

УДК 544.43

ЛЕВ АЛЕКСАНДРОВИЧ БЛЮМЕНФЕЛЬД И СОВРЕМЕННАЯ БИОХИМИЧЕСКАЯ ФИЗИКА. «РЕШАЕМЫЕ» И «НЕРЕШАЕМЫЕ» ПРОБЛЕМЫ

© 2022 г. С.Д. Варфоломеев*, **, ***, #

*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, ул. Косыгина, 4, Москва, 119334, Россия

**Химический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Ленинские горы, 1/3, Москва, 119991, Россия

***Институт физико-химических основ функционирования сетей нейронов и искусственного интеллекта Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Ленинские горы, 1, Москва, 119991, Россия

#E-mail: sdvarf@bk.ru

Поступила в редакцию 30.04.2022 г.

После доработки 30.04.2022 г.

Принята к публикации 06.05.2022 г.

Статья посвящена анализу и развитию проблем, сформулированных Л.А. Блюменфельдом – выдающимся представителем советской науки. Рассмотрены достижения в описании природы ферментативного катализа методами молекулярной механики белков и квантово-химического суперкомпьютерного моделирования каталитического цикла с демонстрацией определяющей роли конформационных изменений функциональных групп активного центра. Предложена и детально анализируется теория предбиологической эволюции на первичных стадиях, объясняющая возможность синтеза и эволюции протополимеров. Эволюционную комбинаторику и возможности «размножения» макромолекул в процессах поликонденсации мономеров обеспечивает термоцикл с преодолением точки фазового перехода воды (процесс «синтез–гидролиз» с адсорбцией мономера на матрице первичного полимера). Приближением к решению «нерешаемой» задачи: «как материя становится сознанием», является предложенная и анализируемая теория записи и хранения нейронной информации, основанная на кинетическом моделировании холинергических синапсов (протонный механизм записи информации).

Ключевые слова: ферментативный катализ, КМ/ММ моделирование, конформационная подвижность активного центра, протополимеры, термоцикл, эволюционная комбинаторика, кинетическая модель синапса, холинергические синапсы, протонный механизм записи информации.

DOI: 10.31857/S0006302922040019, EDN: ISHIID

Лев Александрович Блюменфельд – выдающийся представитель советской науки. Период творчества Л.А. Блюменфельда связан с формированием и активным развитием в мировой науке физико-химической биологии, биофизики, химической биологии. Его жизнь и творчество – удивительная иллюстрация триединства наук: физики, химии и биологии. Будучи выпускником химического факультета МГУ, Л.А. Блюменфельд большую часть жизни проработал в Институте химической физики РАН, в медицинских научных учреждениях, создал на физическом факультете МГУ имени М.В. Ломоносова кафедру биофизики. Творческая судьба Л.А. Блюменфельда демонстрирует единство различных направлений естествознания, взаимопроникновение наук друг в друга и эффективность развития пограничных областей.

Целью данной статьи является иллюстрация развития некоторых задач и идей, над которыми работал Л.А. Блюменфельд, с применением к их решению современных методов биохимической физики, получивших развитие в ближайшие десятилетия. Речь идет о природе и механизмах ферментативного катализа, о проблемах происхождения жизни на первых стадиях и о молекулярных основах интеллекта. Если первая проблема, привлекая Л.А. Блюменфельда, представлялась ему как проблема категории «решаемых», две последние он относит к «нерешаемым» проблемам биофизики [1]. Современный прогресс науки обеспечивает в определенной степени решение и этих «нерешаемых» проблем.

ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ КАТАЛИЗ. ФЕРМЕНТ КАК «МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫЙ СТАНОК»

Феномен биологического катализа — ускорение ферментами скоростей химических реакций — удивительное по своей физико-химической сути явление. Наблюдаемые эффекты ускорения реакций ферментами по сравнению с традиционными «химическими» катализаторами колоссальны — 10^{12} – 10^{14} раз [2]. При этих условиях, если ферментативная реакция протекает в течение одной секунды, процесс, катализируемый, например, ионом водорода, будет протекать сотни тысяч лет. Если принять во внимание специфичность, селективность выбора ферментом молекулы реагента, то становится очевидным, что ферментативный катализ — суть и базовая основа феномена жизни.

Физическая природа функционирования ферментов — научная загадка, вызов, который заинтересовал многих исследователей в середине — конце прошлого века. Концепция, которую внес в обсуждение этого феномена Л.А. Блюменфельд, заключается в том, что белок как макромолекулярная система обладает возможностями конформационных изменений и подвижности отдельных фрагментов, и это может и должно играть роль в эффективности катализа. Детальное исследование молекулярных изменений в активных центрах ферментов в процессе каталитического акта подтвердило это, на первый взгляд не очевидное, предположение.

