ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Задача № 5. Имитация

Команда «Крестоносцы»

fppt.com

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?

fppt.com

Цели

- 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.

fppt.com

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,

Dx, Dy - коэффициенты скорости диффузии,

Pxy, Qxy – уравнения авто- и кросскаталитических звеньев

∇ – о. Гамильтона

fppt.com

Разновидности морфогенов

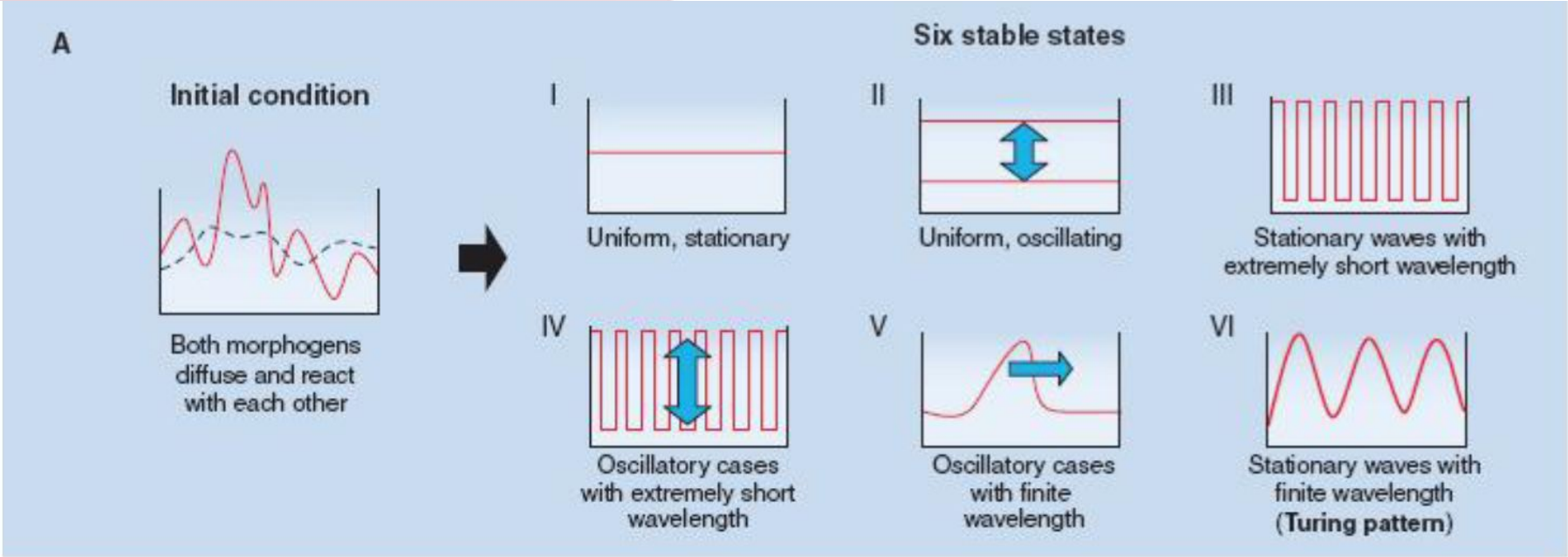
- Низкомолекулярные вещества
  - Ионы *(H+, Ca2+, …)*
  - Производные нуклеиновых и амино- кислот *(ауксин, цитокинин, ретинол, …)*
- РНК *(миРНК, нкРНК)*
- Белки
  - Транскрипционные факторы *(HOX-гены,HES7, OCT4, …)*
  - Короткие секреторные белки *(CLE, BMP, FGF…)*

