

УДК 616.83/.85:616.89

https://doi.org/10.33619/2414-2948/64/12

НЕЙРОГЕНЕТИКА МОЗГА: СОН И ДОЛГОЛЕТИЕ ЧЕЛОВЕКА

©**Волобуев А. Н.**, ORCID: 0000-0001-8624-6981, д-р техн. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, volobuev47@yandex.ru

©**Романчук Н. П.**, ORCID: 0000-0003-3522-6803, SPIN-код: 2469-9414, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, Romanchuknp@mail.ru

©**Булгакова С. В.**, ORCID: 0000-0003-0027-1786, SPIN-код: 9908-6292, д-р мед. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, osteoporosis63@gmail.com

BRAIN NEUROGENETICS: HUMAN SLEEP AND LONGEVITY

©**Volobuev A.**, ORCID: 0000-0001-8624-6981, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, volobuev47@yandex.ru

©**Romanchuk N.**, ORCID: 0000-0003-3522-6803, SPIN-code: 2469-9414, Samara State Medical University, Samara, Russia, Romanchuknp@mail.ru

©**Bulgakova S.**, ORCID: 0000-0003-0027-1786, SPIN-code: 9908-6292, Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia, osteoporosis63@gmail.com

Аннотация. Мозг человека — это биологические, биофизические, нейрофизиологические и медико-социальные парадигмы обмена информацией. Современные коммуникации — это многоуровневые, мультипарадигмальные и междисциплинарные модели обмена информацией. Новые компетенции психонейроиммуноэндокринология и психонейроиммунология играют стратегическую роль в междисциплинарной науке и межведомственном планировании и принятии решений. Внедрение многовекторных нейротехнологий искусственного интеллекта и принципов цифрового здравоохранения будет способствовать развитию современного нейробыта и нейромаркетинга. Нейрогенетика является центром мультидисциплинарных и межведомственных исследований, использующих передовые методы, с участием 5P медицины и 5G технологий. Нейрогенетика изменила наше понимание механизмов, опосредующих расстройства мозга. Последние два десятилетия принесли огромный прогресс с точки зрения точной молекулярной диагностики и знания генов и путей, которые участвуют в большом количестве неврологических и психиатрических расстройств. Секвенирование генома человека стало важной научной вехой, которая произвела революцию в биологии и медицине. Проект «Геном человека» — это нейрогенетическая маршрутизация с XX в XXI век, многочисленные открытия благодаря сотрудничеству между проникательными клиницистами и технически инновационными фундаментальными учеными. Геномная инженерия, редактирование генома и редактирование генов относятся к модификациям (вставкам, делециям, заменам) в геноме живого организма. Современное редактирование генома основано на кластеризованных регулярно чередующихся коротких палиндромных повторах и ассоциированном белке 9 (CRISPR-Cas9). У прокариот CRISPR-Cas9 — это адаптивная иммунная система, которая естественным образом защищает клетки от вирусных инфекций ДНК. CRISPR-Cas9 был модифицирован для создания универсальной технологии редактирования генома, которая имеет широкий спектр применений в медицине, сельском хозяйстве и фундаментальных

исследованиях функций генов. Сон является главным инструментом и механизмом в формировании когнитивной памяти, ее количественном и качественном объеме, интеграции перехода на качественно новый уровень саморазвития и самосовершенствования, позволяющий создавать новый интеллектуальный «квалификационный разум». *Homo sapiens* 21 века будет иметь возможность понимать физиологические и нейрофизиологические паттерны сна, управлять и изменять свои привычки сна. Оцифровка сна — будущее для развития промышленности, здравоохранения, науки и персонализированного здоровья.