Основой современных исследований молекулярных механизмов функционирования макромолекулярных систем является моделирование с использованием физических принципов молекулярной механики и квантовой молекулярной механики [3–5].

В настоящее время методами суперкомпьютерного моделирования исследованы сотни ферментов. Если известна трехмерная структура белка на атомарном уровне, то открывается возможность с использованием методов молекулярной механики и квантовой химии построить полную детализированную картину трансформации исходных молекул в конечные продукты с участием функциональных групп активного центра белка.

Процессы химических изменений имеют многостадийный характер, при этом экстремумы на профиле свободной энергии отражают структуру и энергетические уровни промежуточных метастабильных соединений (минимумы) и переходных состояний (максимумы). На рис. 1 представлен профиль свободной энергии реакции гидролиза N-ацетиласпарагиновой кислоты под действием N-ацетиласпартилгидролазы — ключевого фермента центральной нервной системы человека [6]. На этом примере, как и на всех остальных примерах, которые построены на суперком-

пьютерном моделировании молекулярного механизма катализа методами квантовой молекулярной механики, видно, что лимитирующей стадии реакции предшествуют быстрые равновесные стадии переноса протона и конформационного изменения функциональной группы макромолекулярной структуры белка. Таким образом, можно сделать общий вывод, что физико-химической основой белкового катализа является использование быстрых равновесных стадий (перенос протона и конформационные изменения) для понижения энергетического барьера на лимитирующей стадии реакции.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ ЖИЗНИ: ПРЕДБИОЛОГИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ И ЭВОЛЮЦИЯ БИОПОЛИМЕРОВ. ТЕРМОЦИКЛ И ЭВОЛЮЦИОННАЯ КОМБИНАТОРИКА

Одной из важнейших проблем современного естествознания является вопрос о происхождении жизни. Два абсолютно неоспоримых факта характеризуют живые системы.

1. Все биополимеры — продукты полимеризации трифункциональных мономеров. Две химические группы (функции) участвуют в образовании химических мономер-мономерных связей. Третья функциональная группа — это структурная группа мономера, отличающая один мономер от другого (заместители в α -положении аминокислот, пиримидин-пуриновые основания в нуклеотидах).

2. В условиях предбиологической полимеризации в водной среде пептиды и фосфодиэфирные связи самопроизвольно образоваться не могут. Более того, все функциональные полимеры живых систем — белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды — это хорошо водорастворимые соединения, плохо растворимые в гидрофобных жидкостях. Их полная деструкция с расщеплением на мономеры в водной среде — это вопрос времени.

Очевидно, что синтез предбиологических макромолекул требует специальных условий. Эти условия обеспечивает гипотеза о термоцикле как движущей силе предбиологического синтеза и отбора макромолекул. Теоретическое описание и экспериментальная проверка этой гипотезы представлены в работах [7–9].

В условиях термоцикла возникают уникальные возможности синтеза и комбинаторного отбора макромолекул.

1. При температуре выше температуры фазового перехода создаются термодинамические (перенос образовавшейся воды в газовую фазу) и кинетические (ускорение химических реакций) условия образования пептидных и фосфодиэфирных

