

Engineering Biology Problems Book

Ilya Klabukov

▶ **To cite this version:**

Ilya Klabukov. Engineering Biology Problems Book. 2016. halshs-01510849

HAL Id: halshs-01510849
https://shs.hal.science/halshs-01510849

Preprint submitted on 19 May 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

И.Д. Клабуков

СБОРНИК ЗАДАЧ ПО ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИИ

Предисловие

Предисловие к одному из лучших сборников задач по физике для школьников открывалось словами: *“Сказки помогают детям познать мир взрослых, задачи же служат аналогичной цели при знакомстве студента с физикой...”* [1]. Сегодня уровень знаний в области биологии еще не позволяет нам проектировать живые организмы и вмешиваться в их природу по своему желанию. Мы находимся, вне всякого сомнения, на этапе накопления фундаментальных знаний о живой природе, количество которых однажды перейдет в качество, а уровень открытий *«золотого периода больших биологических перемен»* затмит собой открытия в биологии XX века.

Сборник задач по инженерной биологии содержит физические и конструкторские задачи, которые рано или поздно поставят перед человеком его потребности в улучшении качества жизни и масштабного освоения пространства. Разрешение данных в некотором роде *фантастических задач* способно принести очевидную пользу человечеству, вложив ему в руки биологический инструментарий для разрешения большого пласта мучающих нас сегодня проблем.

Предполагаемые автором пути решения поставленных в рамках данного сборника задач никоим образом не нарушают известные нам физические законы. В 1944 году Эрвин Шредингер в своей работе «Что такое жизнь с точки зрения физики?» [2] провел глубокий анализ важнейших свойств жизни с точки зрения физических законов. Однако, инженерных способов корректирующих вмешательств в описываемые им процессы на тот момент не существовало, как не существовало и представлений о молекулярно-биологической природе законов

поведения клетки. Знаменитая работа о структуре ДНК [3] не только представила физическую реализацию концептуальных законов наследования Менделя, но и предоставила исследователям физический объект для будущих вмешательств. Сформулированную чуть позже «*центральную догму молекулярной биологии*» по сути можно представить как иерархическую модель [4].

В 1959-м году будущий нобелевский лауреат Ричард Фейнман на заседании Американского физического общества прочитал лекцию «Внизу полным-полно места: приглашение в новый мир физики» [5] в которой рассказал о новой области, которая сегодня называется *нанотехнологии*, о возможностях миниатюризации техники, и способах ее полезного использования, например в биологических системах. Среди прочего, его работа выдвигала идею хирургии на молекулярном уровне, реализация которой в силу существующих на тот момент представлений была описана в понятиях «железной» робототехники: *«Вы помещаете такого миниатюрного механического хирурга в артерию, и он проникает к сердцу и обследует его. Он замечает неисправный клапан, подходит к нему и отсекает его микроскальпелем».*

Дисциплина «бионика», термин и которой был предложен в 1960 году, исследует возможности переложения достижений природы в конструкторских разработках [6]. Лозунг «Живые прототипы — ключ к новой технике», в полной мере отражает принцип конструирования на основе природных образов. Инженерная биология, напротив, решает обратную задачу – приложение конструкторских методов в область биологии и медицины.

* * *

Впервые термин *инженерная биология* в контексте целенаправленного проектирования функций клеток был использован в работе специальной подгруппы по синтетической биологии при Минобороны США [7]. Накопление сведений о единичных биоблоках для конструирования сложных генных сетей [8] привело к созданию в 2002 г. первого каталога DARPA BioComp, насчитывавшего около 300 стандартных генетических элементов – промоторов, сайтов связывания, терминаторов и генов флуоресценции, которые исследователи могли использовать в своей работе. Используя такие биоблоки, биоинженеры могли быстро проектировать и синтезировать участки генома бактерий-детекторов, которые начинали флуоресцировать в ответ на появление опасного химического соединения. В дальнейшем на

основе этого каталога была образована библиотека IGEM Registry Part [9] в составе регуляторных элементов и генов, из которой исследователи могли выбирать наиболее подходящие и охарактеризованные элементы и целые решения-проекты. Сегодня вопросы стандартизации элементов для конструирования биоинженерных органов человека представляют собой вопросы научных исследований, инженерных решений [10], и консорциумов институтов и высокотехнологичных предприятий [11].

В то время, как биоинженерия промышленных микроорганизмов достигла значительных успехов, инженерия органов и тканей человека с самого начала замедлилась на уровне конструирования рекомбинантных белков, препаратов миРНК для репрессии патологических генов, и плазмид, регулирующих функции клеток организма на генном уровне. Определенно, рывком (как технологическим, так и концептуальным) данных технологий стало приложение механизмов эндогенного иммунитета бактерий – системы CRISPR/Cas9 в терапевтических целях. Данное решение позволило высокоспецифично редактировать практически любой участок генома эукариотических клеток. В 2016 г. данная технология получила одобрение FDA для использования в клеточной терапии онкологических заболеваний [12].

Использование подходов инженерной (синтетической) биологии позволяет решать биологическую проблему как конструкторскую задачу, собирая инженерную систему из элементов биоконструктора. В последнее время появились работы по систематизации библиотек биоблоков для конструирования свойств и функций компонентов органов и тканей [13] для дальнейшего использования в клинической практике [14]. Одним из таких направлений использования является создание “заготовок органов” из плюрипотентных клеток различной природы для завершения морфогенеза в теле человека [15]. Пример инструментария инженерного биолога приведен на Рисунке I: представлены компоненты и примерное время их активации для создания клеточных и бесклеточных биоинженерных устройств.

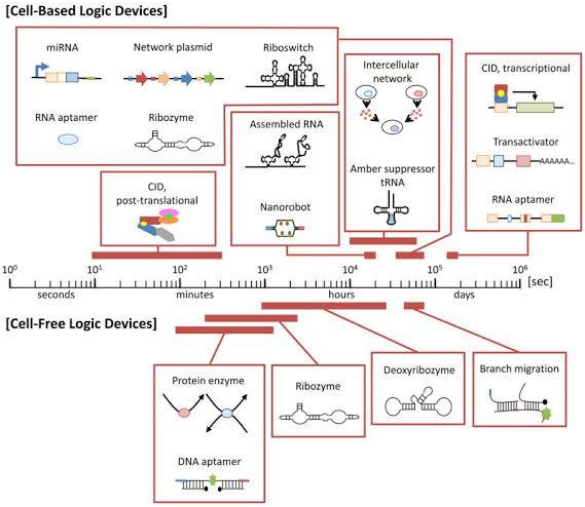


Рис.I. Основные элементы инженерно-биологического конструктора: компоненты и примерное время их активации [16].

В Теории решения изобретательских задач (ТРИЗ) Генриха Альтшуллера [17] способы решения основаны на элементарных операциях с физическими объектами и комбинациях их свойств. Инженерная биология оперирует не только с физическими объектами и их свойствами, но скорее встраивает инженерные решения в существующие механизмы. При этом становится возможно собирать готовые решения в формате биоконструктора.

В настоящее время синтетические генные конструкции реализованы для узнавания клеточного типа, метаболического статуса, биохимических сигналов и света для изменения клеточной формы, подвижности и программы дифференцировки, либо спровоцировать гибель клетки, а синтетический межклеточный сигналинг позволяет популяции клеток принимать решения и координировать поведение как локально, так и на глобальном уровне [18]. Сегодня среди решаемых био-инструментами задач находятся в основном производственные, фармацевтические или энергетические задачи, но, вне всякого сомнения, проблематика биоинженерных задач будущего лежит в области совершенствования и переизобретения природы человека и окружающей среды. Классификация биологических конструкторских единиц (биоблоков) и способов их комбинирования для решения инженерных задач в биологии [6,19]

и медицине [20] открывает для разработчиков новые возможности в решении все более широкого фронта задач.

* * *

Поскольку часто задача решена в тот момент, когда поставлена, то даже гипотетические идеи стоит оформлять в форму задач *"на подумать"*. Предлагаемый сборник содержит задачи, решение которых требует привлечения всей научной силы биологии, физики, математики и химии. Многие из задач еще не имеют сложившейся и однозначной формулировки, а их решение носит лишь умозрительный характер.

Область инженерной биологии только приоткрывает свои двери, и, перефразируя великого физика, можно сказать *“Внизу было полным-полно места, но сегодня мы понимаем, что внутри нас места намного больше”.*

Все, что можно представить, можно осуществить.

Илья Клабуков



1. Биоинженерные устройства

Инженерные решения, повторяющие современные технические устройства, и реализованные в живых организмах. Способность понимать принципы морфогенеза и регуляции живых организмов позволяет не только творчески вмешиваться в молекулярные основы жизни, но и открывает путь к реализации совершенно новых биотехнологических производств на основе «живых машин».

1.1. **Бактерия-сталкер**. Произошедшая в 2011 авария на АЭС “Фукусима-1” потребовала использования специальных роботов для проведения восстановительных работ. Используя предложенные элементы (Рис. 1.1) соберите конструкцию бактерии-прибора в составе плазмиды и компонентов хромосомы, которые бы направляли движение бактерии-прибора в сторону радиоактивных элементов.

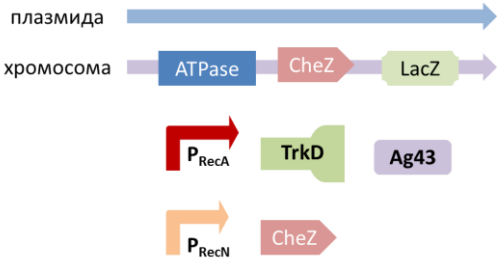


Рис. 1.1. Биоблоки для конструирования бактерии-сталкера и бактерии-уборщика. © 2011 iGEM, Team SYSU-China.

P_{RecA} – промотор, активирующийся при воздействии радиационного излучения. Он более чувствителен, чем промотор P_{RcN}; **P_{RcN}** – промотор, активирующийся при воздействии радиационного излучения. Он менее чувствителен, чем промотор

P_{RecA}; **TrkD** (BBa_K629006) – ген, активирующий функцию абсорбции радиоактивных ионов $^{137}Cs^{+}$; **Ag43** – ген, который агрегирует *E.coli* вместе с образованием осадка, который может быть выделен вручную; **ATPase** – ген, который обеспечивает снижение функции разрушения АТФ, что обеспечивает энергетическую добавку; **LacZ** – ген, который обеспечивает расщепление лактозы до глюкозы для внутриклеточного метаболизма; **CheZ** – ген, управляющий движением бактерии, без него бактерии будут исключительно падать.

© 2011 iGEM, Team SYSU-China.

1.2. **Бактерия-уборщик**. Используя биоблоки из задачи 1.1, разработайте бактерию, которая бы абсорбировала радиоактивные ионы Cs+, после чего бактерии-приборы формировали частицы, доступные для удаления вручную.

© 2011 iGEM, Team SYSU-China.

1.3. **Живая солнечная батарея**. Современные солнечные батареи требуют использования монокристаллического кремния, получаемого сложным и неэкологичным химическим процессом. Кроме того, такие полупроводниковые устройства требуют ремонта в случае поломок и периодической мойки от пыли. В природе существуют белки, способные производить электричество от солнечного света. Также существуют проводящие полимеры. Предложите конструкцию живой солнечной батареи (бактерии в биопленках из проводящих полимеров), вырастающей на крышах домов, способную производить электричество для использования в быту.