Abstract. Human brains are biological, biophysical, neurophysiological and medico-social paradigms of information exchange. Modern communications are multilevel, multi-paradigm and interdisciplinary models of information exchange. The new competencies of psychoneuroimmunoendocrinology and psychoneuroimmunology play a strategic role in interdisciplinary science and interdisciplinary planning and decision-making. The introduction of multi-vector neurotechnologies of artificial intelligence and the principles of digital health care will contribute to the development of modern neuroscience and neuromarketing. Neurogenetics is a center for multidisciplinary and interdisciplinary research using advanced methods, with the participation of 5P Medicine and 5G technology. Human genome sequencing was an important scientific milestone that revolutionized biology and medicine. The Human Genome Project is a neurogenetic routing from the 20th to the 21st century, numerous discoveries due to the collaboration between discerning clinicians and technically innovative fundamental scientists. Genomic engineering, genome editing and gene editing refer to modifications (inserts, deletions, substitutions) in the genome of a living organism. Modern genome editing is based on clustered regularly alternating short palindromic repeats and associated protein 9 (CRISPR-Cas9). In prokaryotes, CRISPR-Cas9 is an adaptive immune system that naturally protects cells from viral DNA infections. CRISPR-Cas9 has been modified to create a universal genome editing technology that has a wide range of applications in medicine, agriculture and basic gene function research. SLEEP is the main tool and mechanism in the formation of cognitive memory, its quantitative and qualitative volume, the integration of the transition to a qualitatively new level of self-development and self-improvement, which allows you to create a new intellectual “qualifying mind”. The 21st century *Homo sapiens* will have the ability to understand physiological and neurophysiological sleep patterns, manage and change their sleep habits. Digitization of sleep is the future for the development of industry, health, science and personalized health.

Ключевые слова: биофизика генома, компартменты головного мозга, нейрогенетика мозга, нейропластичность, регуляторные гены, сон, циркадианный гомеостаз, долголетие человека.

Keywords: genome biophysics, brain compartments, brain neurogenetics, neuroplasticity, regulatory genes, sleep, circadian homeostasis, human longevity.

Введение

Когнитивное здоровье и долголетие *Homo sapiens* — это расширение информационного пространства духовного и нравственного развития человека. Взаимодействие новых коммуникационных технологий и категорий «Здоровье» и «Долголетие» достигаются при обмене целевой и стратегической информацией через всю жизнь. Современная наука рассматривает человека, человечество и биосферу как единую систему, с растущими

демографическими, продовольственными и медицинскими проблемами [1].

Понимание управления эпигенетической регуляцией является ключевым для объяснения и модификации процесса старения и активного долголетия как организма человека в целом, так и головного мозга в частности [25].

Многоуровневые и межнейронные взаимодействия — ведущий фактор формирования высших психических функций и саморазвития личности. Циркадианный гомеостаз регулирует и синхронизирует функции взрослых стволовых клеток и их изменения во время старения, а также модулирует их внешние и внутренние механизмы. Циркадные часы синхронизируют клеточную физиологию с ежедневными изменениями окружающей среды, и могут как положительно, так и отрицательно, влиять на физиологические процессы. Синхронизируя все клетки на тканевом уровне, циркадные часы обеспечивают согласованную темпоральную физиологию организма. Современная физиология взрослых стволовых клеток предполагает, что старение и возмущения в циркадной ритмичности стволовых клеток тесно переплетены.

Создание новых нейронных связей возможно, если человек постоянно занимается саморазвитием. Мозг нуждается в тренировке, которая провоцирует рост дендритов и расширение взаимодействий между клетками нервной ткани. Восприятие внешнего мира, успехи, состояние здоровья, настроение, удовлетворенность положением в социуме и жизнью в целом зависят от нашего сознания. Посредством нейронных связей осуществляется управление работой внутренних органов, двигательной активностью, когнитивными процессами. Нейронные связи регулируют поведение человека. Чем больше нейронных связей, тем выше интеллектуальные и физические способности индивида.

Нейрональная пластичность определяет с каких компартментов нейрона информацию следует усилить, а с каких подавить. Это позволяет нейрону определить, какой информационный поток в локальной нейрональной сети получит приоритет.

