

# КОМП'ЮТЕРНІ ЗАСОБИ, МЕРЕЖІ ТА СИСТЕМИ

*M.I. Khodakovskiy*

## **STUDY OF THE PROCESSES OF MOLECULAR DEVICES WORKING AT THE FORMATION OF MEMORY IN THE NEURON NUCLEUS**

*The article describes processes of molecular devices working at the formation of memory in the neuron nucleus.*

*Key words: formation of memory, molecular devices, storage of information in the DNA.*

*Розглянуті питання роботи молекулярних пристроїв при формуванні пам'яті в ядрі нейрона.*

*Ключові слова: формування пам'яті, молекулярні пристрої, збереження інформації на ДНК.*

*Рассмотрены вопросы работы молекулярных устройств при формировании памяти в ядре нейрона.*

*Ключевые слова: формирование памяти молекулярные устройства, хранение информации на ДНК.*

© Н.И. Ходаковский, 2017

УДК 681.327

Н.И. ХОДАКОВСКИЙ

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ РАБОТЫ МОЛЕКУЛЯРНЫХ УСТРОЙСТВ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ПАМЯТИ В ЯДРЕ НЕЙРОНА**

**Введение.** Основными молекулярными устройствами в нейроне являются энзимы в виде белковых молекул, молекулы ДНК и РНК. При этом, энзимы, контролируя любой процесс и любое превращение в клетке, выполняют свои действия, так как и машины. Сложную функциональную организацию клетки можно называть операционной системой, построенной из молекулярных устройств и производящей молекулярные устройства [1].

При сборке белковой полимерной цепи по инструкции в ДНК, достигается точность не больше одной ошибки на всю цепь. В свою очередь, при сборке ДНК, также необходимо не допустить более 1 ошибки на всю ДНК. Можно утверждать, что живые структуры не могут существовать без структур, которые обеспечивали бы такую точность всех этих операций, и эти структуры и называются молекулярными машинами [2]. Таким образом, в первую очередь, все функционально активные белки – это молекулярные машины.

**Постановка задачи.** Для изучения процессов построения долговременной памяти нейронов необходимо исследовать работу десятков тысяч молекулярных машин в самом нейроне. Поскольку молекулярные машины нейрона строятся по инструкциям, записанным в ДНК, а сами ДНК и РНК собираются молекулярными машинами энзимов, то необходимо выяснить каким образом последние осуществляют процесс построения долговременной памяти нейрона.

**Изучение возможностей молекулярных машин: ДНК, РНК и энзимов в построении долговременной памяти нейронов.** Исходя из того, что молекулярные машины нейронов строятся по инструкции, записанной в ДНК, необходимо выяснить механизм и нахождение инструкций по сборке самих ДНК и РНК специализированными молекулярными машинами энзимов. При такой постановке вопроса, нейрон является операционной системой, построенной из молекулярных машин и производящей молекулярные машины.

Поскольку сам энзим напрямую не может воспроизводить себя, то за это отвечает система в виде клетки нейрона, в первую очередь, его ДНК. Таким образом, воспроизводит себя не элемент системы, а вся система воспроизводит элемент системы. В этом смысле самовоспроизводящейся машиной является не энзим, а клетка.

ДНК содержит информацию о структуре различных видов РНК и белков. Последовательность нуклеотидов (звеньев ДНК) позволяет кодировать информацию о различных типах РНК, наиболее важными из которых являются информационные, или матричные (мРНК), рибосомальные (рРНК) и транспортные (тРНК). Все эти типы РНК синтезируются на матрице ДНК за счёт копирования последовательности ДНК в последовательность РНК.

Для узнавания аминокислот в клетке имеются специальные «адаптеры», молекулы транспортной РНК (тРНК). Эти молекулы, имеющие форму клеверного листа, имеют участок (антикодон), комплементарный кодону мРНК, а также другой участок, к которому присоединяется аминокислота, соответствующая этому кодону. Кодон – это единица генетического кода в виде тройки нуклеотидных остатков в ДНК или РНК, кодирующих включение одной аминокислоты. Присоединение аминокислот к тРНК осуществляется в энергозависимой реакции энзимами аминоацил-тРНК-синтетазами [3].

Таким образом, передача информации всегда идет от ДНК к белку, но имеется важное исключение, когда белки участвуют в ее копировании на матрице РНК с ее использованием для передачи информации от источника информации на место постоянного хранения информации в ДНК с помощью РНК-зависимой ДНК-полимеразы [4, 5]. Здесь важно отметить, что описанный последний алгоритм синтеза ДНК позволяет говорить о том, что в нейроне есть функциональное замыкание [1].

Смысл функционального замыкания состоит в том, что ДНК содержит те инструкции, по которым строятся белки, а белки строят саму ДНК. И многие структурные особенности ДНК, РНК и белков, помимо всего прочего, еще обусловлены и тем, что эти макромолекулы должны быть выбраны такими, чтобы обеспечить функциональное замыкание.

