ФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ И ЭВОЛЮЦИОННЫЕ ИСТОКИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ИНФОРМАЦИОННЫХ СИСТЕМ*

Е.Д.СОРОКОУМОВ[1-2], А. Л.ПРОСКУРА[1], Т. А.ЗАПАРА[1], А. С.РАТУШНЯК[1-3]

[1] *Институт вычислительных технологий СО РАН, Новосибирск, Россия*

[2] *Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия*

[3] *Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Россия*

E-mail: Ratushniak.Alex@gmail.com

Попытки создать теорию работы мозга, в силу их разрозненности, не привели пока к принципиально значимым результатам. Для понимания принципов и механизмов работы такой биологической информационной системы, вероятно, необходимо исходить из эволюционных истоков и физических основ существования негэнтропийных систем. При таком подходе уровень сложности задачи становится соизмеримым с существующими теоретическими и экспериментальными возможностями. Учитывая структурное и функциональное подобие систем от молекулярного уровня до уровня всего мозга, можно надеяться на эффективность этого подхода. В этом исследовании предпринята попытка формирования парадигмы работы биологических информационных систем на базе объединения существующей мозаики данных.

УДК 001(06)+004.032.26 (06)

* Представленные в этой работе данные были получены в ходе реализации базового проекта фундаментальных исследований РАН VI.35.2.6 и РФФИ № 17-04-01440 а.
Печатается по первоисточнику: Сборник «Лекции по нейроинформатике» / Отв. ред. д.т.н. Ю.В. Тюменцев. М.: НИЯУ МИФИ. – 2018. – С.112-137.

Расширение и углубление разнообразных
отраслей знания в течение последних ста
замечательных лет поставило нас перед странной
дилеммой. Мы ясно чувствуем, что только теперь
начинаем приобретать надежный материал
для того чтобы объединить в одно целое все,
что нам известно; но с другой стороны,
становится почти невозможно для одного ума
полностью овладеть более чем какой-либо одной
небольшой специальной частью науки.
Я не вижу выхода из этого положения
(чтобы при этом наша основная цель
не оказалась потерянной навсегда),
если некоторые из нас не рискнут взяться
за синтез фактов и теорий, хотя бы наше знание
в некоторых из этих областей было неполным
и полученным из вторых рук и хотя бы мы
подвергались опасности показаться невеждами.

Эрвин Шрёдингер Что такое жизнь с точки зрения физики?
Дублин, сентябрь, 1944

Введение

Для создания новой парадигмы принципов и механизмов работы биологических информационных систем (БИС) необходимо понимание физических принципов, на которых базируется их существование. Одной из проблем, появляющихся на пути разработки концептуальных основ возникновения и существования живых систем, является представление, что основным функциональным свойством таких систем является саморепликация (воспроизведение). Такая «генетическая» теория жизни, несмотря на очевидные противоречия, достаточно распространена. Главной проблемой в рамках этой концепции являются значительные трудности в попытках представить естественно-научную теорию возникновения систем с достаточно сложной системой самовоспроизведения. Кроме того, как правило не учитывается, что далеко не все биологические системы наделены таким свойством. Как правило, не используется размножение, например, у нейронов. В большинстве своем эти клетки, возникающие в период эмбриогенеза, не самореплицируются на протяжении всей жизни организма. Можно предположить, что и на начальном этапе эволюции при возникновении простейших молекулярных конструкций такие протоклетки существовали достаточно

долго в условиях отсутствия систем самокопирования. Функция воспроизводства могла возникнуть на базе существовавшего, на этих этапах эволюции, простого слияния и дробления.

Главной особенностью, следствием которой являются все известные функции биологических систем, является возможность понижать внутреннюю энтропию. Такая возможность, существующая у информационно и термодинамически открытых систем, может быть реализована только на базе прогностики будущих событий (опережающего отображения действительности основанного на познании, обучении, приобретении информации). Это позволяет таким системам в соответствии с негэнтропийным принципом повышать внутреннюю упорядоченность с использованием получаемой из внешней среды информации и энергии [1-3]. Аспект причинности отражен и в рамках принципа Хебба. Подчеркнуто, что генерация потенциала действия в пресинаптической клетке должна предшествовать, опережать срабатывание постсинаптической клетки. Только в этом случае может произойти изменение эффективности этого стимула. Такой предшествующий стимул можно рассматривать как сигнальный для постсинаптической клетки. Изменение эффективности такого сигнала (запоминание) позволяет в дальнейшем постсинаптической клетке использовать его в прогностических целях [4]. Можно предположить возможность спонтанного формирования простейших молекулярных структур, способных организовываться в систему, уменьшающую внутреннюю энтропию на основе процессов «супромолекулярного обучения» [5, 6]. Использование приобретаемой при таком «обучении» информации для прогноза будущего состояния среды позволяет увеличивать упорядоченность системы, дает возможность получения дополнительной энергии и/или избегания условий ее потери. Одним из крупных обобщений, касающихся роли прогностики в биологии, является представление об опережающем отражении действительности, сформулированное *П. К. Анохиным* [7]. Его суть состоит в том, что многие поколения живых систем, сталкиваясь с определенной последовательностью повторяющихся внешних событий (смена времен года, дня и ночи и т. д.), не только отражали последовательность этих событий, но и фиксировали ее в цепях химических реакций. Молекулярные системы, обладающие такими качествами, создают зону устойчивости, пространство жизни. Первичные молекулярные системы, послужившие основой эволюционного процесса, вероятно, возникли на базе такого принципа. Слияния и дробления таких протоклеток, ароморфоз под контролем обратных связей со средой, вероятно, приводил к совершенствованию взаимодействия рецепторно-эффекторных систем. Более эффективные и развитые рецепторно-эффекторные молекулярные ансамбли приобретали преимущество, и на их основе формировались гомеостатические свойства, «мотивационные» и саморепликационные подпрограммы.

Таким образом, парадигма работы биологических информационных систем сводится к негэнтропийному принципу. Этот принцип, связывающий энтропийные и информационные процессы, формулировался многими авторами (например [1-3]). Информация может вносить отрицательный вклад в энтропию. То есть, негэнтропия может переходить в информацию и обратно. На этом физическом принципе основано существование биологических систем как зоны устойчивости структурно-функциональных молекулярных ансамблей. Такие ансамбли, используя накопленную информацию способны прогнозировать будущее состояние внешней и внутренней среды. Включение на основе такого прогноза того или другого алгоритма реакции позволяет этим системам увеличить вероятность избегания неблагоприятных (повышающих энтропию системы) воздействий окружающей среды.

Внешнее воздействие на такую систему приводит к уменьшению этой упорядоченности, и суммарная негэнтропия уменьшается, но приобретается информация о среде. Если при этом воздействие привело к образованию (химической, пространственной) связи между молекулами, воспринявшими воздействие, – «рецепторами» и выполнившими некоторое действие – «эффекторами», по сути ассоциативной, то изменение одной из молекул становилось сигнальным, т.е. несущим информацию. Эта приобретенная информация в дальнейшем позволяет молекулярной системе включать эффекторы при более низком, опережающем основное воздействие сигнале. То есть, уменьшать энтропию с некоторым коэффициентом, создавая дополнительный запас негэнтропии («прибавочная стоимость»).