Компартментализированная регуляция метаболических процессов обеспечивает взаимодействие нервной, иммунной и эндокринной систем для осуществления единого организованного ответа на патологические воздействия, в том числе на острую церебральную ишемию. Повреждение нервных клеток приводит к тому, что они теряют способность проводить электрические импульсы и взаимодействовать между собой. Нарушение процессов обмена информацией в нейрональных структурах провоцирует сбои в работе всего организма. Человек теряет способность выполнять движения, разговаривать и воспринимать речь, чувствовать, запоминать, мыслить.

Компартменты головного мозга

Головной мозг тесно связан с кровеносной системой, покрыт оболочками, защищен костями черепа, это неотделимая часть организма. С другой стороны, он обособлен от других органов посредством гематоэнцефалического барьера. Этот барьер служит для создания в мозге совершенно особой среды, отличной от остальных частей тела. Нейрональная пластичность процесс более сложный. Она, в частности, определяет с каких компартментов нейрона информацию следует усилить, а с каких подавить. Это позволяет нейрону выбирать входящие сигнальные пути, что не обязательно отразится на его возбудимости, но может определить, какой информационный поток в локальной нейрональной сети получит приоритет.

В мозге существуют два параллельных и взаимосвязанных пути передачи информации. Во-первых, каждый нейрон получает тысячи пластичных синаптических входов от других

нейронов, и сам образует множество пластичных синапсов на разных клетках. Электрические потенциалы распространяются по узким каналам переключений обладающих логикой: «+» — возбуждающий синапс и «-» — тормозной. На этом принципе организована ковергентно-дивергентная система «узкополосной» передачи сигнала. Основным способом обработки информации в этой системе является синаптическая пластичность.

На одном нейроне могут находиться тысячи синапсов. Если в одном из синапсов наблюдается потенциация, то это незначительно скажется на суммарной активности клетки. Например, синаптическая потенциация и депрессия являются событиями равновероятными. В этом случае результирующая синаптической пластичности будет нулевой. Однако, если происходит изменение свойств мембраны целого нейронального компартмента, содержащего десятки и сотни синапсов, то это незамедлительно скажется на выходном сигнале данного нейрона. Таким образом, нейрональная пластичность является более мощным механизмом регуляции передачи сигнала в нейрональных сетях.

Нейрональная пластичность тесно связана со вторым, диффузным, путем передачи сигнала в нейрональной сети. На этом принципе организована «широкополосная» система передачи сигнала. Диффузный внесинаптический сигнал способен распространяться одновременно на несколько нейронов или нейрональных компартментов. Таким образом, поток информации передается параллельно по нескольким каналам. При этом диффузная нейропередача изменяя состояние мембраны, меняет свойства синаптического сигнала (нейрональная пластичность). Информация кодируется посредством локальных внесинаптических флуктуаций нейропередатчиков. Эти колебания определяют, как и какие нейроны или нейрональные компартменты в сети будут обрабатывать входящие синаптические сигналы.

Нейроны, которые расположены в головном мозге — это своеобразная «библиотека» (база) знаний, теоретически способная вместить и хранить весь объем информации, накопленной человечеством в течение тысячелетий. Мозг запоминает абсолютно все полученные в ходе жизни сведения относительно взаимодействия с внешней средой и процессов, происходящих в человеческом организме. При этом человек не может произвольно извлекать из недр памяти все данные, которые хранятся в мозговом веществе.

Функции нейронов:

Рецепция (прием) импульсов. Клетки нервной ткани принимают определенные сигналы, поступающие, к примеру, от органов чувств (световые, температурные, обонятельные, тактильные воздействия) или других клеток.

Управление физиологическими процессами посредством возбуждения или торможения. Получая сигнал, участок клетки нервной ткани реагирует переходом в возбужденное или заторможенное состояние.

Передача возбуждения. Сигналы в состоянии возбуждения передаются от одного участка нервной клетки к другому участку ее отростка. Таким способом передаваемый сигнал может преодолевать расстояние, равное 1,5 м (к примеру, от продолговатого мозга к дистальным отделам ног).

