

Турнир Медиков 2015



Команда: Студенческие инновации
(Капитан: Трейгер Георгий)
Южно-Уральский Государственный
Медицинский Университет
Челябинск

Мисюкевич Наталья Дмитриевна,



5. Имитация



Теория морфогенеза Алана Тьюринга находит подтверждение во многих работах современных ученых. Как в скором будущем можно использовать теорию Тьюринга для исправления врожденных аномалий развития (например, фокомелии)? Четко опишите главные принципы предложенного Вами метода. Какие условия необходимы, чтобы Ваша идея могла быть реализована на практике?

Цель



Разработать основные аспекты применения информационно - математических механизмов Алана Тьюринга в молекулярной биологии и внутриутробной коррекции анатомических дефектов

Основные определения

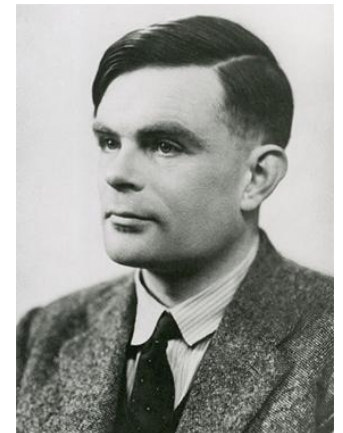


- **Морфогенез** – формообразование, возникновение новых форм и структур как в онтогенезе, так и в филогенезе организмов.
животные растения
- **Биологический паттерн** – особенность анатомической структуры или морфологии ткани, органа или организма*
- Биологический энциклопедический словарь

С чего все началось?



Алан Тьюринг, один из величайших математиков (родился в 1912 году, в Лондоне), открыл множество фундаментальных понятий, лежащих в основе современных компьютеров. С точки зрения Тьюринга, окружающий мир состоит из кодов, которые можно разгадать и в результате своих трудов, был вознагражден: он открыл уравнения, которые описывали живые процессы



Первая гипотеза о теории Хаоса



- Тьюринг использовал математические уравнения для описания живого процесса.
- Первая гипотеза о теории Хаоса
- Теория хаоса утверждает, что система, которая полностью описана математическими уравнениями, более чем способна быть непредсказуемой без какого бы то ни было внешнего воздействия*

Т.В. Панченко «Генетические алгоритмы»

Теорию Хаоса подтвердили:



- **Борис Белоусов** (в процессе своих исследований, обнаружил кое-что очень странное. Как-то у него на столе реактивы стали вести себя необычно: они меняли цвет и спонтанно снова становились прозрачными. Они переходили туда и обратно от цветного к прозрачному, как будто ими управлял некий скрытый химический метроном.)
- **Лоренц Эдвард** (он пытался найти математические уравнения, которые могли бы помочь в прогнозировании погоды. Когда Лоренц записал свои уравнения, описывающие движение воздушных потоков, они не дали предполагаемого результата)

Гипотеза Мандельброта

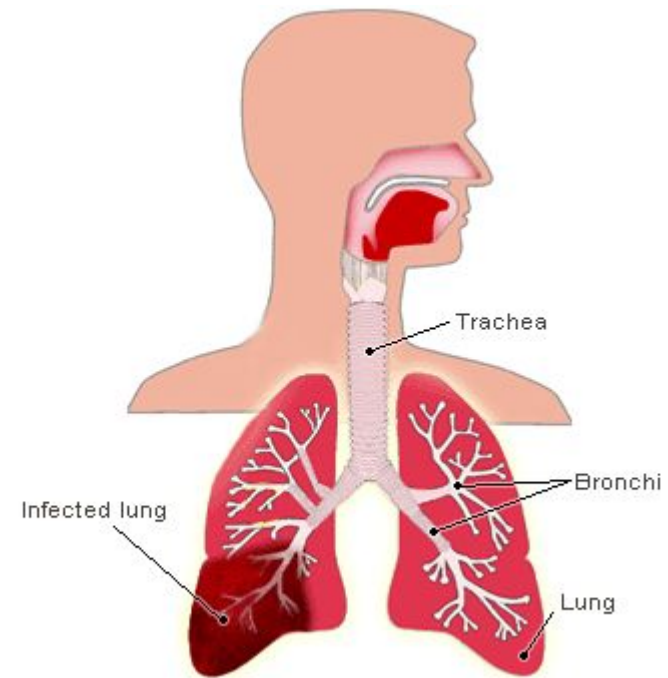


- одна и та же форма повторяется во всё меньших и меньших масштабах
- ветви деревьев. Они разветвляются, повторяя этот простой процесс во всё более и более меньших масштабах
- Тот же принцип ветвления применим к строению лёгких и способу