Таким образом, формируется ассоциативная связь событий. Запоминание (образованием межмолекулярных связей или конформации молекул) факторов-сигналов, опережающих основное воздействие. При этом воздействия среды будут селектировать те молекулярные системы, в которых алгоритмы ответа на воздействие позволят избежать или минимизировать неблагоприятные последствия, т. е. уменьшение негэнтропии.

Подходы и методы моделирования БИС

При моделировании БИС применяется онтологический и нейросетевой подход. Эти подходы благодаря существенному продвижению в вычислительных технологиях привели в последние годы к значимым практическим результатам. Однако это не приблизило понимание принципов работы мозга. При выборе уровня организации систем используется два основных подхода – сверху вниз и снизу вверх. Предпочтение, как правило, отдается первому подходу, ориентированному на системы большой сложности. Такая методология исследований приводит к попытке решения задач уровень сложности, которых далеко выходит за пределы существующих возможностей теоретического и экспериментального анализа. В БИС сложность си-

стемы определяется огромным количеством переменных. При попытках их моделирования нарушаются условия разрешимости системы уравнений [8]. Поэтому такие попытки обычно сводятся к уменьшению количества переменных, как правило, на несколько порядков. Допустимость такого подхода не представляется достаточно обоснованной. В молекулярной информационной машине, которой по существу является любая БИС за много миллиардов лет эволюции все несущественные элементы и процессы давно отсеяны. При имитационном и экспериментальном моделировании таких информационных устройств разбиение их на отдельные блоки без учета их интеграции в единую систему приводит зачастую к необоснованным затратам и выводам.

Подход снизу вверх изначально представляется чрезвычайно сложным, однако только анализ базовых принципов, лежащих на молекулярно-клеточном уровне, позволит приблизиться к пониманию работы системы в целом. Учитывая наличие принципа эмерджентности можно предполагать, что основа всех жизненных процессов неизменна на всех уровнях организации БИС. К появлению новых качеств, в том числе когнитивности приводят, в основном, только значительные количественные различия.

Многие из существующих направлений моделирования БИС базируются, в основном, на чрезвычайно упрощенных, давно устаревших представлениях о физических принципах, функциях и молекулярных механизмах работы базовых единиц мозга – нервных клеток. Одной из таких распространенных и до настоящего времени широко используемой концепцией является постулат о принципе работы синаптического сенсора нейрона —правило Хебба [9]. Однако существующие сейчас знания далеко выходят за рамки этих представлений. Показано, что в пределах синапса кроме рецепторов к традиционным нейротрансмиттерам присутствуют рецепторы к множеству других сигнальных молекул. Можно предположить, что уже в рамках этой рецепторной зоны клетки достаточно простой молекулярной машиной осуществляется первичная обработка полисенсорной информации и, возможно, принятие решений о реакции на такую матрицу сигналов. В силу того, что учет известных данных о принципах работы таких молекулярных машин зачастую не учитывается, значительных продвижений к созданию информационных систем соизмеримых по возможностям с мозгом пока не произошло. Соответственно, существенно ограничиваются возможности решения и всех базирующихся на этой основе задач в области комплекса нейронаук, информатики, профилактики, диагностики и коррекции патологических и посттравматических состояний и т. д. Для приближения к возможности решения этих проблем необходимо рассмотреть те первичные предпосылки, которые привели к возникновению БИС, и провести биоинформационный анализ молекулярной организации существующих сейчас систем. Опреде-

лить их элементы наиболее функционально близкие к первичным негэнтропийным прогностическим комплексам.

Условия возникновения (существования) и характеристики БИС

Одним из главных условий и факторов возникновения биологических систем можно считать наличие в среде градиентов, которые могут позволить возникающим молекулярным системам концентрировать энергию в некотором внутреннем пространстве. Это могут быть градиенты температур, концентраций, давлений, освещенности и т. д. Примеры существования биологических систем в таких условиях встречаются повсеместно. Черные курильщики (как и другие места наличия устойчивых градиентов) можно рассматривать как наглядный пример возможных условий возникновения и существования сообществ БИС.

В стартовой точке развития таких систем могли флюктуационно формироваться предельно простые молекулярные конструкции уже с некоторым «запасом», избытком упорядоченности (негэнтропии). Возникающие конструкции-протобионты для успешного существования должны были обладать рядом характеристик. В их конструкцию должны были входить молекулы, взаимодействующие с факторами среды – рецепторы и молекулы, осуществляющие активное воздействие на среду – эффекторы. Кроме того в состав комплексов должны входить молекулы интегрирующие рецепторы с эффекторами и обладающие возможностью меняя собственное состояние (конформацию) «ассоциативно запоминать» состояния повышающие устойчивость всей такой молекулярной конструкции. При этом реакция на факторы внешней среды должна была зависеть от направления градиента. «Запоминание состояния» могло позволять при следующем совпадении репетируемых факторов среды как бы «прогнозировать» следующие события во внешней среде. Это позволяло таким системам с большей вероятностью избегать неблагоприятных факторов или приобретать дополнительную энергию и информацию. Наращивание таких комплексов при слиянии (взаимопопющении) приводило к увеличению запасов энергии, негэнтропии. Увеличение количества рецепторов и эффекторов способствовало расширению спектра репетируемых факторов среды и возможных реакций на их комбинацию.

Простота таких молекулярных комплексов позволяет предположить возможность их спонтанного формирования. При этом в таких молекулярных системах формируется возможность баланса между затратами энергии на получение информации и ее использованием для приобретением негэнтропии. В этих конструкциях возникают условия, при которых более слабый сигнал приходящий ранее более сильного (с неблагоприятными последстви-

ями) ассоциативно фиксируется и в дальнейшем вызывает реакцию сходную с потенциально неблагоприятным. То есть, по сути, такая простая молекулярная конструкция приобретает прогностические свойства.

При формировании многоклеточности возникли специализированные на информационных процессах (познавательная мотивация) клетки-нейроны и специализированный орган – мозг. Это позволило существенно увеличить количество репетируемых параметров внешней (и внутренней) среды и увеличить временной отрезок прогнозируемых событий, т. е. расширить зону устойчивости таких систем. При этом в основе работы молекулярных гиперкомплексов по-прежнему лежит свойство понижения энтропии благодаря прогностике в результате информационных взаимодействий со средой. Выявление и анализ достаточно простых внутриклеточных информационных систем, сохранившихся в эволюции клетки [10, 11] позволит конкретизировать молекулярные процессы, лежащие в основе когнитивно- сти и их биофизическую функцию.

Роль среды

Одним из важнейших факторов приведшим к существующим формам БИС являются свойства той среды, в которой возникают и эволюционируют биосистемы. При моделировании БИС необходимо наряду с созданием их моделей и создание модели среды, в которой предполагается их существование. Как правило, это мало учитывается. Модификации БИС возможны при наличии в окружающей среде свойства вариабельности. Такая вариабельность может быть индуцирована энтропийными и другими процессами. Важным является набор факторов, которые могут играть сигнальную роль для БИС. Существенное значение имеет анизотропия среды (прозрачности для звука, света, вязкости, электропроводности, теплопроводности и др.). При этом биосистемы подстраиваются под изменяющиеся условия на основе обратных связей. В этих условиях возможно возникновение, как новых свойств биообъектов, так и разных форм занимающих определенные ниши.