1.4. **Smart grid из гриба**. Используя дополнительных симбионтов вы смогли развернуть живую солнечную батарею на огромных просторах арктических болот. Однако, теперь проблемой является сохранение произведенного электричества. По различным причинам использование существующих аккумуляторов невозможно. Однако, в природе существуют механизмы, позволяющие сохранять электричество (например, реализованные в электрическом скате). Предложите конструкцию, которую можно организовать, например, в растущей грибнице, способную собирать электричество и выдавать постоянную мощность 10 кВт.

1.5. **Бактериальная антенна**. Может показаться, что использование радиоволн для приема и передачи сигналов – привилегия исключительно человека. Однако, можно представить себе механизм из живых бактерий, способный передавать и принимать радиосигналы. Предложите реализацию такой

антенны для приема и передачи коротковолновых сигналов (l=100 м, f=3 МГц).

1.4. **Живой холодильник**. Охлаждение продуктов питания используется человеком для ингибирования роста микрофлоры и предотвращения их порчи. Такой же эффект предотвращения роста микроорганизмов оказывает внутренняя среда макроорганизмов, богатая бактериостатическими соединениями. Предложите конструкцию подобного “живого холодильника”. Каким образом он сможет работать длительное время без использования электричества?

1.5. **Биологика**. Первое официальное упоминание слова «баг» в отношении компьютеров имело место в 1945 году. В то время компьютер Harvard Mark II использовался в научно-исследовательском центре Военно-морских сил в Далгрене, Вирджиния. 9 сентября 1945 мотылек заполз в одно из компьютерных реле, нарушив его работу.

Сегодня использование живых клеток для удовлетворения различных функциональных нужд не может обойти область вычислений и работы с «большими данными». Однако, процессы в подобных гомеостатических объектах подвержены хаотичным внешним воздействиям, не могут быть четко детерминированы для исключения возможности ошибок. Предложите логику, возможно основанную на квантовых вычислениях, для реализации устойчивых вычислений в живой клетке.

1.6. **Терминаторы-тоттиэкстремофилы**. В 1980-е годы были найдены организмы, способные выживать в аномальных условиях повышенной температуры, кислотности. Например, животные-тихоходки *(“маленькие водяные медведи”)* выдерживают охлаждение до −271 °C, нагревание до 100 °C, излучение в 570 000 рентген, давление около 6000 атмосфер, и пребывание в открытом космосе. Использовать такие организмы с добавленными специальными функциями можно было бы в условиях, агрессивных для человека и всего живого. Предложите не менее 4 областей использования таких организмов в народном хозяйстве.

1.7. **Биологическое строительство**. Использование бактерий и некоторых природных соединений в составе бетона позволяет исправлять возникающие со временем микротрещины. *Так, при возникновении в бетоне трещины, в нее попадает воздух и влага, что пробуждает бактерии и они начинают питаться лактатом кальция. В процессе они также поглощают*

кислород, а растворимый лактат кальция преобразуется в нерастворимый известняк. Известняк затвердевает в трещинах, снова их герметизируя. Предложите соединения и метаболические реакции, *повышающие (!)* со временем прочность бетона при образовании микротрещин.

1.8. **Выращивание дома**. Использование бактериального бетона требует лишь подстройки технологий и существующих нормативов под живые организмы. Однако нам хотелось бы сделать следующий шаг – научиться выращивать дома целиком, словно это дерево или коралловый риф. Предложите способ такого строительства (например, из содержащегося в известковых почвах кальция) и оцените скорость возведения 30-этажного дома таким способом. Предложите альтернативу арматуре, например спидроин, и способ формования несущих и ограждающих конструкций.

1.9. **Фотоаппарат из бактерий**. Современный цифровой фотоаппарат Nikon дает разрешение более 16 Мегапикселей. Какое разрешение может дать матрица фотоаппарата, собранная из архей *Nanoarchaeum equitans*, диаметром 0,35—0,50 мкм?

1.10. **Биофабрика крови человека**. В 2011 году DARPA завершила реализацию проекта по производству клеток крови человека из культуры стволовых клеток. Теоретически, это должно сделать институт доноров крови ненужным человеку. Однако полученная по такой технологии кровь является эмбриональной, и ее использование может быть рискованным. Биофабрика по производству крови будет включать в себя аналог костного мозга, “нишу”, в которой будет проводиться дифференцировка клеток. Оцените производственные возможности такого завода.

1.11. **Пчелиный наркоконтроль**. Выращивание мака в странах Центральной Азии способно оказывать разрушающий эффект на экономики развитых стран. Способ борьбы с маковыми полями представляет распространение фитовирусов, способных инфицировать ростки и ингибировать появление семян (сезоны весна-осень). Однако, использование для этой задачи подходящего насекомого с нужными циклами размножения и миграции – пчелы *Apis cerana F.* затруднено тем, что она не является переносчиком такого патогена. Предложите полезного симбионта пчелы *Apis cerana F.*, как промежуточного хозяина нужного фитовируса для борьбы с наркосодержащими растениями в регионе.

1.12. **Кожа машины**. Поверхностные свойства металлов и их оксидов не слишком подходят для культивирования эукариотических клеток. С другой стороны известно, что бактериальные биопленки сопровождают современную технику, загрязняя ее поверхности. Предложите способ организации *живой плоти на металлическом эндоскелете*, возможно с помощью симбиотических форм.

1.13. **Нанодвигатель Wonder Beat S**. Движение почвенных бактерий *Myxococcus xanthus* обеспечивается вращением жгутиков при помощи молекулярных моторов T4PM в мембране [21], мощностью $1{,}5*10^{-16}$ Вт на каждый жгутик (Рис. 1.2). Комбинируя данный мотор в мембранах липосом или на поверхности нелипосомальных векторов, предложите механизм направленного или управляемого транспорта таких «нанороботов» в организме человека.

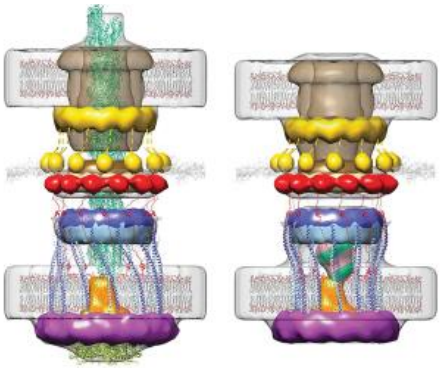


Рис. 1.2. Модель белкового комплекса T4PM: со жгутиком (слева) и пустая (справа) © Science, 2016

1.14. **Живая опреснительная установка**. Проблема опреснения и очистки воды играет большую роль в обществах Юго-восточной Азии. Разрабатываемые для этого фильтры получили массированную поддержку со стороны благотворительного фонда Билла и Мелинды Гейтс. Предложите биологический фильтр, который по своему функционалу превосходил возможности водорослей или клубочковых органоидов почек млекопитающих.

1.15. **Испытательные стенды искусственного онтогенеза**. В своих работах выдающийся трансплантолог

Владимир Демихов создавал животные модели, на которых отрабатывалась техника и изучались последствия трансплантаций (Рис. 1.3). Предложите способы сборки моделей живых систем (ксенохимер) для использования в целях оптимизации живых систем и проектирования параметров искусственного онтогенеза.

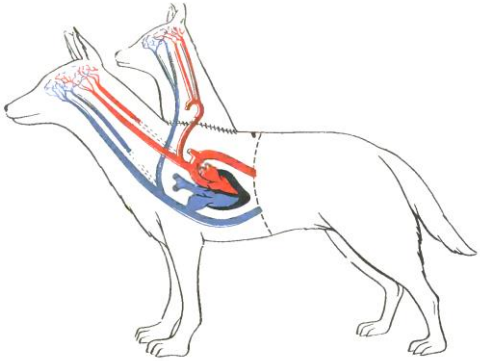


Рис. 1.3. Схема пересадки головы щенка на шею взрослой собаки (из книги В. Демихова «Пересадка жизненно важных органов в эксперименте», 1960).

1.16. **Мамонт**. Понятие *de-extinction* (воскрешение вымерших видов) означает процесс воссоздания организмов из видов, существовавших на Земле ранее, но позднее вымерших по какой-то причине, либо создание организмов, генетически близких к вымершим. Одной из разновидностей ксенотрансплантации является межвидовый перенос ядер соматических клеток (iSCNT) одного биологического вида в яйцеклетки другого вида. В работе [22] исследовали возможность получения клонированных эмбрионов путём межвидового переноса ядер из соматических клеток крупного рогатого скота, мышей и курицы в энуклеированные ооциты свиней. Исследователям удалось поддержать развитие таких эмбрионов в пробирке до стадии бластоцисты. В рамках австралийского проекта «Лазарь» методом iSCNT удалось возродить исчезнувший с 1983 года вид лягушки [23]. Для этого ядро из криоконсервированного материала перенесли в яйцеклетки другого вида живых лягушек.

Предложите способы воскрешения вымерших видов используя сохранившийся или синтезированный генетический материал.

1.17. **Проектируя дракона**. Сказки народов мира содержат описания множества удивительных животных, никогда не существовавших в природе. Каким образом человек может спроектировать и собрать дракона? Насколько упростится задача, если в качестве объекта для проектирования предложить грифона?



а б

Рис.1.4. Виды фантастических животных: (а) Дракон, 1896; (б) Грифон, 1678, Joannes Jonstonus (A Description of the Nature of Four-footed Beasts).

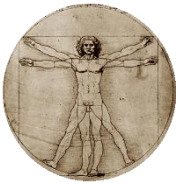
1.18. **Протоны внутри клетки**. Оцените, какое количество протонов (ионов H+) находится внутри бактерии *E.coli* при нейтральном *pH* = 7. Бактерии E.coli в рамках данной задачи можно считать цилиндром длиной 2 мкм и диаметром 0,5 мкм.

© Всероссийская олимпиада «Молекулярная и клеточная биоинженерия», 2009.

1.19. **Полигон биоинженерных устройств**. Предложите концепцию испытательной зоны для проверки ТТХ, настройки, юстировки и оценки безопасности биоинженерных устройств. Насколько усложнится проект при переходе от устройств, реализованных в единичных клетках, к системам размером чуть меньше кошки?

1.21. **Шму**. Эволюция орудий производства, дойдя до определенного предела, может пойти по зеркальному пути, стерев принципиальные различия между человеком и производительной "машиной". Довольно трудно сейчас представить реализацию этой пока умозрительной конструкции. Будет ли это означать, что человек будет способен сам производить все необходимое в собственном теле, или же биологические машины, словно сказочные съедобные *шму*[1], будут учтиво давать все необходимое.

[1] Шму (англ. Shmoo) — вымышленный персонаж комиксов, созданный в 1948 г. американским художником Альфредом Каплиным. Шму очень приятны на вкус и



2. Природа человека

Реализация мечты человека о продлении жизни, исцелении от увечий, и обретении счастья, реализованные при помощи биологического инструментария. Рассматривается решение проблем наследственности и здоровья человека, связанные с ними этические сложности, и вопросы практического воплощения идеи осознанного управления здоровьем.

2.1. **Новый взгляд**. Детекция видимого света глазом осуществляется с помощью опсинов – рецепторов фоточувствительных клеток сетчатки, активирующих каскад фототрансдукции. Предложите конструкцию глаза, который бы мог видеть в ультрафиолетовом и инфракрасном диапазонах. Может ли такая конструкция быть использована для «зрения» и в радиодиапазоне?

2.2. **Замедление старения**. Один из механизмов старения предполагает снижение экспрессии генов, продуктами которых являются белки для ремонта повреждений в клетке (гены репарации). По-видимому, это связано с балансом внутренних процессов в клетке. Предложите схему внешних вмешательств, которые бы компенсировали механизм снижения механизмов репарации в клетке.

