

I. Центральная Догма молекулярной биологии

и её использование вирусами и людьми

План

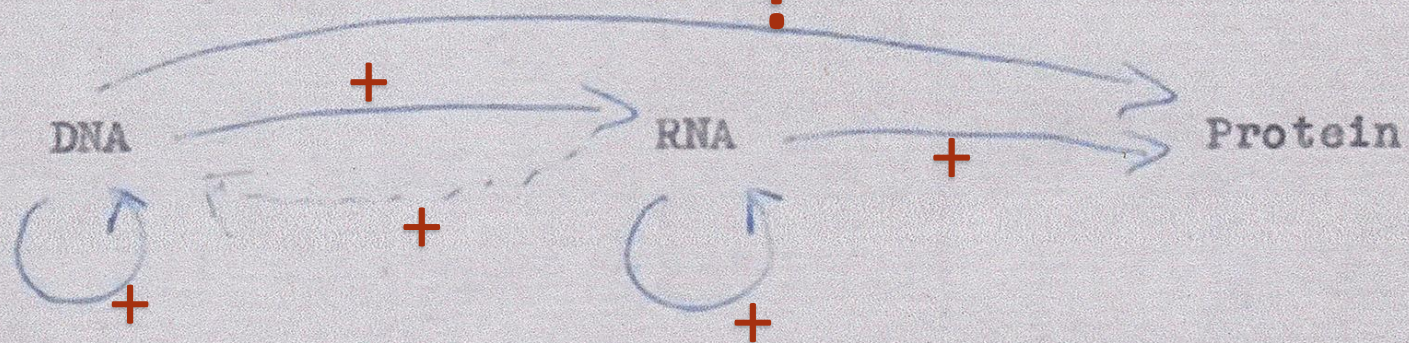
- I. Центральная догма (3-6)
- II. Вирусы (7-13)
- III. Синтетическая бактерия (14-18-22-25)
- IV. Ребенок 3х родителей (26-35)
- V. Метилирование и возраст. Lu et al. (36-56)

Crick's first outline of the central dogma, from an unpublished note made in 1956.

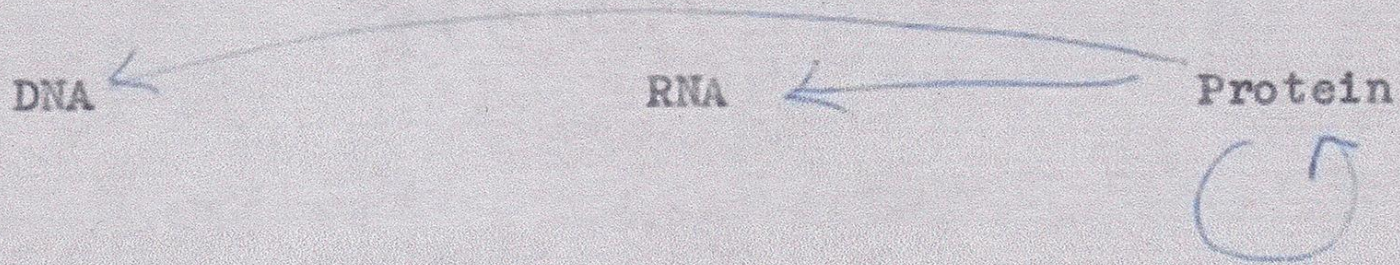
The Central Dogma: "Once information has got into a protein it can't get out again". Information here means the sequence of the amino acid residues, or other sequences related to it.

That is, we may be able to have

?

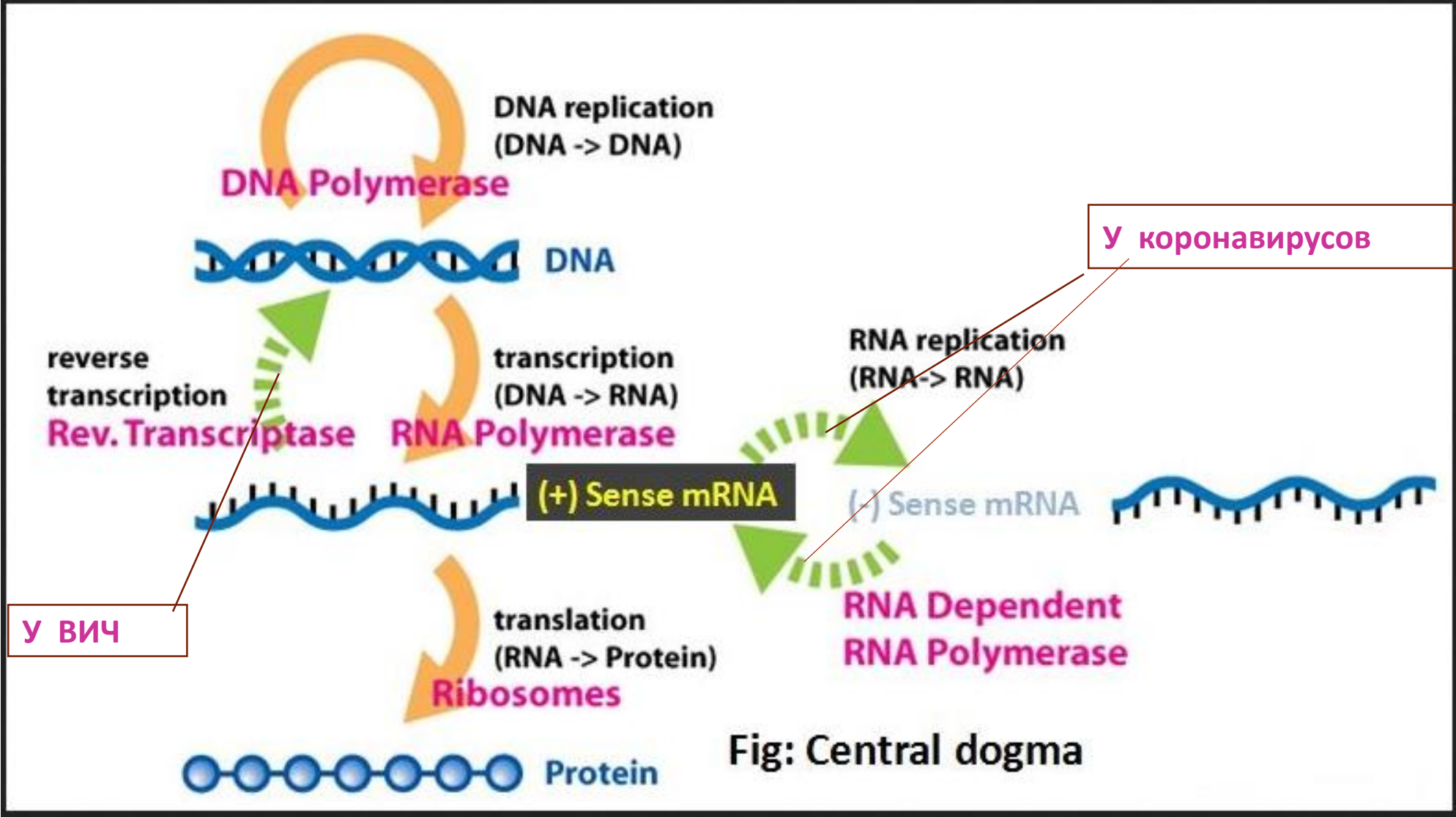


but never



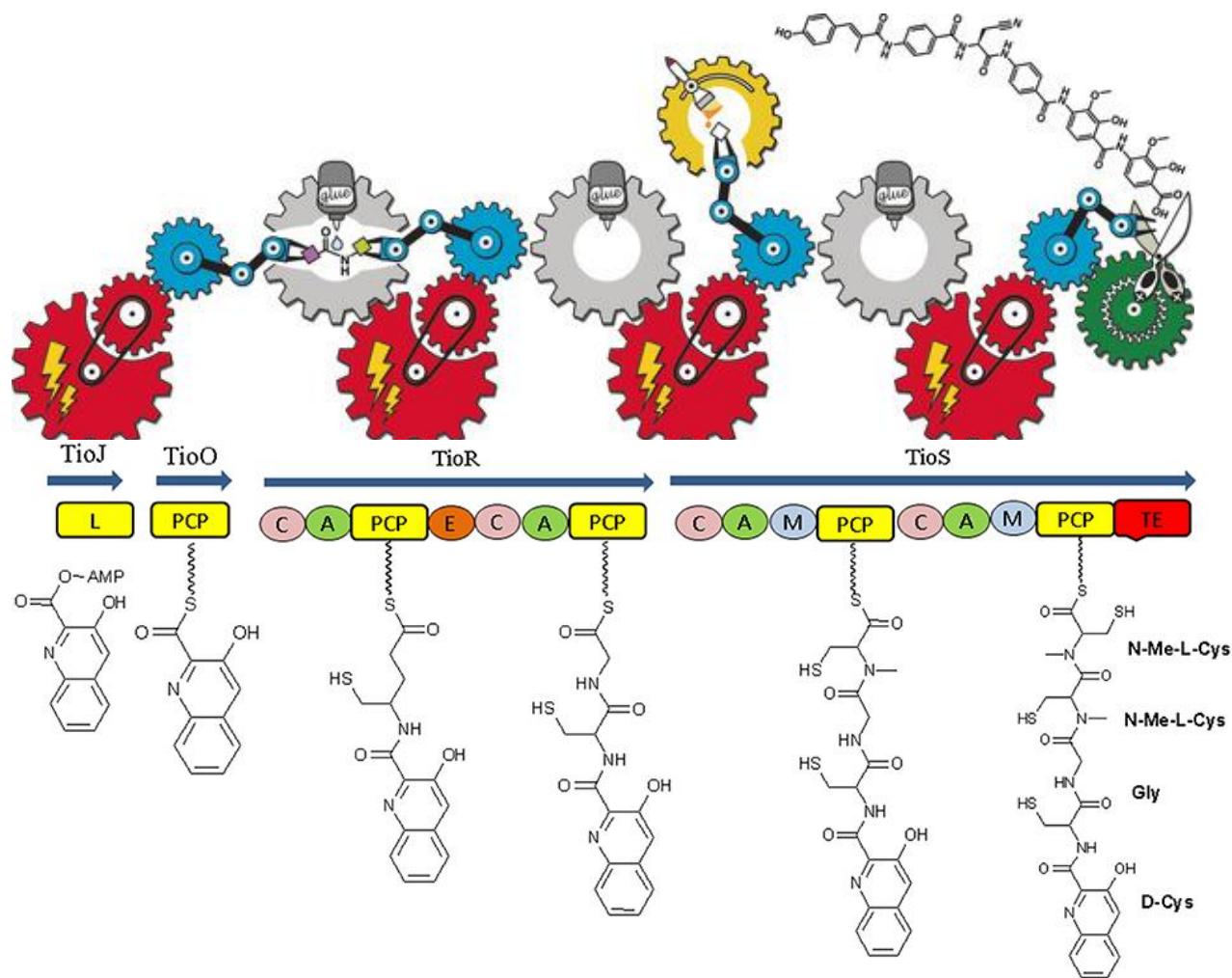
where the arrows show the transfer of information.

