

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 544.43

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ИНТЕЛЛЕКТА. ПРОТОННЫЙ
МЕХАНИЗМ ЗАПИСИ ИНФОРМАЦИИ****Сергей Дмитриевич Варфоломеев**

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет; Институт физико-химических основ функционирования сети нейронов и искусственного интеллекта МГУ; Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН, radbio@sky.chph.ras.ru

Аннотация. Сформулирована концепция молекулярных основ нейробиологической памяти на базе физико-химических принципов функционирования биомолекул. Концепция исходит из положения, согласно которому «нейрообраз» формируется в виде матрицы проводящих ацетилхолиновых синаптических контактов, при этом ключевым является обратимая инактивация ацетилхолинэстеразы ионами водорода – продуктами гидролиза ацетилхолина. Принципиально важным и новым является представление о том, что хранение информации в виде «нейрообраза» связано с рН-блокировкой активности ацетилхолинэстеразы в синаптической щели, создающей возможность каждому синапсу, формирующему «нейрообраз», непрерывно участвовать в передаче сигнала. Рассмотрены механизмы функционирования «элементарной» нейросети, обеспечивающие запись – считывание информации, дана оценка производительности системы.

Ключевые слова: молекулярный механизм памяти, холинергический синапс, ацетилхолинэстераза, кинетика, протонный механизм, функционирование нейросети, нейрообраз, энтропия Шеннона

Финансирование: работа поддержана Российским научным фондом (проект № 18-13-00030).

Для цитирования: Варфоломеев С.Д. Молекулярные основы интеллекта. Протонный механизм записи информации // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. Т. 63. № 1. С. 48–54.

SCIENTIFIC REVIEW

**MOLECULAR BASIS OF INTELLECT. PROTON MECHANISM
OF RECORDING INFORMATION****S.D. Varfolomeev**

Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry; Institute of Physical-chemical Foundations of the Functioning of Neuron Network and Artificial Intellect, Lomonosov Moscow State University; Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS, radbio@sky.chph.ras.ru

The concept of the molecular foundations of neurological memory is formulated on the basis of the physicochemical principles of the functioning of biomolecules. The concept is based on the assumption that the “neuroimage” is formed in the form of a matrix of conducting acetylcholine synaptic contacts, while the key is the reversible inactivation of acetylcholinesterase by hydrogen ions – a product of acetylcholine hydrolysis. Fundamentally important and new is the idea that storing information in the

form of a “neuroimage” is associated with pH blocking of acetylcholinesterase activity in the synaptic cleft, which allows each synapse of the “neuroimage” to continuously participate in signal transmission. The mechanisms of functioning of the “elementary” neural network, which provide recording – reading of information, are considered, and the performance of the system is assessed.

Keywords: molecular mechanism of memory, cholinergic synapse, acetylcholinesterase, kinetics, proton mechanism, functioning of the neurochain, neuroimage, Shannon’s entropy

Financial Support: the work was supported by the Russian Scientific Foundation (project No. 18-13-00030).

For citation: Varfolomeev S.D. Molecular Basis of Intellect. Proton Mechanism of Recording Information // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. T. 63. N 1. P. 48–54.

Проблема исследования молекулярных основ нейрологической памяти и связанная с этим проблема молекулярных основ интеллекта – одна из наиболее сложных и вызывающих интерес проблем современного естествознания. Мозг как сложное молекулярное структурное образование обеспечивает многоканальное управление биохимическими процессами в организме, восприятие сенсорно-рецепторной информации, а также ее запись, хранение и считывание этой информации.

В рамках сенсорно-рецепторного функционирования мозг представляет собой эффективно функционирующую электро-механическую систему, в которой сопряжены процессы ионного транспорта и механические реакции вазодилаторного-вазоконстрикторного обеспечения энергией (кислородом) зоны возбуждения (нейроваскулярное сопряжение). Нами экспериментально и на уровне кинетического моделирования детально исследованы процессы нейроваскулярного сопряжения [1–5]. Важную роль в функционировании нейрональных сетей играют ключевые метаболиты, такие как N-ацетиласпартат и N-ацетиласпартилглутамат, характерные только для нервной системы, а также ферменты, обеспечивающие метаболизм ключевых агентов [6–10].