Логика элементарных негэнгорпийных прогностических БИС

Таким образом, можно предположить, что простейшие негэнтропийные БИС по существу являются логическими устройствами, обладающими прогностической функцией, на базе информации полученной при взаимодействии с окружающей средой (рис. 1).

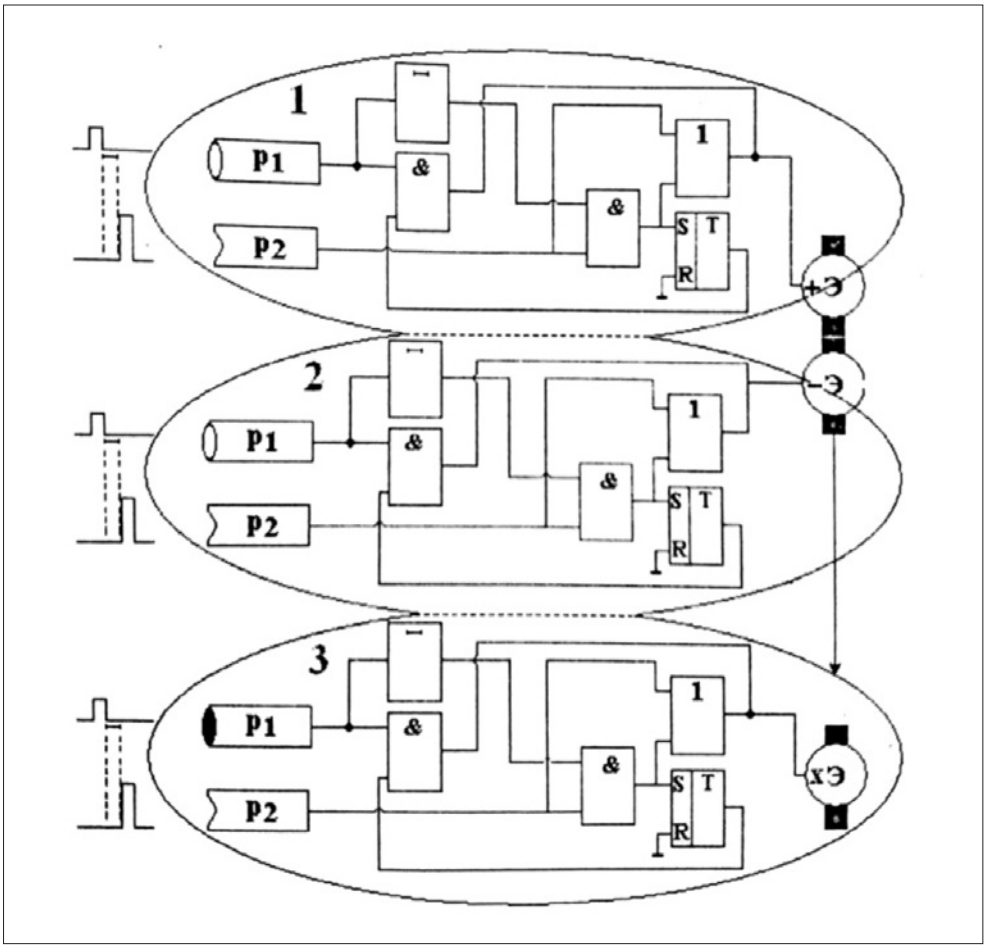

Рис. 1. Схема логических операций выполняемых элементарной молекулярной негэнтропийной прогностической БИС: **P1** и **P2** – рецепторы внешних сигналов;
З – элемент задержки сигнала; **&** – элемент, выполняющий логическую операцию «И»;
1 – элемент, выполняющий логическую операцию «ИЛИ»;
Т – элемент памяти-триггер; **+Э** – эффектор «положительного сигнала»;
–Э – эффектор «отрицательного» сигнала

Каждый из трех блоков такой информационной системы выполняет простую функцию. При действии сигнала на рецептор **P1** сигнал с него поступает на элемент, выполняющий логическую операцию **И**, и линию задержки. На выход элемента **И1** сигнал не поступает. С линии задержки сигнал поступает на элемент **И2**. Выходной сигнал на **+Э** не поступает. При наступлении сигнального события возбуждающего рецептор **P2** сигнал распространяется на элемент **И2** и при совпадении с задержанным сигналом с P1 поступает на элементы **ИЛИ** и **Т** триггер. С элемента **ИЛИ** сигнал включает эффектор **+Э**. При этом блок этой молекулярной машины совершает действие определяемое функцией эффектора. После первой комбинации сигналов, пришедших на рецепторы **P1** и **P2**, кроме эффектора срабатывает триггер **Т**, переходя во второе устойчивое состояние, обеспечивающее постоянное присутствие сигнала на втором входе логического элемента **И1**.

При возникновении второго сигнала на **Р1** сразу возникнет сигнал на **+Э** и произойдет соответствующая функциональная реакция. То есть, если комбинация сигналов состоит из светового (на **Р1**) и звукового, ударного (на **Р2**), а функция **+Э** будет состоять в перемещении всего устройства в направлении укрытия от фактора детектируемого **Р2**, то после первой комбинации сигналов вторая их комбинация позволит избежать воздействия фактора **Р2**. Разница в работе блока 1 и блока 2 состоит в различии сигналов, детектируемых рецепторами, и в функции эффектора. Например, при уменьшении освещенности на **Р1** и незначительный колебаниях давления на **Р2** эффектор перемещает систему в направлении пониженной освещенности. Если такая комбинация сигналов произошла в результате перемещения вблизи данной молекулярной системы подобной молекулярной конструкции, то может произойти их слияние (взаимопогло- щение). При этом вновь образовавшийся молекулярный комплекс получит дополнительные возможности рецепции внешних факторов и реагирования на них. То есть, в результате этого процесса и отбора на основе обратных связей с внешней средой повысится устойчивость такой системы. Функции логических элементов могут выполнять достаточно простые молекулы, а возникновение таких простых ансамблей может происходить спонтанно.

Изложенная гипотетическая схема формирования молекулярных комплексов, обладающих негэнтропийными свойствами, естественно, требует экспериментальных доказательств. Представляется малопродуктивным поиск таких конструкций в существующей среде наполненной биологическими системами способными к их быстрому поглощению. Хотя, возможно, такое поглощение может являться одним из факторов эволюционного процесса на молекулярном уровне. Попытки конструирования таких систем тоже не привели пока к существенно значимым результатам. Возможным вариантом решения проблемы поиска таких конструкций является нахождение подобных систем в существующих сейчас клетках как молекулярных комплексах собранных в процессе эволюции из простых молекулярных ансамблей. Наибольший интерес в этой задаче представляется анализ молекулярных конструкций в нервных клетках специализированных именно на решении информационных задач. Биоинформационный анализ молекулярного интерактома нейронов позволяет надеяться на приближение к решению этой проблемы.