стремятся быть съеденными. Если голодный человек взглянет на шму, тот с радостью пожертвует собой, прыгнув на сковородку или в кастрюлю. У них нет костей, поэтому от них не остаётся отходов. Из их глаз получаются лучшие пуговицы для подтяжек, из усов — отличные зубочистки. Проще говоря, шму — идеальное домашнее животное. Добрые от природы, они требуют минимум ухода и являются великолепными друзьями для детей. Шму могут настолько хорошо развлекать людей, что пропадает необходимость в телевидении и кино.

2.3. **ДНК-аппликация**. Оцените, какую массу нуклеиновых кислот нужно удалить из организма человека с синдромом Дауна, чтобы полностью излечить его?

2.4. **Биоприставки**. По одной из теорий опухоли играли важную роль в эволюции, являясь прото-органами животных. Предложите способ конструирования новых органов человека (*биоприставок*) из опухолей и паразитов, например для фильтрации инфекций, синтеза незаменимых аминокислот, и т.д.

2.5. **Иммунная инженерия**. Предложите способ инженерии клеток иммунной системы для совместимости со сложными биоприставками, в том числе с клетками-ксенобиотами.

2.6. **Множественность родителей**. В 2013 году в Великобритании была одобрена операция с донором митохондрий. Подобные операции необходимы, когда у обоих родителей диагностируются наследственные митохондриальные нарушения (например, синдром Барта, синдром Кернса-Сейра, синдром Пирсона, и др.). Подобные манипуляции с яйцеклеткой фактически позволили назвать женщину-донора митохондрий «третьим» родителем. Однако, существует еще одна плоскость наследования – микроРНК, белковый профиль цитоплазмы яйцеклетки, которых передает потомкам. Решить эту проблему может трансплантация цитоплазмы, фактически – изменение прошлого для родителей (например, связанного с работой на опасных производствах, авариях, или голодом).

2.7. **Пределы биоэтики**. В настоящее время этические вопросы не позволяют использовать для лечения человека препараты, не прошедшие дорогостоящие клинические испытания, даже в случае показания эффекта на собственных клетках пациента. Этот принцип биоэтики приводит к тому, что даже в случае существования в мире лекарства, его использование для излечения будет нарушением законодательства и клятвы Гиппократа. Каким образом биоэтические ограничения могут быть преодолены за счет использования новых технологий?

2.8. **Мумия**. Личинки африканского комара-звонца *Polypedilum vanderplanki* обладают интересным свойством. При их высушивании вода заменяется молекулами трегалозы (дисахарида на основе глюкозы), и организм способен впадать в криптобиоз – состояние, при котором замирают все функции. За данный признак отвечает мульти-экзонный ген кинурениназы

kynU. Найдите гомолог этого белка у млекопитающих, мутация в котором позволила бы приобрести человеку подобные свойства. Может ли сохранение тел буддистких лам быть объяснено геном или определенной мутацией, характерной для юго-восточной Азии?

2.9. **Редактор генома и эпигенома**. В настоящее время возможно пренатальное обнаружение неизлечимых заболеваний плода на этапе пре-ЭКО. Однако некоторые драматические нарушения могут проявляться спустя многие годы после рождения. Предложите технологии терапии таких нарушений, вызванных нарушением регуляции генов.

2.10 **Иммунная инженерия против рака**. Предложите способ модификации иммунных клеток человека (Т-хелперов и Т-киллеров) для борьбы с клетками с аномальной транскрипцией, индуцированной вирусной, внутриклеточной бактериальной инфекцией, или онкологическим перерождением.

2.11 **Смешанный химеризм**. Недавно был открыт феномен смешанного химеризма *(mixed chimerism)*, который заключается в ослаблении иммунного ответа на чужеродные иммунные клетки, источником которых являются трансплантированные человеку аллогенные клетки костного мозга. Предложите способы использования и задачи такой «второй иммунной системы», имеющей ограниченный период функционирования, для решения задачи продления жизни человека или повышения ее качества.

2.12 **Запасные органы**. В организме человека некоторые жизненно-важные органы парные, а некоторые – нет. Концепция *organ bud* предполагает трансплантацию в организм заготовки органа, завершающие этапы органогенеза которого происходят уже во взрослом организме. При патологии или травме, такая заготовка способна брать на себя минимальный функционал, а возрастающая на нее нагрузка – выступить сигналом для завершения этапов органогенеза. Предложите модель образования или трансплантации и развития таких заготовок органов.

2.13. **Молекулярная хирургия**. Современные методы визуализации и хирургические техники позволяют выполнять вмешательства с ювелирной точностью, примером которых являются результаты роботов-хирургов Da Vinci. Однако, предполагается, что использование молекулярных роботов –

ферментов, иммуно-препаратов, иных молекулярных машин и конъюгатов с ними, способно выполнить многие из таких вмешательств путем выполнения чрескожной или внутривенной инъекции. В работе 1966 года впервые сформулировано понятие молекулярной хирургии ДНК [24]. В современной картине данное понятие соответствует прикладным аспектам использования систем редактирования генома для терапевтических целей. Предложите методы молекулярной хирургии эмбрионов человека, взрослых организмов, в том числе обратимых.

2.14. **Ферментативная хирургия**. Понятие ферментативной хирургии (enzymatic surgery) было введено в 1981 году [25]. Хотя весьма распространено использование ферментов для терапии состояний пищеварительной системы, однако к настоящему моменту пока не созданы технологии решения реконструктивных задач, например заключающихся в целевой доставке металлопротеиназ для разрушения разрастающейся фиброзной ткани или ремоделирования нормальных тканей.

Предложите способ использования препаратов молекулярной хирургии для удаления воспаленного желчного пузыря (холецистэктомия), учитывая высокие риски возможного наличия камней непосредственно в общем желчном протоке (холецистолитиаз). Поскольку существует необходимость выведения токсичных продуктов, предложите способ их деактивации и гармоничной утилизации с помощью имеющихся в организме человека систем органов (печень, желудочно-кишечный тракт, почки, легкие, потовые железы).

2.15. **Синтетический морфогенез**. Синтетический морфогенез представляет собой подход к замещению утраченных взрослым организмом тканей, органов и функций клеток, путем индукции локального повторения нормального онтогенеза, либо – формирования органов с принципиально новыми функциями [18]. Предложите методы синтетического морфогенеза утраченных органов, либо утративших функцию органов, вместо трансплантации или пожизненного приема лекарств.

2.16. **Малоинвазивная трансплантология**. По своему определению пересадка органов и тканей является болезненной процедурой, связанной с оперативными вмешательствами и рискованной послеоперационной реабилитацией. Новые технологии, такие как лапароскопические методы, хирургия быстрого восстановления (*fast track surgery*), позволили существенно упростить такие операции. Исключая варианты использования хирургических роботов, предложите способы

снижения трудозатрат при выполнении трансплантаций с доступом в абдоминальную зону.

2.17. **Профессия биоинженер-хирург**. Ежегодно в Первом МГМУ им.И.М.Сеченова проводятся хирургические олимпиады, на которых участникам предлагается на моделях выполнить различные операции. Например, одной из заданий конкурса по трансплантологии в апреле 2016 года звучало следующим образом: *«На донорской печени отпрепарировать над- и подпеченочный отдел нижней полой вены (НПВ) а так же элементы печеночно-двенадцатиперстной (ПДПС) связки донора с лигированием пересекаемых сосудов; Отпрепарировать элементы ПДПС реципиента с лигированием пересекаемых сосудов».* Предложите формат задач проведения олимпиад в области регенеративной медицины и биоинженерии человека и животных.

* * *

2.18. **Биоинженерия красоты**. В настоящее время люди с физическими дефектами или психологическим неудовлетворением внешностью пользуются пластическими операциями, которые носят искусственный характер. Возможности биоинженерии позволяют потенциально воссоздавать привычный облик частей тела. Однако большую опасность представляет имплантация частей, природа которых подразумевает повышенный уровень пролиферации клеток (например, покрытые эпителием молочные железы), который вкупе с неизбежными проблемами с индуцированной неоваскуляризацией и ненормальной иннервацией, угрожает рисками перерождения, фиброза или локального некроза. Предложите конструкцию терминаторной конструкции для препятствования эпителиально-мезенхимального перехода клеток биоинженерных органов.

2.19. **Природная зубная паста**. Предложите способы использования микроорганизмов для эндогенной защиты эмалевого покрытия зубов.

* * *

2.20. **Супер-солдат**. В соответствии с концепцией «*enhanced warfighters*» (DARPA) предполагается расширение возможностей выживания человека в экстремальных условиях путем активации механизмов репарации, регенерации, и т.д. [26]. Предложите схему

одновременной активации механизмов тканеспецифичного транспорта кислорода и метаболизма, одновременно с генерализацией экстракции эндогенных блокаторов аминокислотных нейромедиаторов.

2.21. **Галатея**. В 2016 г. японская компания "Toyota Motor" представила робота Kirobo Mini, способного поддерживать диалог с человеком и реагировать на его эмоции. Подобные функции должны способствовать эмоциональной привязанности к работу. Как заявляют в компании, создание Kirobo Mini стало важным шагом на пути к изобретению более продвинутых роботов, способных распознавать и реагировать на человеческие эмоции.

Эта идея отнюдь не нова. В древнегреческом мифе о Пигмалионе повествуется о скульпторе, который создал прекрасную женскую статую и влюбился в нее. Понимая данный миф буквально, представьте техническую и нормативную возможность разработки человекоподобной биоинженерной системы, отвечающей создателю взаимностью.

2.22. **Косплей**. Популярное хобби по переодеванию в костюмы известных персонажей может быть выведено на совершенно новый уровень при использовании реалистичных малоинвазивных приемов. Предложите способ (временной) индукции оригинальных способностей какого-либо персонажа из комиксов не более чем за 4 инъекций.

2.23. **Рожденный электриком**. Человеческое тело при его взаимодействии с электрическим полем представляет собой сложный проводник, окруженный несовершенным диэлектриком – кожным покровом. Пробой рогового слоя кожи возможен, если напряженность возникшего в нем электрического поля превысит его пробивную напряженность, равную, как показывают опыты, 500—2000 В/мм. Напряжение около 200 В всегда вызывает пробой наружного слоя кожи. Ежегодно в мире от электротравм гибнет около 30 тысяч человек. Сверхэкспрессия какого гена в клетках эпителия могла бы существенно сократить это количество, повысив резистентность человека к поражениям электрическим током?

2.24. **Эволюция человека**. Невосприимчивость к вирусам чумы у племен в Океании. Предположите, какие полезные и удивительные эффекты (гены и регуляторные схемы), которые мы видим у растений, птиц или насекомых, могут быть использованы?

2.25. **Уравнение жизни**. Идеи гуманизма, научно-технический прогресс, развитие медицины выводят человеческую популяцию из-под действия стабилизирующего отбора. Это приводит к накоплению нежелательных мутаций, что в свою очередь может грозить вымиранием биологического вида. Постройте математическую модель, которая покажет, может ли накопление нежелательных мутации стать фактором, который приведет к гибели человечества?

© Задачи финального этапа студенческого БиоТурнира-2016.

* * *

2.26. **Выборочная активация участков мозга**. Предложите способ электро- или оптической стимуляции отдельных участков коры головного мозга для улучшения самочувствия и повышения работоспособности.