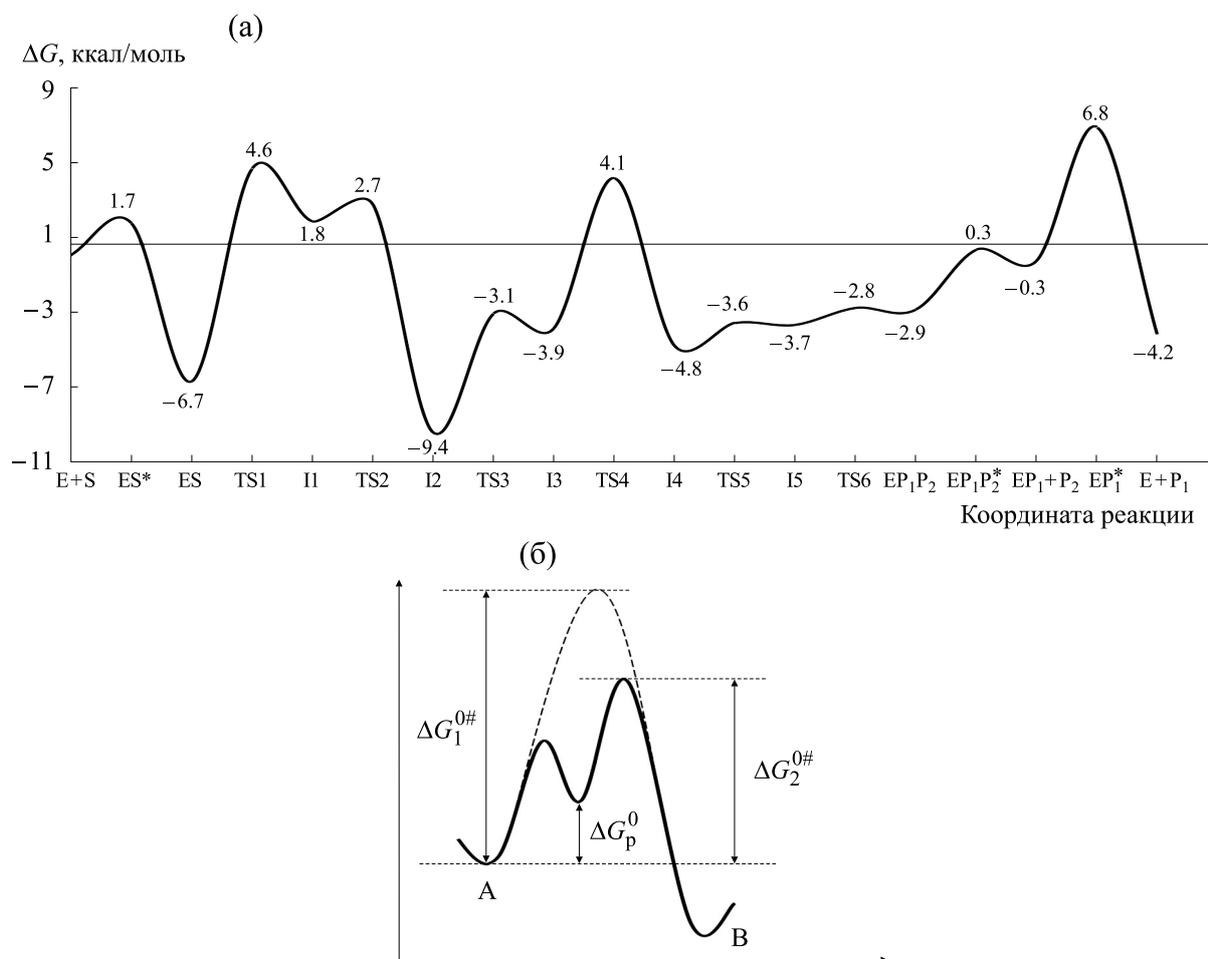


Рис. 1. (а) – Профиль свободной энергии каталитического цикла N-ацетиласпартатгидролазы; (б) – быстрая равновесная стадия (перенос протона и конформационные изменения) – механизм понижения энергетического барьера на лимитирующей стадии ферментативного катализа.

связей и реализации процессов твердофазной поликонденсации мономеров.

2. При обратном переходе системы в условия ниже температуры фазового перехода имеет место образование водной фазы и сосуществование образованного полимера в растворе с мономерами.

3. Повышение температуры на следующем этапе ведет к уменьшению в среде воды и существенному концентрированию растворов полимеров и мономеров вплоть до образования твердой фазы. В этих условиях при высоких температурах происходят два конкурирующих процесса:

а) полимерные молекулы не являются индифферентными участниками процесса. При условии сродства за счет супрамолекулярных взаимодействий могут и должны образовываться водородные, кулоновские и ван-дер-ваальсовы связи между функциональными группами полимерной цепи и мономерами. Это приводит к концентри-

рованию мономеров, облегчая процессы полимеризации и комплементарной селекции мономеров на полимерной матрице. Полимер всегда оказывает влияние на состав продуктов в силу супрамолекулярного взаимодействия мономера с полимером. Адсорбция мономера на полимере может характеризоваться очень слабой степенью селекции, но за счет большого числа циклов это может привести к образованию комплементарных цепей и «размножению» молекул определенной структуры (см. работы [7, 8]);

б) при высоких температурах, приближающихся к точке кипения растворителя, активизируются процессы гидролиза и разрушения полимерной цепи на фрагменты и момеры. Этот процесс имеет два следствия:

– макромолекулярные структуры, более устойчивые к процессам гидролиза, переходят в твердую фазу с последующим процессом полимеризации на матрице;

Таблица 1. Времена эволюционного отбора макромолекул в режиме термоцикла при переходе доли «позитивных» молекул от 10^{-100} до 1 при различных значениях «конкурентного преимущества»

Конкурентное преимущество (a_p/a_n)	Число циклов	Время, млн лет
1.000000006	$3.65 \cdot 10^{10}$	100
1.000000008	$2.75 \cdot 10^{10}$	75
1.000000015	$1.8 \cdot 10^{10}$	50
1.000000025	$9.1 \cdot 10^9$	25

– система обогащается мономерами за счет гидролиза «неудачных» структур с последующим использованием мономеров в реакции комбинаторного синтеза.

