



# Задача № 5. Имитация



Команда «Крестоносцы»

# Текст задачи



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?



- ❑ Изучить основные положения теории морфогенеза А. Тьюринга.
- ❑ Изучить генетические основы возникновения фокомелий у человека.
- ❑ Оценить теоретические возможности применения теории А. Тьюринга для исправления фокомелий.
- ❑ Оценить возможность применения принципов, предложенных А. Тьюрингом, в реальной клинической практике.

# Модель Тьюринга "Реакция-диффузия"



$$\partial X / \partial t = P(X, Y) + D_X \nabla^2 X,$$

$$\partial Y / \partial t = Q(X, Y) + D_Y \nabla^2 Y$$

$X$  – концентрация активатора,

$Y$  – концентрация ингибитора,

$D_X, D_Y$  – коэффициенты скорости диффузии,

$P_X, Q_X$  – уравнения авто- и кросскалалитических звеньев

$\nabla$  – о. Гамильтона



# Разновидности морфогенов



- Низкомолекулярные вещества
  - Ионы ( $H^+$ ,  $Ca^{2+}$ , ...)
  - Производные нуклеиновых и аминокислот (ауксин, цитокинин, ретинол, ...)
- РНК (*миРНК, нкРНК*)
- Белки
  - Транскрипционные факторы (*HOX-гены, HES7, OCT4, ...*)
  - Короткие секреторные белки (*CLE, BMP, FGF...*)

(McCaig et al., Journal of cell science, 2009)

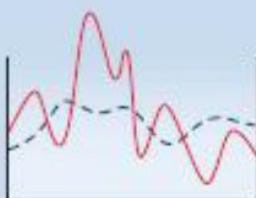
(Inui et al., Current Opinion in Biology, 2011)

# Теоретическое обоснование



A

Initial condition



Both morphogens diffuse and react with each other



Six stable states

I



Uniform, stationary

II



Uniform, oscillating

III



Stationary waves with extremely short wavelength

IV



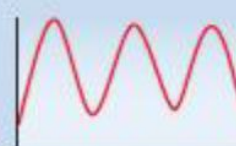
Oscillatory cases with extremely short wavelength

V



Oscillatory cases with finite wavelength

VI



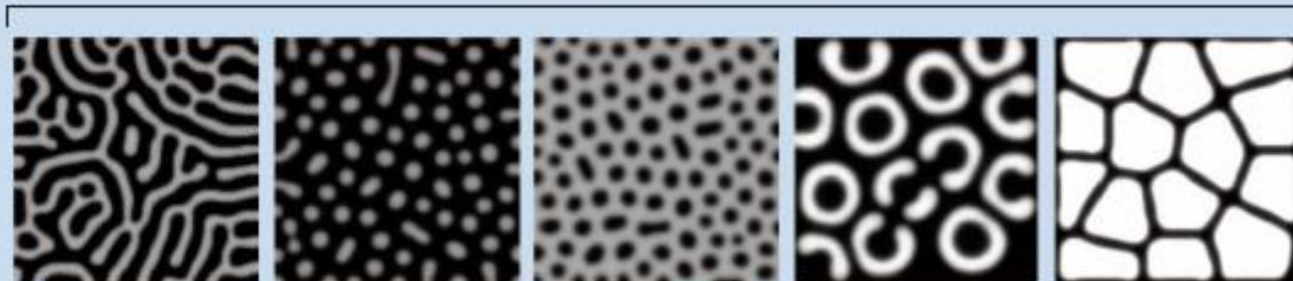
Stationary waves with finite wavelength (Turing pattern)