Синапс как молекулярная информационная система

Одним из структурно-функциональных элементов нейрона, опосредующих осуществление им основных информационных функций, являются синапсы – рецепторно-эффекторные зоны вынесенные, как правило, достаточно далеко от тела клетки. Эти молекулярные машины осуществляют

достаточно сложные функциональные процессы. В настоящее время доминирующие представления сводят эти функции к осуществлению межнейронных связей. Предполагается, что такие контакты в мозге образуются, усиливаются и становятся более обширными в результате синаптических модуляций, зависящих от опыта [12]. Посредством синаптических контактов нейроны формируют между собой сети взаимодействий. Сети могут ассоциироваться между собой. Отдельный нейрон имеет множество синапсов и может быть членом многих ассоциативных сетей и, следовательно, многих элементов знания. В основе формирования постсинапсов как рецепторно- эффекторных зон лежат молекулярные процессы, которые инициируются внешними воздействиями, что приводит к перестройкам внутриклеточных молекулярных систем. Все это, в конечном счете, служит базисом обучения и запоминания на молекулярном уровне, а также опосредует анализ и дополнение образа внешнего сигнала, обеспечивая опережающее отражение внешней среды.

Синапс образуется из пресинаптической (аксональной) и постсинаптической частей. Подавляющее большинство синапсов млекопитающих – химические, в которых нейропередача осуществляется через выброс из пресинаптической части нейромедиатора, который связывается с рецептивными молекулами на постсинаптической части. Это приводит к изменению потенциала мембраны, что может вызвать срабатыванию эффекторных молекул и формированию импульсного синаптического потенциала. При определённых условиях это способствует передаче импульса по дендритной мембране к соме нейрона и далее к формированию потенциала действия и его передаче по аксону к другим клеткам. Однако условия возникновения такого постсинаптического потенциала не ограничиваются приходом медиаторного сигнала.

Синапсы разделяются по нейромедиаторам (серотонергические, глутаматергические, дофаминергические и пр.). При этом вместе с основным медиатором может выбрасываться и другой тип нейромедиатора/ов, который выступает в роли модулятора. Взаимодействие медиатора с рецептором приводит к запуску целого каскада межбелковых взаимодействий, путей сигнальной трансдукции от мембраны синапса в дендрит и далее в сому нейрона к ядру. Изменение уровня синаптической передачи (эффективность синаптической передачи) зависит от множества пре- и постсинаптических механизмов, многие из которых детально изучены. Долговременные изменения эффективности синаптической передачи являются, как принято считать, ключевым физиологическим механизмом обучения и памяти.

Постсинаптическая часть ряда нейронов в мозге сформирована специализированным компартментом —дендритным типиком. Дендритные ши-

пики часто встречаются в высших отделах головного мозга, различны по своей форме. Эти структуры богаты актином, и патология в их морфологии и плотности сопутствует ряду психических расстройств [13]. Установлено, что по мере взросления животного возрастает общая плотность шипиков в мозге. Так, у крысы на 5 день после рождения половина синапсов мозга формируется на дендритных стволах, тогда как через три недели развития таких синапсов остается примерно 20%, а в мозге взрослых животных они встречаются довольно редко [14]. Также показано, что начиная с 15 дня жизни животного до его полного взросления происходит удвоение плотности шипиков в CA1 поле гиппокампа, что, как считается, опосредует увеличение уровня нейротрансмиссии нейронов этого отдела в течение развития [15]. Возникновение и исчезновение дендритных шипиков является постоянным, высоко динамичным процессом в мозге взрослых животных. По-видимому, так происходит формирование ассоциативных связей среди группы шипиков одного дендрита, причем сила контакта может, как усиливаться, так и ослабляться в зависимости от значимости приходящего импульса [16]. Возникающие шипики подразделяют на три группы. Первая группа – короткоживущие шипики (элиминируется в течение нескольких дней после приобретения нового опыта). Вторая группа – средне живущие (от одного до двух месяцев). Третья – долгоживущие шипики (сохраняются пожизненно) [16].

В настоящее время нет единого мнения о роли дендритных шипиков в процессах обучения и хранения информации в мозге. С одной стороны, эти структуры обеспечивают стабильные контакты между нейронами [17, 18], с другой, известна высокая динамика их появления/исчезновения в процессе приобретения нового опыта [16]. Эта противоречивость данных делает высоко актуальной задачу изучения межбелковой организации протеома дендритного шипика в процессах нейрональной синаптической пластичности.

Шипиковые синапсы хорошо представлены в гиппокампе и выступают постсинаптической частью несимметричных аксо-дендритных синапсов (между коллатералями Шаффера поля CA3 гиппокампа и дендритными шипиками пирамидных клеток поля CA1 гиппокампа), обеспечивая возбуждающую нейропередачу. Нейромедиатором при этом выступает глутаминовая кислота, к которой чувствительны глутаматные рецепторы нескольких типов, подразделяющиеся на ионотропные (НМДА (чувствительны к действию N-метил-О-аспарагиновой кислоты), АМПА (агонистом выступает α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислота) рецепторы) и метаботропные рецепторы (mGluR). Помимо глутаматных рецепторов различных типов на мембране дендритных шипиков располагаются разнообразные медиаторные и не медиаторные рецепторы

– ростовых и нейротрофических факторов, некоторых гормонов (инсулин (InsR рецепторы), лептин (OB-R рецепторы), грелин (GHSR1a рецепторы), рецепторы иных медиаторных систем (дофамин (D1/D5 рецепторы), серотонин (5HT рецепторы)). В качестве эффекторов выступают ионные каналы (калиевые, натриевые, кальциевые).

По современным данным, НМДА-рецепторы опосредуют быструю возбуждающую нейропередачу, играя важную роль в функционировании центральной нервной системы (ЦНС) млекопитающих [19]. Этот тип глутаматных рецепторов вносит существенный вклад в обеспечение пластичности мозга и способен конвертировать специфические паттерны нейрональной активности в долговременные изменения синаптической структуры и функций, что, как предполагают, лежит в основе высших когнитивных функций [20, 21]. Их особенностью является то, что у них, в отличие от других типов глутаматных рецепторов, медленная динамика запуска вследствие того, что для их активации необходимо совпадение химического сигнала (нейромедиатор глутамат) с определенным потенциалом на мембране. То есть, для проведения ионов через канал НМДА-рецептора плазматическая синаптическая мембрана должна быть деполяризована, что, собственно, опосредует отсоединение блокирующих его ионов магния [22, 23]. Деполяризация происходит за счет АМПА рецепторов.

НМДА-рецепторы формируют макрокомплексы с белками постсинапса. Имеются данные, что их молекулярная масса может доходить до 2000 кДа [24]. На синаптической мембране дендритных шипиков комплексов НМДА-рецепторов варьирует в диапазоне 1-5. Они являются обязательным составляющим элементом глутаматного синапса и объединяются в центре синаптической мембраны [25], что, как предполагают, обеспечивает строгую локализацию в пространстве входящего через них потока ионов (кальция и натрия) [26].

Дендритный шипик имеет упорядоченную организацию на горизонтальном и вертикальном уровнях. Горизонтальная часть включает зоны мембраны шипика – синаптическая (собственно, постсинапс в синаптическом контакте), перисинаптическая, экстрасинаптическая. Вертикальный уровень представлен межбелковой сетью сигнальных, структурных белков и постсинаптическим уплотнением (ПСУ) [25,27]. ПСУ имеет подобие ортогональной решетки, в которой закрепляются разнообразные мембранные белки [25]. ПСУ обеспечивает четкое пространственное позиционирование рецепторов, протеинкиназ и фосфатаз, обеспечивающих регулирование их активности и передачу сигнала от мембраны клетки в цитоплазму. ПСУ связано с актиновым цитоскелетом шипика, который с одной стороны обеспечивает транспортную логистику белков, с другой – динамическое равновесие белок-белковых взаимодействий в макрокомплексах.