Все стрелочки Френсиса Крика реализуются



Нерибосомный синтез пептидов. ДНК → белок???

В ДНК закодированы белки, которые синтезируют пептиды!



До ДНК секвенирования, последовательность аминокислот белка определяли обратным процессом. Отщепляли один аминокислотный остаток и определяли какой он. И далее - до первой аминокислоты. Первая Нобелевская премия Фредерика Сангера

До ДНК секвенирования, последовательность аминокислот белка определяли обратным процессом. Отщепляли один аминокислотный остаток и определяли какой он. И далее - до первой аминокислоты.

Первая Нобелевская премия Фредерика Сангера



В 1958 Сенгеру была присуждена Нобелевская премия по химии за определение последовательности инсулина

Фредерик Сенгер (1958 год)

II. Как коронавирус SARS-CoV-2 делает матричные РНК всех своих генов

Вирусы изучил Центральную Догму во всех деталях!

ГЕНЫ БЕЛКОВ

ранние

поздние

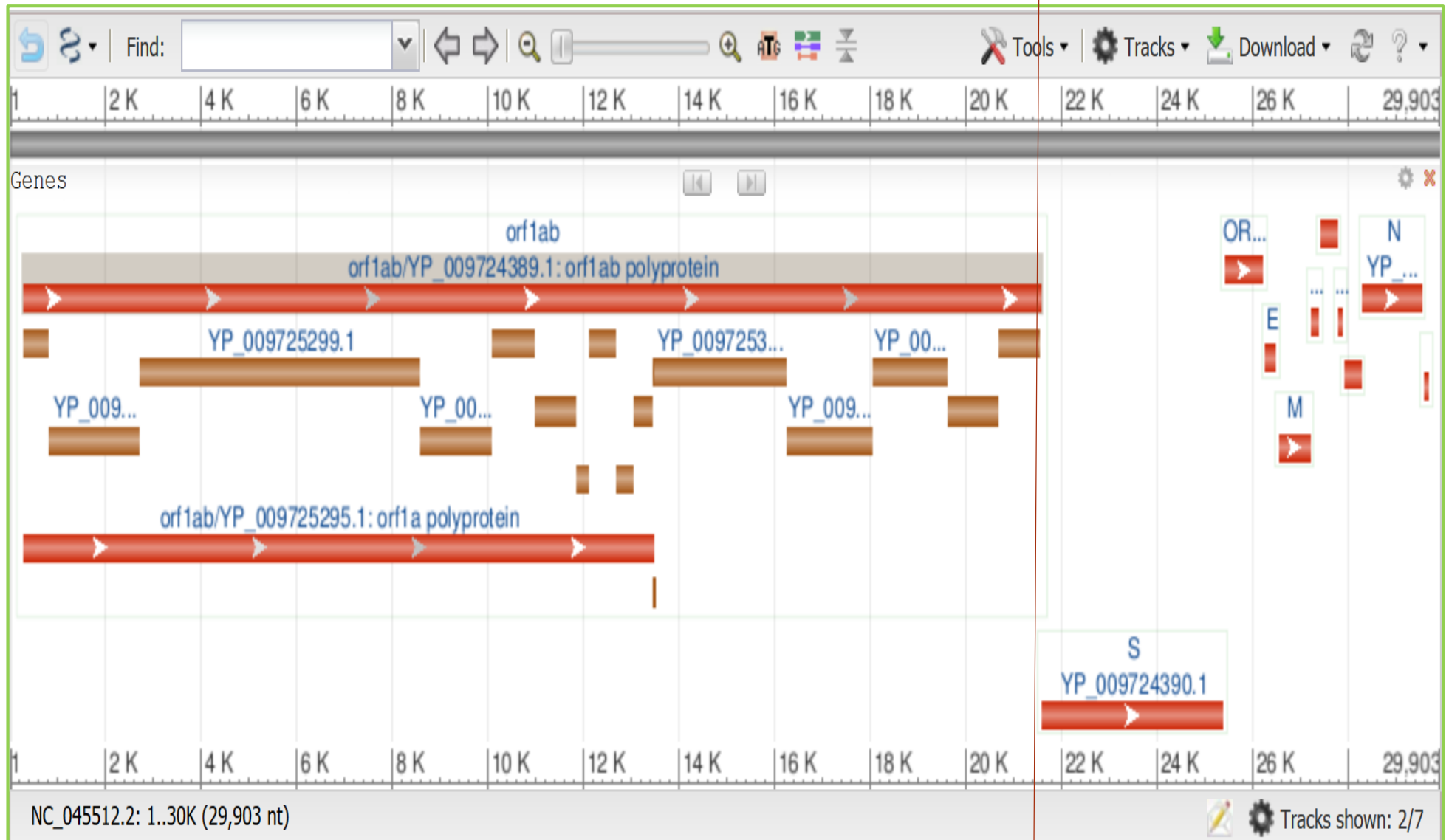
По оси X нуклеотиды РНК вируса SARS-CoV-2

1

10 000

20 000

29 903



Гены изображены красными и коричневыми полосками

Рибосома хозяйской клетки синтезирует белки вируса

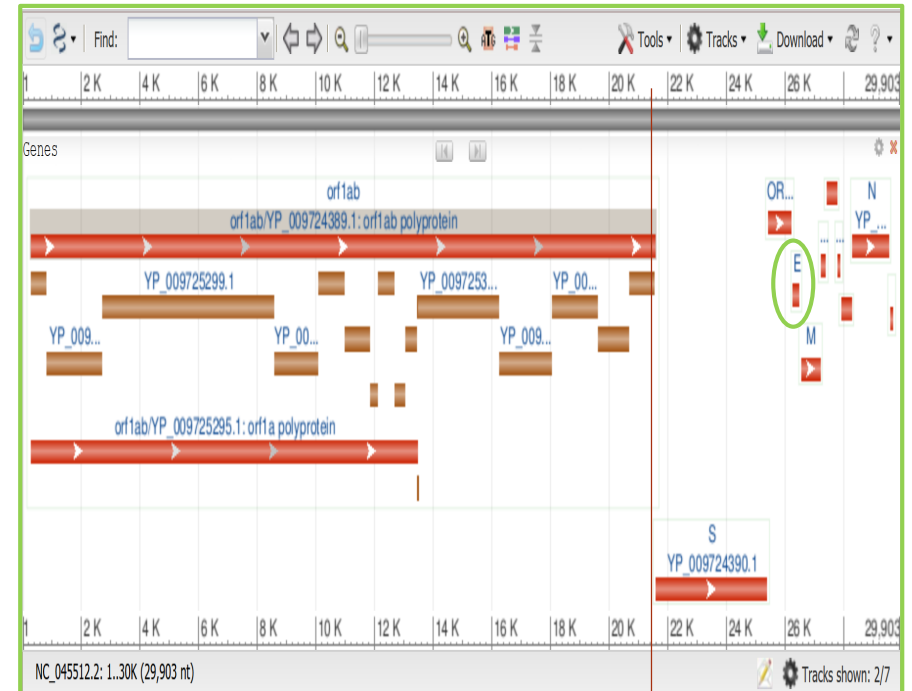
Рибосома эукариот с одной мРНК синтезирует один белок

мРНК узнаётся по сигналам

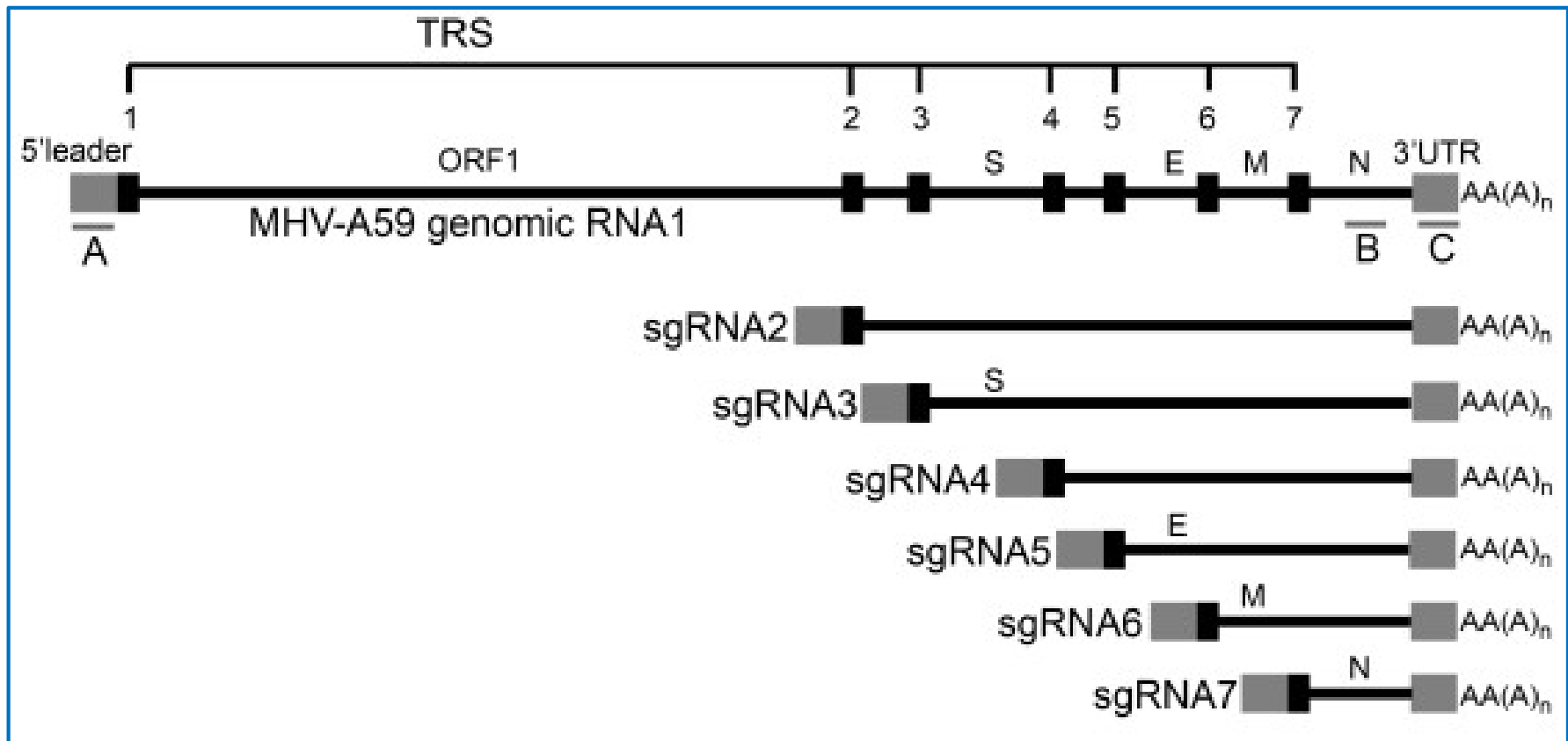
- 5': **КЭП (cap)** - 7-метилгуанозин
специальная химическая метка на 5' конце
- 3': **ПолиА** - много-много-много А (аденинов) на 3' конце мРНК

Ранние и поздние гены коронавируса

- РНК вируса имеет сигналы мРНК.
С нее синтезируется полипротеин, который потом режется на отдельные белки.
- А 10 поздних генов?



