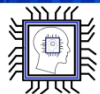


май 2024 г.



NILLEY

Natural Intelligence Laboratory

Проект платформы для моделирования морфогенеза

Шапкин Алексей
Генеральный Директор
НТЦ «Азимут»

<https://www.nilley.ru/>
<https://www.azimut.ru/>

Всю сознательную жизнь меня мучал вопрос - как работает наш мозг?

Я создавал различные цифровые модели его работы, но каждый раз когда я думал что вот вот подойду к идеальной теории, я находил новые уязвимые доводы в своей модели.

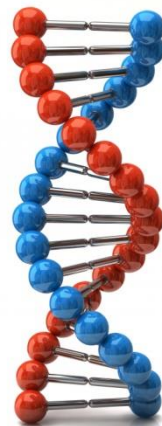
Постепенно я приходил к осознанию того, что искусственный интеллект (центральную нервную систему) нужно вырастить и получить – естественный интеллект, так как природа за многие годы создала идеальный баланс органов чувств и инфраструктуры по обработке данной информации.

В 2007 году я начал писать программы, позволяющие визуализировать процесс развития организмов. Впервые публично поделился своими работами на форуме "Генетика и молекулярная биология" <https://www.geneforum.ru/ftopic1566.html>



Задача проекта

- Создать платформу позволяющую моделировать процессы естественного развития организмов из ДНК (морфогенез).

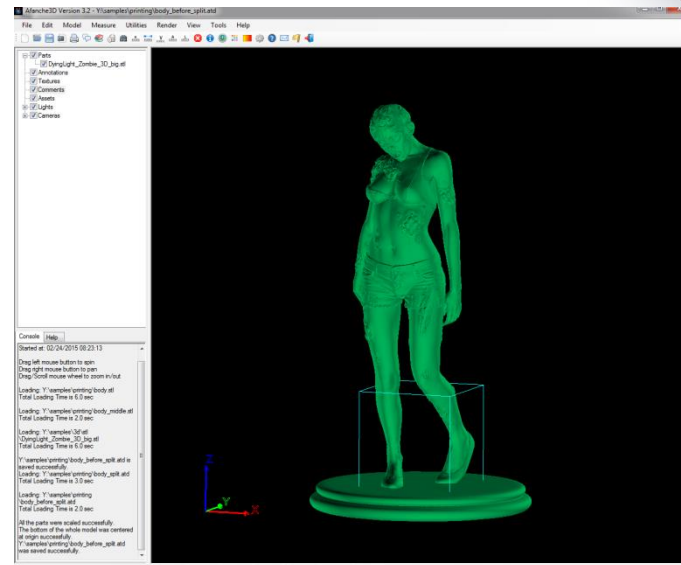


Напишите мне документацию на построение человека?

Классический подход – проектная документация

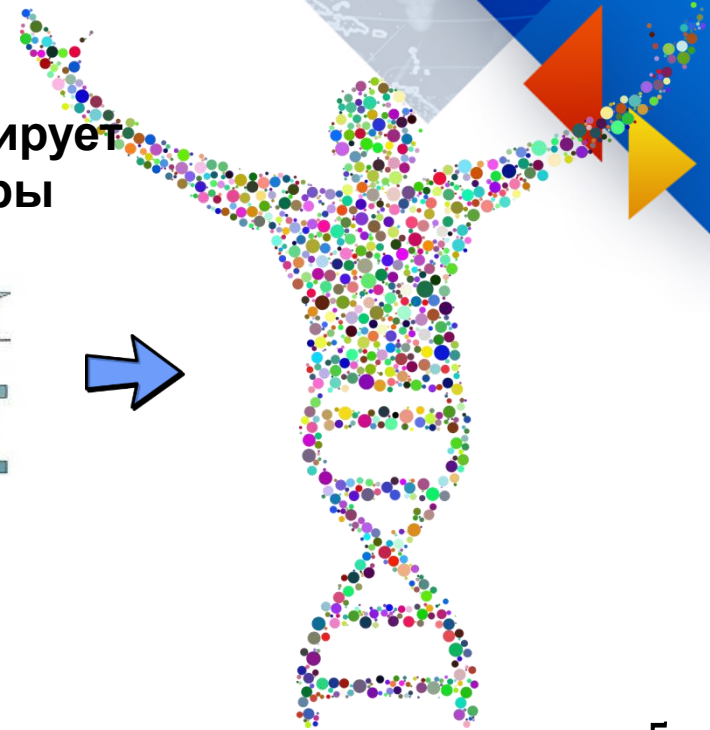
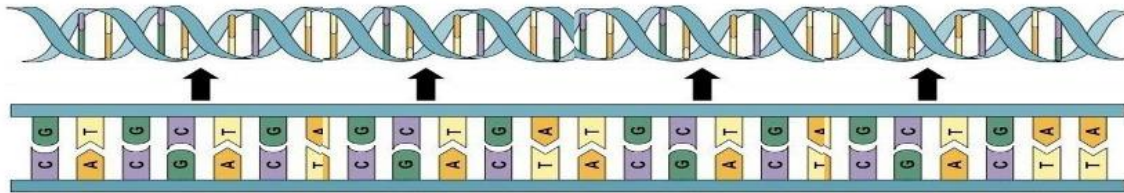


3D моделирование



Документация которую написала природа выглядит так!