2.27. **Вуду микроба**. Нейрорегуляция функций соматических тканей посредством возбуждения периферических нервов возможна не только в отношении внутренних органов и систем человека. Микрофлора кишечника производит достаточное количество серотонина, цитокинов, обмениваясь сигналами с нервной системой. Предложите механизм *обратной связи*, который бы теоретически позволил бы побороть кокковую инфекцию «силой мысли» за счет стимуляции особого метаболического каскада.

* * *

2.28. **Лекарства от старения**. В настоящее время не существует единой теории старения, которая бы объясняла наблюдаемые эффекты. Среди наиболее популярных концепций можно выделить следующие: а) эволюционная концепция Медавара («теория накопления мутаций», когда организм накапливает в течение жизни мутации, нарушая тем самым нормальный синтез белков); б) предложенная Т. Кирквудом теория «отработанной сомы», которая постулирует существование генов, контролирующих перераспределение энергетических ресурсов, и ослабление с течением жизни механизмов репарации; в) теория «программы продолжительности жизни», которая формулирует возможности выживания в экстремальных состояниях, при которых эта программа позволяет организму превысить его нормальную продолжительность жизни путем вступления в «режим поддержания».

Предложите способы продления жизни, соответствующие данным теориям.

2.29. **Бессмертие человека**. Дорожная карта достижения бессмертия [27] рассматривает различные аспекты реализации неограниченного продления жизни: победа над инфекциями, пересадка мозга, социальные изменения, крионика, киборгизация, искусственный интеллект, снижение внешних причин смертности, наномедицина, регенерация и искусственные органы, цифровое бессмертие, антиэйджинг терапия, управление геномом и клетками, клонирование. Принимая феномен бессмертия человека как достижимого социального изменения, и используя предложенный в Дорожной карте инструментарий, предположите рациональную стратегию его достижения.



3. Планета

Технологические решения, которые делают человечество новой геологической силой. В работе В.И.Вернадского[2] человек и микроорганизмы рассматривались как самая могучая форма геохимического воздействия живого вещества на преобразование планеты. Познавая природу управления своим организмом, воздействуя на его жизненную способность, человек точно также сможет воздействовать и на окружающую среду, получая от природы все необходимой за счет «словно живых» (life-like) машин, создавая рукотворные живые сообщества (биоценозы), сохраняя естественные анклавы, и увеличивая метагеном планеты в невероятном масштабе.

3.1. **Мощность Земли**. Классификация астрофизика Николая Кардашева определяет различные уровни развития цивилизаций. К цивилизациям I типа относятся те, которые способны полностью использовать падающий на планету солнечный свет. В настоящее время человечество использует около 0,0005 % от общего объема энергетического бюджета планеты (10^{16} Вт или $3{,}15*10^{23}$ кВт*ч). Оцените мощность, доступную для человека, при использовании наземных «живых электростанций» (растений) с КПД в 6-7% с возможностью его увеличения инженерными методами еще на 2-3%.

3.2. **Мощность океанов**. Поверхность Земли на 75% покрыта водой, при этом 90% солнечного света поглощается до

[2] Лекция является первым публичным изложением идеи науки как геологической силы, как природного явления. Прочитана 18/31 октября 1920 г. в Симферополе на заседании Комиссии по изучению естественных производительных сил Крыма. Рукопись осталась незавершенной. Название дано составителями.

глубины 40 м. Каким образом могут быть организованы океанические энерго-станции для использования солнечной энергии?

3.3. **Биозаповедник**. Масштабное использование генноинженерных живых машин и природных сообществ может привести к неконтролируемой эволюции функций живых машин, не всегда благоприятных для человека. Предложите механизмы или новые ферменты для контроля эволюции, подавления мутагенеза (появления опасных мутаций) и естественного отбора.

3.4. **Парниковый ресурс**. Использование живых машин, организованных на основе углеродной формы жизни, приведет к радикальному уменьшению концентраций CO_2 в атмосфере Земли, что гипотетически может привести к глобальному похолоданию. Оцените оптимальную массу живой оболочки Земли при условии реалистичности данного эффекта, обратного парниковому.

3.5. **Углеродный ресурс**. В рамках условий задачи **3.4** оцените объем ежегодных потребностей сжигания каменного угля для обеспечения нормального роста функциональной биосферы.



© Саймон Сталенхейг, Швеция (Simon Stalenhag).

* * *

3.6. **Вирус разума**. В некоторых случаях было бы неплохо, если бы животные могли ясно понимать команды или даже слова. Показано, что искусственное увеличение экспрессии белка KIF17 у мышей позволило им быстрее проходить предлагаемые тесты и

лучше запоминать по сравнению с контрольной группой. В данной области радикальным технологическим решением является вырезание всей последовательности генов с регуляторными участками у человека и формирования искусственной хромосомы животного (например, 20-й «хромосомы разума» кошки). Однако кажется, что значимого эффекта можно добиться используя непатогенный вирус с довольно большой кассетой. Предложите вирусы, на базе которых можно было бы сконструировать такой «вирус разумности»?

3.7. **Ингибиторы сознания**. Использование генно-инженерных животных, таких как мини-свиньи с удаленными эндогенными ретровирусами и замененным HLA-комплексом, в настоящее время планируются к использованию для выращивания органов человека (например, в компании eGenesis). С другой стороны, подход на основе заготовок органов (organ bud) представляет собой совокупность методов изготовления тканеинженерных конструкций, в которых в качестве биореактора на последней стадии морфогенеза используются полости тела человека или животного. Таким образом, развитие технологий терапевтического клонирования, эволюция животных и масштабные генноинженерные интервенции, в конечном счете, приведут к этической проблеме прецензионного определения наличия создания у живого существа. Например, подобным маркером создания могли бы стать протеомные профили некоторых белков нервной системы. Предложите схемы ингибирования экспрессии широкого класса белков, для гарантии отсутствия сознания у лабораторного животного.

3.8. **Доброжелательная природа**. В марте 2014 года Лизенн Фрунн и ее подруга Крис Кремерс, подданные Нидерландов, отправились в этнографическое путешествие в Панаму. Они не были подготовлены для путешествия в условиях джунглей, потерялись и погибли ужасным образом. Предложите, какие функции должны быть под рукой у человека в любом месте планеты, чтобы путешествие в самых диких районах не привело к смерти даже ребенка.

3.9. **Дополнительный мозг животного и его интерфейсы**. Примитивные паразиты зачастую могут управлять поведением своих более высокоорганизованных хозяев. Например, паразиту, проживающему только на одном виде, на руку оберегать своих хозяев: например, согнать рыб в плотную стаю для их же безопасности, получив с этого дополнительную

выгоду – близость брачного партнера, путешествующего на соседней особи-хозяине. Разработайте схему трансплантации в трансгенное животное паразитической нейросистемы со специализированными функциями принятия решений, в том числе поддержания жизни после утраты головного мозга.

* * *

3.10. **Бактериальный масштаб деления**. Деление бактерий в питательной среде происходит каждые 40 минут. При таком митотическом делении бактерия производит подобную себе клетку. Масса одной бактерии составляет 5×10^{-15} кг. Представим, что мы поместили одну такую бактерию в неограниченный океан питательной среды. Сколько должно пройти времени, прежде чем вес бактериальной биомассы превысит массу планеты Земля (5.9742×10^{24} кг)?



© Саймон Сталенхейг, Швеция (Simon Stalenhag).

3.11. **Биогенное происхождение нефти**. По одной из теорий, нефть может иметь оригинальное биогенное происхождение. Теоретически ее образование могло происходить за счет преобразования микроорганизмами тепла земного ядра в толще коры. Например, в Северном Прикаспии на глубине 3—4 км температура и давление достигают 100—150 °C и 700—1000

атм соответственно. Принимая тепловой поток от ядра близи поверхности за 0,03—0,05 Вт/м^2, оцените возможную скорость накопления углеводородов за счет жизнедеятельности анаэробных бактерий.

3.12. **Бактериальная погода**. В 1950-х годах было обнаружено, что споры бактерий и грибов способны подниматься до высот 20-22 км, и выше. Исследование микробного состава тропосферы в рамках программы NASA в 2010 году показало, что жизнеспособные клетки бактерий составляют примерно 20% частиц диаметром от 0,25 до 1 микрона, содержащихся в воздухе на высоте 8-10 км (то есть в средних слоях тропосферы). Концентрация аэрозольных частиц этого размера менялась в зависимости от высоты, составляя от 59 млн. частиц на куб. м на высотах 0-1 км до 2,6 млн. на куб. м на высотах 7-8 км. Теоретически, экспрессия особых мембранных белков у таких бактерий могло бы стимулировать образование капель и осадков (гидрофильные белки), или наоборот – предотвращать образование капель (гиброфобные белки). Предложите гены и схему их регуляции для стимулирования образования осадков в ночное время и днем при низкой влажности.

3.13. **Добыча редких и драгоценных металлов**. Гипотетически в будущем проблемой может являться исчерпание известных источников некоторых руд, а их новый поиск может быть затруднен или ограничен. Бактерии способны разлагать сульфиды металлов, делая рентабельной разработку свалок, отвалов, и других потенциальных источников редкоземельных и драгоценных металлов. При этом сегодня остается этап цианирования, основанный на селективном растворении металлов в слабых растворах цианидов (NaCN, $Ca(CN)_2$, KCN) и последующем осаждении их из растворов на цинковой пыли, ионитах, активированном угле. Опишите биотехнологический процесс извлечения металлов из бедных руд, основанный исключительно на биотехнологии.

* * *

3.14. **Искусственная матка**. Развитие плода у плацентарных млекопитающих требует не только питания, но и наличия широкого репертуара белков, сигнальных молекул и т.д. Привлекательным является особенность сумчатых, вынашивающих плод в сумке с 12—28 дней развития эмбриона, или принцип, используемый яйцекладущими млекопитающими. Сравните данные подходы (плацентарные, сумчатые,

яйцекладущие) на предмет технологической простоты реализации *in vitro* искусственной утробы для задач репродуктивной генетики и клонирования.

3.15. **Большие производственные объекты**. В 2003 году в штате Орегон, США был обнаружен крупнейший живой объект на планете – грибница обыкновенных опят (*Armillaria ostoyae*), площадью почти 10 кв. км и возрастом до 8500 лет. Большая его часть скрыта от глаз и находится под землей в виде массивной подстилки из усикоподобной белой грибницы (mycelia) (грибной эквивалент корней). Подобный концепт мега-организмов кажется привлекательным для организации сельскохозяйственных объектов. Предложите схему их использования для исключения необходимости мероприятий по восстановлению плодородности почвы.

* * *

3.16. **Инженерия пищи**. Можно представить себе мир, в котором лучший фрукт – тот, который не только вырастил, но и спроектировал сам. Подготовка рассады, оборудование теплицы, внесений удобрений, освещение и полив вполне могут быть развернуты в домашних условиях. Предложите технологическую платформу для проектирования и реализации принципа самостоятельного конструирования овощей и фруктов для простого жителя с минимальными навыками.

3.17. **Домашняя кухня**. Используя результаты задачи **3.16** предложите модель для выращивания растительных продуктов в условиях городской квартиры. Какое растение Вы бы выбрали в качестве базового организма для дальнейшей доработки и реализации функциональных модулей?

3.18. **Мичурин-на-кухне**. Предложите способ создания функциональных модулей базового организма из задачи **3.17** для производства продуктов питания в домашних условиях. Насколько безопасным и эффективным было бы использование модулей с помощью методов: 1) прививания; 2) бактофекции; 3) фитовирусов; 4) комбинации перечисленных методов.