Принципиальной по сложности и важности проблемой является вопрос о природе и механизмах записи и считывания информации, записанной на молекулярном уровне в сетях нейронов.

Цель настоящей работы – формирование концепции молекулярных основ нейрологической памяти на базе физико-химических принципов функционирования биомолекул. Ниже приведены основные положения, на которых базируется концепция.

1. Основой нейрологической памяти является нейросеть с пересекающейся нейронной системой синапсов, обеспечивающих контакты между нейронами и создающих систему проведения нервного возбуждения. Синапсы представляют собой «химические полупроводники», обеспечивающие по принципу «открыт-закрыт» проведение ионного сигнала возбуждения. Ранее были сделаны расчеты, показавшие, что объем нейронной сети и контактов (синапсов) между нейронами достаточен для записи всей информации, характерной для мозга человека. Согласно [11], потенциальный объем памяти человека $I = 10^9$ бит. При числе нейронов m и числе контактов (синапсов) l между нейронами, приходящимися на один нейрон,

$$I = \log_2 l^m = 10^{10} \text{ бит.}$$

2. Известен экспериментально обоснованный факт, согласно которому ацетилхолин и ацетилхолиновые синапсы играют ключевую роль в механизмах обучения и памяти [12]. Одним из результатов и доказательств этого положения является использование ингибитора ацетилхолинэстеразы – фермента, определяющего поведение ацетилхолиновых синапсов, для улучшения памяти у больных деменцией и болезнью Альцгеймера.

3. Проведено детальное кинетическое описание процесса функционирования ацетилхолинового синапса [13–15]. Механизм катализа ацетилхолинэстеразой, исследованный на основе суперкомпьютерного молекулярного моделирования, представлен в работах [6, 7]. Как все сериновые гидролазы, каталитическая функция которых определяется имидазольной группой гистидина, фермент ингибируется ионами во-

дорода с $pK_a \approx 7$. Параметры макромолекулярной структуры синапса следующие: толщина синаптической щели, представляющей собой гель, насыщенный ацетилхолинэстеразой, составляет 20–100 нм; концентрация холина в везикуле, инжектируемой в синаптическую щель, высока и достигает 0,1–1,0 М [16–18], а при «разряде» нескольких везикул с переносом ацетилхолина в синаптическую щель составляет 10–300 мМ. Это очень высокая концентрация. Для того чтобы гидролизовать нейромедиатор практически полностью и не дать ему возможность «заселить» ацетилхолиновые рецепторы постсинаптической мембраны в миллисекундные интервалы времени (время «раз-

ряда» синапса), необходима исключительно высокая концентрация фермента (0,5–50 мМ). Принципиальная особенность функционирования холинэргического синапса заключается в образовании в синаптической щели ионов водорода в результате образования уксусной кислоты ($pK_a \approx 4$). Образование кислоты в условиях высокой концентрации субстрата и фермента в макрокинетических условиях геля синаптической щели вносит принципиально важный вклад в динамику функционирования синапса. Протон взаимодействует с имидазольной группой гистидина 447 в равновесном режиме, полностью блокируя каталитическую активность ацетилхолинэстеразы. Это делает синапс про-