Любой фиксированный ДНК-текст – это уникальный текст. Сборка ДНК, РНК или белка – это выбор одной определенной последовательности из огромного числа потенциально возможных альтернатив. Флуктуации у молекулярных машин нейрона большие, но при этом они должны работать с атомными объектами очень точно. Например, чтобы сделать правильную химическую связь между двумя атомами надо их позиционировать с точностью до десятой доли ангс-

трема. Таким образом, происходят флуктуации порядка нескольких ангстрем, а позиционировать атом нужно с точностью до десятой ангстрема.

На языке быстрых и медленных степеней свободы молекулярных машин, в первую очередь энзимов, имеется большой разрыв между быстрыми степенями свободы, которых много, и самыми медленными степенями свободы, которых одна-две [2].

Молекулярная машина преобразует возмущение быстрых степеней свободы в квазимеханическое движение, движение определенных структурных субъединиц вдоль одной-двух самых медленных степеней свободы. Модель эластичной сети, узлов со связями, показывает, что биологические молекулярные машины, белки, в частности, работают так же, как и макроскопические машины (в макро-машине, например, двигателе с двумя системами, термодинамической и механической, есть колоссальный разрыв между временем движений атомов в термодинамической системе, в газе, и временем движения механической конструкции, поршня) [2].

При этом, энзим как молекулярная машина, отличается от обычной макро-машины тем, что в последней все сильно флуктуирует. Передача энергии от быстрых степеней свободы к медленным осуществляется на фоне больших флуктуаций самой структуры, а все операции, которые совершает белок с единичными атомами, даже с одним электроном, происходят точно. Поэтому организация такой структуры молекулярной машины, является очень специализированной.

Необходимо подчеркнуть, что в нейроне существуют десятки тысяч молекулярных машин. Без молекулярных машин не может быть самого нейрона, потому что там надо все делать очень точно. Очень хороший пример с энзимом миоглобином. Работа миоглобина показывает, как именно белок, как машина, манипулирует единичным атомом, в данном случае – ионом железа, и при этом при относительно больших флуктуациях структуры активного центра, позиционирует атом железа относительно гемовой плоскости с точностью до одной десятой ангстрема [1].

**Хранение долговременной памяти в ДНК нейрона.** Рассмотрим возможности хранения долговременной памяти в ДНК. Обработка сигналов и сборка последовательности ДНК выполняется в нейроне программно [3]. При этом все молекулы белков, липидов, РНК, а также их комплексы в виде рецепторов, синапсов и других структур клетки, изменяются в течение секунд, часов или дней и не могут быть неизменными в течение десятков лет. Только ДНК отдельного нейрона, после записи информации в спираль, может хранить ее всю жизнь в виде последовательности нуклеотидов. Необходимо исследовать каким образом происходит запись информации и ее извлечение из ДНК клетки нейрона.

Для ответа на такой важный вопрос необходимо обратиться к работе устройств записи информации с использованием ДНК. Здесь важно проанализировать каким образом информация в ДНК реагирует на поступающую в нее последовательность электрических импульсов из устройств записи информации с использованием ДНК [4]. При этом каждый чип указанного устройства содержит

массив микролунок с соответствующими ISFET датчиками. Цифровой ISFET (полевой транзистор с изменением концентрации ионов) датчик (с технологией Memosens, которая преобразует измеряемое значение pH в цифровой сигнал) с электродом сравнения, наполненным жидкостью хлористого калия для измерения pH. Каждый выделившийся ион водорода вызывает срабатывание ISFET датчика. Серия электрических импульсов, передаваемых от чипа к компьютеру, переводится в последовательность ДНК без промежуточного преобразования сигнала, поскольку электроника регистрирует непосредственно на события включений нуклеотидов в цепочку, без использования меченых нуклеотидов и оптических измерений [6].

Приведенный пример показывает на эффективность использования последовательностей электрических импульсов при сборке участков ДНК при формировании долговременной памяти. Следует подчеркнуть, что указанный феномен успешно используется, как в живых нейронных сетях, так и в устройствах записи информации на основе ДНК.

**Изучение путей и скорости извлечения памяти из нейронных сетей при работе долговременной памяти.** Чтобы после стимула снять информацию из ДНК заново, надо минуты и часы, затрачиваемые на процессы транскрипции, трансляции и наработку продуктов белковых ферментов – медиаторов. Но память реагирует на стимулы мгновенно, в течение нескольких секунд. Поэтому можно предположить, что какой-то нейрон, записав в ДНК информацию, все время держит ее в рабочем состоянии. И, при появлении нужного стимула, один нейрон мгновенно выдаст именно ту информацию, которая в нем записана, в виде спайков импульсов. Если такой же нейрон запомнит другую информацию, то, наверное, характер импульсной активности будет другой. Таким образом, при запоминании отличается информация, записанная в ДНК и характер импульсной активности, ее отражающий [2].