Длинная линейная последовательность кодирует сложные объемные разветвленные структуры



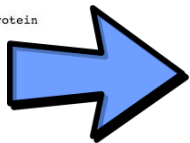
Нужно просто понять как это работает)

Что уже сделано

На простом ноутбуке (8Gb) неподготовленный пользователь может загружать и локально анализировать ДНК.

Оцифрованная ДНК

```
>gi|357491170|ref|XM_003615825.1| Medicago truncatula F-box/LRR-repeat protein  
(MTR_5g073340) mRNA, complete cds  
ATGGCGAATTCAGCACCATTGATATATAAGTAGCTTACCTGATGAGATCTTATCTCATATTCCTCAC  
TTCTCCCSACAAACTGCTTTTCCSACAATCTCTCCAAAAGGTGGCAGCCSACTSCCGATCAGT  
CAGATCTCTCGACTTAGACGATGAAGCCCTTCTGACACAAATCTTCTCTCGCTTCCAGCTTCCGCT  
GACAAAGATTACAATCTTGAAGTTGGATCGAAAGGGCAAAATCAGCATCTCTGGAGCATATCGAGAT  
GTAGTCCGATTCAGCTGATTCCTGGGGCTAGGATATTTCAGATTTCAACACTGTTATTCTCGAAT  
GGTGTATCTGAATTCCTGGCAATCTCTGTCAATCTTCCCTCGCTTAAGACCTTCATTGGAATGAT  
GTCATTTCAAAATAAGAAAGACTTCGACAAACTGTTTACGGTTCTCCSATTTCGGAAGATCTGATTC  
CTGACATTTATACAATGAGGAGATCAGGGTATCAGTATCTCAGAGCCGATAAAATCTATCSAA
```

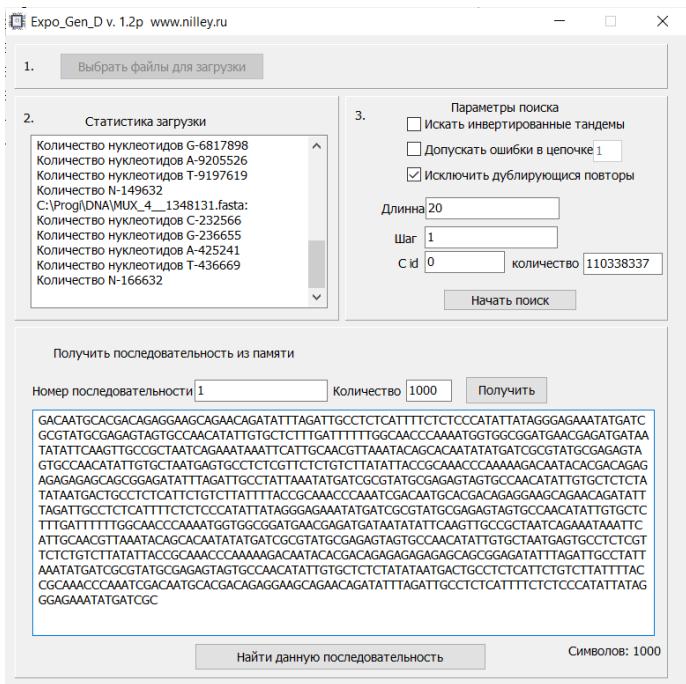


1. Поиск закономерностей в ДНК
2. 3D визуализация ДНК
3. Визуализация роста – деления клеток.