Принцип отбора и конкурентные преимущества чрезвычайно просты. Критерии отбора основаны на кинетических характеристиках процесса и имеют кинетическую природу:

1) преимущества имеют структуры, более эффективно концентрирующие и сорбирующие мономеры и тем самым реализующие более быстрый синтез полимерной цепи на матрице первичного полимера;

2) преимущества имеют структуры, более устойчивые к гидролитическому расщеплению на мономеры (комплексы полимеров с мономерами, более устойчивы к процессам гидролиза). Побеждает более «быстрый» и «устойчивый».

Колоссальным конкурентным преимуществом является появление каталитических свойств в гидролизе «неудачных» макромолекул, в синтезе полимеров или в синтезе мономеров.

Экспериментальные работы [9] подтвердили основные положения развитой теории. Работа была сделана на примере синтеза олигопептидов ограниченной длины цепи, позволяющем детальное масс-спектрометрическое изучение последовательности аминокислот в цепи.

Проблемам эволюции макромолекул на предбиологическом уровне уделено большое внимание [10–13]. В частности, следует отметить выдающуюся монографию М. Эйгена [10], давшего кинетическое описание процессам селекции макромолекул с использованием представления о «конкурентном преимуществе». Однако за рамками этих исследований остается открытым вопрос о механизме процессов саморазмножения макромолекул, о движущей силе, обеспечивающей упорядочение и «конкурентное преимущество», а в конечном итоге – молекулярную конвергенцию разнообразия полимеров к ограниченному числу типов биомолекул.

Представляется, что этот механизм связан с поведением систем «мономер–полимер» в режиме термоцикла. В частности, механизм может быть основан на использовании энергии Солнца и глобальном вращении Земли вокруг своей оси. В результате вращения любая точка земной поверхности испытывает циклические колебания температуры. На первичной Земле при достаточно слабой атмосфере эти колебания имели весьма высокую амплитуду. В зависимости от конкретных условий (радиации, теплообмена, теплопроводности) эти колебания характеризуются широким спектром амплитуд в пределах от $+200$ до -100°C . Термоцикл является абсолютно естественным процессом для любого космического тела (планеты и их спутники, кометы, астероиды). В этих условиях имеют место разнообразные химические реакции и фазовые переходы.

Таким образом, необходимыми базовыми условиями обсуждаемой модели являются:

1) трифункциональность мономеров, содержащих несколько (по крайней мере два) типов заместителей;

2) избыток мономеров;

3) термоцикл – циклическое изменение температуры, обеспечивающее обратимый фазовый переход воды из жидкого в газообразное состояние и обратно.

Была разработана кинетическая модель, основанная на этих принципах. Анализ модели демонстрирует, что термоцикл – способ превращения абсолютно невозможных событий (вероятность равна 10^{-100}) в абсолютно достоверные (вероятность равна единице) (табл. 1) [7].

Базовым кинетическим принципом эволюции является экспоненциальный характер развития системы. Только в режиме экспоненциального роста по всем ключевым переменным система может набрать необходимое количество материала и стать доминирующей. Переход в устойчивый стационарный режим по любому из ключевых компонентов лишает систему принципиального

эволюционного преимущества — экспоненциального роста [14].

1. Можно представить, что на первичных этапах развития полимерных систем синтезируются и сосуществуют три основных типа макромолекул, а именно, протопептиды — продукт поликонденсации разнообразных аминокислот, протоаналоги РНК и ДНК — продукты поликонденсации углеводов с образованием фосфодиэфирных связей. Полимеризационные процессы идут при высоких температурах выше температуры фазового перехода воды. Реакции поликонденсации абсолютно неспецифичны и все три основных класса полимеров характеризуются бесконечным набором вариантов структур.

2. Термоциклический процесс обеспечивает возможности частичного матричного синтеза во всех классах протополимеров. Синтез амидной и фосфодиэфирной связи в системе «полимер—мономер» не может протекать без взаимодействия полимерных молекул с мономером. При приближении к точке фазового перехода и элиминировании воды происходит существенное концентрирование растворов и взаимодействие (адсорбция) мономера с полимером за счет трифункционального характера мономеров. Частичное селективное мономера на полимере за счет водородных, ионных и гидрофобных связей обеспечивает при переходе точки фазового перехода частично селективный матричный синтез. В силу большого числа циклов (1 млрд лет — $3.65 \cdot 10^{11}$ циклов) даже очень незначительное селективное приводит к существенному сужению распределения молекул по разнообразию структур (см. табл. 1). При этом все три типа протополимеров могут существовать независимо в «первичном протополимерном бульоне».