Если взять два или более отдельных нейрона, то, предположив, что в них есть участки, где записана информация в ДНК, можно подтвердить это, сравнив секвенированные геномы отдельных нейронов. Такой проект важно осуществить, чтобы показать разницу в геномах отдельных нервных клеток, взятых из мозга одного человека. Сегодня можно только предположить, что участки записи памяти в ДНК нейрона лежат в некодирующих участках. То есть сами гены не изменяются при кодировании памяти. Известен также механизм реализации записи информации в геном клетки и извлекаться из генома – это генетические транспозоны для хранения долговременной памяти [2].

**Транспозонный механизм хранения информации** заключается в том, что мобилизованные транспозоны модифицируются в клетке механизмом, связанным с генерацией импульсной активности нейрона. Затем такой транспозон встраивается в геном и уже хранит информацию – долговременную память [7, 8].

При последующих мобилизациях или транскрипции транспозона память извлекается. Фоновая транскрипция транспозонов обеспечивает почти мгновенный ответ памяти на стимул нейрона, т. е. один раз записавшись в ДНК или в

РНК, долговременная память может мгновенно извлекаться даже через годы ее хранения. В нейроне постоянно работают гены, связанные с обеспечением такой работы. При этом, постоянно находящийся в клетке пул интронов может быть связан с хранением и извлечением памяти. При этом молекулы РНК находятся в постоянно готовом состоянии для работы нейрона, для мгновенного ответа его на стимулы [2]. Спонтанная импульсная активность и вызванные потенциалы части нейронов являются хранителями, другая часть нейронов используется для введения информации и еще одна часть для вывода информации. Таким образом формируются нейронные сети, поддерживающие разные сигнальные пути записи в ДНК и извлечения из нее, синтез и распад РНК.

Для объяснения механизмов долговременного хранения информации в ДНК важно – изучение ее механизма синтеза, учитывая импульсную активность нейрона и обратный процесс преобразования последовательности ДНК в последовательность импульсов нейрона. Указанные процессы могут осуществляться при синтезе генов, например, с участием энзима обратной транскриптазы.

**Роль обратной транскриптазы для формирования долговременной памяти на ДНК.** Рассмотрим роль обратной транскриптазы для синтеза нити ДНК, комплементарной мРНК. Полученную одноцепочную ДНК, называемую комплементарной ДНК или кДНК, используют в качестве матрицы для синтеза второй нити ДНК с применением ДНК-полимеразы или ревертазы. Преимущество рассматриваемого метода состоит в том, что ген получается без интронов и других нетранскрибируемых последовательностей. Помимо этого, легче создать условия, когда клетка аккумулирует нужный вид мРНК, чем отбирать ген из смеси фрагментов ДНК.

Также важно – выяснение роли транспозонов в формировании ДНК. Можно, кроме простого подавления, заставить транспозоны встраиваться в участки хромосом, где мало генов, например в «молчащие» области.

Механизм противодействия встраивания транспозонов в ДНК заключается в расщеплении двухцепочной РНК на фрагменты, действующие как матрица для разрушения гомологичных последовательностей РНК. Процесс указанного расщепления осуществляет интерференционная РНК (инРНК) [8]. Последняя служит для контролирования активности мобильных элементов в виде транспозонов. Мобильный элемент или транспозон – это участок внутри ДНК какого-либо организма способный к копированию самого себя и встраиванию в любую часть генома. Если бы все транспозоны в клетке находились в активном состоянии, то они начали бы беспорядочно встраиваться в кодирующие участки, что неминуемо привело бы к нарушению работы генов и гибели организма. Предполагается, что механизм инРНК препятствует активации транспозонов и расселению их по геному. Таким образом, взаимодействие инРНК и транспозонной активности позволяет формировать структуры геномов большинства организмов [8].

Если посмотреть на эукариотический геном, в частности человеческий, видно, что последовательности, кодирующие собственно клеточные белки, состав-

ляют ничтожно малую его долю – всего несколько процентов [9]. Что же представляет собой основная часть генома. В немалой степени это транспозоны, мобильные генетические элементы, использующие обратную транскрипцию. Эти элементы занимают около 50 % генома человека.

Важно отметить роль энзима транспозазы, связывающего одноцепочную ДНК и встраивающий последнюю в геномную ДНК. Транспозоны способны кодировать транспозазу, позволяющую транспозонам быть вырезанными из геномной ДНК и встроенными в другие места.

**Разработка запоминающих устройств со сверхвысокой плотностью записи информации.** Выше указывалось о важности разработки запоминающих устройств со сверхвысокой плотностью записи информации (до 5,5 ПБ на кубический миллиметр) путем передачи информации с помощью нуклеотидов РНК от источника информации на место постоянного хранения информации в ДНК с помощью РНК-зависимой ДНК-полимеразы.