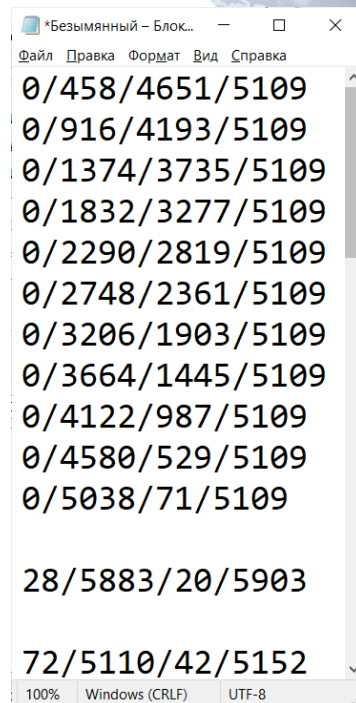
Expo_Gen_D – поиск повторов

Нуклеотидную последовательность превращаем в Data set

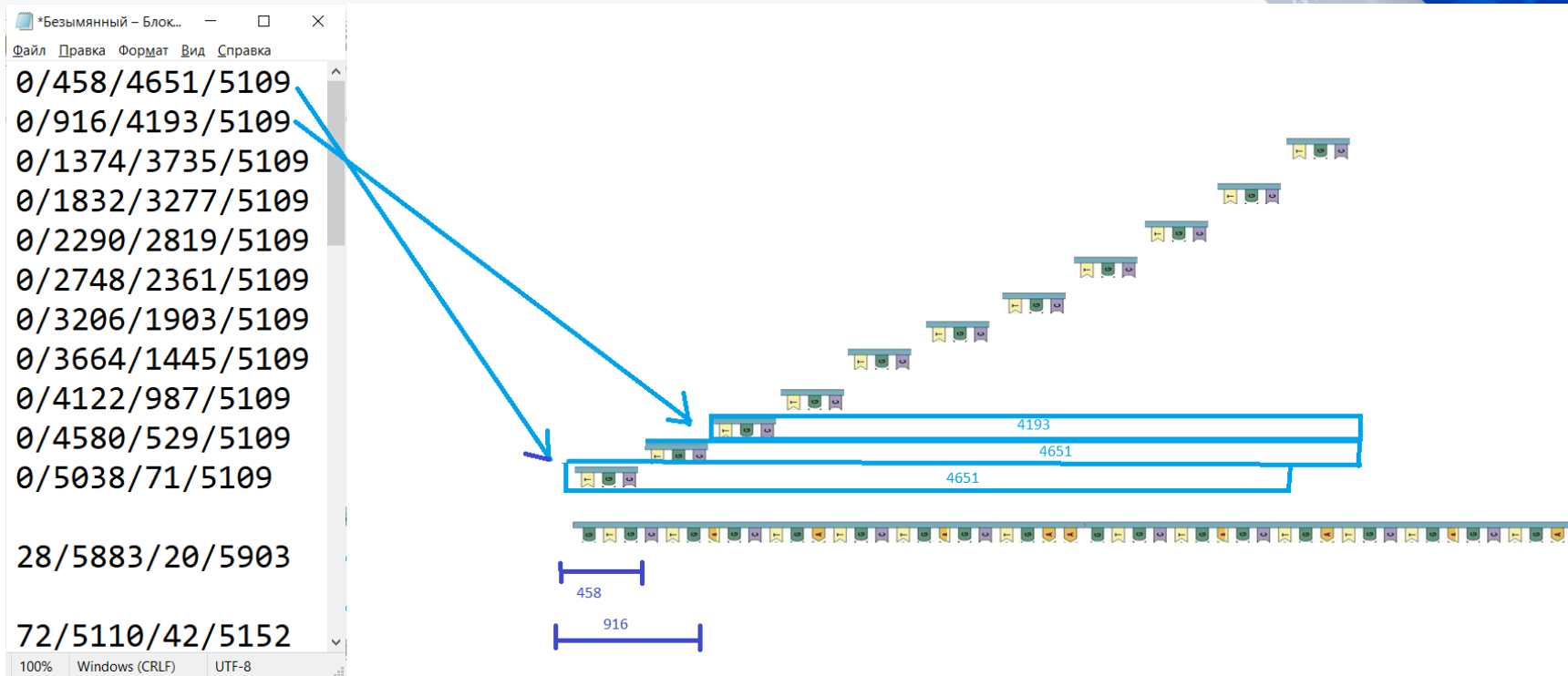


First
Second
Length
End

➔ FSLE



Expo_Gen_D – FSLE

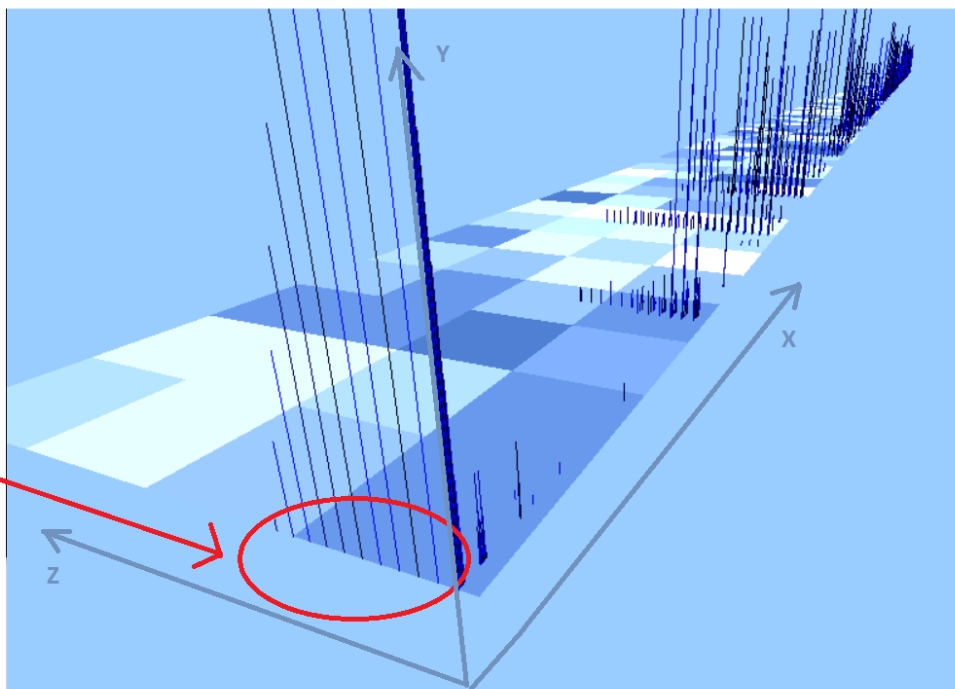


Expo_Gen_G – 3D визуализация FSLE

Визуальный анализ повторов, пытаемся найти закономерности

```
*Безымянный – Блок...  
Файл Правка Формат Вид Справка  
0/458/4651/5109  
0/916/4193/5109  
0/1374/3735/5109  
0/1832/3277/5109  
0/2290/2819/5109  
0/2748/2361/5109  
0/3206/1903/5109  
0/3664/1445/5109  
0/4122/987/5109  
0/4580/529/5109  
0/5038/71/5109  
  
28/5883/20/5903  
  
72/5110/42/5152  
100% Windows (CRLF) UTF-8
```

FSLE
➔



Expro_Gen_D – возможности

Функции	Пример
Поиск с полным соответствием	ATCG = ATCG
Возможность наличия ошибок	ATCG=AACG
Поиск инвертированных повторов	ATCG=GCTA
Исключение дублей в списке найденных повторов	ATCG = ATCG TCG=TCG CG=CG
Частотный анализ нуклеотидов	C-45;G-49;A-68;T-64;N-2
Отображение выборочных участков из нуклеотидной последовательности.	
Поиск заданной последовательности в загруженных хромосомах	
Поиск с гэпами (в разработке)	

Exro_Gen_G – управление в 3D

Управление

Отображение сони тысяч повторов онлайн (лимит 900 000)

Просмотр повторов связанных с выбранным участком хромосомы (“Enter”)

Отображение повторов в виде линии или точки (клавиша “L”)

Уменьшение масштаба анализируемой области (клавиша “N”)

Свободное движение в пространстве (мышка + клавиши “W”S”A”D”)

Передвижение участков хромосом для сравнительного анализа (“+”-”)

Подключение алгоритмов взаимодействия повторов между собой (“F”)

Отобразить/скрыть курсор мышки (“ESC”)