3. Одним из физико-химических факторов первичного отбора может быть кинетическая устойчивость протомолекулы в водной среде. При повышенных температурах, особенно при приближении к точке фазового перехода, существенную роль могут играть гидролитические процессы. Это обеспечивает преимущественное существование более кинетически устойчивых протополимерных молекул. Принципиально важным фактором отбора является тот факт, что комплексы более защищены от агрессивного, деполимеризующего действия воды. Это относится к комплексам «полимер—аминокислота», «полимер—нуклеотид», «пептид—РНК», «пептид—ДНК». В результате этих процессов популяции протополимеров обогащаются макромолекулами, хорошо адсорбирующими мономеры и образующими интерполимерные комплексы.

4. Качественный скачок эволюции — освоение возможностей экспоненциального роста. Три типа макромолекул, сосуществующих в «протопо-

лимерном бульоне», характеризуются принципиально разными свойствами. Пептиды способны образовывать глобулярные структуры и обладать ярко выраженными каталитическими свойствами. Прото—РНК могут проявлять каталитические свойства, формировать нелинейные трехмерные структуры, взаимодействовать с пептидами и селективно комплексообразоваться с ДНК. Для ДНК характерны комплементарные связи с РНК и одноцепочечными ДНК. Возможный переход к экспоненциально-эволюционному развитию определяется в первую очередь каталитическими свойствами протопептидов. Протопептиды (протобелки) способны участвовать как на стадиях полимеризации, так и на стадиях гидролитического расщепления кинетически неустойчивых макромолекул. В соответствии с принципами микроскопической обратимости один и тот же активный центр способен ускорять как прямой, так и обратный процесс. При низких концентрациях воды и высоких температурах катализатор может участвовать в синтезе мономер—мономерной связи, при низких температурах — в гидролизе и отборе нестабильных структур. При этом гидролитические процессы приводят к регенерации мономеров, способных при следующем термоцикле участвовать в образовании новых макромолекул. Это одно из главных качеств эволюционной комбинаторики.

Биополимерные молекулы, составляющие суть жизни на Земле, — продукт всего лишь одной химической реакции — реакции поликонденсации, или образования связи «мономер—мономер» с выделением молекулы воды. При этом «биополимерная жизнь» базируется на предельно ограниченном наборе химических элементов — углеводе, кислороде, фосфоре, водороде и азоте. Остальные элементы (железо, медь, селен, калий, натрий, кальций и др.) представлены в биоматериалах в следовых количествах и не входят в состав участников, образующих полимерные молекулы. Вместе с тем современная химия полимеров иллюстрирует гигантское разнообразие возможностей с участием кремния, бора, фосфора, металлов (алюминия, титана, олова и др.).

Полимеры на базе этих структур могут быть основой принципиально отличной от земной эволюционной комбинаторики с созданием саморазмножающихся (пролиферирующих) полимерных молекул. Гигантские возможности в этом плане лежат в области химии кремния. При этом кремний-органические полимеры обладают рядом выдающихся физических свойств и термостабильностью [15]1. Разнообразие возможностей химии полимеров позволяет надеяться, что в других условиях, отличных от планеты Земля, жизнь может иметь принципиально другую химическую основу.

Температурные пределы функционирования систем на основе полимеров имеют два принципиальных ограничения.

1. При высоких температурах макромолекулы нестабильны и деградируют на осколки различной химической природы. Одна из задач, которая решалась в области химии полимеров — создание материалов с высоким эксплуатационными характеристиками, способными «работать» при высоких температурах. В работе [14] приведены данные по изучению стабильности полимеров различной структуры, взятые из монографии [15]. Исследовалась потеря веса образца от температуры. Видно, что предельные условия, при которых полимеры сохраняют структуру, составляют 500–700°C. Вывод, который следует из этих данных, заключается в том, что «полимерная жизнь» на основе термостабильных полимеров, возможна на любой планете солнечной системы: Меркурий (350°C), Венера (450°C), Земля (0°C), Марс (–50°C), Юпитер (–120°C), Сатурн (–120°C).

2. Принципиальное ограничение возникновения «полимерной жизни» заключается в зависимости скорости химических реакций от температуры. Ограничения отсутствуют для реакций полимеризации на Земле, Венере и Меркурии. Для Меркурия и Венеры в силу высоких температур процессы полимеризации могут идти существенно быстрее, чем на Земле. При переходе от 150°C (полимеризация в пике термоциклов на Земле) к 300°C (полимеризация на Венере и Марсе) процесс ускорения приблизительно в 35000 раз.