3.19. **Сельскохозяйственный биоробот**. Гипотетический сельскохозяйственный робот для автономного возделывания посевных площадей и операций в замкнутых компактных экосистемах особенно пригодился бы в условиях резко континентального климата. Предложите компоновку такого

помощника человека, способного выполнять основные с/х операции, в формате биоробота.

3.20. **Мясо из пробирки**. В 2013 г. исследователями из Университета Маастрихта (Нидерланды) были выращены бычьи мышечные клетки массой 85 г [28], достаточной для формирования «котлеты» гамбургера. Однако такое «мясо», лишенное структуры нормальных слоев, оказалось крайне неаппетитным. Предложите способы выращивания мяса, которое бы сделало неактуальным масштабное животноводство в том виде, в котором мы его знаем.

3.21. **Механизмы ауто-удобрения**. Симбиотические растительные системы, такие как клубеньковые системы бобовых, отличаются способностью микроорганизмов связывать азот для усвоения растениями [29]. Представляется перспективным использование данного феномена для создания инженерных с/х культур с индуцированным симбиозом.

3.22. **Вертикальное земледелие**. Технологии вертикальной фермы для роста производительности, снижения издержек и распространения производства продуктов питания и материалов на засушливые и пустынные районы. Замкнутая экосистема для сельского хозяйства в непригодных условиях, и создания систем жизнеобеспечения автономных космических станций.

3.23. **6 соток**. Генофонд сельскохозяйственных растений – один из ценнейших ресурсов человечества, без которого невозможно выживание нашего вида в связи с постоянно возрастающей потребностью в пище. Поиск наиболее удачных генотипов, их гибридизация или иные методы улучшения прикладных качеств растений можно осуществлять только на основе имеющихся коллекций сортов и форм сельскохозяйственных растений. Коллекции однолетних растений сохраняются в виде периодически обновляемого банка семян. Коллекции же многолетних древесных растений существуют в виде насаждений, занимающих огромные площади, что приводит к большим экономическим затратам на их содержание или ограничению количества образцов в коллекциях.

Предложите альтернативный вариант коллекции генетических ресурсов многолетних сельхозкультур, количество образцов в которой может неограниченно увеличиваться, позволяющей испытывать свойства и использовать в качестве селекционного материала находящиеся в ней растения.

© Сундырева М.А., с.н.с. лаборатории физиологии и биохимии растений, Северо-Кавказского зонального научно-исследовательского института садоводства и

виноградарства. Всероссийский студенческий БиоТурнир-2017.

3.24. **Виноград: Перезагрузка**. Виноград — это одна из самых капиталоемких земледельческих культур. Львиная доля затрат приходится на защиту растений от болезней и вредителей. Системные химические препараты (например, фунгициды: Полирам, Кабриотоп, Квадрис, Топаз, инсектициды: Калипсо, Би58, Инсегар, Фастак) токсичны для окружающей среды и действуют строго определенный период до выведения из растения. Предложите способ одновременного закрепления средств защиты в растении и снижения токсичности для окружающей среды и человека.

© Задача от ученых-виноградарей Северо-Кавказского зонального НИИ садоводства и виноградарства, г.Краснодар. Всероссийский студенческий БиоТурнир-2016.

* * *

3.25. **Живой подводный аппарат**. Длительные автономные океанологические исследования весьма затруднены необходимостью решения проблемы длительного поддержания работы научного оборудования. Предположите, что подводный исследовательский аппарат может быть создан на основе редуцированного организма кашалота. При этом пропускной способности канала передачи данных в звуковом диапазоне частот может оказаться недостаточной. Каким образом может быть решена проблема передачи больших массивов данных? Какие могут быть дополнительные пути совершенствования такого аппарата?

3.26. **Наземный солнечный концентратор**. Солнечные концентраторы предлагают аккумулирование энергии, путем направления света с помощью зеркал на емкость с солевыми кристаллами, или иным концентратором. Концентрация энергии живых систем может осуществляться посредством транспорта через капиллярную сеть в центр. При этом размеры ячейки одного такого кластера не могут быть слишком большими. Предложите 2D-схему организации такого концентратора.

3.27. **Морской солнечный концентратор**. Известно, что морские организмы занимают определенные ниши, детерминированные по глубине, которые сосредоточены в открытом океане, либо вокруг рифов или прибрежной зоны. Разработайте модель и предложите 3D-схему организации системы организмов-концентраторов для максимального

поглощения и сохранения солнечной энергии (например, на основе водорослей и инженерных эпибионтов [30]).

3.28. **Полезные болота**. Использование систем ускорения роста для получения полезных веществ. При этом получение некоторых веществ может потребовать дополнительных процессов ферментации. Используя модели болото-подобных объектов для анаэробной ферментации, предложите способы промышленного получения а) топлива; б) строительных материалов; в) продуктов питания.

* * *

3.29. **Супернаселение**. В настоящее время (2016) численность населения Земли составляет 7,9 млрд. человек, что некоторыми исследователями-алармистами рассматривается как состояние перенаселения, грозящее истощением ресурсов. Однако, при решении некоторых сверхзадач человечества большое значение может иметь абсолютное количество жителей планеты. Предложите модель организации хозяйства для обеспечения комфортной жизни 250 млрд. населения нашей планеты.

3.30. **Источники ускорения эволюции**. Известно, что внутри изолированных популяций может происходить появление и закрепление уникальных признаков, характерных исключительно для данного биотопа. Например, природный оазис Австралии за 50 млн. лет изоляции произвел массу живых объектов с интересными функциями и свойствами, отсутствующими у живого мира остальной планеты. Подобные оазисы представляют интерес как материал для создания генноинженерных конструкций, способных повлиять на эволюцию живой природы.

Приведите примеры объектов, которые разделены на большие расстояния за счет видовых границ, территориальных границ, среды суша-вода.



4. Интерстеллар

Технологические решения долговременного освоения космического пространства с помощью биологических инструментов. Представляя самое смелое воплощение идей русских космистов, биологические механизмы покорения бескрайних просторов Вселенной составляют тот самый мост между реальностью и фантастикой.

4.1. **Живой звездолет**. В фантастических фильмах часто показывают неразрешимые проблемы, возникающие во время отказа отдельных модулей жизнеобеспечения. Одной из таких проблем был отказ системы во время миссии «Аполлон-13», когда астронавтам пришлось несколько суток ремонтировать системы обеспечения имевшимся на борту подручными материалами и находится при температуре 6-11°C. Использование живых систем теоретически бы позволило преобразовать «живую» систему обеспечения кислородом в жидкое топливо, либо наоборот. Оцените КПД подобных трансформаций «топливо <-> пища», «система обеспечения кислородом <-> топливо».

4.2. **Детектор жизни.** НАСА попросило Вас разработать модуль, который позволит идентифицировать признаки жизни на Марсе. Как будет выглядеть ваш модуль?

© John Wilson, Tim Hunt. Molecular Biology of the Cell 6E - The Problems Book, 2015.

4.3. **Прогулка по Солнцу**. Межзвездный полет может быть опасен не только для экипажа, но и для «живого» космического аппарата за счет повреждений больших биомолекул радиоактивными частицами, в частности жестким гамма-излучением. Сейчас для исправления поломок используются молекулярные механизмы репарации, амбер-мутации, и т.д. Предложите новые молекулярные механизмы починки ДНК, например ферментами.

4.4. **Межзвездная планета**. В 2000-х годах были обнаружены планеты в межзвездном пространстве, которые могут за счет нескольких гравитационных маневров покинуть галактику и долететь до другой за несколько десятков миллионов лет. Принимая тепловой поток равный земному, оцените толщину льда океанов при таком перелете сквозь межзвездное пространство. Какой глубины окажется океан из жидкого кислорода на «поверхности»?

4.5. **Терраформование Марса**. По мнению доктора Криса Маккея, первым шагом в превращении Марса в пригодную для обитания планету должно стать определение возможности развития земных форм жизни на Марсе. Краткосрочная цель должна состоять в опробовании использования марсианского грунта и атмосферы для модуля выращивания растений. В более отдаленной перспективе следует заняться возможностью восстановления пригодности Марса для жизни. Оптимальной стратегией прогрева планеты было бы высвобождение смеси перфторуглеродов. На прогрев планеты уйдет порядка 100 лет, но еще 100 000 лет потребуется для производства достаточного объема O_2. Здесь и возникает второе условие доктора Маккея в отношении пяти видов супермикробов. Прежде всего, все супермикробы должны выносить интенсивное ультрафиолетовое излучение и высокую концентрацию окислителей, недостаток воды, холод и присутствие перхлоратов. Необходимы пять видов супермикробов: агрессивные разрушители минералов, производители органических веществ, строители целлюлозного материала (для высвобождения O_2), производители перфторуглеродов и организмы, способные связывать N_2 при низком давлении [31].

Предложите схему терраформования планеты Марс путем последовательной «бомбардировки» биологическими объектами для создания планетарных условий, близких к земным.

4.6. **Ковчег-RAR**. В одной фантастической истории предполагается «упаковать» всю существующую жизнь планеты в форму единственной клетки. Оцените длину супергенома такой клетки, из которой теоретически можно было бы получить полное генетическое разнообразие планеты Земля.

4.7. **Зонды Циолковского**. Футуристичный проект известного ученого Стивена Хокинга и миллиардера Юрия Мильнера [32] предполагает распространение исследовательских зондов в открытом космосе механическим воздействием

лазерного излучения. Предложите форму и функционал такой *«микрокапсулы жизни»* для распространения жизни в космосе.

4.8. **Эндогенный двигатель**. Предложите схему силовой установки для *«живого»* космического корабля для движения в космическом пространстве.

4.9. **Внеземные облака**. Особенности природных условий таких планет, как Венера и Юпитер, не оставляют возможностей осуществить посадку на твердую поверхность. Предложите систему жизнедеятельности микроорганизмов (или life-like объектов) в высоких слоях атмосферы.

4.10. **Анабиоз**. Длительное пребывание экипажа в режиме индуцированного анабиоза может помочь в преодолении длительны пространственно-временных расстояний. Предложите технологии обратимого анабиоза и гибернации, например связанные с подавлением активности цитохрома С-оксидазы, или иного молекулярно-биологического механизма.

4.11. **Замкнутая система жизнеобеспечения**. Функционирование системы жизнеобеспечения современной орбитальной станции связано с постоянным восполнением необходимых ресурсов, а также удалением из системы больших объемов различных веществ таких, как отходы жизнедеятельности экипажа и отходы функционирования самой системы жизнеобеспечения. Предложите компоновку замкнутой системы поддержки жизнеобеспечения, независимой от внешнего пополнения запасов питательных веществ, с полностью биологически контролируемым содержанием кислорода и углекислого газа. При этом для создания такой транспортируемой автономной среды обитания должны быть использованы и высшие организмы с улучшенной функциональностью за счет перепрограммирования отдельных участков генома.

4.12. **Синтез**. Перспективным решением для конструирования межпланетных кораблей является разработка высокопродуктивных надорганизменных комплексов, в которых питание, развитие, репродукция и адаптация растений осуществляются благодаря взаимодействию с симбиотическими микроорганизмами при минимальном использовании агрохимикатов. Предложите методы совместного культивирования функциональных бактерий с фотосинтетическими и азотофиксирующими организмами для

обеспечения замкнутого цикла получения биоконструкционных материалов.