Демонстрация

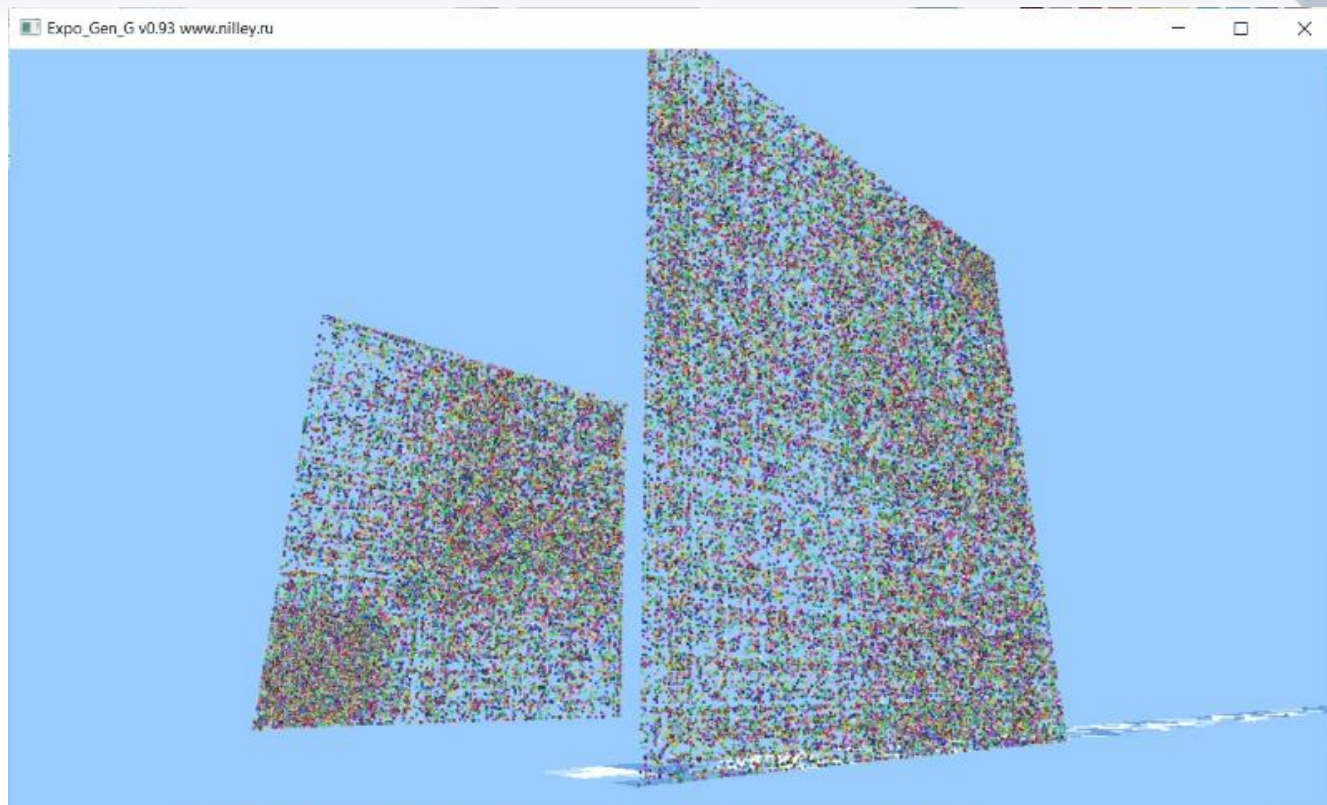
Expo_Gen_D

1. Поиск повторов в хромосоме
2. Поиск повторов с ошибками и инверсией
3. Глобальное и локальное выравнивание + гэпы

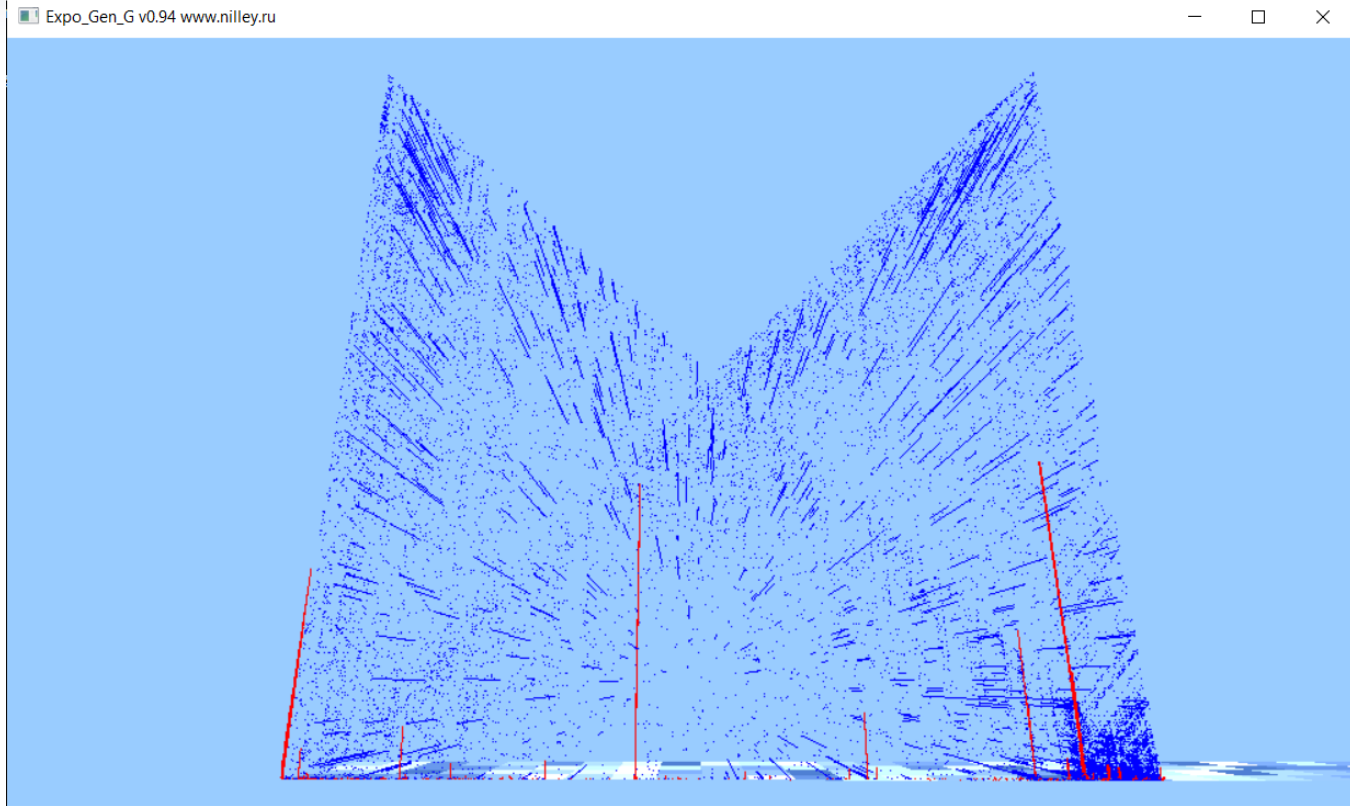
Expo_Gen_G

4. Пример визуализации на хромосоме 2L дрозофилы
5. Поиск + сравнение митохондриальной хромосомы человека и дрозофилы
6. Поиск тандемов сразу в двух хромосомах
7. 3D модель «свертывания» митохондриальной хромосомы дрозофилы