Полимеризационные процессы драматически замедляются при переходе к низким температурам Марса, Юпитера или Сатурна. Если принять температуру поверхности Марса –50°C, а Сатурна (Юпитера) –150°C, то кинетика полимеризации замедляется в 10^6 – 10^9 раз. Расчеты показывают, что стадия протополимерной эволюции на Земле заняла ~100 млн лет (см. табл. 1). С учетом температурного замедления эти процессы на Марсе, Сатурне или Юпитере должны были бы протекать 10^{14} – 10^{17} лет. Если принять возраст Солнечной системы $5 \cdot 10^9$ лет, становится очевидным, что «полимерная жизнь» на «холодных планетах» Марс, Юпитер, Сатурн возникнуть не могла. При этом локальные изменения температуры типа вулканической деятельности существенно на возникновение «протополимерной жизни» повлиять не могут, поскольку главная черта развиваемой концепции — устойчивый термоцикл. Длительность термоцикла определяется частотой вращения планеты вокруг своей оси.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ИНТЕЛЛЕКТА. ПРОТОННЫЙ МЕХАНИЗМ ЗАПИСИ ИНФОРМАЦИИ

Проблема исследования молекулярных основ нейробиологической памяти и связанная с этим проблема молекулярных основ интеллекта — одна из наиболее сложных и вызывающих проблем современного естествознания. Мозг как сложное молекулярное структурное образование обеспечивает многоканальное управление биохимическими процессами в организме, восприятие сенсорно-рецепторной информации, 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 (нейро-васкулярное сопряжение). Нами экспериментально и на уровне кинетического моделирования детально исследованы процессы нейроваскулярного сопряжения [16, 17]. Важную роль в функционировании нейронных сетей играют ключевые метаболиты, такие как N-ацетиласпартат, N-ацетиласпартилглутамат, характерные только для нервной системы, а также ферменты, обеспечивающие метаболизм ключевых агентов [18–21].

Принципиальной по сложности и важности проблемой является вопрос о природе и механизмах записи и считывания информации, записанной на молекулярном уровне в сетях нейронов. Развиваемая нами концепция базируется на следующих положениях.

1. Основой нейробиологической памяти является нейросеть с пересекающейся нейронной трехмерной системой синапсов, обеспечивающей контакты между нейронами и создающей систему проведения нервного возбуждения. Синапсы представляют собой «химические полупроводники», обеспечивающие по принципу «открыт-закрыт» проведение ионного сигнала возбуждения. Ранее были сделаны расчеты, демонстрирующие, что объем нейронной сети и контактов (синапсов) между нейронами достаточен для записи всей информации, которая характерна для мозга человека. Согласно работе [22] потенциальный объем памяти человека составляет $I = 10^9$ бит. Потенциально за счет синаптических контактов в мозге человека может быть записано 10^{10} бит информации.

2. Существует экспериментально обоснованный факт, согласно которому ацетилхолин и ацетилхолиновые синапсы играют ключевую роль в механизмах обучения и памяти [23]. Одним из ре-

зультатов и доказательств этого положения является использование ингибиторов ацетилхолинэстеразы — фермента, определяющего поведение ацетилхолиновых синапсов, для улучшения памяти у больных деменцией и болезнью Альцгеймера.

3. Нами проведено детальное кинетическое описание процесса функционирования ацетилхолинового синапса [24–26]. Механизм катализа ацетилхолинэстеразой, исследованный на основе суперкомпьютерного молекулярного моделирования, представлен в работах [18, 19]. Как все сериновые гидролазы, каталитическая функция которых определяется имидазольной группой гистидина, фермент ингибируется ионами водорода с $pK_a \sim 7$. Параметры макромолекулярной структуры синапса следующие: толщина синаптической щели, представляющей собой гель, насыщенный ацетилхолинэстеразой, 20–100 нм; концентрация холина в вазикле, инъектируемой в синаптическую щель, высока и достигает 0.1–1.0 М [27–29] при «разряде» нескольких вазикул с переносом ацетилхолина в щель достигает 10–300 мМ. Это в высшей степени высокая концентрация. Для того чтобы гидролизовать нейромедиатор практически полностью и не дать ему возможность «заселить» ацетилхолиновые рецепторы постсинаптической мембраны, в миллисекундные интервалы времени (время «разряда» синапса) необходима исключительно высокая концентрация фермента — 0.5–50 мМ. Принципиальной особенностью функционирования холинэргического синапса является продукция в синаптической щели ионов водорода в результате образования уксусной кислоты ($pK_a \sim 4$). 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 проводящим сигнал нейронального возбуждения. В обзоре [30] детально описаны динамические закономерности функционирования холинэргического сигнала с учетом процессов синтеза и диссипации ионов водорода в синаптической щели при различных концентрациях фермента и субстрата.