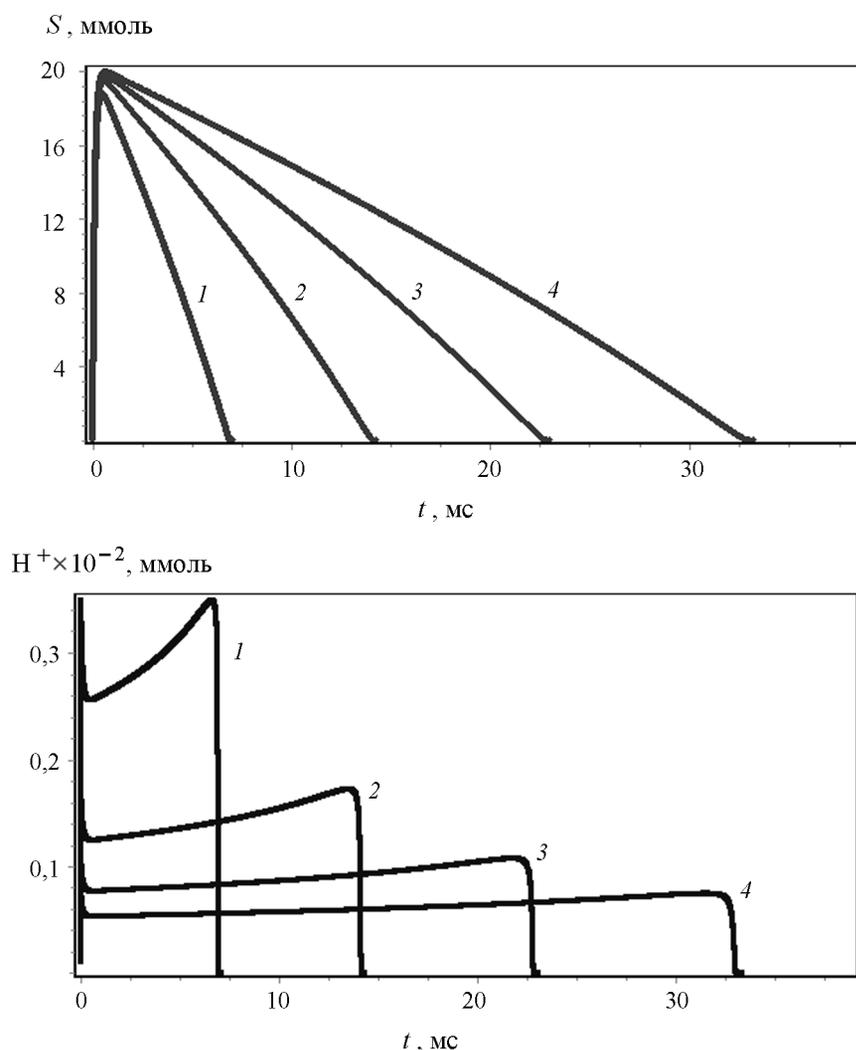


Рис. 1. Динамика уменьшения концентрации ацетилхолина и ионов водорода при вариации концентрации ацетилхолинэстеразы в синаптической щели. Принято, что начальная концентрация ацетилхолина 18,5 ммоль, каталитическая константа скорости $7 \cdot 10^3 \text{ с}^{-1}$, $K_m = 0,058 \text{ мМ}$, pK_a имидазольной группы гистидина активного центра 10^{-7} М (концентрация ацетилхолинэстеразы, мМ: 1 – 20; 2 – 5; 3 – 2; 4 – 1)