Коронавирус синтезирует отдельные мРНК для поздних генов (называют сгмРНК, субгеномные)

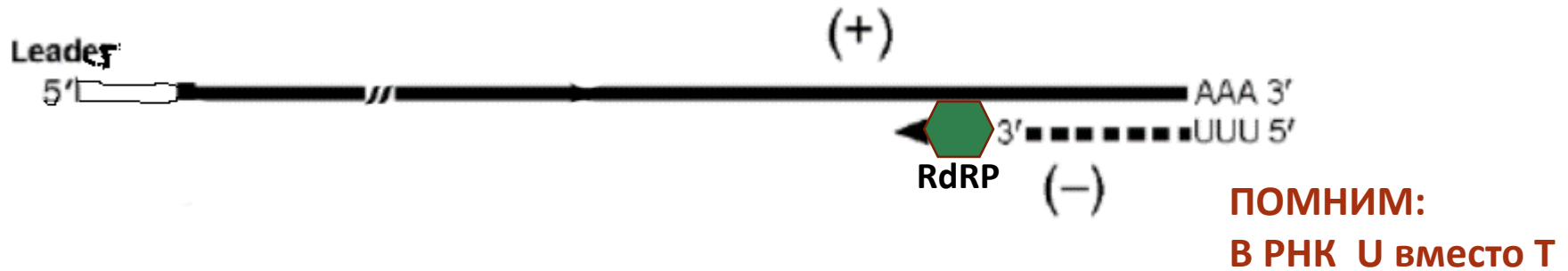


ИДЕЯ коронавируса: лидерную последовательность «склеить» с участком начиная от позднего гена и до конца!

Сохраняются все 5' концевые и 3' концевые сигналы (КЭП, полиА и др.)

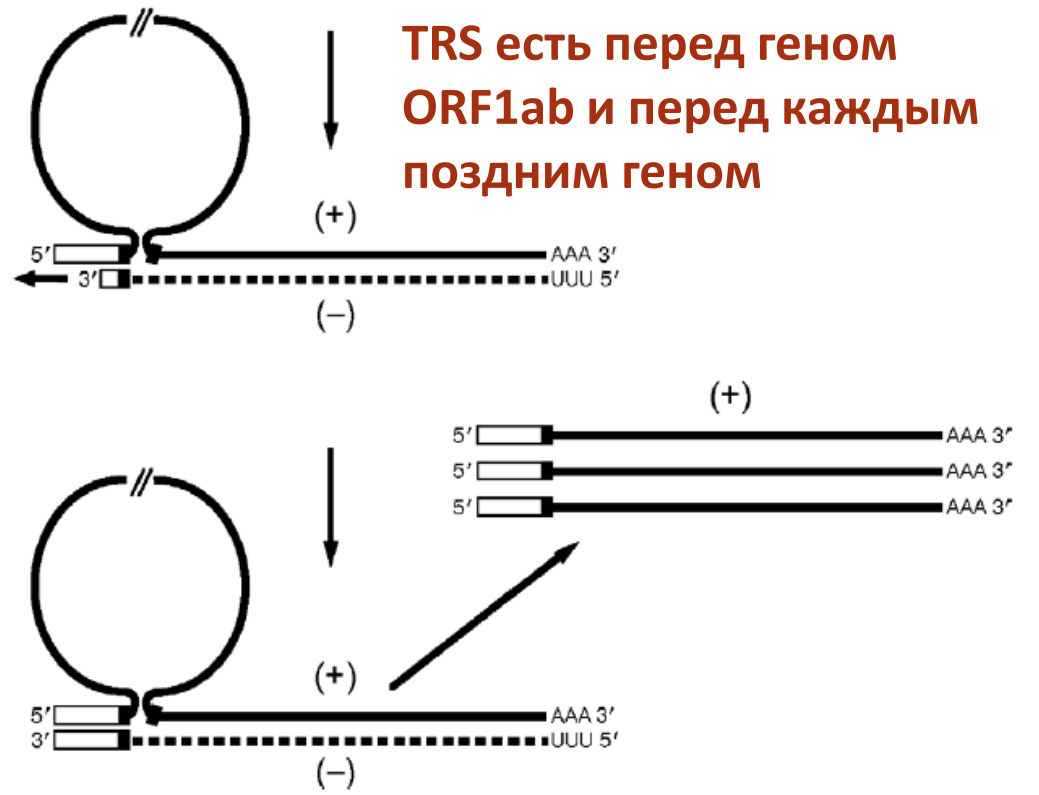
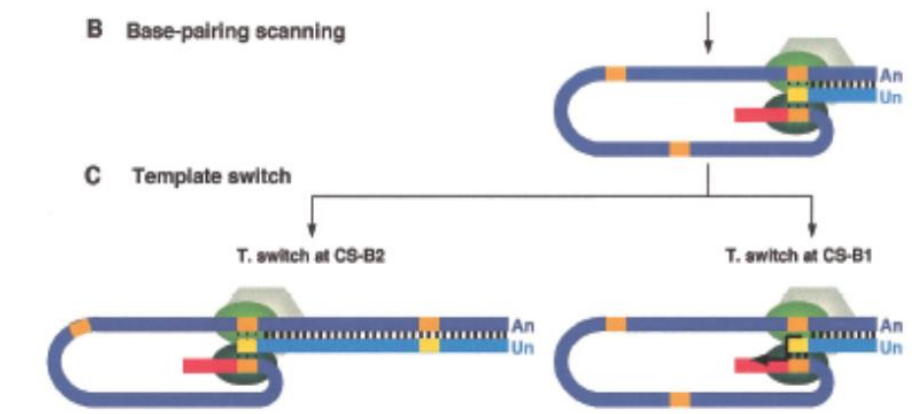
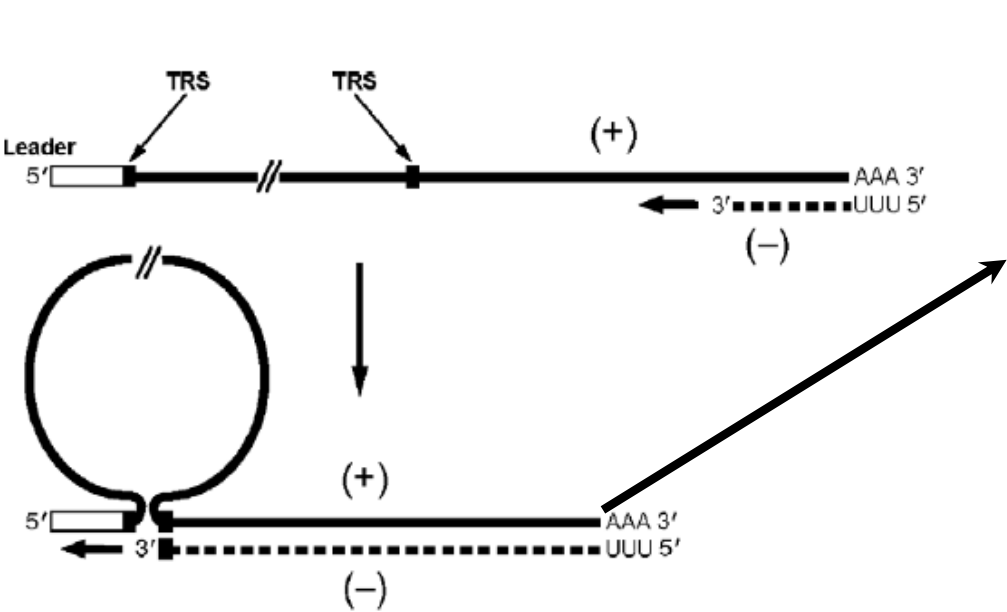
СДЕЛАВ ЭТО ПРЕДОК КОРОНАВИРУСОВ ЗАКРИЧАЛ ЭВРИКА! И заразил множество хозяев.

РНК зависимая РНК полимераза коронавируса



- Для синтеза новых РНК нужных для сборки новых частиц вируса нужен белок «РНК зависимая РНК полимераза, RdRP», его ген 11й среди зрелых ранних белков коронавирусов.
- С РНК коронавируса, которую обозначают +РНК, он делает комплементарную копию, называемую -РНК
- RdRP может копировать любую РНК, в частности, -РНК
- Минус на минус будет плюс!!!

Коронавирусам (эволюции) пришлось долго ломать голову чтобы придумать такое! Сигналы TRS – последовательности похожие на СТАААС – обозначены черным прямоугольником, желтым на цветном рисунке.



По -сгРНК полимераза RdRP делает +сгмРНК.
И рибосома транслирует первый ген на ней в белок

III. Синтетическая(*) бактерия Крэга Вентера

Игры генных инженеров. Вся жизнь закодирована в ДНК
ДНК можно синтезировать.

Можно ли создать бактерию химическим путем?

(*) МГУ в прошлом году объявило о поддержке нескольких научных школ, и начало их фин. поддержку. Одна из школ –

«Молекулярные технологии живых систем и **Синтетическая биология**»

Из интервью С. Venter'a CNN

“We built it from four bottles of chemicals.

So it's the first living self-replicating cell that we have on the planet whose DNA was made chemically and designed in the computer.