4.13. **Космический 3D-биопринтер**. Предложите способы бескаркасного формования биоинженерных органов в условиях невесомости. Используйте для этого тоттипотентные клетки животных: последовательная дифференцировка в бластоциты, бластомеры и плюрипотентные клетки.

4.14. **Бактерия-дрон**. Создание генноинженерных линий полиэкстремофильных организмов для исследования новых миров.



5. Фундаментальная биология

Рассматриваются актуальные проблемы молекулярной и клеточной биологии, разрешение которых может упростить конструкцию биоинженерных решений. Новаторские решения позволят менять человека и окружающий его мир изнутри, заставляя заключенные в генах и клетках силы природы работать в согласии с желаниями человека и в соответствии с его потребностями.

5.1. **Обратная рибосома**. При обнаружении неизвестных единичных чужеродных белков в экстраклеточном пространстве представляется целесообразным выявление и анализ их последовательностей самой клеткой, например, для решения задач внутриклеточного иммунитета. В работе Лазаря Меклера рассматривался гипотетический механизм иммунологической памяти за счет связывания РНК-аминокислотных комплексов с комплиментарными им детерминантами антигена [33,34]. Предложите способ и молекулярный механизм для обратной трансляции белков с точки зрения современных представлений.

5.2. **ДНК со скоростью света**. Решение задач промышленной биотехнологии или терапии представляется перспективным с помощью управления произвольной клеткой с помощью света или электричества. Сейчас похожий принцип используется в оптогенетике для стимулирования светом экспрессии отдельных генов. Но в практике инженерии может потребоваться совершить «апгрейд» клетки, передав ей некоторую неизвестную ей ранее последовательность нуклеотидов. Каким образом возможно передать такую последовательность в клетку с помощью света или электричества? Как будет выглядеть такой механизм с точки зрения молекулярной биологии?

5.3. **Умная рибосома**. Внутриклеточные органеллы трансляции аминокислотной последовательности с РНК используются вирусами для репликации внутри клетки. Было бы хорошо, если бы рибосома запоминала вирусные последовательности и предотвращала трансляцию белков, неизвестных организму. Приняв использование такой умной органеллой принципов бактериальной иммунной системы, оцените примерную массу такой «умной рибосомы».

5.4. **Мембрана-трансформер**. Липидная мембрана клетки представляет собой совершенно отдельный объект для инженерии, за счет которого происходит регуляция транспорта объектов между внешней и внутренней средой клетки [35]. L-формы бактерий, полностью или частично утратившие клеточную стенку, но сохранившие способность к размножению, являются формой выживания и размножения микроорганизмов. Каким образом за счет внутренних процессов регуляции биосинтеза можно трансформировать мембрану? Каким образом из грамположительной бактерии возможно получить грамотрицательную?

5.5. **Белковая проблема века**. Одной из неразрешимых проблем современной биологии является восстановление третичной структуры белка по последовательности аминокислот. В то время, как данная проблема не может пока быть решена человеком, она успешно решается прямо сейчас во всех 100 триллионах клеток вашего организма. Какие математические подходы, открытые в последнее время, могли бы быть использованы для разрешения этой проблемы в форме алгоритма?

5.6. **Зеркальные белки**. Для синтетической регуляции предполагается использовать «ортогональные генные сети», продукты которых не оказывают влияние на естественный геном. Можно ли построить параллельную систему трансляции и транскрипции на основе оптических изомеров аминокислот, «невидимых» для естественных молекулярно-генетических систем клетки?

5.7. **Ограничения природы**. Некоторые области в силу особенностей физических законов являются *terra incognita* в живой природе. Например, к ним относятся наночастицы, а также молекулы, синтез которых возможен только с промежуточными («запрещенными») состояниями, некоторые соединения металлов, токсины, проводники, нанослои. Составьте

перечень не менее 5 механизмов, реализация которых в живой клетке была бы невозможна.

5.8. **Регулярные структуры и самоорганизация**. Какие простые схемы могут быть использованы для сборки регулярной структуры с периодом 1 мм.

5.9. **Суперклетка**. В настоящее время наибольшие одноклеточные организмы представлены ксенофиофорами – раковинными одноклеточными организмами, живущими на дне океана на глубине до 10 641 м. Ксенофиофоры достигают 10 см в диаметре и служат средой обитания для разнообразных многоклеточных животных. Эти фораминиферы содержат много свинца, урана и ртути – тяжёлых металлов, крайне ядовитых для обычных живых клеток. Оцените максимальный размер единичной клетки исходя из ограничений состава мембраны, регуляции и метаболизма.

5.10. **Цепной оборотень**. Мифология человечества содержит описание существа, обладающего способностью превращаться из одного животного в другое. Оцените возможные биологические основы такого феномена. В ядре каждая хромосома занимает в ядре свое собственное пространство. Например, в ядрах многих позвоночных хромосомы с низкой плотностью генов хранятся на периферии, а хромосомы с высокой плотностью генов - в самой середине. Транспорт хромосом может осуществляться по микротрубочкам в ядре, занимая до 4 часов. Каким механизмам должна будет подчиняться цепная регуляция генов организма, чтобы позволить одному виду превратиться в другой за счет «замены» одних хромосом на другие?

5.11. **Супермембрана**. Клеточная мембрана представляет собой липидный бислой, на поверхности которого происходит близкое к хаотичному смена гидрофильных и гиброфобных групп. Предложите структуру мембраны с оригинальными свойствами.

5.12. **Супрамолекулярные комплексы**. Механически запертые молекулярные архитектуры (mechanically interlocked molecular architectures) представляют собой интересный пример, в котором молекулярно-биологические механизмы объединяются с законами механики. Например, ротаксаны представляют собой длинную молекулярную цепочку, продетую сквозь макроцикл. Соскользнуть с оси циклу мешают массивные группы атомов на концах цепи. На ротаксановом принципе построено действие так называемых лассо-пептидов, которые обхватывают свою цель,

стягивая макроцикл [39]. Каким образом такие комплексы могут быть использованы для создания новых молекулярных машин?

5.13. **Увеличение биологической сложности**. По сравнению с бактериями, клетки эукариот существует отделяющая ДНК от цитоплазмы оболочка ядра, что позволяет реализовать пост-транскрипционные модификации РНК, например альтернативный сплайсинг. Можно предположить, что данной свойство животных клеток позволяет увеличить «число свобод» в биосистеме, по сравнению с прокариотами. Предложите возможные пути увеличения числа свобод в клетке / клеточном сообществе для увеличения сложности перспективных форм жизни.

5.14. **Невидимые изменения.** Третичная структура белка представляет собой взаимное расположение в пространстве β-цепей, β-складчатых слоев и а-спиралей. Четвертичная структура белка, представляет собой взаимное расположение отдельных мономеров: 2 мономера образуют димер, три — тример, четыре — тетрамер и т.д. Олигомеры состоят из большого числа мономеров. С возрастом или вследствие различных заболеваний у человека меняется соотношение концентраций внутриклеточных метаболитов, что может оказывать влияние на статистику подобных модификаций.

Предположите, насколько может меняться третичная, четвертичная структура белков от химически индуцированной димеризации, зависимой от внутриклеточных метаболитов?



6. Биобезопасность и этика

Актуальные и будущие проблемы, отсутствие удовлетворительного решения которых может угрожать самому существованию человека.

6.1. **Прионы в растениях**. Прионные белки, однако гипотетически они могут реплицироваться и в растениях. Опишите возможные способы рекомбинации прионных белков в растительных клетках. Предположите, какие функции они могут выполнять, и в каких процессах участвовать, чтобы не только исключить потерю гена и его аппарата посттрансляционных модификаций, но и наоборот – увеличить их копийность?

6.2. **Паразит Шпигельмана**. Монстр Шпигельмана — имя, данное одной молекуле РНК, состоящей из 218 нуклеотидов, способной очень быстро реплицироваться с помощью РНК-репликазы. Предположите внутриклеточный паразитический механизм, направленный исключительно на синтез некодирующих РНК-последовательностей, комплиментарных с участками рибосомальных РНК. Хотя сама РНК живет в организме и вне его относительно недолго, может ли подобный механизм вызвать эпидемию даже при отсутствии вирулентной формы?

6.3. **Тотальная угроза**. В настоящее время человек имеет возможность предсказывать последствия естественных мутаций и эволюции известных патогенов. Однако, гипотетически, большую опасность представляет собой неизвестный пока патоген, использующий для репликации физико-химические законы. Данная гипотеза носит название «серой слизи». Какие молекулярные механизмы могут быть использованы?

6.4. **Патоген-обманщик**. Мимикрия и положительно суперскрученная ДНК. Патоген мимикрирует под симбионт, а на его мембране отсутствуют иммуногенные белки.

6.5. **Вирус с потенциалом**. Проникновение единственного сперматозоида в яйцеклетку достигается изменением мембранного потенциала после растворения оболочки и высвобождения наследственной генетической информации. Предложите способы борьбы с таким «умным» вирусом, деление которого в клетке происходит единственный раз, высвобождая везикулярный транспорт с РНК и ферментами. Суперскрученную ДНК, транскрипция с которой осуществляется лишь после отсутствия клеток для заражения.

6.6. **Вирион-трансформер**. Вирус группа устойчив к вакцинации в результате антигенной изменчивости, что зачастую делает вакцинацию неэффективной для предотвращения эпидемической опасности. Предложите гипотетический механизм альтернативной сборки последовательностей патогенов, например основанный на принципах альтернативного сплайсинга и мобильных элементов, который бы приводил к случайному изменению третичной/четвертичной структуры белков вириона при сохранении функционала и свойств в ограниченных пределах.

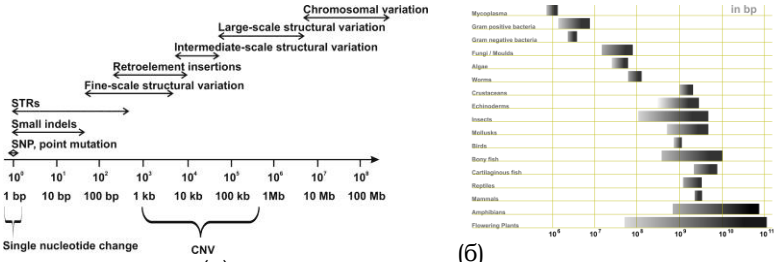
6.7. **Подделка личности**. В фильме “Гаттака” задача идентификации личности связана с постоянным прохождением ДНК-теста. Сегодня (2016 г.) идентификация личности основана на подсчете количества STR-повторов, а перспективные системы – будут основаны на SNP-мутациях. Предложите систему геномного редактирования, позволяющую специфично внести необходимые мутации в ядерной и митохондриальной ДНК в клетках буккального эпителия слизистой рта, кроветворных клетках, кератиноцитах и меланоцитах кожи, причем безопасно и без болезненных последствий для человека.

6.8. **Подмена родителей**. Оцените риски использования расширенной системы из задачи **6.7** для редактирования ДНК эмбриона с целью подмены личности родителя/родителей.

6.9. **Супердолгожители в бизнесе и политике**. В фильме “Время” (In Time, 2011) продолжительность жизни человека была эквивалентна количеству денежных средств на его “биологическом счету”. В случае успеха биомедицинских технологий *условного бессмертия,* когда максимальная продолжительность жизни превышает длительность *эпохи или эры,* они в первую очередь будут доступны тем, кто имеет желание и возможность ими воспользоваться. Оцените последствия появления в элитах людей, чьи горизонты

планирования по биологическим причинам значительно будут превышать традиционные.