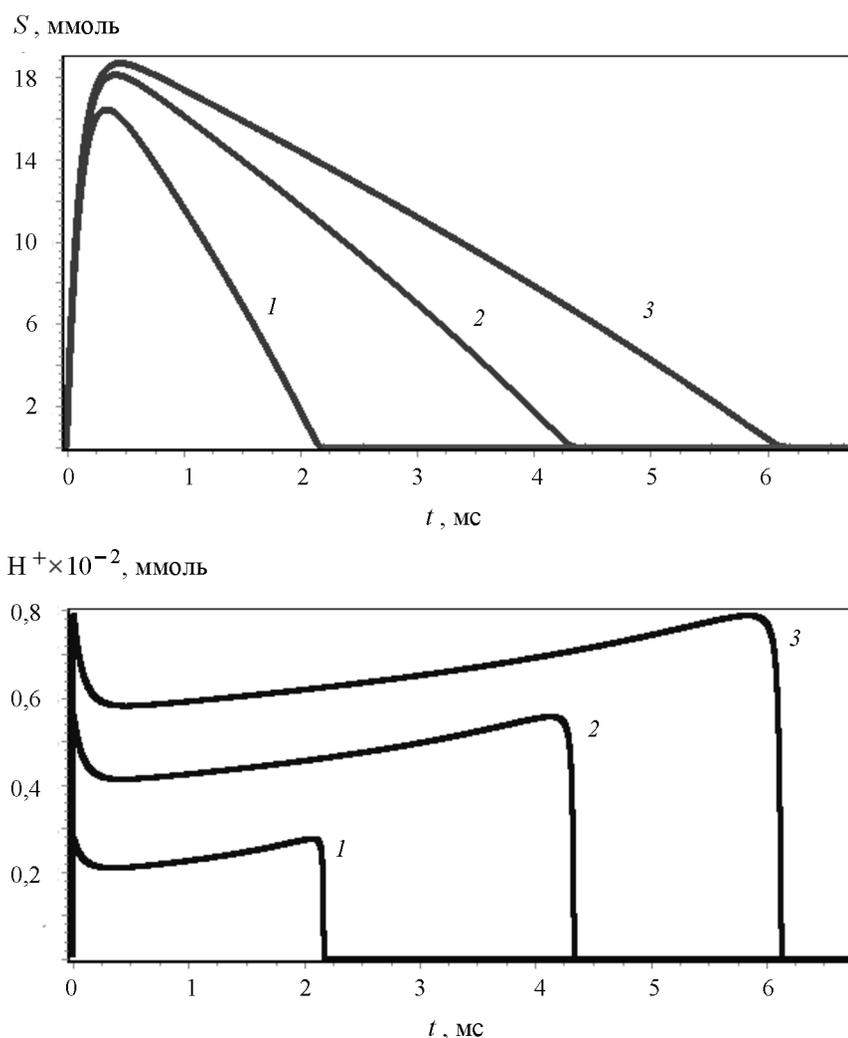


Рис. 2. Динамика изменения концентрации ацетилхолина и ионов водорода при вариации константы скорости нейтрализации – диссипации ионов водорода в синаптической щели. Основные параметры процесса, использованные при расчетах, приведены в подписи к рис. 1; значения константы скорости нейтрализации-диссипации ионов водорода, с^{-1} : 1 – $4 \cdot 10^6$; 2 – 10^6 ; 3 – $5 \cdot 10^5$

водящим сигнал нейронального возбуждения. В обзоре [19] детально описаны динамические закономерности функционирования холинэргического сигнала с учетом процессов синтеза и диссипации ионов водорода в синаптической щели при разных концентрациях фермента и субстрата.

Кинетическое моделирование функционирования холинэргического синапса демонстрирует принципиально важную роль генерирования протонов при ферментативном гидролизе ацетилхолина в синаптической щели [13–15]. Кинетическая модель учитывает скорость ферментативного расщепления ацетилхолина, рН-зависимость каталитической активности фермента, ингибирование ацетилхолинэстера-

зы ионами водорода, ингибирование фермента избытком субстрата, процессы диссипативного рассеивания и нейтрализации ионов водорода. На рис. 1 представлена динамическая картина синаптического «разряда» – изменения концентрации ацетилхолина (рис. 1, а) и ионов водорода (рис. 1, б) при изменении концентрации ацетилхолинэстеразы в синаптической щели.

Существенную роль в поведении системы играют процессы нейтрализации и диффузионной диссипации ионов водорода, образующихся при гидролизе ацетилхолина. На рис. 2 представлены результаты кинетического моделирования «разряда» холинэргического синапса при изменении константы скорости нейтрализации-

диссипации ионов водорода. Как показано на рис. 1, 2, синаптический «разряд» с импульсным гидролизом ацетилхолина сопровождается импульсом концентрации ионов водорода, при этом рН в зоне реакции может изменяться от 7,4 (начальные условия) до 3,0. Ограничением является значение рН 4, соответствующее pK_a уксусной кислоты.

4. Мощный рН-импульс, сопровождающий гидролиз ацетилхолина, может иметь электро-механические последствия. Ацетилхолинэстераза в синаптической щели иммобилизована в гель протеогликана, основным компонентом которого является перликансульфат – полимер на основе гепарансульфата. Это отрицательно заряженный полимер, содержащий на каждую углеводную компоненту заряженную карбоксильную группу и сульфогруппу, которые обеспечивают частичную нейтрализацию и диссипацию импульса протонов синаптической щели. Частичное протонирование полимера за счет протонного импульса может иметь электромеханические последствия – сжатие синаптической щели и уменьшение диффузионного пути ацетилхолина от пресинаптической до постсинаптической мембраны нейрона-партнера, создавая эффективные условия передачи сигнала (рН-констрикция синаптической щели).