Ключевым положением концепции является предположение о том, что запись информации происходит путем формирования структуры проводящих синаптических контактов (формирование «нейрообраза») за счет создания структуры переноса возбуждения по «открытым» синаптическим цепям. Функционирование ацетилхолинового синапса обеспечивает этот механизм эф-

фективным средством реализации проводимости (открытости) синапса — протонированием ацетилхолинэстеразы в процессе синаптического «разряда» и переноса возбуждения. В общем случае можно представить несколько механизмов реализации формирования сигнал-проводящих цепей и «нейрообраза». Это может быть реализовано путем увеличения частоты возбуждения, изменения скорости распада ацетилхолинэстеразы, изменения вязкости мембраны синаптической щели, электромеханического уменьшения толщины мембраны (электро-констрикционный процесс). Наиболее эффективным является создание устойчивого сигнал-проводящего канала путем увеличения частоты импульсов. В работе [19] показано, что при прочих равных условиях переход от частот 100 Гц к 150 Гц может полностью заблокировать 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 pH, анализируются в работах [31–37].

Хранение информации в виде «нейрообраза» может быть связано с pH блокировкой ацетилхолинэстеразы в синаптической щели, обеспечивающей каждому синапсу «нейрообраза» непрерывное участие в передаче сигнала. Этот механизм может работать как при афферентном пути (запись информации), так и при эфферентном пути (считывание информации). Косвенным доказательством протонного механизма формирования памяти является экспериментальная работа, демонстрирующая увеличение кратковременной памяти при «закислении» мозга животных до pH 6.9 путем временной ингаляции газовой смесью, содержащей 10% углекислоты [31].

4. Переход от функционирования отдельного синапса к функционированию цепи позволяет оценить величину «элементарной» ячейки памяти, способной записать (считать) один бит информации. Элементарные расчеты показывают, что для записи одного бита информации достаточно цепь длиной восемь-десять синаптических контактов.

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 (восемь-десять синапсов); цепи, сформированные в виде нейронального «куста» или «дерева»; «щетки», представленные в виде трехмерного Q_R -шаблона.

«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 восемь-десять синаптических контактов («элементарная цепь» памяти). Функционирование элементарной цепи предполагает последовательную передачу сигнала. С учетом того, что «разряд» синапса происходит приблизительно за 1 мс, один бит информации может быть записан-считан соответственно за ~10 мс. Таким образом, «элементарная» ячейка памяти имеет производительность ~100 бит в секунду.