Демонстрация



Демонстрация



Expo_Gen_W – цифровая чашка Петри

Естественный интеллект

Центральная нервная система

Полноценная реализация естественного интеллекта возможна при эмуляции в виртуальной цифровой инфраструктуре всех этапов развития организма из одной клетки (онтогенеза). Фактически мы вырастим центральную нервную систему в цифровой среде.

Созданная платформа вытеснит с рынка все текущие нейронные сети, так как центральная нервная система человека эффективно работает сразу со всеми источниками информации (зрение, слух, обоняние, осязание). Текущие подходы к созданию искусственного интеллекта сводятся к созданию разобобщенных технологий искусственного интеллекта, выполняющих одну профильную задачу (распознавание голоса, текста или изображения).

Только в России рост рынка компьютерного зрения оценивается в более чем 35 млрд. к 2023 году .

Exro_Gen_W – цифровая чашка Петри

Фармакология

Прогнозирование и ускоренное исследование лекарств

Одним из самых сложных и длительных вопросов который решается Фарм компаниями - поиск перспективных кандидатных молекул и исследование их эффективности.

Так как наша платформа позволит выращивать организм в виртуальной цифровой инфраструктуре, мы сможем проводить доклинические исследования лекарственных препаратов на цифровом клоне человека.

Безусловно, тестирование лекарств на животных и людях сразу отменить невозможно, но эффективность данного подхода со временем сможет свести к минимуму клинические исследования на людях.

Цифровой клон позволит изучать эффективность препаратов в типовом патогенезе заболевания.

Автоматизированный поиск перспективных кандидатных молекул и их доклинические исследования позволят существенно снизить стоимость и сроки получения эффективных препаратов.

Также будет возможность создания индивидуальных препаратов для конкретного организма с орфанным заболеванием.

Все фазы клинических исследований одной молекулы как правило стоят не менее не менее \$ 40 млн.

Спрос на эффективную платформу может составить более \$ 70 млрд в год.

Expo_Gen_W – цифровая чашка Петри

Сельское ХОЗЯЙСТВО

Селекция растений и животных

Селекция в виртуальной инфраструктуре позволит создавать гибриды растений и животных с нужными человеку свойствами, которые повышают урожайность, качество культур и продуктивность. Можно видеть влияние антропогенных и абиотических факторов на развитие, отсутствие влаги или пониженные температуры. Создание новых форм превратится в автоматизированный процесс проектирования, на входе которого задаются итоговые требования к создаваемому образцу. Рынок в данном сегменте очень широк и может привлекать более \$ 10 млрд в год.

Моделирования морфогенеза + ДНК подобный язык - vДНК

ENHANCER ENHANCER SILENCER PROMOTER TATA Box SITE Transcription EXON mitosis-promoting factor (MPF)

Enhancer(EN) – фактор иницирующий начало транскрипции

Silencer(SI) – блокирует передачу сигнальных путей

Exon(EX) – тип транслируемого белка

SIGNAL – сила сигнала

SAME – тип определения (есть сигнал или сила равна);

GLUEDS – напряженность для разрыва клеток

MPF – фактор стимулирующий митоз (клеточное деление).

Пример:

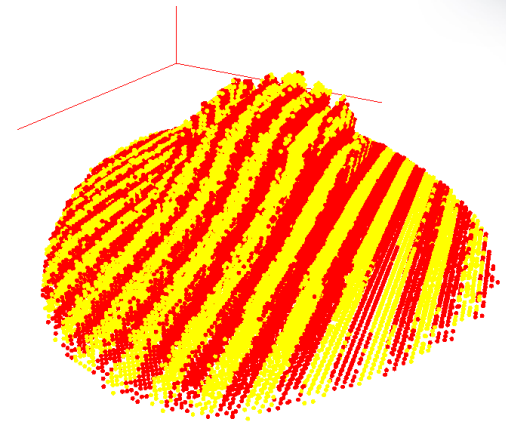
EN=2;EN=4;SI=3;PROMOTER;TATA;EX=6 ;MPF=1

транслировать белок с типом 6 если есть равные сигналы от белков с номерами 2 и 4.