So it has no genetic ancestors. **Its parent is a computer.”**

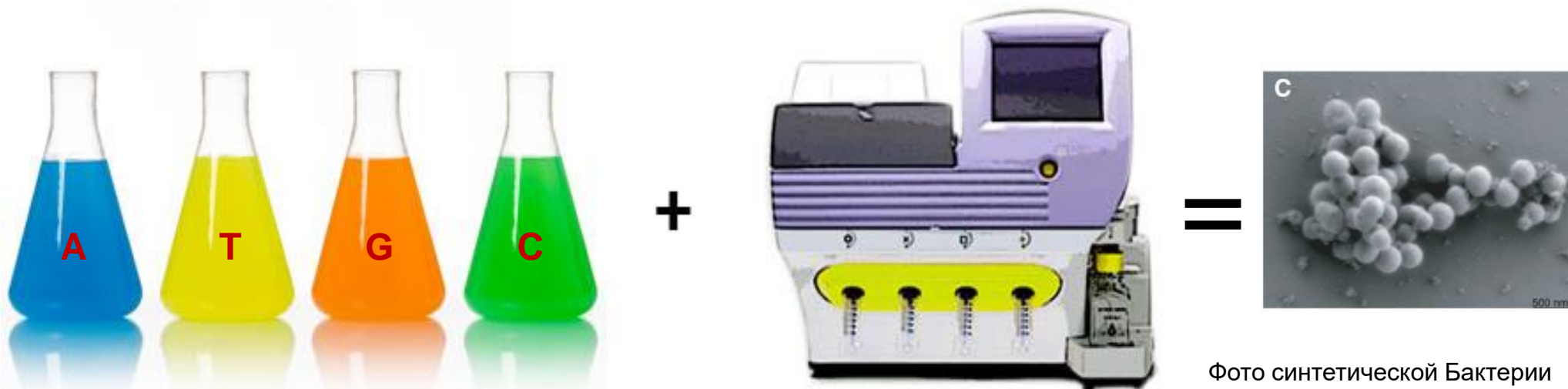


Фото синтетической Бактерии
Сканирующий электронный
микроскоп

Этапы эксперимента

1. Из базы данных скачали последовательность генома одной бактерии --- *M. mycoides*

Mycoplasma mycoides (возбудитель лёгочных заболеваний крупного рогатого скота и домашних коз). Геном состоит из 1 млн 80 тыс. букв

2. Синтезировали химическим путем ДНК с такой последовательностью + дополнительные кусочки, подписи

3. ДНК поместили в клетку другой бактерии --- *M. capricolum*

Mycoplasma capricolum (возбудитель инфекционных заболеваний у домашних коз)

Химерные бактерии оказались жизнеспособными!

Химерную бактерию назвали *M. mycoides* JCVI-syn1.0, **SYNTHIA**

По всем признакам химерные бактерии были как *M. mycoides*

1. Фрагмент (1/3) сконструированного генома. Стрелка - ген



- | | | | | |
|--|--------------------------|------------------|--------------------|-------------------------|
| Biosynthesis of cofactors, & carriers | Regulatory functions | Unknown function | Cellular processes | 100 Kb segment border |
| Transport & binding proteins | Energy metabolism | Transcription | Cell envelope | 10 Kb segment border |
| Fatty acid & phospholipid metabolism | Amino acid biosynthesis | Unclassified | DNA metabolism | Designed polymorphism |
| Central intermediary metabolism | Mobile element functions | RNA gene | Protein synthesis | Unexpected polymorphism |
| Purines, pyrimidines, nucleosides, & nucleotides | Hypothetical proteins | Protein fate | Watermarks | E. coli IS element |
| | | | | 85 bp insertion |

Figure S2

Торжество науки!



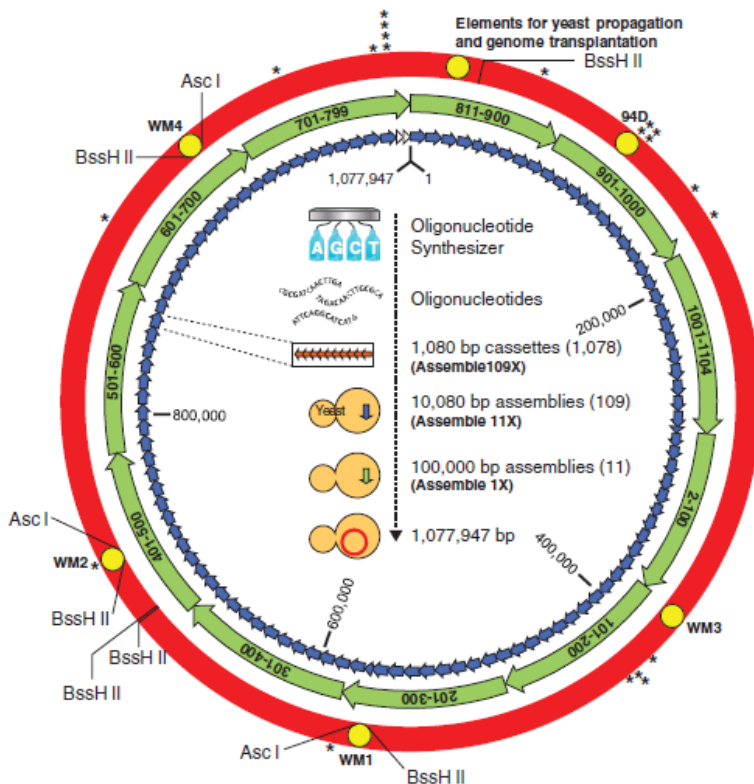
Торжество науки?

Но биологи не были потрясены: они знали Центральную догму

Детали

На фирме были заказаны фрагменты ДНК длиной 1080 п.н., покрывающие геном с пересечениями (сегодня в Москве ?? руб за нуклеотид)

Фрагменты соединили в одну ДНК путем биоинженерных процедур **в клетках дрожжей**



Этапы сборки генома из фрагментов

1. Сборка $10 \times 1080 = 10$ KB
синие стрелки
2. Сборка 10×10 KB = 100 KB
11 зеленых стрелок
3. Сборка полного генома 11×100 KB
Красный круг

Одна из подписей в синтезированном геноме - ген устойчивости к антибиотику тетрациклину

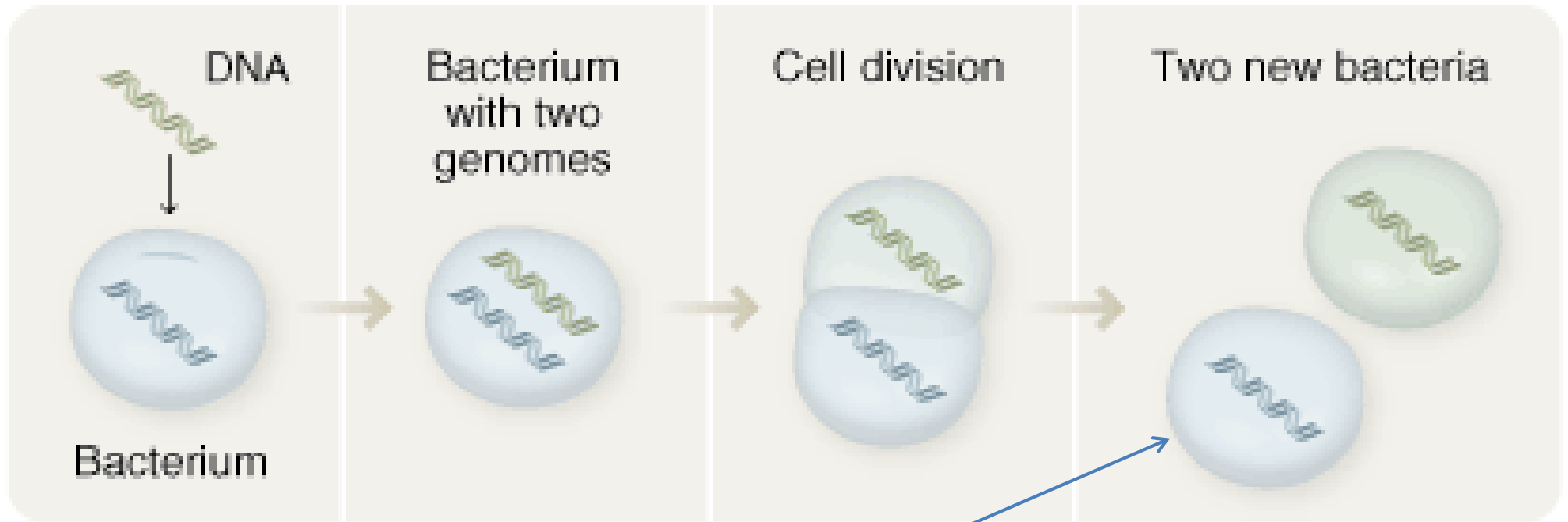
После трансфекции и деления половина клеток получила свой геном, а другая половина – синтетический геном (см. след слайд)

Все клетки с геномом *M. capricolum* - донором клетки - были убиты антибиотиком тетрациклином

Детали

Трансфецировали (внедрили) “синтетическую” ДНК в клетки *M. capricolum*

Одна из ПОДПИСЕЙ, внесенных компьютером, – ген устойчивости к тетрациклину.



Убили, добавив в среду антибиотик тетрациклин

Gibson et al., **Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome. Science**, 329(5987):52-6, 2010

Что не прописано в центральной догме

В центральной догме дана схема передачи информации.

Но кто получатель? Кто может прочесть и использовать эту информацию?

Эволюция приводит к постоянному изменению последовательностей ДНК, значит, и РНК, и белков, и СИГНАЛОВ.

Как и языки народов, языки клеток разных видов, удаляются настолько, что клетки одного биологического вида перестают понимать язык клеток другого вида.

Рак – то же про это.

Переводчиков и билингв нет, кроме, разве что, вирусы.

ПРОБЛЕМА ЯЗЫКА!

ПРИНЦИП: что консервативно, то важно.

Слова «Спутник» и «iPhone» одинаковы во всех языках.

Так и в последовательностях ДНК, белков, РНК и сигналов

Вопрос: последовательности каких генов самые консервативные?

崔天凯大使出席肯尼迪表演艺术中心中国新年音乐会

2017年2月6日晚，肯尼迪表演艺术中心举办中国新年音乐会。中国驻美大使崔天凯、美国国家艺术基金会主席朱简、肯尼迪中心总裁黛博拉·鲁特女士等出席。演出前，崔...

崔天凯大使为来美参加“欢乐春节”活动的艺术团体举办招待会

2月5日，崔天凯大使在使馆为来美参加“欢乐春节”活动的艺术

Минимальный геном (Вентер)

Всё ли известно молекулярным биологам?