НМДА-рецепторы собираются из гликопротеин-липидных субъединиц, которые формируют несколько подтипов рецепторно-ионофорных комплексов. Все подтипы НМДА-рецепторов представляют комплексы двух копий (гомомеров) субъединиц GluNl (NR1), GluN2 (NR2A, NR2B, NR2C, NR2D), GluN3 (NR3A, NR3B), каждая из которых кодируется отдельным геном (Grinl (субъединица zeta), Grin2a-2d (субъединицы epsilon 1-4), Grin3a-3b) [28]. Субъединичный состав варьирует в различных отделах мозга и регулируется в процессе развития [19].

В субъединицах НМДА-рецепторов выделяют несколько доменов. Внеклеточный модуль доменов отвечает за их объединение, связывание с агонистами. Трансмембранный домен обеспечивает ионную селективность. Внутриклеточный (цитоплазматический) домен вовлечен в транспортировку рецепторов, их закрепление на мембране, связь с сигнальными молекулами [19]. Цитоплазматические домены НМДА-рецепторов через взаимодействие с белками шипика обеспечивают формирование макрокомплексов, состав которых варьирует в ответ на внешние сигналы. В ПСУ обнаружено около 620 белков, более 450 из которых обьединяется с НМДА- рецепторами [29].

В одной из своих предыдущих работ мы разбирали макрокомплексы НМДА-рецепторов в зависимости от их субъединичного состава [30]. Известно, что по мере взросления в гиппокампе, в частности, в поле CA1, растет доля синаптических НМДА-рецепторов, в состав которых входит субъединица NR2A. Рецепторы с субъединицей NR2B во взрослом гиппокампе локализованы преимущественно в перисинаптической и экстрасинаптической областях мембраны дендритных шипиков [19].

NR2A- и NR2B-содержащие НМДА-рецепторы отличаются по своим основным характеристикам – ионной проводимости, чувствительности к глутамату и агонистам, ионам магния, времени деактивации. Субъединичный состав определяет включенность НМДА-рецептора в постсинаптические процессы, запускаемые интенсивной активацией синапса (например, в результате индукции долговременной потенциации). NR2A-содержащие НМДА-рецепторы, обеспечивают возможности формирования функциональных взаимодействий с немедиаторными рецепторами синапсов. Наиболее представлены в данных макрокомплексах регуляторы ремоделирования цитоскелета, что в очередной раз демонстрирует тесную связь функциональной (изменение силы синапса) и структурной пластичности (изменение формы, размера ПСУ и постсинапса в целом) глутаматергических синапсов гиппокампа взрослых животных.

На мембране дендритных шипиков присутствуют глутаматные рецепторы других типов. В зоне синаптических контактов находятся АМПА-рецепторы, которые после взаимодействия с глутаматом проводят внутрь

шипика ионы натрия, обеспечивая, в том числе, необходимую для активации НМДА-рецепторов деполяризацию плазматической мембраны.

В нейронах CA1 поля гиппокампа встречаются АМПА-рецепторы различного субъединичного состава. Большинство рецепторов состоят из субъединиц GluR1-3: GluR2/GluR3, меньшая часть состоит из GluRl/GluR2 и GluRl/GluRl (GluRl-АМПАР) [31]. Субъединичный состав данного типа рецепторов определяет их клеточную логистику и ионную селективность. Рецепторы, в состав которых входит субъединица GluR2, GluR2-АМПАР, проводят ионы натрия, тогда как GluRl-АМПАР проводят в синапс также ионы кальция.

При базовых условиях нейротрансмиссия определяется высоко динамичным процессом обмена АМПА-рецепторами, содержащими GluR2 субъединицы, между синапсами и везикулярными пулами дендрита для обеспечения устойчивой плотности рецепторов в синаптической зоне [32, 27]. Синаптическая активность может значительным образом сдвинуть баланс плотности АМПА-рецепторов между различными микродоменами шипика и дендрита, приводя либо к увеличению, либо к уменьшению плотности рецепторов на синаптической мембране и, соответственно, к увеличению или уменьшению уровня синаптической эффективности [33]. Зависимое от активности изменение числа синаптических АМПА-рецепторов регулируется целым комплексом регуляторных взаимодействий на различных уровнях нейрона в ответ на пришедший сигнал и, как полагают, является механизмом сохранения информации в нейрональных сетях [34].

В нейронах CA1 поля гиппокампа существует два пути регулирования плотности АМПА-рецепторов. Один из них не зависит от состояния активности синапса, протекает постоянно и направлен, главным образом, на поддержание существующей плотности рецепторов на синаптической мембране. Такой механизм называют конститутивным кругооборотом (рециркулированием) рецепторов АМПА типа, который поддерживает плотность рецепторов GluR2/3 субъединичного состава. Другой путь запускается при активации синапса и направлен как на изменение субъединичного состава, так и плотности АМПА-рецепторов в зависимости от механизма синаптической пластичности [32]. Установлено, что скорость доставки GluRl-АМПАР из внутриклеточных компартментов к нейрональной поверхности при базовых условиях низка [35]. Мощный кратковременный выброс нейротрансмиттера (глутамата в синапсах поля CA1 гиппокампа) в синаптическую щель приводит к увеличению эффективности синаптической передачи и долговременному сохранению нового стационарного состояния синаптической передачи. Известно, что быстрое изменение (в секундном интервале) эффективности синаптической передачи обусловлено, наряду с прочими событиями, встраиванием в синаптическую зону АМПА-рецепторов с субъединицей GluRl (GluRl/l, GluRl/2) [36].

В пределах преинаптических зон (непосредственно рядом с зоной синаптического контакта) располагаются метаботропные глутаматные рецепторы (mGluRla/5) [37]. Через скаффолд-белки данный тип рецепторов включается в макрокомплекс НМДА-рецепторов вместе с рианодиновыми рецепторами, которые расположены на мембране эндоплазматического ретикулума и ответственны за выброс ионов кальция из внутриклеточного депо, [12, 38]; обеспечивая, таким образом, функциональную организацию mGluRlo;/5-InsP3R-Ca2+ сигнального пути в дендритных ши- пиках, который задействован в поддержании конститутивного рециклинга АМПА-рецепторов [39-42]. Через скаффолдные белки также происходит физическое объединение макрокомплексов НМДА-рецепторов с белками эндоцитозных зон, расположенных в зоне экстрасинаптической мембраны дендритных шипиков [43-45].

Одним из ключевых событий, обеспечивающий закрепление на синапсах GluRl -АМПАР, является их фосфорилирование по серину S845 протеинкиназой А (РКА) [46]. РКА, в свою очередь, должна быть активирована локально синтезируемым цАМФ. Синтез цАМФ осуществляется благодаря аденилатциклазе (АДЦ), которая локально закреплена на мембране (перисинаптическая мембрана) и активируется входящими через НМДА-рецептор ионами кальция [47].