Белок с номером 6 ингибирует белок №3

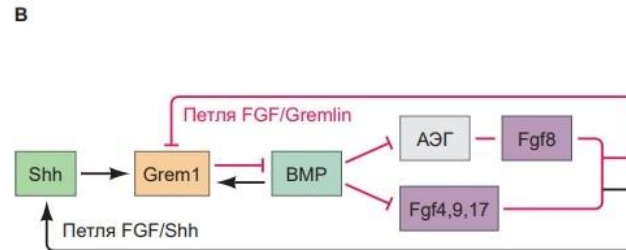
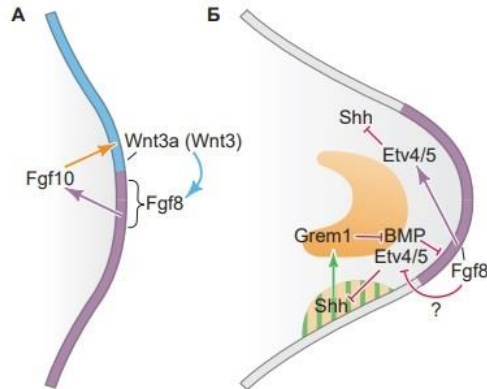
Демонстрация движка

1. Оси ориентации X Y Z – электронная «чашка Петри»
2. Деление клетки – «формирование личинки»
3. Отталкивание соседних клеток (создание напряжения)
4. Включение гравитации
5. Эластичность – EN=1;EX=2;CI=300;AC=3;IN=3
 1. Запускаем программу клеток «R»
 2. Запускаем деление клеток
 3. Запускаем гравитацию
 4. Добавляем «клея» GLUEDS=4
 5. Повтор пунктов 1, 2, 3
6. Меняем различные параметры программы vDNA
7. Можно подгрузить готовый шаблон «личинки»



Expo_Gen_W - Модель №1 Реакционно-диффузионная модель

1. Специализация клетки без наличия внешних сигналов
2. Правила специализации клетки
 - задается порог сигнала/количества клеток cyclin - C1
 - достигнут максимальный порог специализируемся типом 1
 - достигнут максимальный порог специализируемся типом 2
 - сигнала/количества клеток определяется соседними клетками
3. Реализация петли положительной обратной связи



Демонстрация Реакционно–диффузионной модели

1. Добавляем в программу второй «ген»

EN=1;EX=2;CI=100;AC=4;IN=4

EN=2;EX=3;CI=100;AC=4;IN=4

2. Добавляем петлю положительной обратной связи

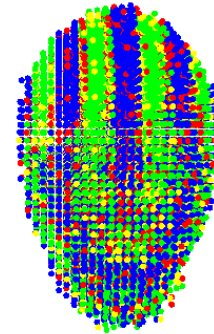
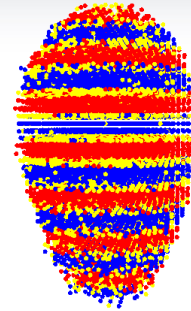
EN=3;EX=1;CI=100;AC=4;IN=4

3. Внесем новый белок с дефицитом сигналов активации

EN=3;EX=4;CI=30;AC=4;IN=5

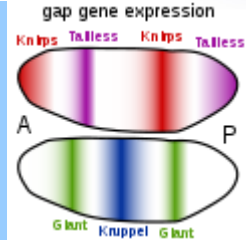
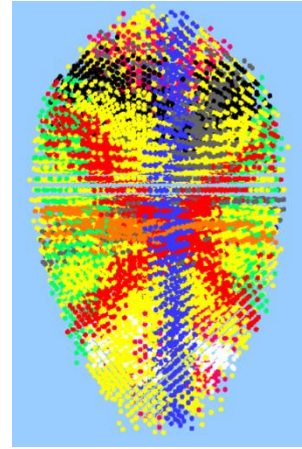
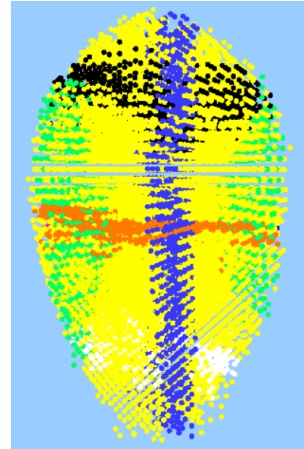
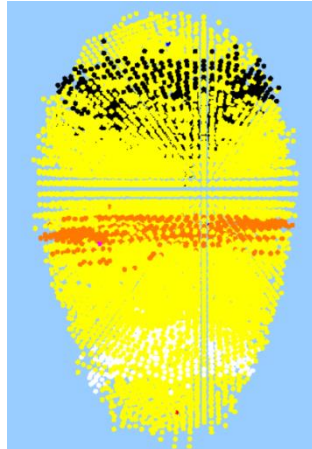
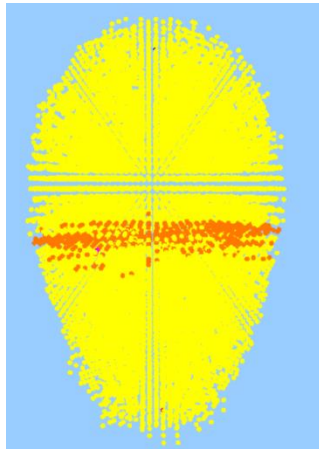
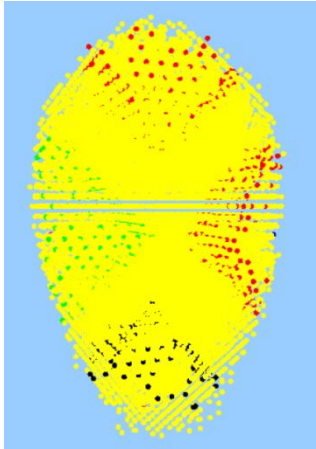
4. Добавим фактор митоза