Математический принцип самоподобия Тьюринга-

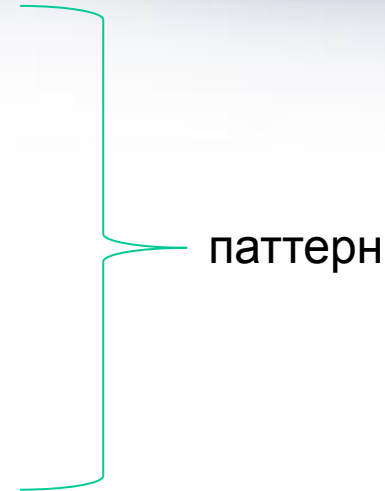
- одна и та же форма повторяется во всё меньших и меньших масштабах.



Информационно-биологическая концепция морфогенеза



- Морфоген
- Распределение сигнала
- Реакция
- Начальные данные



Морфоген - Вещества, оказывающие влияние на морфогенез, называют морфогенами. Морфогены — функциональное, а не химическое понятие.

Морфоген



- Условно понятие морфоген можно разделить на:

АКТИВАТОР

стимулирует образование
второго вещества и себя по
принципу + обратной связи

ИНГИБИТОР

подавляет активность
активатора

Баланс самоорганизации



- Устойчивый паттерн --□ спонтанное изменение---□новый паттерн
- Повторение одних и тех же элементов с некоторыми вариациями у разных видов организмов – рисунки на ракушках, пятна на шкуре гепарда, полосы на зебре





- Можно предположить, что в молекулярной биологии роль активаторов и ингибиторов играют гены.
- То есть за развитие признака отвечает баланс взаимодействия влияния генов (модель реакция-диффузия)

Экспериментальное изучение



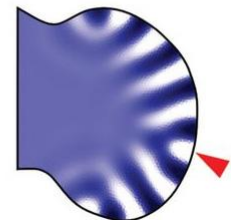
- Эта гипотеза была проверена учеными из Канады* с помощью генно-инженерного эксперимента на мышах.
- Это навело некоторых эмбриологов на мысль, что формирование пальцев, возможно, основано не на «позиционной информации», задаваемой градиентом концентрации того или иного морфогена (как думали раньше), а на совсем другом принципе. Например, на тьюринговском реакционно-диффузионном механизме.
- Было предположено, что ген *Shh/Gli3* отвечает за развитие пальцев. Но при отключении этого гена пальцы на кисти все равно развивались
- Была изучена группа *Hox*-генов, малоизвестных в генетических экспериментах

Shigeru Kondo, Takashi Miura. Reaction-Diffusion Model as a Framework for Understanding Biological Pattern Formation // *Science*. 2010.