Метаботропные рлутаматные рецепторы поля CA1 гиппокампа связаны с Gg/11 белковым комплексом, который влияет на активность фосфолипазы С, обеспечивающей производство диацилглицерола (ДАГ) и инозитола-3-фосфата (ИЗФ). ДАГ активирует протеинкиназу С, которая опосредует выведение из синаптической зоны GluR2/3. ИЗФ активирует рианодиновые рецепторы, что, в конечном счете, обеспечивает выброс кальция из внутриклеточного депо. Одним из молекулярных событий при этом является активирование кальциона, который способствует формированию клатринового покрытия эндосом в эндоцитозной зоне [48]. Таким образом, активирование метаботропных рецепторов можно рассматривать как петлю обратной негативной регуляции, которая будет сдерживать излишнее увеличение плотности АМПАР после активирования НМДА-рецепторов.

В перисинаптических зонах мембраны шипика располагаются: различные медиаторные и не медиаторные рецепторы. После активирования НМДА-рецепторов происходит их функциональная ассоциация с интерактомом шипика, контролирующим изменение эффективности синаптического контакта в ответ на пришедший сигнал. Известно, что рецепторы ней- трофических факторов формируют временную связь с белками макрокомплексов УК2А-11МДА-рецепторов, что важно для запуска ERK-киназного сигнального каскада после индукции долговременной потеициации [49, 50].

Дофаминовые рецепторы (D1/D5 типа) присутствуют на шипиках синапсов в поле CA1 гиппокампа. Данный тип рецепторов относится к Gs связанным белкам. Они усиливают активность аденилатциклазы, что, в конечном счете, приводит к увеличению концентрации цАМФ [51]. Установлено, что дофаминовые рецепторы D1/D5 типа модифицируют зависимую от НМДА-рецепторов долговременную синаптическую пластичность в синапсах поля CA1 у взрослых животных. При этом блокада дофаминовых рецепторов не препятствовала работе НМДА-рецепторов [52]. Таким образом, дофаминовые рецепторы работают в шипиках скоординировано с НМДА-рецепторами [53]. В экспериментах показано, что новая среда фа- силицировала индукцию НМДАР-зависимой ДВП у взрослых животных и данный эффект напрямую зависел от активности дофаминовых рецепторов [54]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что дофамин запускает регуляторный контур в функциональной системе зависимого от НМДА-рецепторов изменения эффективности синаптической передачи с положительной обратной связью.

Гормон лептин задействован в регулировании энергетического обмена, секретируется адипоцитами. Концентрация лептина играет роль физиологического сигнала о достаточности энергетических ресурсов организма, и он может проникать через гематоэнцефалический барьер. В течение развития ДВП субъединица GluRl АМПА-рецепторов подвергается фосфорилированию на двух сайтах S845 протеинкиназой А и S831 протеинкиназой С (РКС) [46]. Лептин через свой рецептор запускает цепь молекулярных реакций, в результате которых пролонгируется активность РКС [55]. Таким образом, лептин также обеспечивает петлю положительной регуляции ДВП, опосредуя увеличение плотности GluRl-АМПА-рецепторов в зоне синаптических контактов.

Таким образом, в дендритном шипике может быть сформирована функциональная система, ориентированная на принятие решения о значимости матрицы сигналов и закреплении этого решения в изменении эффективности сенсорного входа нейрона путем изменения плотности АМПА-рецепторов. Можно предположить следующую последовательность событий:

1. Медиаторный сигнал от пресинаптической клетки (глутамат).
2. Активирование GluR2/3.
3. Деполяризация синаптической мембраны.
4. Активирование НМДА-рецепторов (в присутствии глутамата и других сигнальных молекул, агонистов, в частности, глицина).
5. Вход ионов кальция
6. Активирование ключевых протеинкиназ/фосфатаз, малых ГТФаз и пр.
7. Ремоделирование цитоскелета шипика в зоне синапса, выведение из зоны синапса GluR2/3 и их эндоцитоз, введение в зону синапса АМПА-рецепторов с субъединицей GluRl.

8. Ускорение экзоцитоза АМПА-рецепторов и их встраивания в мембрану.
9. Формирование новой плотности АМПА-рецепторов.

При этом комплекс пришедших сигналов должен быть достаточным для деполяризации синаптической мембраны и активирования НМДА-рецепторов, дирижирующих запуском регуляторных каскадов, которые, с одной стороны, обеспечивают проведение сигнала по мембране дендрита к телу клетки и далее к аксону, а с другой – меняют плотность АМПА-рецепторов. При этом через пути сигнальной трансдукции сигнал передается в дендрит и сому, что в конечном итоге регулирует транскрипцию в ядре и, вероятно, может определять долговременное поддержание эффективности сенсорного входа к опознанию матрицы сигналов приходящих на данный синапс, к прогнозированию дальнейших сигналов и принятию решения о выборе реакции.

Заключение

Таким образом, для успешного решения задач реинженеринга, создания новых архитектур информационных устройств, коррекции работы биологических систем при патологиях представляется необходимым формирование новой концепции работы БИС, основанной на понимании физической сущности и эволюционных истоков возникновения базовых свойств мозга как биологической информационной системы. При этом создание моделей простых биологических информационных систем возможно путем формирования алгоритмов логических устройств, реализующих негэнтропийный принцип. Конструирование из таких устройств систем более высоких уровней можно вести опираясь на знания об эволюции биосистем. По сути, моделируя эволюцию в направлении известном из истории этого процесса. Возможность создания теории устойчивости таких систем за счет информационных прогностических процессов, их моделей на данном этапе обусловлена существующим огромным массивом аналитических материалов, требующих теоретико-экспериментального анализа и конвергенции от уровня разрозненных данных к уровню знаний, теорий и комплекса технологий— складывание паззла теории (знаний) из мозаики данных. При этом, учитывая преемственность принципов и свойств биологических систем от уровня к уровню, законов эмерджентности, создание модели молекулярноинформационной организации базовых систем (клеточный уровень) позволит в значительной мере применять ее и для анализа систем на более высоких уровнях. Принципы, возникшие на молекулярном уровне при формировании молекулярных негэнтропийиых прогностических систем, остаются неизменными, а функциональные возможности увеличиваются благодаря их объединению в клеточные ансамбли,

за счет количественного наращивания таких элементов. При этом внутри более сложно организованных ансамблей могут формироваться системы различной функциональной направленности. Одной из функций таких клеток или их ансамблей может быть моделирование и контроль работы всей системы в целом, т. е. выполняющих функции, подобные сознанию [56]. Можно надеяться, что проблема эволюционного построения концепции общей теории крупномасштабных информационных систем путем их самоорганизации может быть решена при реальных затратах усилий, ресурсов и времени.

Общая концепция работы БИС, как в свое время, например, формирование представлений о молекулярной основе передачи генетической информации, не являясь решением всех проблем, позволит целенаправленно решать базовые задачи бионейроинформатики.

Разработка новой парадигмы, естественно, требует дальнейших исследований и конвергенции усилий специалистов из широкого круга областей науки, интеграции гуманитарных и естественнонаучных подходов в изучении информационных процессов в биологических системах.