Вентер создал из своей Synthia бактерию С МИНИМАЛЬНО ВОЗМОЖНЫМ ГЕНОМОМ (среди **свободно живущих бактерий**)

	Synthia (JCVI-syn1.0)	Mycoplasma Genitalium	JCVI-syn3.0
Размер генома п.н.	1 078 809	580 076	531 000
Число генов	911	564	473
Число генов с неизвестной функцией		91 (15.3%)	149 (31.5%)

“This old Richard Feynman quote, ‘what I cannot create, I do not understand’, this principle is now served,” says Martin Fussenegger, a synthetic biologist at the Swiss Federal Institute of Technology (ETH) in Zurich, Switzerland

Минимальный бактериальный геном

В связи с минимальным бактериальным геномом решил еще раз выполнить задание 6.3 после лекции 1.

Нашел, ранее мне неизвестный геном.

Candidatus *Hodgkinia cicadicola* strain TETCHI4 chromosome, complete genome.
CP025310

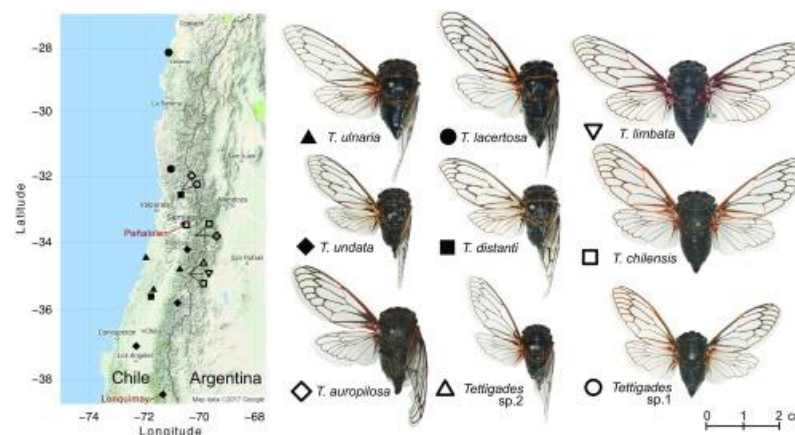
105 760 bp 114 CDS

Lukasik, P. et al.,

Multiple origins of interdependent endosymbiotic complexes in a genus of cicadas, PNAS, 2017

Geographical origin

Metropolitan Province, Camino al Volcan 2km W from the village of El Volcan



two and six distinct *Hodgkinia* lineages per host.

In total, *Hodgkinia* complexes that consist of multiple lineages encode nearly complete sets of genes present on the ancestral single lineage and presumably perform the same functions as symbionts that have not undergone splitting.

Авторы намекают на то, что древний большой геном симбиотической бактерии *Hodgkinia* у некоторых видов цикад разделился на несколько бактерий с маленьким геномом, в сумме содержащий все гены, нужные для сосуществования в цикаде.

IV. Центральная Догма для медицины

Ребенок от трех родителей



Emma Foster, 17, of Red Bank, N.J.
(2016)

Геном человека.

The image shows a screenshot of the Human Genome Resources website. At the top, there is a navigation bar with the NIH logo, "U.S. National Library of Medicine", "NCBI National Center for Biotechnology Information", and a "Log in" link. Below this is a header with "Human Genome Resources" and navigation links for "Find", "View", "Download", and "Learn". The main content area features a search bar with the text "Search for Human Genes" and a "Search" button. Below the search bar is a list of human chromosomes, numbered 1 through 22, plus X, Y, and MT. The MT chromosome is circled in red. At the bottom left, there is a text prompt: "Select a chromosome to access the genome data viewer".

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genome/guides/human/index.shtml

NIH U.S. National Library of Medicine NCBI National Center for Biotechnology Information Log in

Human Genome Resources

Find View Download Learn

Search for Human Genes

Search

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 X Y MT

Select a chromosome to access the genome data viewer

Некоторые мутации в ДНК вызывают генетически обусловленные заболевания.

Митохондрии – фабрики по выработке и запасанию энергии в клетке. Геном митохондрий содержит примерно 16 569 п.н., в нем закодированы 13 белков и 24 РНК (тРНК и рРНК) Белки участвуют в дыхании, основного способа получения и запасания энергии у животных.

Известны мутации в мтДНК, приводящие к наследственная энцефаломиопатии в детском возрасте (синдрому Ли)

Типичная мутация в мтДНК, ведущая к синдрому Ли: замена тимина (Т) на гуанин (G) в положении 8993, что ведет к замене аргинина на лейцин в составе 6-й субъединицы фермента АТФазы

Митохондрии содержатся в цитоплазме каждой клетки, не в ядре. В оплодотворенной яйцеклетке – зиготе - вся цитоплазма материнская. Папин сперматозоид представлен в зиготе только хромосомами, которые попадают в ядро зиготы.

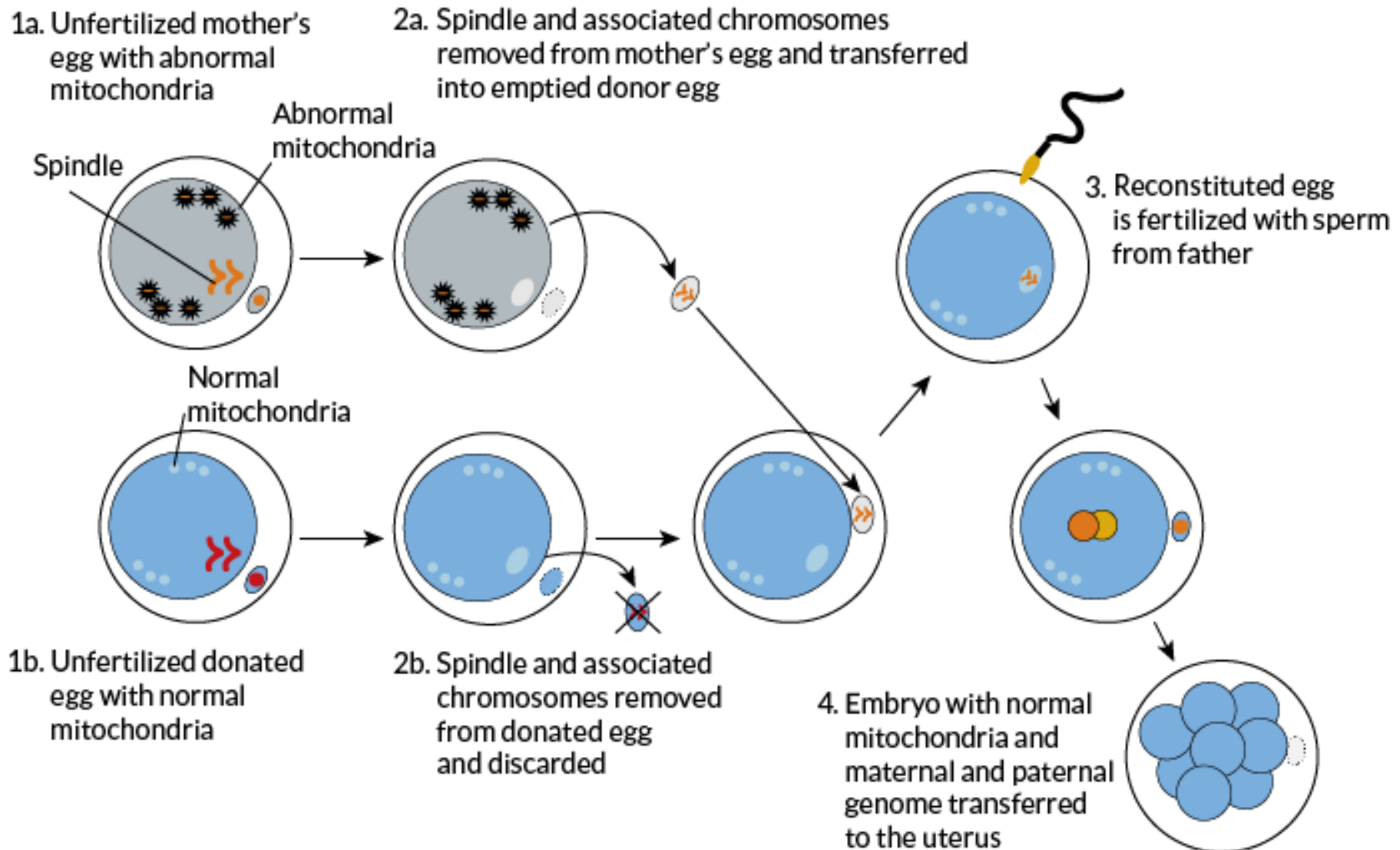
Вся митохондриальная ДНК плода - от мамы.

Как всегда в биологии минорные исключения бывают (публикации 2018г)

Если митохондриальная ДНК матери содержит вредную мутацию, то она обязательно передаётся плоду.

Митохондрий много. Клинические проявления зависят от числа митохондрий с плохой мутацией. Если у матери мало плохих митохондрий, то может не быть синдрома Ли. А в ее яйцеклетках может оказаться много митохондрий с мутациями, это угроза плоду.

Схема экстракорпорального оплодотворения с использованием митохондриальной ДНК женщины - донора



Такой способ зачатия разрешен в УК и Украине

Первый ребенок по такой схеме родился в апреле 2016 года. (John Zhang et al., Live Birth Derived From Oocyte Spindle Transfer to Prevent Mitochondrial Disease, Reprod Biomed Online, 2017) (The parents, a Jordanian couple, previously had two children who died from the disease.)

По юридическим причинам, экстракорпоральное зачатие выполнено в Мехико, родился ребенок в Нью-Йорке.

У него митохондриальная ДНК от матери - донора (проверено), он здоров.

Эмма Форстер и еще 17 детей были зачаты иначе, но по-видимому, дело тоже в донорской мтДНК. Им в оплодотворенной яйцеклетке заменяли 20% цитоплазмы на цитоплазму от яйцеклетки матери-донора.

Такие манипуляции выполняли в США, NJ, с 1996 по 2001 год. Потом они были запрещены в США.

The kids are all right: Children with 3-way DNA are healthy

BY ASSOCIATED PRESS

OCTOBER 26, 2016



В 2017 Emma поступила в университет
RUTGERS, NJ, USA
(источник FACEBOOK)

Она единственный из 17 детей, которая
знает об обстоятельстве своего рождения

Emma Foster (far right), is one of a handful of children born about 15 years ago from three sources of DNA.

More than 15 years ago, 17 babies were born after an experimental infertility treatment that gave them DNA from three people: Mom, Dad and an egg donor. Now researchers have checked up on how the babies are doing as teenagers. The preliminary verdict: **The kids are all right.**

With no sign of unusual health problems and excellent grades in school at ages 13 to 18, these children are “doing well,” said embryologist Jacques Cohen of the Institute for Reproductive Medicine & Science at Saint Barnabas in Livingston, N.J., where the treatment was done.