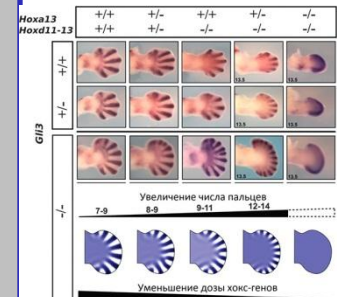
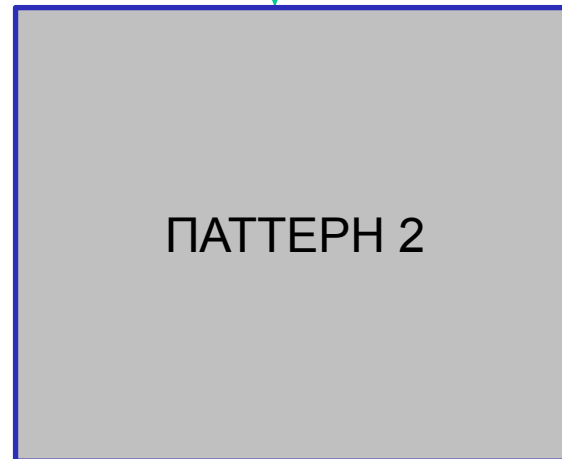
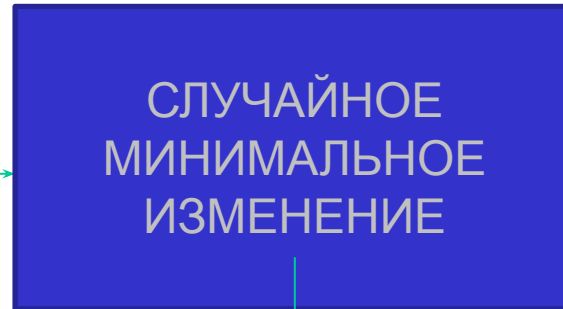
- Последовательно отключая эти гены была выведена закономерность изменения пальцев кисти у мыши.
- *Gli3* отключен
- Нох полный набор развитие 7 пальцев
- *Gli3* отключен
- Отключены гены Нох – «стремление пальцев к бесконечности» ПОДОБИЕ РЫБЬЕГО ПЛАВНИКА (Новый паттерн)

Hoxa13 $-/-$
Gli3 *Xtj/Xtj*





- Таким образом:



Практическое применение



- Фокомелия (тюленеобразные конечности) — отсутствие проксимальных и (или) средних частей конечности и соответствующих суставов (плечевого, тазобедренного).
- Талидомидная катастрофа.



Применение в медицине



- Ген, отвечающий за нормальную длину трубчатой кости при развитии конечности **CiF8***
- В литературе не было обнаружено данных по изучению влияния на этот ген, поэтому генетические причины фокомелий остаются неизвестными.

*Rushikesh Sheth, Luciano Marcon, M. Félix Bastida, Marisa Junco, Laura Quintana, Randall Dahn, Marie Kmita, James Sharpe, Maria A. Ros. *HoxGenes Regulate Digit Patterning by Controlling the Wavelength of a Turing-Type Mechanism // Science. 2012*

Модель эксперимента



Проведение генно-инженерного эксперимента на животных в 3 этапа:

- Отключение гена *CiF8* по молекулярной технологии (разрушение ДНК при помощи фермента с нуклеазой) с дальнейшим наблюдением развития конечности
- Поиск генов «активатор – ингибитор» для определения «узора паттерна», то есть изменение в паттерне 1 (нормальная конечность) в паттерн 2 («ласты тюленя»)
- Отключение генов, возвращение баланса в систему

Применение в медицине



- При успешном обнаружении этих 2 групп генов (активатор – ингибитор) и построении этой модели реакция – диффузия станет возможно:
 - Выключать ген активатор или ингибитор при нарушенном балансе «узора паттерна» (как следствие – предупреждения развития анатомической аномалии)

Что для этого необходимо:



Общий медицинский аспект	Молекулярный аспект
Так как все врожденные анатомические уродства относятся к фетопатиям, необходимо избегать тератогенного воздействия на 3 недели беременности	Молекулярно – генетическое консультирование
Четкий контроль фармацевтического рынка	Гипотетически – при нарушении баланса в модели реакция-диффузия воздействие на ген (морфоген) активатор или ингибитор с помощью выключения/ уменьшение экспрессии гена при помощи разрушения ДНК нуклеазами
Отпуск препаратов по рецепту врача	
Контроль по FDA	





«Может ли взмах крыльев бабочки в Бразилии вызвать торнадо в Техасе?»

Эдвард Лоренц

«эффект бабочки» вызывает и аллюзию к рассказу 1952 года Р. Брэдли «И грянул гром», где гибель бабочки в далёком прошлом изменяет мир очень далекого будущего



**БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ!**