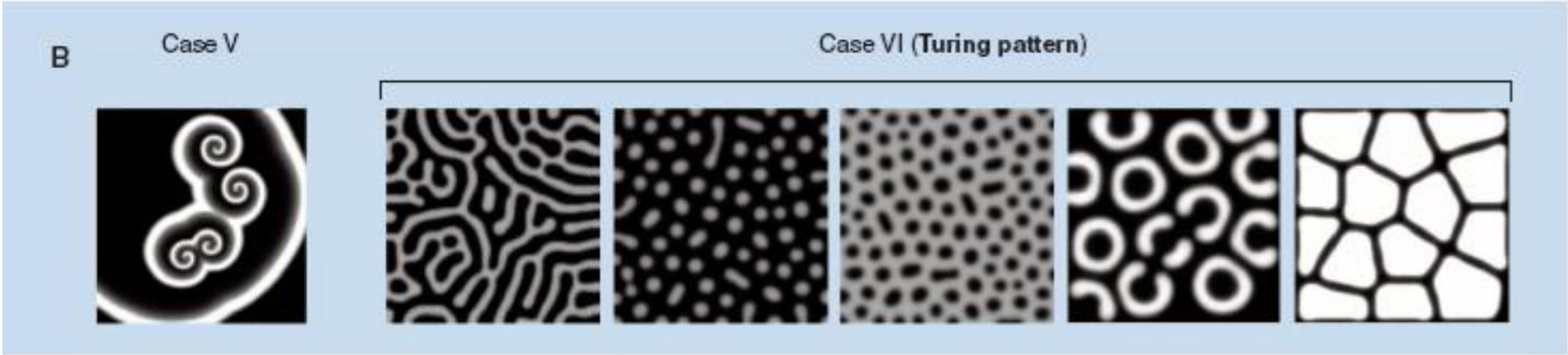
(McCaig et al., Journal of cell science, 2009)