5. Ключевое положение концепции заключается в предположении, что запись информации происходит путем формирования структуры проводящих синаптических контактов (формирование «нейрообраза») по механизму структуры переноса возбуждения по «открытым» синаптическим цепям. Функционирование ацетилхолинового синапса обеспечивает этот механизм эффективным средством реализации проводимости (открытости) синапса – протонированием ацетилхолинэстеразы в процессе синаптического «разряда» и переноса возбуждения. В общем случае можно представить несколько механизмов реализации формирования цепей, проводящих сигнал, и «нейрообраза». Это может быть реализовано путем увеличения частоты возбуждения, изменения скорости действия ацетилхолинэстеразы, изменения вязкости мембраны синаптической щели, электромеханического уменьшения толщины мембраны (электро-констрикционный процесс). Наиболее эффективным является создание устойчивого сигналпроводящего канала путем увеличения частоты импульсов. В работе [19] показано, что при прочих равных условиях переход частоты от 100 к 150 гц может полностью заблокиро-

вать активность ацетилхолинэстеразы в синаптической щели за счет протонирования активного центра. Это протонный механизм записи информации.

Процессы переноса протона играют важную роль в функционировании нейросетей. Разнообразные эффекты, связанные с изменением значения рН, анализируются в работах [20–26].

Хранение информации в виде «нейрообраза» связано с рН-блокировкой ацетилхолинэстеразы в синаптической щели, обеспечивающей каждому синапсу «нейрообраза» непрерывное участие в передаче сигнала. Этот механизм может работать как при афферентном (запись информации), так и при эфферентном (считывание информации) пути. Косвенным доказательством протонного механизма формирования памяти служит экспериментальная работа, демонстрирующая увеличение кратковременной памяти при «закислении» мозга животных до рН 6,9 путем временной ингаляции газовой смеси, содержащей 10% углекислоты [20].

6. Переход от функционирования отдельного синапса к функционированию цепи позволяет оценить величину «элементарной» ячейки памяти, способной записать (считать) один бит информации. В качестве примера рассмотрим синаптическую цепь с тремя синаптическими контактами, работающими по принципу «открыт» (1), «закрит» (0). Совокупность состояний (матрица состояний – 8 состояний) описывает схема:

$$\begin{array}{l} X_1^0 X_2^0 X_3^0 \\ X_1^1 X_2^0 X_3^0 \\ X_1^0 X_2^1 X_3^0 \\ X_1^0 X_2^0 X_3^1 \\ X_1^1 X_2^1 X_3^0 \\ X_1^1 X_2^0 X_3^1 \\ X_1^0 X_2^1 X_3^1 \\ X_1^1 X_2^1 X_3^1 \end{array}$$

В общем случае число состояний цепи $N = 2^n$, где n – длина цепи (число участков передачи сигнала). Объем записанной информации в зависимости от длины цепи может быть оценен по уравнению:

$$I(n) = 1 - H(n),$$

где $H(n)$ – информационная энтропия по Шеннону:

$$H(n) = -P(n) \log_2 P(n),$$

где $P(n)$ – вероятность появления цепи, осуществляющей передачу сигнала.

В случае матрицы состояний (схема), проводящей является цепь $X_1^1 X_2^1 X_3^1$, $P(3) = 0,125$. В общем случае имеем:

$$P(n) = 1/2^n; H(n) = n/2^n; I = 1 - n/2^n.$$

Элементарные расчеты показывают, что для записи одного бита информации достаточно цепь длиной 8–10 синаптических контактов ($I \approx 1$ при $n > 8$) при $n = 8$ $H(8) = 0,031$, $I(8) = 0,969$.

Трехмерная структура матрицы памяти, реализуемая в нейрональной сети путем проводящих сигнал контактов (H^+ -блокировка ацетилхолинэстеразы синапса) может быть достаточно разнообразной. Это могут быть линейные цепи с «элементарной» ячейкой памяти в один бит (8–10 синапсов), цепи, сформированные

в виде нейронального «куста» или «дерева», «щетки», представленные в виде трехмерного Q_R -шаблона.