EN=3;EX=1;CI=30;AC=1;IN=5;MPF=1



Expo_Gen_W - Модель №2 Градиентная модель

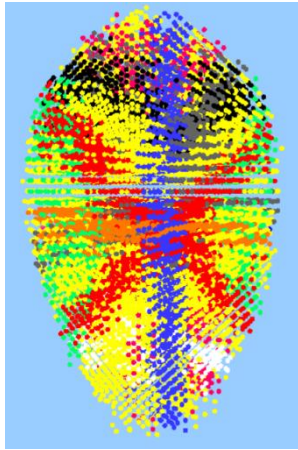
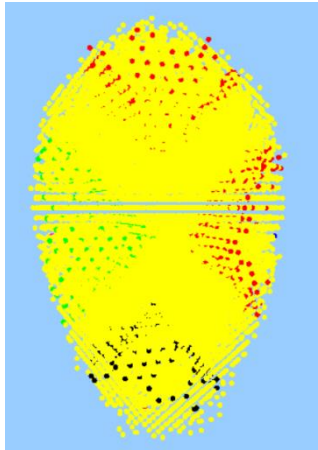
1. Наличие мРНК (nanos, bicoid) и Dorsal protein для:
 1. Формирование оси anterior-posterior (передний-задний)
 2. Формирование дорсально-вентральной оси внутри эмбриона
2. Реализация сигнальных путей (градиенты мРНК...)
3. Специализация клетки (hunchback, giant, Krüppel, knirps, tailless)



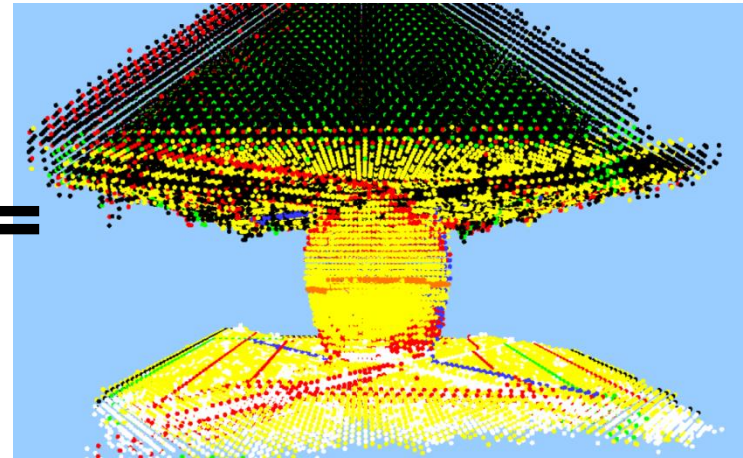
Демонстрация градиентной модели + стимуляция митоза

EN=2;EN=3;EX=6
EN=6;EN=2;EX=7
EN=6;EN=3;EX=8

Mitosis-promoting factor
EX=1; GLUEDS=1
EN=2;EN=3;EX=6
EN=6;EN=2;EX=7;MPF=1
EN=6;EN=3;EX=8;MPF=1



+ MPF =



Демонстрация Градиентная модель

Загружаем «личинку» с «mRNA» сигнальной клеткой

1. Просмотр градиентов (передняя/задняя/дорсальная/вентральная)
2. EN=2;EN=3;EX=6 - клетки в которых концентрация/сигнал равны специализируются.
3. EN=6;EN=2;EX=7
4. EN=6;EN=3;EX=8 Кто предскажет поведение программы?
5. EN=4;EN=5;EX=9
6. X;EN=6;EN=9;EX=10 Пересечение горизонтальной и вертикальной оси
7. EN=2;EN=8;MPF=1
8. Загружаем программу «город»
9. Добавим обратной связи
EN=5;EN=9;EX=4;GLUEDS=1
EN=8;EN=3;EX=3;GLUEDS=1
10. EN=4;EN=9;PROMOTER;TATA;EX=4;GLUEDS=1 - система не живет