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

fppt.com

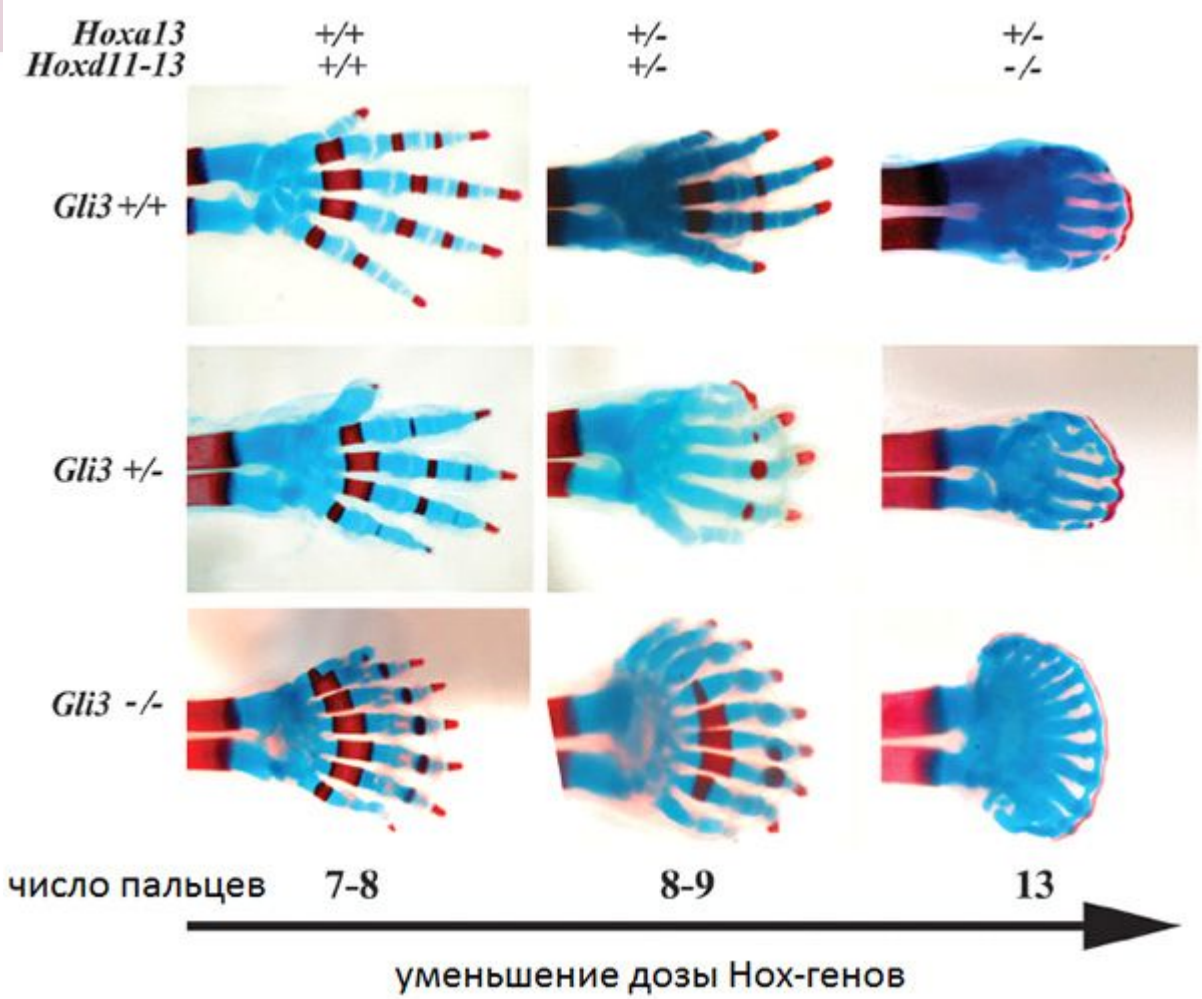
Теоретическое обоснование





ppt.com

Механизм развития пальцев у позвоночных



- Активатор-ингибитор
- Гены-регуляторы

fppt.com

Фокомелии

Изменения генотипа

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

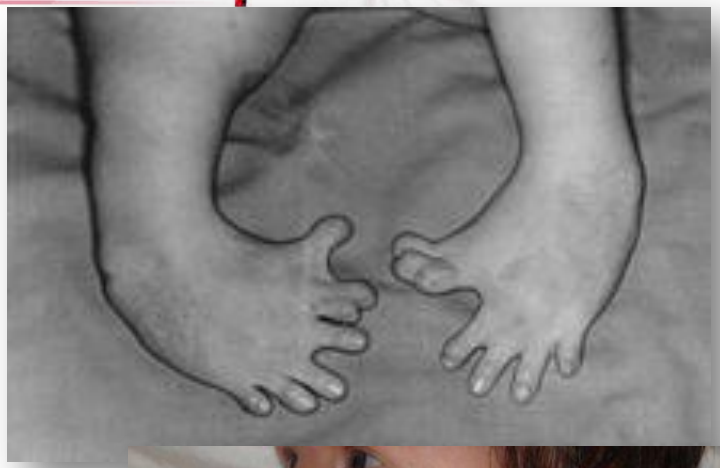
Фенокопии

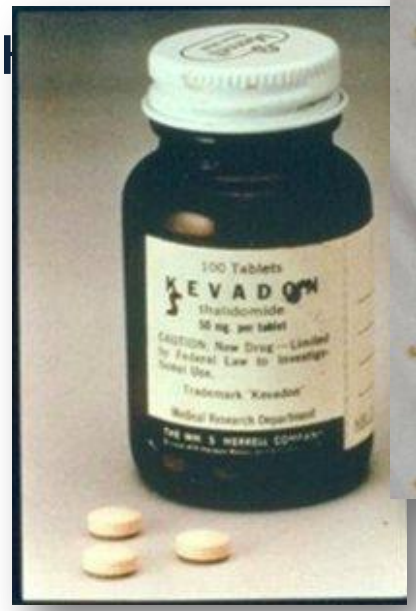
- Применение талидомида

fppt.com

Фенокопия

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



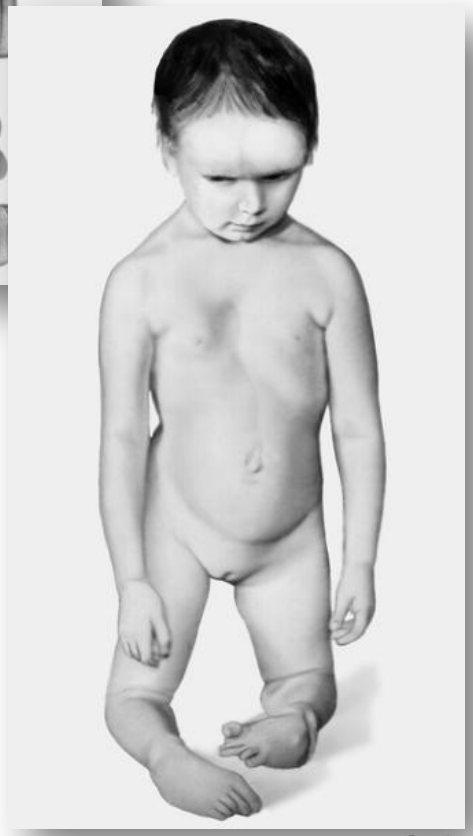


fppt.com

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.



fppt.com

Пример

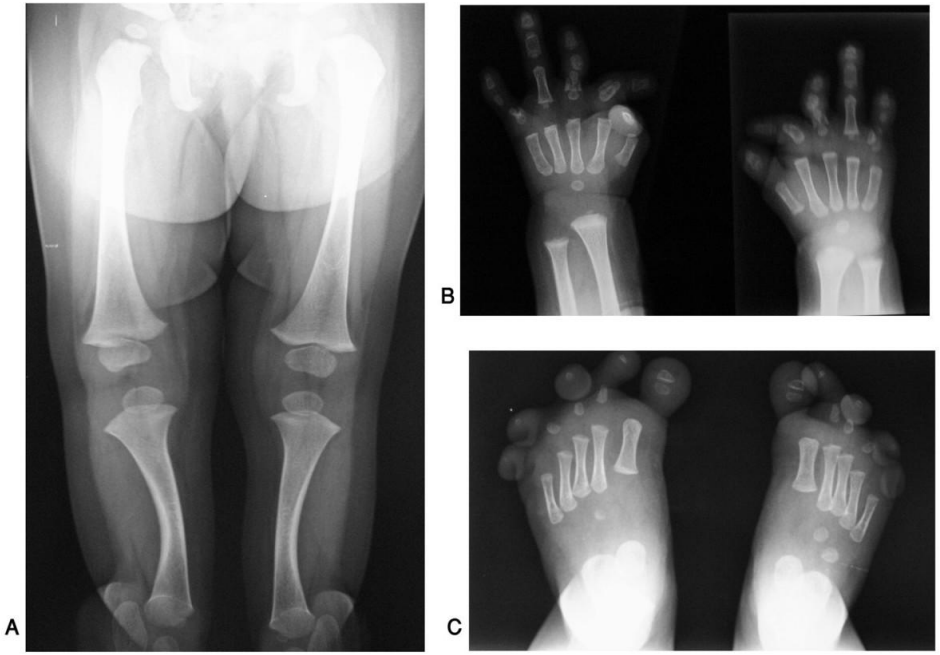
Акромелическая дисплазия Гребе

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

fppt.com

Синдром Hunter-Thompson

- АР, гомозиготная мутация(дупликация CDMP1, 20q11.2.
- Клинические симптомы: Билатеральное отсутствие малоберцовых костей. Укорочение трубчатых костей



fppt.com

Синдром Du Pan

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

fppt.com

А. Акромелическая дисплазия Гребе

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

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

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

fppt.com

В. Акромелическая дисплазия Гребе

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

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

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

fppt.com

С. Акромелическая дисплазия Гребе

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

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

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

fppt.com

Теоретическое решение

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

fppt.com

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.

