровяных клеток и тем самым увеличивает снабжение кислородом. Также есть белок, который блокирует развитие и дифференцировку мышц.

А еще многим, особенно, наверное, мамам, хотелось бы меньше спать и больше успевать. В этом может помочь ген hDEC2 — ген суррогатных ритмов человека. Выявлено, что мутация в этом гене приводит к сверхбыстрому сну, и человек способен выспаться не за 8 часов, а за 4 .

Мне кажется, многих волнует, как стать умным. Многие родители, хотели бы сделать ребенка гением еще до рождения и не тратить усилия на его развитие и обучение. Заманчиво, правда? Но это сделать невозможно, так как за интеллект отвечает более 40 генов, а это слишком много, чтобы менять. Остается только учиться и саморазвиваться.

Если же говорить о будущем, но уже сейчас стало известно о появлении более совершенного метода разрезания цепочки ДНК и вклеивания туда нужной информации. Новый метод дает успех примерно в 10% случаев. Это на два порядка лучше, чем было раньше при использовании CRISPR/Cas9. Более того, он позволяет радикально уменьшить количество ошибок на других участках генома.

С появлением нового метода, у которого пока даже нет названия, можно ожидать быстрого увеличения числа опытов с геномом человека. Это, в свою очередь, дает надежду на дальнейшее улучшение методов работы и получения положительного результата.

Те, кто занимается контролем за применением технологий редактирования генома, конечно же, будут активно пытаться остановить этот процесс, но ученых не остановить. И китаец Хэ, вероятно, будет не последним, кто получил срок за несанкционированное применение разработки, отмеченной Нобелевской премией. Потому что разговорами об этике и безопасности прогресс не затормозить. Ведь прогресс непосредственно связан с опасностью: космонавты, участники экспедиций всегда подвергали себя опасности, но если бы не они не было бы развития. Так же и с генным редактированием – потенциальная опасность не остановит желающих повернуть ход эволюции, создав сверхчеловека[4].

## Заключение

В этой работе мы рассмотрели методы редактирования генома и технологии для этой операции. Обсудили лечение заболеваний с использованием этой технологии. Задумались о создании «сверхчеловека» с использованием генной инженерии.

За последние годы человечество невероятно продвинулось вперед, буквально через несколько лет мы сможем побеждать генетические заболевания еще на стадии эмбриона. И это уже не фантазия, не сказка, это реальность. Человечество научилось лечить те болезни, которые раньше казались проклятием и это невероятно воодушевляет.

Не за горами эра «Идеального человека», где каждый человек сможет стать таким каким он хочет быть.

А если вернуться к сравнению кулинарной книги и наших генов, то остаётся надеяться на том ,что к этим книгам допустили «редактора-ученого», который смог бы исправить допущенные в них «ошибки», а может и добавил бы красочные картинки. И я бы очень хотел стать в будущем этим «редактором».

## Список литературы

1. Генная терапия [Электрон.ресурс]-2018-  
<https://estestvoznanye.ru/gennaya-terapiya>, (дата обращения 10.11.2020 г.)
2. Генная терапия [Электрон.ресурс]-2020-  
<https://thepresentation.ru/medetsina/gennaya-terapiya>, (дата обращения 10.11.2020 г.)
3. Дубинин Н.П. Общая генетика.-М: Наука,1987-559 с.
4. Каганских А. Сверхчеловек: бета-версия [Электрон.ресурс]-2018-  
<https://esquire.ru/articles/61382-biokhacking/#part0/>, (дата обращения 11.11.2020 г.)
5. Панфилов К. Лекция биолога Екатерины Ломерт [Электрон.ресурс].-  
2017-<https://vc.ru/future/28963>, (дата обращения 11.11.2020 г.)
6. Редактирование генома позволит бороться с наследственными болезнями[Электрон.ресурс].-2020  
<https://riamo.ru/article/456341/redaktirovanie-genoma-pozvolit-borotsya-s-nasledstvennymi-boleznyami.xl?mDesc=&mImgWidth=&mImgHeight=>, (дата обращения 09.11.2020 г.)
7. Северинов К. Редактирование генома с CRISPR/Cas9[Электрон.ресурс]-2016-<https://postnauka.ru/faq/598>, (дата обращения 10.10.2020 г.)
8. Скоблов М. Редактирование генома – как, зачем, и что впереди? [Электрон.ресурс]-2017- [http://генофонд.рф/?page\\_id=8116/](http://генофонд.рф/?page_id=8116/), (дата обращения 01.11.2020 г.)
9. Ученым удалось ликвидировать вирус ВИЧ у животных [Электрон.ресурс].-2016- <https://pressa.tv/interesnoe/62984-uchenym-uda-los-likvidirovat-virus-vich-u-zhivotnyh-4-foto.html>, (дата обращения 10.11.2020 г.)
10. Чеберко И. Премия главным редакторам генома [Электрон.ресурс]-  
2020-<https://www.vedomosti.ru/technology/articles/2020/10/09/842620-premiya-glavnim/>, (дата обращения 10.11.2020 г.)