B

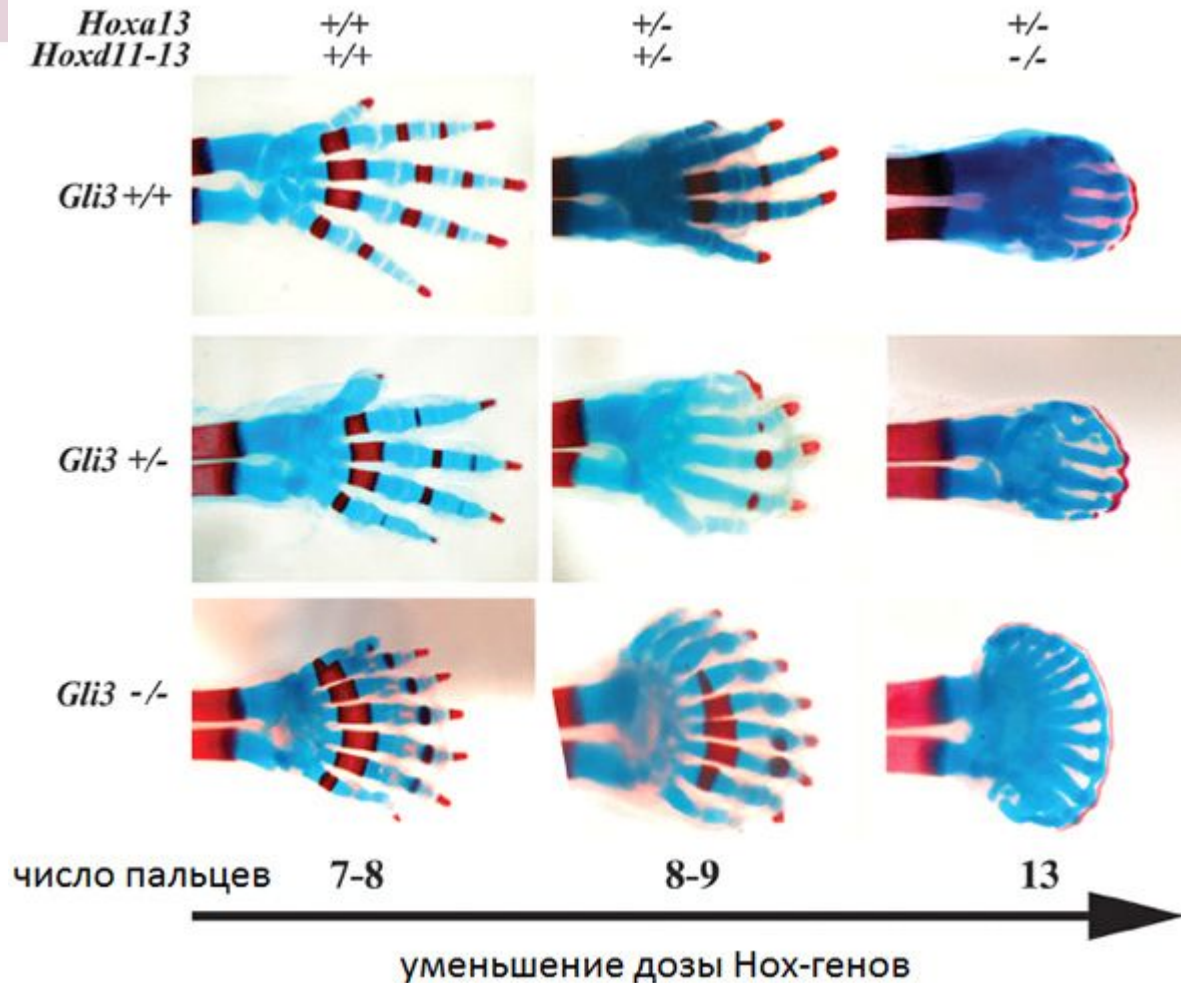
Case V



Case VI (Turing pattern)



# Механизм развития пальцев у позвоночных



- Активатор-ингибитор
- Гены-регуляторы

# Фокомелии



## Изменения генотипа

- Синдром CHILD
- Синдром Zellwerg
- Синдром Du Pan
- Синдром Adams-Oliver
- Синдром Robert
- Синдром Grebe
- Метафизарная дисплазия
- Синдром Hunter-Thompson

## Фенокопии

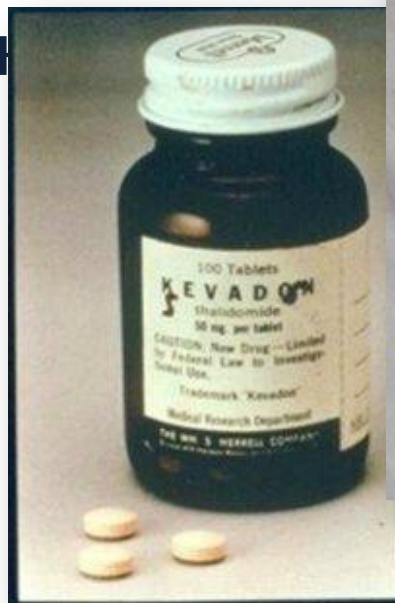
- Применение талидомида





# Фенокопия

**Талидомид** —  
седативное  
снотворное  
лекарственное  
средство,  
получившее широкую  
известность из-за  
своей  
тератогенности.