Литература

1. *Schrodinger E.* What is life. The physical aspect of the living cell. – Cambridge University Press, 1944. – 92 pp.
2. *Brillouin L.* Science and information theory. – Academic Press, 1962. – 351 pp.
3. *Крушинский А.* Плата за решение задачи: биофизические предпосылки и возможные эволюционные последствия // Российский журнал когнитивной науки. -2015.-Т. 2, № 1.-С. 52-61.
4. *Caporale N, Dan Y.* Spike timing-dependent plasticity: a Hebbian learning rule // Annual Review of Neuroscience. – 2008. – v. 31. – pp. 25-46.
5. *Лен Ж.-М.* Супрамолекуляриая химия: концепции и перспективы / Пер. с англ. Е. В. Болдыревой. – Новосибирск: Наука, 1998. -334 с.
6. *Andrew R.H., Beatriu E., Juan F.M., David K.S.* High-tech applications of selfassembling supramolecular nanostructured gel-phase materials: from regenerative medicine to electronic devices// Angew. Chem. Int. Ed. – 2008. – v. 47. – pp. 8002- 8018.
7. *Анохин П. К.* Опережающее отражение действительности И Вопр. философии. – 1962.-№6.-С.97-109.
8. *Хованский А. Г.* Топологическая теория Галуа. Разрешимость и неразрешимость уравнений в конечном виде. – М.: Изд-во МЦНМО, 2008. – 296 с.
9. *Hebb D. O.* The organization of behavior. – New York: Wiley & Sons, 1949. – 335 pp.
10. *De Bo G., Leigh D A.* A molecular machine mimicking the ribosome: a molecule that makes molecules // Med. Sci. Paris. – 2013. – v. 29, No. 5. – pp. 452-454.
11. *Root-Bernstein M., Root-Bernstein R.* The ribosome as a missing link in the evolution of life // J. Theoretical Biology. – 2015. – v. 367. – pp. 130-158.
12. *Alkon D.L., Nelson T.J., Zhao W., Cavallaro S.* Time domains of neuronal Ca2+ signaling and associative memory: steps through a calexcitin, ryanodine receptor, K.+ channel cascade // Trends Neurosci. – 1998. – v. 12. – pp. 529-537.

13. *Kasai H., Fukuda M., Watanabe S., Hayashi-Takagi A., Noguchi J.* Structural dynamics of dendritic spines in memory and cognition // Trends. Neurosci. – 2010. v.33, No.3.-pp. 121-129.
14. *Boyer C., Schikorski T, Stevens C. F.* Comparison of hippocampal dendritic spines in culture and in brain // J. Neurosci. – 1998. – v. 18, No. 14. – pp. 5294-5300.
15. *Harris K.M., Stevens J.K.* Dendritic spines of CA 1 pyramidal cells in the rat hippocampus: serial electron microscopy with reference to their biophysical characteristics // J. Neurosci. – 1989. – No. 9. – pp. 2982-2997.
16. *Yang G., Pan F., Gan W.B.* Stably maintained dendritic spines are associated with lifelong memories // Nature. – 2009. – v. 462, No. 7275. – pp. 920-924.
17. *Kasai It., Matsuzaki M., Noguchi J., Yasumatsu N, Honkura N.* Structure-stability- function relationships of dendritic spines // Trends. Neurosci. – 2003. – v. 26, No. 7. pp. 360-368.
18. *Smrt R., Zhao X.* Epigenetic regulation of neuronal dendrite and dendritic spine development // Front. Biol. – 2010. – v. 5, No. 4. – pp. 304-323.
19. *Paoletti P. Bellone C» Zhou Q.* NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease H Nat. Rev. Neurosci. – 2013. – v. 14, No. 6. pp. 383-400.
20. *Lau C. G., Zukin R. S.* NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders // Nature Rev. Neurosci. – 2007. – v. 8, No. 6. – pp. 413— 426.
21. *Traynelis S. F., Wollmuth L. P, McBain C. J., Menniti F. S., Vance K. M., Ogden K. K., Hansen K. B., Yuan H, Myers S. J., Dingledine R.* Glutamate receptor ion channels: structure, regulation and function // Pharmacol. Rev. – 2010. – v. 62, No. 3. pp. 405496.
22. *Nowak L., Bregestovski P, Ascher P, Herbet A., Prochiantz A.* Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurons // Nature. – 1984. – v. 307, No. 5950. – pp. 462-465.
23. *Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В. И.* Рецепторы физиологически активных веществ: монография. – Волгоград: Семь ветров, 1999. – 640 с.
24. *Husi H, Grant S. G.* Isolation of 2000-kDa complexes of N-methyl-D-aspartate receptor and postsynaptic density 95 from mouse brain // J. Neurochem. – 2001. – v. 77. -pp. 281-291.
25. *Chen X., Winters C., Azzam R., Li X, Galbraith J. A., Leapman R.D., Reese T.S.* Organization of the core structure of the postsynaptic density // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008. – v. 105, No. 11. – pp. 4453-4458.
26. *Raghuram V., Sharma Y., Kreutz M. R.* Ca(2+) sensor proteins in dendritic spines: a race for Ca(2+) // Front. Mol. Neurosci. – 2012. – v. 5. – p. 61.
27. *Newpher T. M., Ehlers M. D.* Glutamate receptor dynamics in dendritic microdomains // Neuron. – 2008. – v, 58, No. 4. – pp. 472-497.
28. *Nagasawa M., Sakimura K., Mori K. J., Bedell M. A., Copeland N. G., Jenkins N. A., Mishina M.* Gene structure and chromosomal localization of the mouse NMDA receptor channel subunits // Brain. Res. Mol. Brain. Res. – 1996. – v. 36, No. 1. – pp. 1-11.
29. *Collins M. O., Ilusi II., Yu L., Brandon J. M., Anderson C. N, Blackstock W. P, Choudhary J. S., Grant S. G.* Molecular characterization and comparison of the components and multiprotein complexes in the postsynaptic proteome // J. Neurochem. – 2006. – v. 97. – pp. 16-23.
30. *Проскура А. Л, Вечкапова С. О., Запара Т.А., РатушнякА.С.* Реконструкция молекулярного интерактома в системе глутаматных синапсов И Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2014. – Т. 18, №4-3. – С. 1205-1218.
31. *Wenthold R.J., Petralia R.S., Blahos J. II, Niedzielski A.S.* Evidence for multiple AMPA receptor complexes in hippocampal CA1/CA2 neurons // J. Neurosci. – 1996. -v. 16, No. 6,-pp. 1982-1989.