NPR: Clinic Claims Success In Making Babies With 3 Parents' DNA

Nadiya clinic, Kiev



Board of directors



World Map of Our Patients



Zukin has helped form a company, Darwin Life-Nadiya, with a New York clinic to market the service to U.S. women willing to travel to Ukraine.

Ukrainian women pay about \$8,000 (?) for the procedure; for foreigners, it's about \$15,000 (?). Цeny 2x летней давности

Kahn chaired a U.S. National Academy of Sciences panel that examined the **science and ethical issues raised by the three-parent procedure.**

Kahn's panel concluded it could be ethical to try the procedure to try to prevent mitochondrial disease. But **it is prohibited in the United States.**

The procedure also raises deeper questions.

"What is the importance of the contribution of mitochondrial DNA from a stranger? Philosophically it's an interesting question," Kahn says. **"It changes your ancestry in a way."**

But that's not the only concern. **The egg donor's mitochondrial DNA could be passed down by any girls born from the procedure. So any problems inadvertently created could be passed down for generations too.**

"That's crossing what had been a bright-line prohibition all across the globe that we would not introduce genetic modifications that would be passed on to future offspring in perpetuity," Kahn says.

V. Метилирование и возраст

Можно ли восстановить зрение, ослабленное из-за старости?

Демонстрация на мышах: ДА

Lu et.al, Nature, dec. 2020

Эпигенетика:

Метилирование у млекопитающих

(и не только).

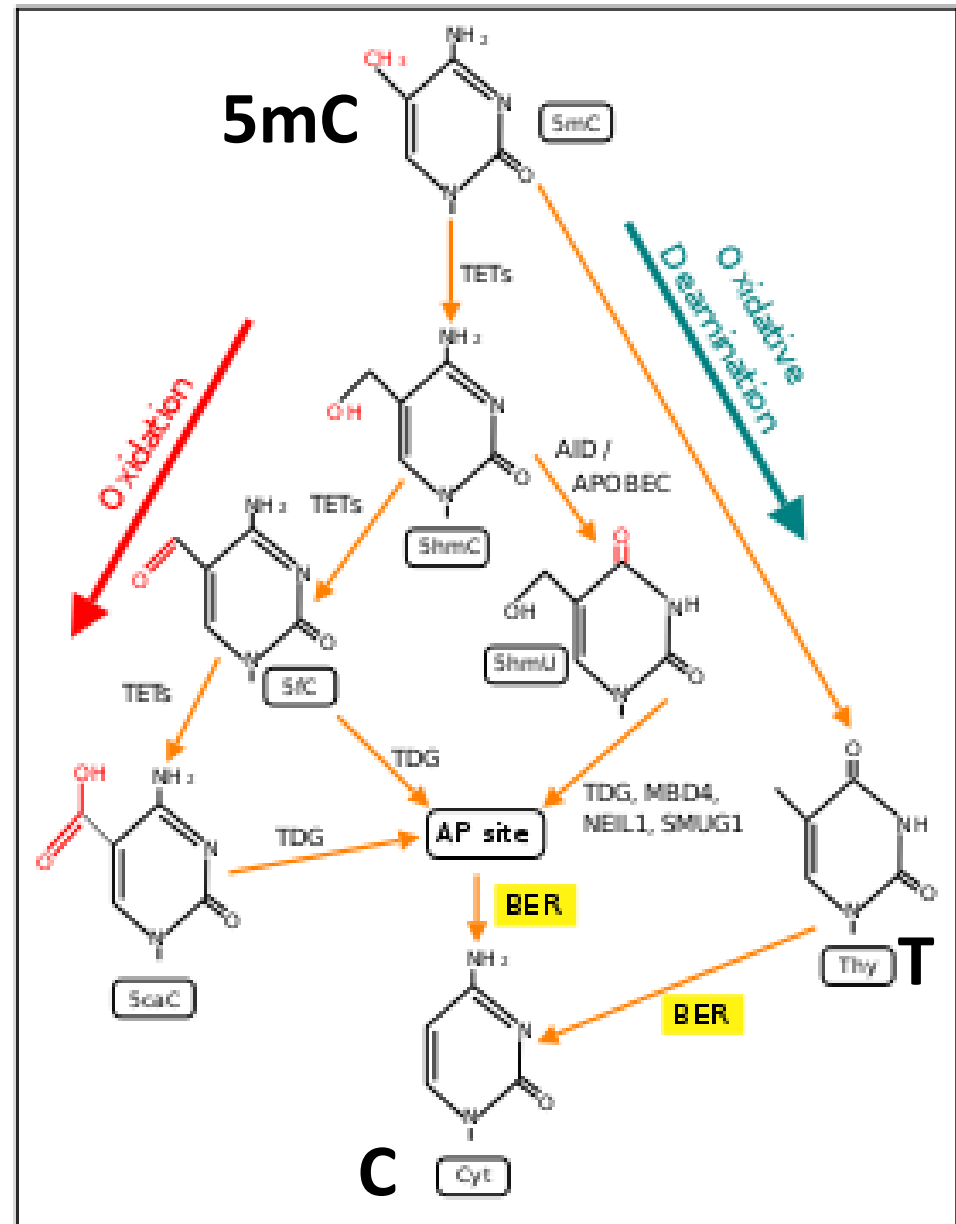
- ДНК метилтрансферазы DNMT1, DNMT3A и DNMT3B
 - Что делают: метилируют цитозины (C) в CpG
 - Зачем: дифференциация клеток; образование тканей
- CpG островки в промоторах генов. Промоторы, участки перед генами, в которых содержатся сигналы старта транскрипции гена, адресованные РНК полимеразе.
- Метилирование динуклеотидов CpG в островке приводит к стабильному «молчанию гена»
- Возможно ли деметилирование сайтов CpG?

Метилирование ДНК у млекопитающих

- **ДНК метилтрансферазы:**
 - DNMT1 – поддерживает статус метилирования при делении клеток
 - DNMT3A и DNMT3B: метилируют ДНК в эмбриогенезе для дифференциации клеток зародыша и образования разных тканей
- **Бывает ли** обратный процесс – удаление метильных групп с CpG динуклеотидов – **деметилирование?**
 - **Обязательно!!!** В каких клетках и почему?
- Гены для этого есть - TET гены (TET1, TET2 and TET3)
Но деметилирование - сложный процесс и запускается под контролем только в специальных случаях

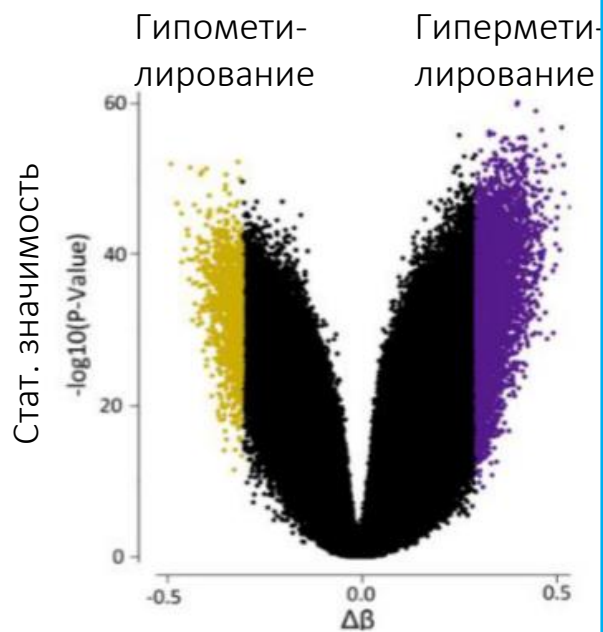
Удаление метильной группы - многоступенчатый процесс, включающий другие белки.

Бывают ошибки – зеленая стрелка – источник мутаций С > Т (TET не участвует)



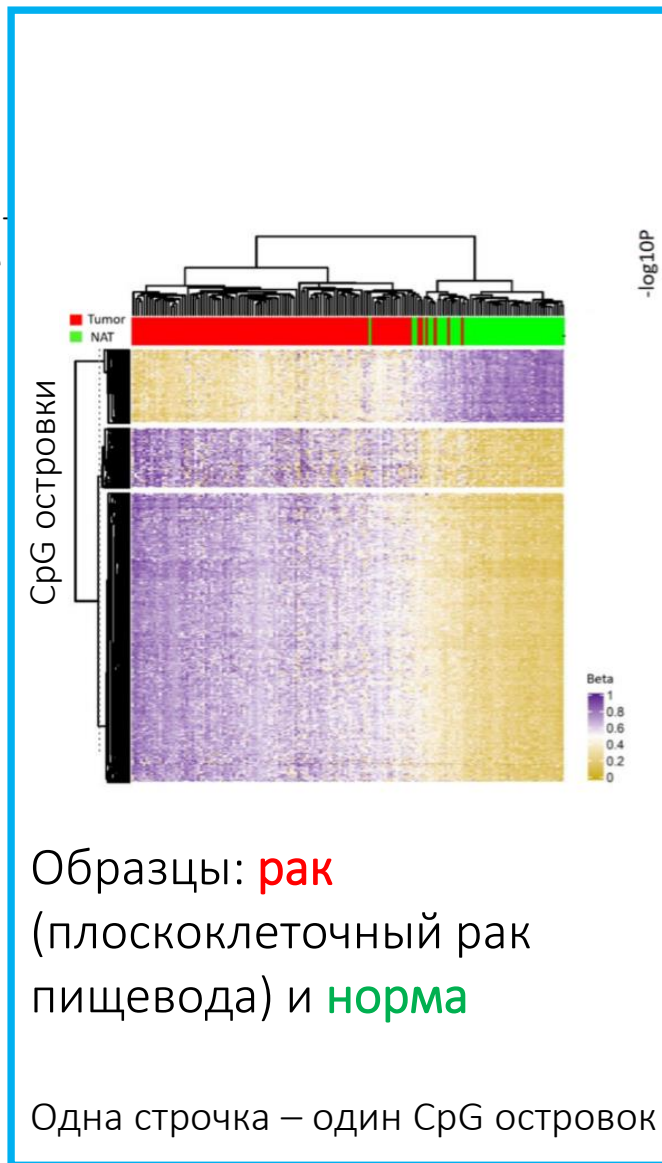
Эпигеном — метилирование

и рак, из лекции МГ



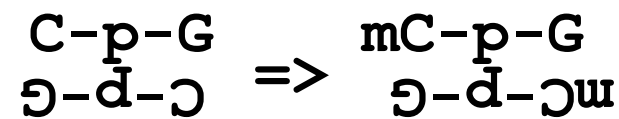
Разница в уровне метилирования

Talukar et al. (2021)
Cancer Res (in press)