# Пример

## Метафизарная дисплазия тип Шмидта

- ❑ АД, COL10A1, 6q21-q22.3  
Коллаген, тип X
- ❑ Клинические симптомы:  
Карликовость с укорочением конечностей, нормальная голова и лицо, маленькая грудная клетка.



# Пример



## Акромелическая дисплазия Гребе

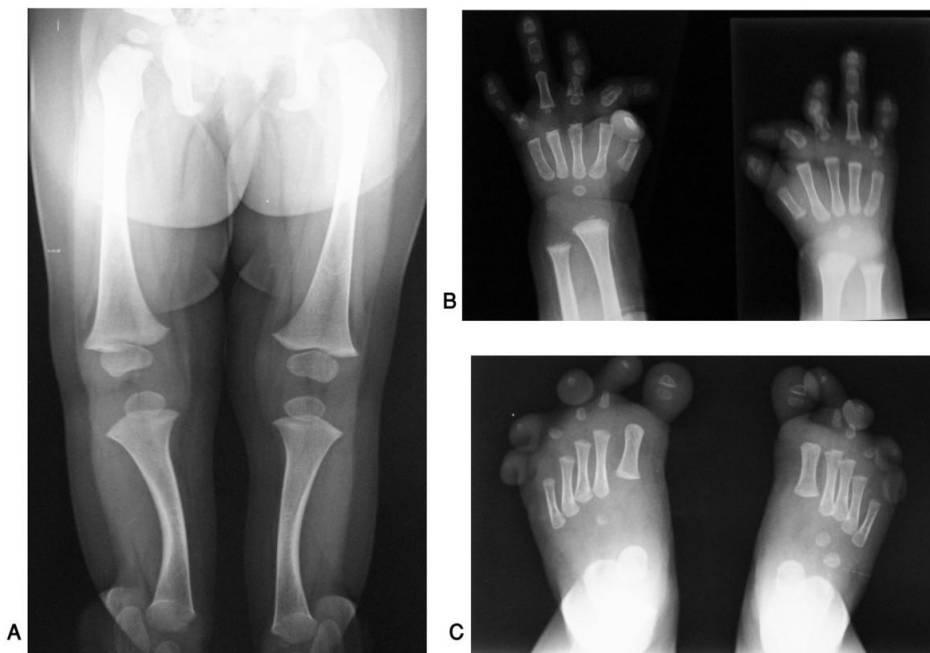
- AP CDMP1, 20q11.2 Морфогенетический белок 1, D20S191:D20S195 гаплотип. Делеция нуклеотида.
- Клинические симптомы: Короткие конечности, брахидактилия, гипоплазия малоберцовой и локтевой костей.



# Синдром Hunter-Thompson



- AP, гомозиготная мутация (дупликация CDMR1, 20q11.2).
- Клинические симптомы:  
Билатеральное отсутствие малоберцовых костей. Укорочение трубчатых костей



# Синдром Du Pan



- АР, 3  
гетерозиготные  
мутации CDMP1,  
20q11.22.
- Клинические  
симптомы:  
Брахидактилия,  
укорочение  
малоберцовой  
кости.



# А. Акромелическая дисплазия Греббе



- ❑ CDMP1 (cartilage-derived morphogenetic protein 1 = GDF5, growth and differentiation factor 5) – ген **АКТИВАТОР**
- ❑ Молекула Noggin, связывающая BMP (bone morphogenetic protein).

$$\cancel{\partial X / \partial t = P(X, Y) + D_X \nabla^2 X}$$

$$\partial Y / \partial t = \underline{Q(X, Y)} + D_Y \nabla^2 Y$$



# В. Акромелическая дисплазия Греббе



- CDMP1(cartilage-derived morphogenetic protein 1 = GDF5, growth and differentiation factor 5) – ген **РЕГУЛЯТОР**.
- Молекула Noggin, СВЯЗЫВАЮЩАЯ BMP(bone morphogenetic protein)

$$\partial X/\partial t = P(X, Y) + D_X \nabla^2 X,$$

$$\partial Y/\partial t = Q(X, Y) + D_Y \nabla^2 Y$$



# С. Акромелическая дисплазия Греббе



- CDMP1 (cartilage-derived morphogenetic protein 1 = GDF5, growth and differentiation factor 5) – ген **ИНГИБИТОР**.