7. «Разряд» синапса с передачей сигнала от одного синапса к другому – относительно медленный процесс. Проведенные выше расчеты показывают, что в записи-хранении одного бита информации участвуют 8–10 синаптических контактов («элементарная цепь» памяти). Функционирование элементарной цепи предполагает последовательную передачу сигнала. С учетом того, что «разряд» синапса происходит приблизительно за 1 мс (рис. 1, 2), один бит информации может быть записан-считан соответственно за ~10 мс. Таким образом, «элементарная» ячейка памяти имеет производительность ~100 бит в 1 с.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Варфоломеев С.Д., Семенова Н.А., Быков В.И., Цыбенова С.Б. // Докл. АН. 2019. Т. 488. № 2. С. 157.
2. Варфоломеев С.Д., Семенова Н.А., Быков В.И., Цыбенова С.Б. // Докл. АН. 2019. Т. 484. № 4. С. 441.
3. Varfolomeev S.D., Semenova N.A., Ublinsky M.V., Bykov V.I., Tsybenova S.B. // Chem. Phys. Lett. 2019. Vol. 729. P. 843.
5. Varfolomeev S.D., Bykov V.I., Semenova N.A., Tsybenova S.B. // ASC Chem. Neurosci. 2021/ Vol. 12. P. 2202/
6. Луцкина С.В., Массон П., Махаева Г.Ф., Григоренко Б.Л., Немухин А.В., Варфоломеев С.Д. // Фосфорорганические нейротоксины. М., 2020. С. 69.
7. Nemukhin A.V., Lushchekina S.V., Vochenkova A.V., Golubeva A.V., Varfolomeev S.D. // J. Molecular Modeling. 2008. Vol. 14. P. 409.
8. Kotz E.D., Khrenova M.G., Varfolomeev S.D., Grigorenko B.C., Nemukhin A.V. // J. Phys. Chem. 2016. Vol. 20. N 18. P. 4221.
9. Котц Е.В., Хренова М.Г., Немухин А.В., Варфоломеев С.Д. // Усп. хим. 2019. Т. 88. № 1. С. 1.
10. Поляков И.В., Книга А.Е., Григоренко Б.Л., Немухин А.В., Варфоломеев С.Д. // Докл. АН. 2020. № 495. С. 95.
11. Титов С.А. Нейрохимические основы памяти // Нейрохимия. Ред. И.П. Ашмарин, П.В. Суханов. М., 1996. С. 372.
12. Hasselmo M.E. // Curr. Opin. Neurobiol. 2006. Vol. 16. N 6. P. 710.
13. Варфоломеев С.Д., Быков В.И., Цыбенова С.Б. // Докл. АН. Науки о жизни. 2020. Т. 491. С. 184.
14. Варфоломеев С.Д., Быков В.И., Цыбенова С.Б. // Докл. АН. Науки о жизни. 2020. Т. 492. С. 305.
15. Варфоломеев С.Д., Быков В.И., Цыбенова С.Б. // Изв. АН. Сер. хим. 2020. № 8. С. 1585.
16. Reed M.C., Lieb A., Nijhout F. // Bioessays. 2010. Vol. 32. P. 422.
17. Colletier J.P., Fournier D., Greenblatt H.M. // EMBO. 2006. Vol. 25. P. 2746.
18. Whittaker V.P. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2009. Vol. 493. P. 77.
19. Варфоломеев С.Д., Быков В.И., Цыбенова С.Б. Кинетическое моделирование процессов в холинэргическом синапсе. Механизм формирования и методы управления // Фосфорорганические нейротоксины. М., 2020. С. 127.
20. Du J., Price M.P., Tagher R.J., Grisby D., Ash J., Stark A., Hossain Saad M., Singh K., Mandal J., Wenniel J., Welsh M. // e life. 2017. P. 22564.
21. Krishtal O.A., Osipchuk Y.Y., Shelest T.N. // Broun Res. 1987. Vol. 436. N 9. P. 352.
22. Cottfried J.A., Chester M. // J. Neurophysiol. 1996. Vol. 76. N 4. P. 2804.
23. Palmer M.J., Hull C., Vigh J. // J. Neurosci. 2013. Vol. 23. N 36. P. 11332.
24. Dietrich C.J. // J. Neurosci. 2010. Vol. 30. N 47. P. 16044.
25. Chester M. // Physiol. Rev. 2003. Vol. 83. N 4. P. 1183.
26. Chester M., Kaila K. // Trends Neurosci. 1992. Vol. 15. N 10. P. 396.

Информация об авторе

Варфоломеев Сергей Дмитриевич – зав. кафедрой энзимологии химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, директор Института физико-химических основ функционирования сети нейронов и искусственного интеллекта МГУ, научный руководитель Института биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН, чл.-корр. РАН, докт. хим. наук, профессор, radbio@sky.chph.ras.ru.

Статья поступила в редакцию 16.09.2021;
одобрена после рецензирования 12.10.2021;
принята к публикации 14.10.2021.