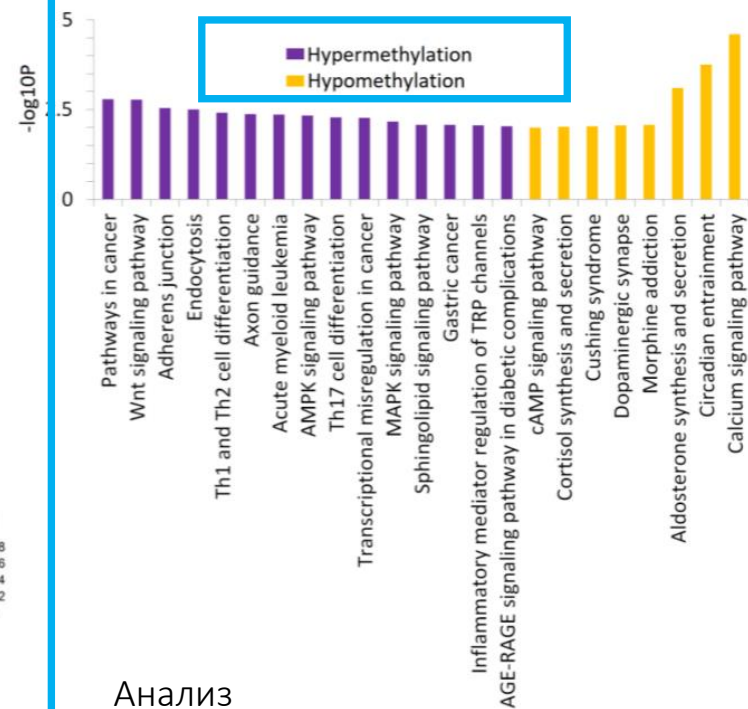


Образцы: **рак** (плоскоклеточный рак пищевода) и **норма**

Одна строчка – один CpG островок



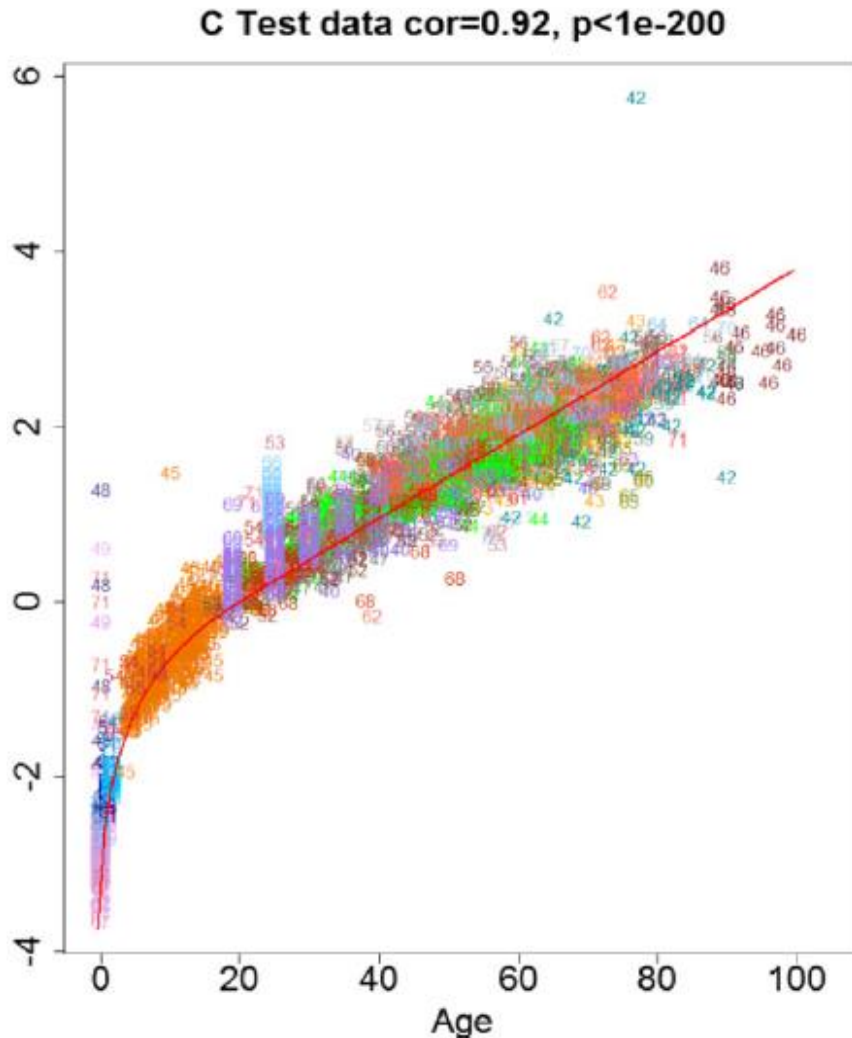
Подавление транскрипции



Анализ сигнальных путей

Метилирование ДНК и возраст

Часы Horvath'a



В часах Horvath использовались данные о статусе метилирования (да, нет) в разных тканях человека для **353 сайтов CpG в геноме**.
Отбор CpG для построения часов выполнен с помощью машинного обучения

Ось X – возраст

Ось Y – условная величина, монотонно зависящая от числа метилированных CpG
Одна точка – один образец (человек, ткань) вычисляется по статусу метилирования,

График позволяет увидеть «скорость тиканья часов»

Рис. Результат проверки часов на тестовых данных, не использованных для построения модели (красная линия).

Метилирование ДНК причина или следствие старения?

Можно ли восстановить функции клеток путем возвращения статуса метилирования к «молодому» состоянию?

- Статус метилирования меняется с возрастом закономерно – по часам Horvath'a
- Можно ли направленно изменить статус метилирования? Приведет ли это к восстановлению функции клеток?
- Lu et al. Искали ответ на мышиной модели

Lu и еще 28 авторов (среди них В.Гладышев, организовавший лабораторию в НИИФХБ МГУ, и М.Меер, окончившая ФББ МГУ) из США Преимущественно из Harvard Medical School

Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision

Опубликована **Nature, 2 Dec. 2020**

One proposed cause of aging is the accumulation of what they call “epigenetic noise,” which disrupts gene expression patterns, leading to decreases in tissue function and regenerative capacity. The researchers’ approach is designed to address this epigenetics-basis theory of aging.

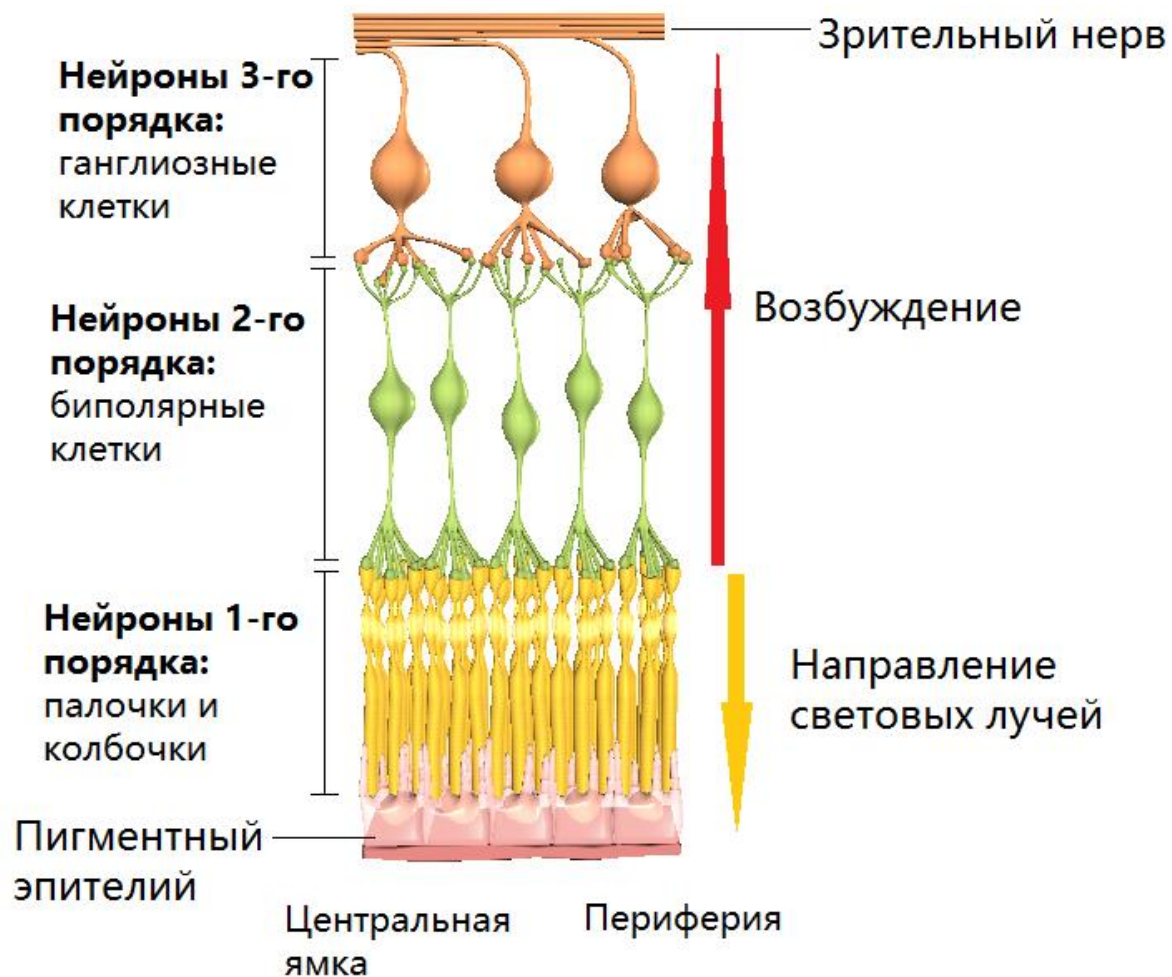
Some of these DNA methylation changes are predictable and have been used to determine the biologic age of a cell or tissue. “During aging, for reasons that are currently unclear, these patterns change in ways that can be used to calculate DNA methylation age—a representation of biological age that can predict future health and lifespan,” the team noted.

Что делать?