$$\partial X / \partial t = \underline{P(X, Y)} + D_X \nabla^2 X,$$

$$\partial Y / \partial t = Q(X, Y) + D_Y \nabla^2 Y$$



# Теоретическое решение



- Локальное управление глобальным поведением клеточного ансамбля определяется
  - Активностью отдельных клеток
  - Близкодействующими межклеточными связями

# Теоретическое решение



- A. Введение конкретного количества активатора поможет вернуть процесс локального морфогенеза в нужное русло.
- B. Для коррекции деятельности генов-регуляторов изменения концентрации морфогенов будет недостаточно.
- C. Введение ингибитора приведет к увеличению количества активатора и восстановлению целевого состояния равновесия.

# Проблемы практической реализации

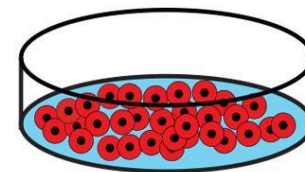


- ❑ 100% диагностика заболевания на ранних этапах эмбрионального развития (до 5 недели беременности).
- ❑ Возможность изменения генотипа клеток в зачатке конечности зародыша.
- ❑ Возможность изменения концентрации морфогена на конкретном этапе развития зародыша без возникновения УПБ.
- ❑ Высокотехнологичные исследования этапов и генетических механизмов человеческого эмбриогенеза.

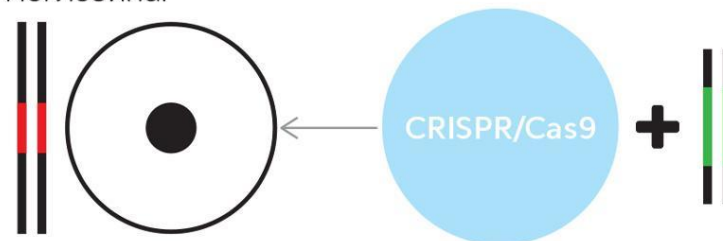
# Редактирование генов

## Protein & Cell: «Редактирование генов посредством CRISPR/Cas9 в триплоидных зиготах человека».

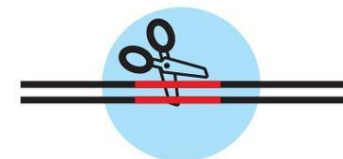
- 1 Оплодотворённые яйцеклетки с дефектным геном гемоглобина культивируют вне организма.



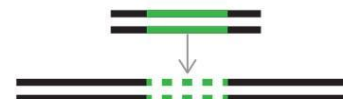
- 2 В клетки вносят систему CRISPR/Cas9 и образец ДНК с исправленным фрагментом гена гемоглобина.



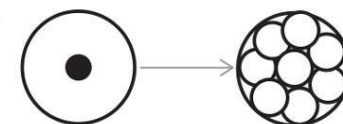
- 3 CRISPR/Cas9 разрезает дефектный ген гемоглобина в хромосоме яйцеклетки.



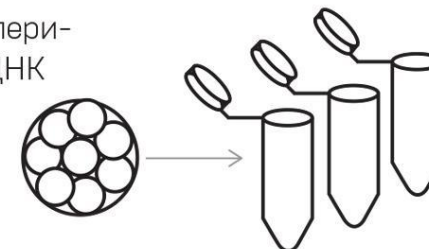
- 4 Система репарации ДНК клетки восстанавливает ген по образцу.



- 5 Яйцеклетка делится, развиваясь до эмбриона из 8 клеток.



- 6 Через 48 часов эксперимент прекращают, ДНК эмбрионов анализируют.



# Выводы



- ❑ Предложенная А. Тьюрингом диффузно-реакционная модель применима для четкого понимания механизмов дифференцировки человеческих тканей на этапе эмбрионального развития в условиях нормы и патологии.
- ❑ Теоретически применение данной модели для исправления фокомелий возможно.



# Выводы

- ❑ С практической точки зрения внедрение принципов А. Тьюринга в реальную клиническую практику на **сегодняшний день невозможно.**





# Спасибо за внимание