Необходимо учитывать, что стоимость расшифровки ДНК ежегодно падает примерно в 5–12 раз, т. е. происходит значительно быстрее, чем стоимость цифрового электронно-оптического мегабайта. Такой подход к использованию возможностей указанного выше метода позволяет эффективно упрощать дальнейшую расшифровку и коррекцию ошибок, совершенных с помощью автоматизированной полимеразной цепной реакции и параллельных ДНК-секвенаторов нового поколения. Секвенатор ДНК – это устройство, с помощью которого выполняется автоматизированное определение последовательности нуклеотидов (элементов) в цепи ДНК. Малые фрагменты ДНК-цепей после корректировки ошибок с помощью «зеркальных» цепочек и чтения соединяют в массив данных в соответствии с адресными метками, нанесенными на указанных фрагментах.

Для кодирования информации в ДНК подходит тот же способ, что и для преобразования информации перед загрузкой на жесткий диск. Но если для зашифровки данных для компьютера используются нули и единицы, то в ДНК задействованы четыре нуклеотиды, являющиеся основой для ее построения: аденин (А), цитозин (С), тимин (Т), гуанин (G). Каждому из них соответствует определенная последовательность компонентов, которые с помощью химических реакций выстраиваются в определенном порядке, образуя цепь. А при декодировании данных применяется спектрометр для считывания последовательности ДНК.

Современный уровень технологий позволяет создавать устройства, в которых можно реализовать синтез ДНК с использованием РНК для передачи информации от источника информации на место постоянного хранения информации в ДНК с помощью РНК-зависимой ДНК-полимеразы [3]. При этом запоминающее устройство со сверхвысокой плотностью записи информации включает в себя блок формализованного представления ДНК в цифровом виде данных, секвенатор ДНК и блок с набором ферментов для разрезания и сшивания нуклеотидов ДНК, а также содержит набор нуклеотидов РНК для передачи информации от источника информации на место постоянного хранения информации в ДНК с помощью РНК-зависимой ДНК-полимеразы.

**Выводы.** Для изучения процессов построения долговременной памяти нейронов исследована работа молекулярных машин нейрона – ДНК, РНК и энзимов. Поскольку молекулярные машины нейрона строятся по инструкциям, записанным в ДНК, а сами ДНК и РНК собираются молекулярными машинами энзимов, то удалось обосновать каким образом последние осуществляют процесс построения долговременной памяти нейрона путем построения новых участков на ДНК. В предложенном в этой работе запоминающем устройстве со сверхвысокой плотностью записи информации имеется блок формализованного представления ДНК в цифровом виде данных, секвенатор ДНК и блок с набором ферментов для разрезания и сшивания нуклеотидов ДНК, а также набор нуклеотидов РНК для передачи информации от источника информации на место постоянного хранения информации в ДНК с помощью РНК-зависимой ДНК-полимеразы.

1. Аветисов В.А., Биколов А.Х., Зубарев А.П. О математическом моделировании молекулярных «наномашин». Вестн. Сам. гос. техн. ун-та. Сер. Физ.-мат. науки. 2011. 1 (22). С. 9–15.
2. Аветисов В.А. Молекулярные машины: что это такое и как их делать? <https://www.livelib.ru/go/http://polit.ru/article/2014/02/17/avetisov>.
3. Ходаковский Н.И., Осинский В.И. Исследование процессов записи информации на ДНК-комплексах нейрона. Зб. наук. праць Ін-ту кібернетики імені В.М. Глушкова НАН України. *Комп'ютерні засоби, мережі та системи*. К. 2016. № 15. С. 86–93.
4. Boles WK S., Kannan K., Gill J., Felderman M., Gouvis H., Hubby B., Kamrud K.I., Venter J.C., Gibson D.G. Digital-to-biological converter for on-demand production of biologics. *Nature Biotechnology*. 2017. Vol. 35. P. 672–675.
5. Gallistel C., Balsam P. Time to rethink the neural mechanisms of learning and memory. *Neurobiology*. 2014. Vol. 108. P. 136–144.
6. Metzker M.L. Emerging technologies in DNA sequencing. *Genome Res*. 2005. 15. P. 1767–1776.
7. Bantounas I., Phylactou L.A., Uney J.B. RNA interference and the use of small interfering RNA to study gene function in mammalian systems. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2004.
8. Mattic S., Gagen M.J. The Evolution of Controlled Multitasked Gene Networks: The Role of Introns and Other Noncoding RNAs in the Development of Complex Organisms. *Molecular Biology and Evolution*. 2001. Vol. 18. P. 1611–1630.
9. Venter J.C. et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001. Vol. 291. P. 1304.

Получено 11.10.2017