- С возрастом метилируются некоторые CpG, влияющие на транскрипцию генов. Либо снижающие экспрессию генов, либо повышающие её. **Случайно? Запланировано?** Кто знает ...
- **Геном – последовательность ДНК остается той же** (исключая геномы в отдельных клетках, в которых произошли соматические мутации)
- **Выбрать клетки ткани, снижающие функцию с возрастом.** Авторы выбрали нервные клетки - ганглиозные клетки сетчатки, Retinal ganglion cells (RGCs). **Ниже на слайдах используется сокращение RGS**
- С возрастом RGCs как и другие нервные клетки теряют потенциал восстановления функции, и на сегодня нет способов лечения для восстановления функции RGC клеток после их возрастного или травматического повреждения
- **Научиться активировать белки, снимающие метилирование и возвращающие эпигеном клеток RGC в юношеское состояние**

They targeted cells in the central nervous system because it is the first part of body affected by aging. After birth, the ability of the central nervous system to regenerate declines rapidly

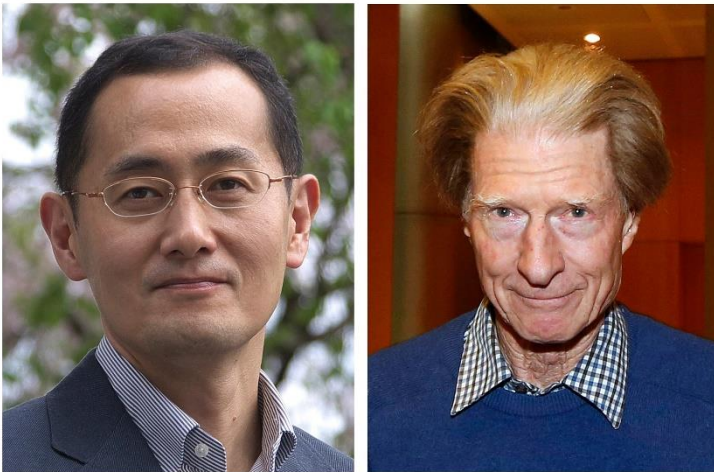
Retinal ganglion cells process visual information that begins as light entering the eye and transmit it to the brain via their axons, which are long fibers that make up the optic nerve. There are over a million **retinal ganglion cells** in the human **retina**, and they allow you to see as they send the image to your brain





Как вернуть клетке «молодость»?

- Известен способ вернуть клетку в «зародышевое» состояние, в плюрипотентную клетку, которая способна дифференцироваться в клетки разных типов тканей (клонирование и др. задачи)
- Эктопическая (не запланированная в природе) экспрессия четырех транскрипционных факторов Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc приводит к «стиранию» эпигенетических меток в клетке и возвращает клетку к зародышевому состоянию.



Нобелевская премия по физиологии и медицине за 2012

J.B. Gurdon and S.Yamanaka for the discovery that mature cells can be reprogrammed to become pluripotent

Беда в том, что ранее было показано что

1. У старых мышей применение четырех факторов Яманаки иногда приводит к развитию рака.

Wuputra et al., J Exp Clin Cancer Res 39, 100 (2020)

One of the major problems is the risk of reprogrammed stem cells developing into tumors.

См. также лекцию МГ про молекулярную эволюцию в онкологии

2. Плюропотентная клетка теряет свою «индивидуальность» –забывает какой клеткой она была «до того». Поэтому потом может превратиться в разные клетки.

Lu et al. нашли способ вернуть «молодость» RGC клеткам и сохранить при этом «индивидуальность» клеток

КАК: эктопическая экспрессия трех из четырех транскрипционных факторов:

Oct4, Sox2, Klf4 (OSK)

Ниже использую **OSK** для обозначения 3х генов

В опытах на культурах клеток мыши – фибробластов - авторы перебрали все комбинации из четырех транскрипционных факторов, пока не обнаружили нужную комбинацию

Эффект эктопической экспрессии генов OSK проверяли *in vivo* на живых мышах

Как доставить три гена (OSK) в клетки организма

Использовали ранее разработанные методы доставки – аденоассоциированные вирусы (AAV)

Гены OSK и необходимые сигналы для их экспрессии в клетках мыши вставили в геном AAV – одноцепочечную ДНК. Этот метод используется в генной терапии.

Доставка – похожа на доставку векторных вакцин от ковид, но вирус другой

Как доставить в нервные клетки RGC мыши

AAV доставляли в ретину, в область сетчатки с RGC клетками; **такие уколы применяются в офтальмологи**, в том числе для доставки AAV для генной терапии.

Среди 29 авторов есть офтальмологи.

Эффект эктопической экспрессии OSK проверяли *in vivo* на живых мышах

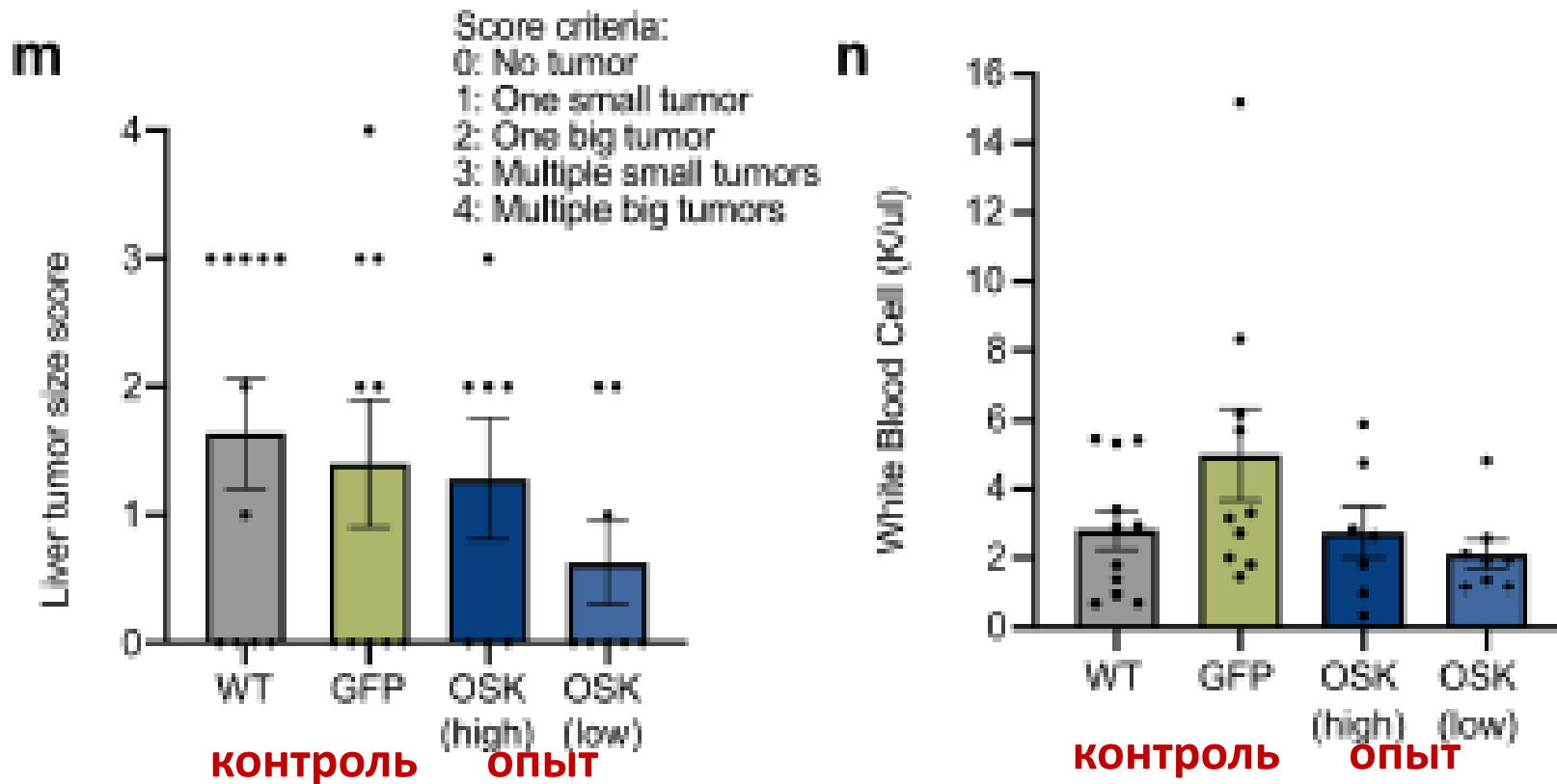
Внутривенное введение AAV с OSK генами, т.е. потенциально во все клетки (?)

Проверка – на то, что такое вмешательство не вызывает онкологических последствий – прошла успешно.

To test if AAV-mediated OSK expression was toxic *in vivo*, we co-infected young (5-month-old) and aged (20-month-old) mice with AAV9-rtTA;TRE-OSK *via intravenous delivery*

After 10–18 months of continuous OSK induction, no increase in tumour incidence or negative effects on overall health were observed, indicating that cellular identity was maintained in OSK-expressing cells

Данные по онкологии после OSK и в контроле



Liver tumour scores (**m**) and white blood cell counts (**n**) for WT, GFP and OSK groups **at age 32 months after 10 months of DOX induction**. OSK mice were defined as either high expression or low expression (WT, $n = 11$ mice; GFP, $n = 10$ mice; OSK high, $n = 7$ mice; OSK low, $n = 8$ mice). There was no difference between the groups using one-way ANOVA. All data are presented as mean \pm s.e.m.

Эффект эктопической экспрессии OSK проверяли на двух моделях:

1. Мыши, у которых искусственно вызывали поражения клеток RGC, сходные с поражениями аналогичных клеток человека при глаукоме.
2. Старые мыши с ухудшившимся зрением



Один из тестов (PERG), по которым проверяли функцию ганглионарных клеток сетчатки (RGC) рутинно применяется в офтальмологии

An electroretinogram (ERG) test performed in 2014.

Результаты сходны для обеих моделей (при повреждении RGC и у старых мышей)

В результате экспрессии OSK в некоторых клетках RGC приблизились к уровню молодых видящих мышей:

- Экспрессия важных генов
- Электрические сигналы в оптических нервах
Физиологически улучшилось зрение
- Профиль метилирования важных CpG

OSK ... restores youthful DNA methylation patterns and transcriptomes, promotes axon regeneration after injury, and reverses vision loss in a mouse model of glaucoma and in aged mice.

The beneficial effects of OSK-induced reprogramming in axon regeneration and vision require the DNA demethylases TET1 and TET2.

'Reprogramming' approach seems to make old cells young again.



Mice with retinal-nerve damage can have their vision restored through cell reprogramming. Credit: Qilai Shen/Bloomberg/Getty

Работа Lu с соавторами – первый шаг,
proof of concept.

Подтверждена гипотеза о том, что аберрантное метилирование CpG может быть причиной (а не следствием) старческого ухудшения зрения.

Для использования открытия (если оно не будет «закрыто») в медицине обычно проходит лет десять.

Авторы более оптимистичны (если верить газете):

The researchers said that **if their findings are confirmed** in further animal work, **they could initiate clinical trials within two years to test the efficacy of the approach in people with glaucoma.**

The Harvard Gazette

КОНЕЦ