6.10. **Устойчивость генома**. Вмешательства в генетические последовательности может иметь различные последствия для разных видов вследствие отличий в организации генома. Различия в полиплоидности и копийности генов могут привести к различным эффектам от воздействия генноинженерных инструментов. Например, геном пшеницы размером 17 Gb в 5 раз длиннее человеческого, и почти на 68% состоит из «генетических паразитов» - ретротранспозонов, постоянно перемещающихся и самовоспроизводящихся элементов. Предложите систему оценки устойчивости генома к различным вмешательствам.



(а) (б)

Рис. 4. Значения: а) Порядка различных вмешательств, б) Размера генома различных видов.

6.11. **Очень домашняя аптечка**. При гуманитарных катастрофах очевидной становится крайняя зависимость человека от доступности лекарств. Особенно к этому чувствительны люди с хроническими заболеваниями, нуждающиеся в ежедневном приеме препаратов. Примером такого препарата является инсулин, который невозможно заменить никаким аналогом. Разработайте набор для «домашнего» (кустарного) производства лекарств во время чрезвычайных ситуаций. При необходимости воспользуйтесь наработками в данной области для point-of-care систем на принципах синтетической биологии [40].

6.12. **В поисках биоразнообразия**. Несмотря на очевидный прогресс биологических наук, к настоящему времени 95% микроорганизмов еще только предстоит открыть, и потенциальные сферы их промышленного применения могут находиться далеко за пределами самого смелого воображения.

Представляется привлекательной мысль, что для каждого свойства организма существует среда, в которой его обнаружение максимально вероятно. Например, термоэкстремофилов лучше искать вблизи геотермальных источников, наиболее эффективные механизмы преобразования света – в темных пещерах и на глубине океана, и т.д. Предложите способ составления карты потенциальных «залежей» интересных генетических механизмов по образцу с геологическими картами рудных месторождений.

6.13. **Неизвестная планета**. Изменение климатических условий, вмешательство человека может направить эволюцию отдельных организмов или их сообществ по неожиданному пути. Предложите модель поиска и изучения природных ареалов, эволюция свойств которых может представлять потенциальную угрозу человечеству.

6.14. **Инферно**. В романе Дэна Брауна «Инферно» один из героев создал вирусный вектор. «Вирус не вызывает явных симптомов, сигнализирующих о том, что он меняет что-то в наших генах. Чрезвычайно заразный патоген, распространяющийся по воздуху и лищающий человека способности к деторождению на генетическом уровне. Вирус бесплодия, активирующийся случайным образом. Вирус есть у всех, но бесплодной окажется треть населения.» Таким образом герой книги попытался решить проблему перенаселения планеты. Подтвердите или опровергните биологическую возможность создания такого вирусного вектора и рассмотрите механизм его патогенности.

© Задачи финального этапа студенческого БиоТурнира-2015.

6.15. **Добро пожаловать, или посторонним вход воспрещен**. Темпы распространения эпидемий меняются с развитием цивилизации. Бубонная чума в XIV веке ползла по Европе со скоростью 300-600 километров в год. Самый опасный инструмент свиного гриппа — «Боинг-747» летит от Мехико до Лос-Анджелеса 3 часа. Действенным методом по борьбе с распространением эпидемий может стать раннее диагностирование инфицированных людей прямо в аэропорту. Разработка автоматизированной системы диагностирования затруднена большими потоками людей через крупные аэропорты. Предложите систему обнаружения инфицированных людей на примере любого известного эпидемиологически опасного заболевания.

© Задачи финального этапа студенческого БиоТурнира-2014.

6.16. **Экологический барьер**. Высокие риски для человека представляет не только хозяйственная деятельность с опасными условиями труда, но и некоторые редкие природные явления. Лимнологические катастрофы представляют собой явление выброса больших объемов CO_2 из открытого водоёма, сопровождающегося массовой гибелью людей и животных. В 1986 г. на озере Ньос (Камерун) подобная катастрофа унесла жизни более 1700 человек, и на сегодняшний день существуют не менее 8 водоемов с высоким риском выбросов. Предотвращение подобных катастроф может осуществляться различными способами, в том числе внедрением в геологические структуры микроорганизмов, продукты жизнедеятельности которых уменьшают пористость геологических структур. Однако доставка таких организмов в придонные слои может быть затруднена. Предложите способы внедрения подобных функциональных организмов в придонные структуры, как правило, представленные вулканическими породами.

6.17. **Безотходный мир**. Представьте себе мир, в котором не производится мусора и отходов. Предложите модель состыковки продуцентов, консументов и редуцентов в работающие биологические цепочки и биологические сети обмена ресурсами.

6.18. **Правовой статус «заготовок» и инциденты с ними**. Использование заготовок при проектировании биоинженерных устройств и систем неизбежно столкнется с уточнением их формального статуса. Производственные инциденты могут быть причиной появления непредвиденных сущностей.



7. Суперсистемы

Решение проблем, связанных с управлением сложностью биологической суперсистемы.

7.1. **Чипы для биостимуляции**. Наиболее близкий сегодня способ киборгизации заключается в обучении живых систем восприятию электрических или оптических (оптогенетика) сигналов. Разработайте способ коммуникаций растения/культуры животных клеток/эмбриона с компьютером посредством воздействия на рецепторные свойства клеток электрическими потенциалами.

7.2. **Интерфейс домашнего животного**. Предложите архитектуру интерфейса мобильных приложений, системами умного дома и средствами безопасности посредством удобного и симпатичного интерфейса в виде домашнего животного (кошка, собака, или иное животное с развитыми голосовыми связками и адаптивной системой суставов и мускулатуры).

7.3. **Умный дом**. Предложите концепцию умного загородного дома, использующего возможности своего живого окружения для решения задач управляющей программы. Реалистичность предполагает ограничение действия: это означает что задачи выполняются живыми клетками исключительно вблизи дома. Использование химических соединений также ограничено ввиду острых запахов, вредного влияния на человека. Насколько правильно подобранный репертуар запахов может нивелировать влияние погодных условий на рост урожая? Поможет ли экстракция фагов в воду для полива увеличить тепло в доме зимой?

7.4. **Умный город**. Предложите концепцию умного дома, самостоятельно решающего проблемы своих жителей, в городской черте.

7.5. **Дружелюбный мир**. Мир таит в себе массу опасностей. Ежегодно в мире от нападения диких животных погибает около 475 000 человек (Рис. 7.1). Предложите схему, например на основе инженерных феромонов, которая бы включала врожденный рефлекс замирания при приближении человека.

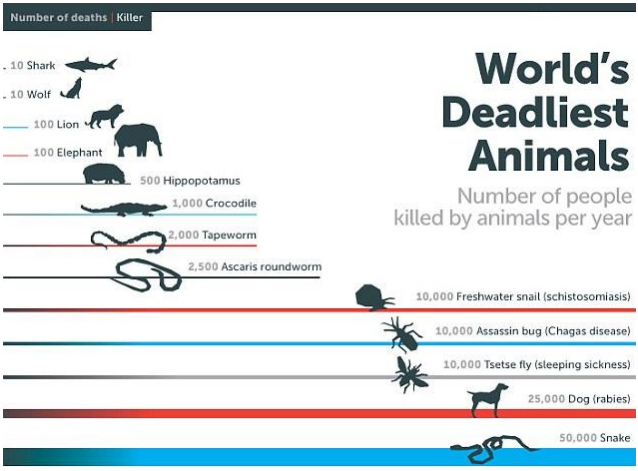


Рис. 7.1. Число погибших от нападения и укусов животных © Daily Mail (dailymail.co.uk).

7.6. **Модульный мозг**. Современные кластерные решения позволяют конструировать вычислительные системы посредством увеличения количества серверов в сети. Представляя физическую возможность существования нейромодулей (например, в форме изолированного мозга; нервной ткани на полупроводниковой подложке; и т.д.), в отношении которых возможно их соединение посредством соответствующих интерфейсов.

Предложите архитектуру модульной нейросети, в которой: а) увеличение количества нейромодулей не сопровождается увеличением сложности; б) увеличение количества нейромодулей сопровождается увеличением сложности.

7.7. **Разум по требованию**. В своей повседневной деятельности человек сталкивается с ИТ-системами на различных операционных системах и архитектурах, однако используя стандартные протоколы передачи данных в соответствии с сетевой моделью OSI, человек имеет возможность взаимодействовать с любыми техническими решениями. То же самое можно сказать и в отношении вербального языка при

взаимодействии с людьми разных культур. Предложите минимальный разум (универсальный интерфейс), который при необходимости мог бы быть реализован в любом живом организме для взаимодействия человека с ним.

7.8. **Капитал объекта**. В настоящее время деньги (капитал) являлись атрибутом исключительно человека. Представляя, что не-человек способен путем виртуальных или физических событий зарабатывать и увеличивать стоимость активов, можно представить и вмешательство таких систем в реальный мир. Хотя «тест Тьюринга» в настоящее время машинами еще не пройден, в отношении торговых роботов и брокеров разница остается неощутимой. Предложите нормы и правила, описывающие существование не-человека, который, реагируя на внешние события, способен распоряжаться своим капиталом.

7.9. **Разумный океан**. Возможность произвольного управления событиями реального мира через виртуальные пространства определенно является ступенькой на пути к человеку-творцу. Миф о сверхсмысле существования никогда не покидал мысли человека, воплощаясь в самые разные формы.

Сегодня это фактически это целый комплекс конвергентных технологий будущего, реализующие учение Владимира Вернадского о ноосфере[3] – сфере взаимодействия общества и природы, в границах которой разумная человеческая деятельность становится определяющим фактором развития. Пожалуй, лучше всего эти фантастические технологии представлены в книге Станислава Лема «Солярис»[4].

7.10. **C5ISR: биологический интернет**. В 1969 году исследователями Массачусетского технологического института была создана сеть ARPANET (рис. 7.2.), которая стала прообразом современного интернета. Создание биологических информационных систем, в которых чтение информации, а

[3] Владимир Вернадский утверждал, что человечество в ходе своего развития превращается в новую мощную «геологическую силу», своей мыслью и трудом преобразующую лик планеты. Соответственно, в целях своего сохранения, оно должно будет взять на себя ответственность за развитие биосферы, превращающейся в ноосферу, а это потребует от него определённой социальной организации и новой, экологической и одновременно гуманистической этики.

[4] «Солярис» — фантастический роман Станислава Лема, описывающий взаимоотношения людей будущего с разумным океаном планеты Солярис. Субстанция океана могла изменять орбиту планеты без каких-либо инструментов, путём непосредственного влияния на метрику пространства-времени. Обнаружилось, что Океан способен образовывать на своей поверхности замысловатые структуры, построенные с применением сложнейшего математического аппарата.

также обратная связь и передача данных в биосистему могла бы осуществляться без потери сигнала, могло бы стать базовым элементом биологического Интернета.

Предложите способ организации такой системы.

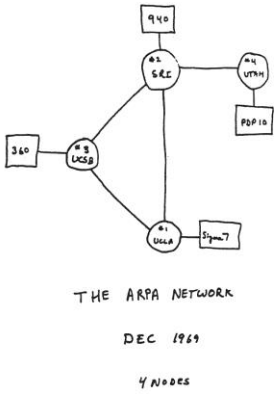


Рис. 7.2. Схема ARPANET – предшественника интернета, декабрь 1969 г.

7.11. **Биологический компьютер**. Классическая машина Тьюринга представляет собой неограниченную в обе стороны ленту, разделённую на ячейки, и управляющее устройство, способное находиться в одном из множества состояний. Управляющее устройство может перемещаться влево и вправо по ленте, читать и записывать в ячейки символы некоторого конечного алфавита.