fppt.com

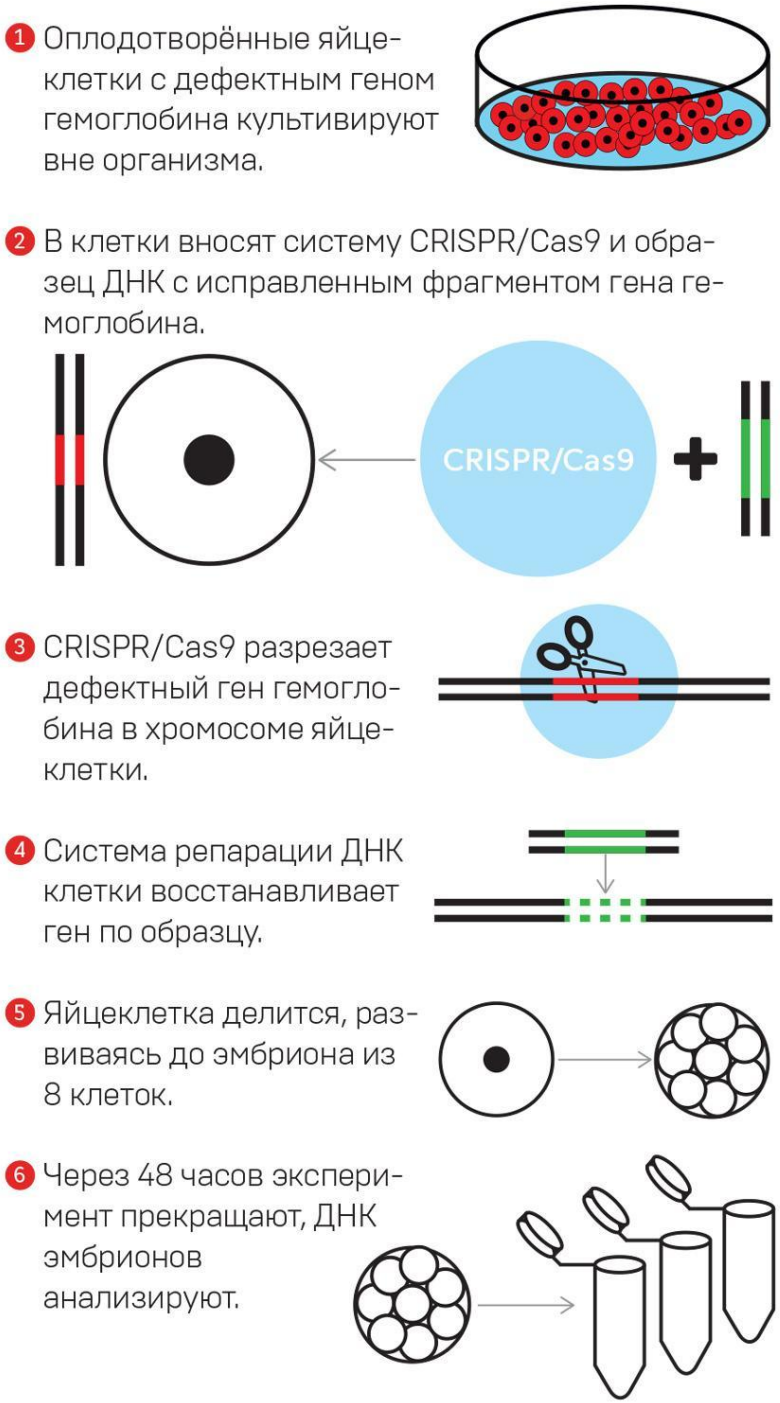
Проблемы практической реализации

- 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.

fppt.com

Редактирование генов

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



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.

fppt.com

Выводы

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

fppt.com

Спасибо за внимание

fppt.com