Как известно, в науке наиболее важная задача – формирование и формулирование проблемы. Л.А. Блюменфельд обладал удивительными способностями постановки вопросов и инициирования интереса к наиболее сложным задачам естествознания, включая как «решаемые», так и «нерешаемые» проблемы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. А. Блюменфельд, *Решаемые и нерешаемые проблемы биологической физики* (URSS, М., 2002).
2. С. Д. Варфоломеев, *Химическая энзимология* (Научный мир, М., 2019).
3. A. Warshel and M. Levitt, *J. Mol. Biol.*, **103**, 227 (1976).
4. H. M. Senn and W. Thiel, *Angew. Chem. Int.*, **48**, 1198 (2009).
5. V. Voevodin, A. Antonov, D. Nikitenko, et al., *Supercomputing Frontiers and Innovations*, **6** (2), 4 (2019).
6. M. G. Khrenova, B. D. Kotz., S. D. Varfolomeev, et al., *J. Phys. Chem.*, **121**, 9381 (2017).
7. S. D. Varfolomeev, *Mendeleev Commun.*, **17** (1), 7 (2007).
8. S. D. Varfolomeev and S. V. Lushchekina, *Geochem. Int.*, **52** (13), 1197 (2014).
9. O. V. Demina, A. S. Kononikhin, A. V. Laptev, et al., *Russ. Chem. Bull.*, **61** (2), 422 (2012).
10. M. Eigen, *Self-Organization of Matter and the Evolution of Biological Macromolecules* (Springer Verlag, Berlin, 1971).
11. S. W. Fox, *The Emergence of Life: Darwinian Evolution from the Inside* (Basic Books, New York, 1988).
12. S. A. Kauffman, *The Origin of Order: Self-Organization and Selection in Evolution*. (Oxford University Press, Oxford, 1993).
13. L. E. Orgel, *The Origin of Life: Molecules and Natural Selection* (John Wiley, New York, 1973).
14. С. Д. Варфоломеев и И. В. Гачок, *Геохимия*, **66** (11) 1042 (2021).
15. В. В. Коршак, *Термостабильность полимеров* (Наука, М., 1969).
16. S. D. Varfolomeev, N. A. Semenova, M. V. Ublinsky, et al., *Chem. Phys. Lett.*, **729**, 843 (2019).
17. S. D. Varfolomeev, V. I. Bykov, N. A. Semenova, and S. V. Tsybenova, *ASC Chem. Neurosci.*, **12**, 2202 (2021).
18. С. В. Лушекина, П. Массон, Г. Ф. Махаева и др., *Фосфорорганические нейротоксины* (М., 2020).
19. A. V. Nemukhin, S. V. Lushchekina, A. V. Bochenko, et al., *J. Mol. Modeling*, **14**, 409 (2008).
20. E. D. Kotz, M. G. Khrenova, S. D. Varfolomeev, et al., *J. Phys. Chem.*, **20** (18), 4221 (2016).
21. Е. В. Котц, М. Г. Хренова, А. В. Немухин и С. Д. Варфоломеев, *Успехи химии*, **88** (1), 1 (2019).
22. С. А. Титов, *Нейрохимические основы памяти* (Нейрохимия, М., 1996).
23. M. E. Hasselmo, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **16** (6), 710 (2006).
24. С. Д. Варфоломеев, В. И. Быков и С. Б. Цыбенкова, *Докл. РАН*, **491**, 184 (2020).
25. С. Д. Варфоломеев, В. И. Быков и С. Б. Цыбенкова, *Докл. РАН*, **492**, 305 (2020).
26. С. Д. Варфоломеев, В. И. Быков и С. Б. Цыбенкова, *Изв. РАН. Сер. хим.*, № 8, 1585 (2020).
27. M. C. Peld, A. Lieb, and F. Nijhout, *Bioessays*, **32**, 422 (2010).
28. J. P. Colletier, D. Fournier, and H. M. Greenblatt, *EMBO J.*, **25** (12), 2746 (2006).
29. V. P. Whittaker, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **493**, 77 (1987).
30. С. Д. Варфоломеев, В. И. Быков и С. Б. Цыбенкова, *Фосфорорганические нейротоксины* (М., 2020).
31. J. Du, M. P. Price, R. J. Tagher, et al., *E-life*, 22564 (2017).
32. O. A. Krishtal, Y. Y. Osipchuk, and T. N. Shelest, *Broun Res.*, **436** (9), 352 (1987).
33. J. A. Cottfried and M. Chester, *J. Neurophysiol.* **76** (4), 2804 (1996).
34. M. J. Palmer, C. Hull, and J. Vigh, *J. Neurosci.*, **23** (36), 11332 (2013).
35. C. J. Dietrich, *J. Neurosci.*, **30** (47), 16044 (2010).
36. M. Chester, *Physiol. Rev.*, **83** (4), 1183 (2003).
37. M. Chester and K. Kaila, *Trends Neurosci.*, **15** (10), 396 (1992).

**Lev Aleksandrovich Blumenfeld and Modern Biochemical Physics.
«Solvable» and «Unsolvable» Problems****S.D. Varfolomeev*, **, *******Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Kosygina 4, Moscow, 119334 Russia****Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1/3, Moscow, 119991 Russia*****Institute of Physicochemical Foundations of the Functioning of Neural Networks and Artificial Intelligence, Moscow State University, Leninskie Gory 1, Moscow, 119991 Russia*

The work is devoted to the analysis and development of the problems formulated by L.A. Blumenfeld, an outstanding representative of Soviet science. This paper discusses achievements in the description of the nature of enzymatic catalysis by methods of molecular mechanics of proteins and supercomputer-rescued quantum-chemical modeling of the catalytic cycle with the demonstration of the determining role of conformational changes in the functional groups of the active center. A theory of prebiological evolution at primary stages is proposed and analyzed in detail, this theory explains the possibility of synthesis and evolution of protopolymers. Evolutionary combinatorics and the possibility of "multiplication" of macromolecules in the processes of polycondensation of monomers are provided by a thermal cycle with overcoming the phase transition point of water ("synthesis-hydrolysis" process with adsorption of the monomer on the matrix of the primary polymer). One possible way of solving the "unsolvable" problem such as "how matter becomes consciousness" is to consider a proposed and analyzed theory of recording and storing neuroinformation based on kinetic modeling of cholinergic synapses (proton mechanism for recording information).

Keywords: enzymatic catalysis. KM/MM modeling, conformational mobility of the active site, protopolymers, thermal cycle, evolutionary combinatorics, kinetic model for a synapse, cholinergic synapses, proton mechanism for recording information