32. *Shepherd J. D., Huganir R. L.* The cell biology of synaptic plasticity: AMPA receptor trafficking // Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. – 2007. – No. 23. – pp. 613-643.
33. *Opazo P, Choquet D.* A three-step model for the synaptic recruitment of AMPA receptors // Mol. Cell Neurosci. – 2011. – v. 46, No. 1. – pp. 1-8.
34. *Martin S. J., Grimwood P. D., Morris R. G.* Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis H Annu. Rev. Neurosci. – 2000. – v. 23. – pp. 649-711.
35. *Passafaro M., Piech V, Sheng M.* Subunit-specific temporal and spatial patterns of AMPA receptor exocytosis in hippocampal neurons H Nat. Neurosci. – 2001. – v. 4, No. 9. – pp. 917-926.
36. *Miyamoto E.* Molecular mechanism of neuronal plasticity: induction and maintenance of long-term potentiation in the hippocampus // J. Pharmacol. Sci. – 2006. – v. 100, No. 5. – pp. 433-442.
37. *Lujan R., Roberts J.D., Shigemoto R., Ohishi H., Somogyi P* Differential plasma membrane distribution of metabotropic glutamate receptors mGluRl alpha, mGluR2 and mGluR5, relative to neurotransmitter release sites // J. Chem. Neuroanat. – 1997. -v. 13, No. 4.-pp. 219-241.
38. *Cai W., Hisatsune C., Nakamura K., Nakamura T, Inoue T, Mikoshiba K.* Activity- dependent expression of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 in hippocampal neurons // J. Biol. Chem. – 2004. – v. 279, No. 22. – pp. 23691-23698.
39. *Maher B.J., Mackinnon R.L. 2nd, Bai J., Chapman E.R., Kelly P. T.* Activation of postsynaptic Ca(2+) stores modulates glutamate receptor cycling in hippocampal neurons // J Neurophysiol. – 2005. – v. 93, No. 1. – pp. 178-188.
40. *TuH., TangT.S., Wang Z.* Association of type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor with AKAP9 (Yotiao) and protein kinase A // J. Biol. Chem. – 2004. – v. 279, No. 18. -pp. 19375-19382.
41. *TuJ. C., Xiao B., Naisbitt S., Yuan J. P, Petralia R. S., Brakeman P, Doan A., Aakalu V. K., Lanahan A. A., Sheng M., Worley P. F.* Coupling of mGluR/Homer and PSD-95 complexes by the Shank family of postsynaptic density proteins // Neuron. – 1999. v. 23, No. 3. – pp. 583-592.
42. *Shiraishi-Yamaguchi Y, Sato Y, Sakai R., Mizutani A., Kn?pfe T, Mori N, Mikoshiba K., Furuichi T.* Interaction of Cupidin/Homer2 with two actin cytoskeletal regulators, Cdc42 small GTPase and Drebrin, in dendritic spines // BMC Neurosci. – 2009. – v. 10.-p.25.
43. *Petrini E. M., Lu J., Cognet L., Lounis B., Ehlers M. D., Choquet D.* Endocytic trafficking and recycling maintain a pool of mobile surface AMPA receptors required for synaptic potentiation // Neuron. – 2009. – v. 63, No. 1. – pp. 92-105.
44. *l.u J., Helton T. D., Blanpied T.A., R?cz B., Newpher T. M., Weinberg R.J., Ehlers M. D.* Postsynaptic positioning of endocytic zones and AMPA receptor cycling by physical coupling of dynamin-3 to Homer // Neuron. – 2007. – v. 55, No. 6. – pp. 874-889.
45. *Jaskolski F, Martin S., Henley J. M.* Retaining synaptic AMPARs // Neuron. – 2007. v. 55, No. 6. – pp. 825-827.
46. *Lee H.K., Barbarosie M., Kameyama K., Bear M.F., Huganir R. L.* Regulation of distinct AMPA receptor phosphorylation sites during bidirectional synaptic plasticity // Nature. – 2000. – v. 405, No. 6789. – pp. 955-959.
47. *Kim M., Park A. J., Havekes R., Chay A., Guercio L.A., Oliveira R.F, Abel T, Blackwell K. T.* Colocalization of protein kinase A with adenylyl cyclase enhances protein kinase A activity during induction of long-lasting long-term-potentiation // PloS. Comput. Biol. – 2011. – v. 7, No. 6. – p. el002084.

48. *Davidson H. T, Xiao J., Dai R., Bergson C.* Calcyon is necessary for activity- dependent AMPA receptor internalization and LTD in CA1 neurons of hippocampus H Eur. J. Neurosci. – 2009. – v. 29, No. 1. – pp. 42-54.
49. *Arevalo J. C., Yano H., Teng K. K., Chao* Λ7. L A unique pathway for sustained neurotrophin signaling through an ankyrin-rich membrane-spanning protein // EMBO J. 2004. – v. 23, No. 12. – pp. 2358-2368.
50. *Arevalo J. C., Pereira D.B., Yano IL, Teng K.K., Chao M. V.* Identification of a switch in neurotrophin signaling by selective tyrosine phosphorylation // J. Biol. Chem. -2006. -v. 281, No. 2. – pp. 1001-1007.
51. *Sunahara R. K., Guan H. C, O'Dowd B. F., Seeman P, Laurier L. G., Ng G., George S.R., Torchia J., Van Tol H.H., Niznik H.B.* Cloning of the gene for a human dopamine D5 receptor with higher affinity for dopamine than DI // Nature. – 1991. v. 350, No. 6319. – pp. 614-619.
52. *Yang S. N.* Sustained enhancement of AMPA receptor- and NMDA receptor-mediated currents induced by dopamine D1/D5 receptor activation in the hippo-campus: an essential role of postsynaptic Ca2+ 11 Hippocampus. – 2000. – v. 10, No. 1. – pp. 57- 63.
53. *Mocketi B.G., C>u?vremont D., Williams J.M., Abraham W.C.* Dopamine D1/D5 receptor activation reverses NMDA receptor-dependent long-term depression in rat hippocampus // J. Neurosci. – 2007. – v. 27, No. 11. – pp. 2918-2926.
54. *Li S., Cullen W.K., Anwyl R., Rowan M.J.* Dopamine-dependent facilitation of LTP induction in hippocampal CA1 by exposure to spatial novelty // Nat. Neurosci. – 2003. – v. 6, No. 5. – pp. 526-531.
55. *Moult P. R., Cross A., Santos S. D., Carvalho A. L., Lindsay Y., Connolly C. N., Irving A. J., Leslie N. R., Harvey J.* Leptin regulates AMPA receptor trafficking via PTEN inhibition// J. Neurosci. -2010. – v. 30, No. 11. -pp. 4088 – 4101.
56. *Reardon S.* A giant neuron found wrapped around entire mouse brain // Nature. – 2017. – v. 543, No. 7643. – pp. 14-15.

PHYSICAL BASIS OF FUNCTIONING AND EVOLUTIONARY ORIGINS OF BIOLOGICAL INFORMATION SYSTEMS

E. D. SOROKOUMOV[1-2], A. L. PROSKURA[1], T. A. ZAPARA[1], A. S. RATUSHNYAK[1-3]

[1] *The Institute of Computational Technologies of SB RAS, Novosibirsk*

[2] *The Federal research center Institute of cytology and genetics SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation*

[3] *Novosibirsk National Research University*

E-mail: Ratushniak.Alex@gmail.com

Attempts to create a theory of the work of the brain, due to their fragmentation, have not yet led to fundamentally significant results. To understand the principles and mechanisms of the operation of such a biological information system, it is probably necessary to proceed from the evolutionary origins and physical foundations of the existence of negentropic systems. With this approach, the level of complexity of the task becomes commensurate with existing theoretical and experimental capabilities. Given the structural and functional similarity of systems from the molecular level to the level of the whole brain, one can hope for the effectiveness of this approach. In this study, an attempt has been made to create a paradigm of the operation of biological information systems based on combining the existing data mosaic.