Машина Тьюринга является расширением конечного автомата и, согласно тезису Чёрча — Тьюринга, способна имитировать все исполнители (с помощью задания правил перехода), каким-либо образом реализующие процесс пошагового вычисления, в котором каждый шаг вычисления достаточно элементарен. Схожесть такой учебной модели с процессами транскрипции и модификации (метилирования) ДНК подталкивала исследователей к созданию моделей имитации машины Тьюринга в живой клетке, которая бы превосходила электронные машины по производительности и энергоэффективности.

Например, существующие суперкомпьютеры тратят примерно 1 Дж на 10^9 операций. В работе [42] изменение свободной энергии Гиббса при связывании с ДНК составляло -8 ккал/моль, и, таким образом, энергии в 1 Дж теоретически было бы достаточно для выполнения 2×10^{14} таких реакций.

Оцените эффективность подобной биологической машины Тьюринга по сравнению с современными суперкомпьютерными системами.

7.12. **Умная пыль**. Молекулярная нанотехнология может быть использована как инструмент модификации клеточных органелл, реализации элементов коммуникации клетки и компьютерной техники, создать производственные нанороботы самосборки сложных конструкционных элементов (каркас зданий, прочный корпус кораблей, и т.д.). Предложите модель нанороботов для реализации катализа элементарных физико-химических механизмов.

7.13. **Играя роль бога**. Планирование конструкций существ, способных сделать мир лучше, или сотворение целых «миров» с инженерными обитателями может столкнуться с проблемой поиска изолированных «ниш», построения разделяющих экосистемы барьеров, или использование иных решений для сосуществования. Например, одной из идей синтетической биологии является использование ортогональных (независимых) генных сетей для реализации отдельных функций [43].

Разделяя создаваемый мир на «этажи»[5] (причем не только пространственные), насколько возможно разделить их участников? Можно ли предложить способ массового создания *«миров»*, изолированных от взаимодействия доступными им механизмами друг с другом, существующие параллельно и независимо?

[5] Аллюзии на фильм «13 этаж» и «Исходный код», в которых виртуальные миры создавались при помощи суперкомпьютерного моделирования.

Ссылки на литературу
References

1. Козел СМ, Рашба ЭИ, Славатинский СА. *Сборник задач по физике. Задачи МФТИ.* М.; 1978. Available at: http://ikfia.ysn.ru/images/doc/Obshaya_fizika/KozelRashbaSlavatinskij1978ru.pdf.

2. Schrödinger E. *What is life? The physical aspect of the living cell*. Cambridge; 1944.

3. Watson JD, Crick FHC. The structure of DNA. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1953;18:123–131.

4. Crick FHC. On protein synthesis. *Symp. Soc. Exp. Biol.* 1958;12:138–63. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13580867. Accessed December 29, 2016.

5. Feynman RP. There's plenty of room at the bottom. *Eng. Sci.* 1960;23(5):22–36.

6. Vincent JFV, Bogatyreva OA, Bogatyrev NR, Bowyer A, Pahl A-K. Biomimetics: its practice and theory. *J. R. Soc. Interface*. 2006;3(9):471–482. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849244. Accessed January 4, 2017.

7. Endy D. Foundations for engineering biology. *Nature*. 2005;438(7067):449–453. Available at: http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nature04342.

8. Arkin AP, Endy D. A Standard Parts List for Biological Circuitry. *DARPA White Pap.* 1999:1–7. Available at: http://hdl.handle.net/1721.1/29794. Accessed June 15, 2016.

9. Müller KM, Arndt KM. Standardization in synthetic biology. *Methods Mol. Biol.* 2012;813:23–43. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22083734. Accessed July 9, 2016.

10. Torrance AW, Kahl LJ. Bringing Standards to Life: Synthetic Biology Standards and Intellectual Property. *St. Cl. High Technol. Law J.* 2013;30:199–230. Available at: http://heinonline.org/HOL/Page?handle=hein.journals/sccj30&id=211&div=&collection=. Accessed July 10, 2016.

11. Chugh A, Bhatia P, Jain A. Synthetic Biology for the Development of Biodrugs and Designer Crops and the Emerging Governance Issues. In: *Systems and Synthetic Biology*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2015:299–325. Available at: http://link.springer.com/10.1007/978-94-017-9514-2_16. Accessed July 9, 2016.

12. Reardon S. First CRISPR clinical trial gets green light from

US panel. *Nature*. 2016. Available at: http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nature.2016.20137. Accessed January 2, 2017.

13. Cachat E, Liu W, Hohenstein P, Davies JA. A library of mammalian effector modules for synthetic morphology. *J. Biol. Eng.* 2014;8(1):26. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25478005. Accessed June 15, 2016.

14. Ruder WC, Lu T, Collins JJ, et al. Synthetic biology moving into the clinic. *Science*. 2011;333(6047):1248–52. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885773. Accessed June 15, 2016.

15. Takebe T, Zhang R-R, Koike H, et al. Generation of a vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. *Nat. Protoc.* 2014;9(2):396–409. Available at: http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nprot.2014.020.

16. Miyamoto T, Razavi S, DeRose R, Inoue T. Synthesizing biomolecule-based Boolean logic gates. *ACS Synth. Biol.* 2013;2(2):72–82. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23526588. Accessed June 15, 2016.

17. Альтшуллер ГС. *Найти идею: Введение в ТРИЗ — теорию решения изобретательских задач.* Издание 10. М.: Альпина Паблишер; 2017.

18. Teague BP, Guye P, Weiss R. Synthetic Morphogenesis. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2016:a023929. Available at: http://cshperspectives.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/cshperspect.a023929. Accessed June 10, 2016.

19. Тимохов ВИ. *Сборник творческих задач по биологии, экологии и ТРИЗ*. СПб: Триз-Шанс; 1996. Available at: http://trizland.ru/trizba/books/1763/.

20. Леках ВА. *Прикладная медицина - постановка и решение задач. Технологический подход*. Издание 2-. М.: Едиториал УРСС; 2011.

21. Chang Y-W, Rettberg LA, Treuner-Lange A, et al. Architecture of the type IVa pilus machine. *Science*. 2016;351(6278):aad2001. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26965631. Accessed July 15, 2016.

22. Gupta MK, Das ZC, Heo YT, et al. Transgenic chicken, mice, cattle, and pig embryos by somatic cell nuclear transfer into pig oocytes. *Cell. Reprogram.* 2013;15(4):322–8. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23808879. Accessed November 2, 2016.

23. Stone R. Conservation biology. A rescue mission for

amphibians at the brink of extinction. *Science*. 2013;339(6126):1371. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23520087. Accessed December 29, 2016.

24. Denkewalter RG, Tishler M. Drug Research — Whence and Whither. In: *Fortschritte der Arzneimittelforschung / Progress in Drug Research / Progrès des recherches pharmaceutiques*. Basel: Birkhäuser Basel; 1966:11–31. Available at: http://link.springer.com/10.1007/978-3-0348-7059-7_1. Accessed December 29, 2016.

25. Paterson MC, Bech-Hansen NT, Smith PJ. Heritable Radiosensitive and DNA Repair-Deficient Disorders in Man. In: *Chromosome Damage and Repair*. Boston, MA: Springer US; 1981:335–354. Available at: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4684-7956-0_40. Accessed December 29, 2016.

26. Friedl KE. U.S. Army Research on Pharmacological Enhancement of Soldier Performance. *J. Strength Cond. Res.* 2015;29(December):S71–S76. Available at: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00124278-201511001-00012.

27. Батин МА. Дорожная карта достижения бессмертия. 2013. Available at: http://fund.scienceagainstaging.com/Books/Roadmap_immortality_Final.pdf.

28. Kadim IT, Mahgoub O, Baqir S, Faye B, Purchas R. Cultured meat from muscle stem cells: A review of challenges and prospects. *J. Integr. Agric.* 2015;14(2):222–233. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Isam_Kadim/publication/272522939_Cultured_meat_from_muscle_stem_cells_A_review_of_challenges_and_prospects/links/54ef07380cf2e55866f3e58b.pdf.

29. Glick BR. Plant growth-promoting bacteria: mechanisms and applications. *Scientifica (Cairo).* 2012;2012:963401. Available at: http://www.hindawi.com/journals/scientifica/2012/963401/. Accessed January 2, 2017.

30. Wahl M, Goecke F, Labes A, Dobretsov S, Weinberger F. The second skin: ecological role of epibiotic biofilms on marine organisms. *Front. Microbiol.* 2012;3:292. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22936927. Accessed January 3, 2017.

31. Алехин МД, Клабуков ИД, Мусиенко СВ. *Нанобиотехнологии в перспективных космических экспериментах*. Москва: МФТИ; 2012. Available at: http://ssrn.com/abstract=2456693.

32. Aron J. The $100 million plan to get to Alpha Centauri. *New Sci.* 2016;230(3069):9.

33. Mekler LB. Mechanism of biological memory. *Nature*.

1967;215(5100):481–4. Available at: http://www.nature.com/doifinder/10.1038/215481a0. Accessed January 2, 2017.

34. Cook ND. The case for reverse translation. *J. Theor. Biol.* 1977;64(1):113–35. Available at: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0022519377901163. Accessed July 19, 2016.

35. Kuruma Y, Matsubayashi H, Ueda T. Autonomous construction of synthetic cell membrane. In: *ADVANCES IN ARTIFICIAL LIFE, ECAL 2013*. Taormina, Italy; 2013:9–10.

36. Elowitz MB, Levine AJ, Siggia ED, et al. Stochastic gene expression in a single cell. *Science (80-.).* 2002;297(5584):1183–6. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12183631. Accessed July 8, 2016.

37. Rekhi R, Qutub AA. Systems approaches for synthetic biology: a pathway toward mammalian design. *Front. Physiol.* 2013;4:285. Available at: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2013.00285/abstract. Accessed July 8, 2016.

38. Stolovicki E, Braun E. Collective Dynamics of Gene Expression in Cell Populations Imhof A, ed. *PLoS One*. 2011;6(6):e20530. Available at: http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0020530. Accessed July 9, 2016.

39. Abendroth JM, Bushuyev OS, Weiss PS, Barrett CJ. Controlling Motion at the Nanoscale: Rise of the Molecular Machines. *ACS Nano*. 2015;9(8):7746–68. Available at: http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsnano.5b03367. Accessed December 29, 2016.

40. Perez-Pinera P, Han N, Cleto S, et al. Synthetic biology and microbioreactor platforms for programmable production of biologics at the point-of-care. *Nat. Commun.* 2016;7:12211. Available at: http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ncomms12211. Accessed January 9, 2017.

41. Carrel A, Lindberg CA. The culture of organs. *Am. J. Med. Sci.* 1938;196(5):732.

42. Adleman LM. Molecular computation of solutions to combinatorial problems. *Science (80-.).* 1994;266(5187):1021–1024.

43. Wang B, Kitney RI, Joly N, et al. Engineering modular and orthogonal genetic logic gates for robust digital-like synthetic biology. *Nat. Commun.* 2011;2:508. Available at: http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ncomms1516. Accessed January 4, 2017.

44. Копылов Г. Мегамашины научных революций. *Независимая газета*. 2003.

Благодарности

Подготовка этого сборника была бы невозможна без поддержки и идей моих добрых друзей, всех участников Форсайт-Флота-2015, конференций «Генетика старения и долголетия» (2012-2014 гг.), рабочих групп Национальной технологической инициативы.