Проведение импульса. Сигналы передаются от одной нервной клетке к другой или к эффекторным (исполнительным) органам, деятельность которых регулируется рефлексам — ответными реакциями организма на раздражители. К эффекторам относят скелетные и гладкие мышцы, эндокринные, экзокринные железы.

Нейронные связи играют решающую роль в формировании и развитии интеллекта, появлении устойчивых привычек. Человек рождается с огромным запасом нейронов и малым

числом связей между ними. В ходе взросления, жизнедеятельности, взаимодействия с окружающей действительностью, накопления опыта количество связей увеличивается, что обуславливает интеллектуальные и физические свойства личности, ее поведение и уровень здоровья.

Человек способен создавать новые нейронные связи на протяжении всей жизни. Объекты окружающего мира воздействуют на органы чувств, вызывая ответные реакции мозга. Вокруг нейронов, которые постоянно работают, образуется слой — миелиновая оболочка, улучшающая способность нервных волокон проводить электрические сигналы.

Основные реакции, возникающие на внешние раздражители, формируются к 7 годам. В этом возрасте выработка миелина сокращается. Семилетний ребенок уже знает, что огонь вызывает ожог, а неосторожные движения приводят к падению. Основной ресурс знаний сформирован, что ассоциируется с замедлением образования новых нейронных связей. Выработка миелина вновь увеличивается в период полового созревания, когда меняются ментальные представления человека.

Гениальность часто проявляется в детском и подростковом возрасте, что коррелирует с повышенной выработкой миелина и созданием мощных, разветвленных нейронных сетей. Количество синаптических связей (взаимодействие между разными нейронами) увеличивается вследствие процесса накопления опыта и получения новых знаний. У нейрона могут образовываться новые отростки в результате активной стимуляции электрическими импульсами.

Разрастание синаптических связей прослеживается в поведении и реакциях человека на условия и обстоятельства внешнего мира. К примеру, любитель собак оценивает окружающую действительность с учетом привязанности к четвероногим питомцам. Религиозные люди относятся к объектам внешнего мира, опираясь на высокие моральные принципы. Это указывает на образование связи между двумя посторонними на первый взгляд идеями и отражает появление новых синаптических контактов.

Создание новых нейронных связей возможно, если человек постоянно занимается саморазвитием – изучает иностранные языки, осваивает новые знания и навыки (живопись, вышивка и вязание, литературное мастерство, занятия спортом, интеллектуальные игры – шахматы и шашки), овладевает новой профессией, меняет привычки.

Мозг нуждается в тренировке, которая провоцирует рост дендритов и расширение взаимодействий между клетками нервной ткани. Восприятие внешнего мира, успехи, состояние здоровья, настроение, удовлетворенность положением в социуме и жизнью в целом зависят от нашего сознания.

Посредством нейронных связей осуществляется управление работой внутренних органов, двигательной активностью, когнитивными процессами. Нейронные связи регулируют поведение человека. Чем больше нейронных связей, тем выше интеллектуальные и физические способности индивида.

Несмотря на теснейшие взаимоотношения систем нейрон-глия, метаболические процессы в них строго изолированы (компартиментализированы). Смысл метаболических компартментов заключается в пространственном отделении биосинтетических процессов от тех метаболических путей, которые строго контролируются энергетическими нуждами. В этих условиях контакт внутренних механизмов связи, использующих сходные сигналы (нейротрансмиттеры, цитокины, факторы роста, гормоны) и действующих на сходные распознающие мишени (рецепторы), обеспечивает взаимодействие нервной, иммунной и эндокринной систем для осуществления единого организованного ответа на патологические

воздействия, в том числе на острую церебральную ишемию.

Компартментализация строения нейрона и функциональная специализация его отростков и синапсов являются основой для эффективного хранения и воспроизведения следов долговременной ассоциативной памяти [2]. Несинаптическая долговременная пластичность может реализовываться в изменении эффективности выходных синапсов нейрона путем изменения параметров генерации потенциала действия, что является одним из существенных механизмов хранения следов памяти на уровне отдельного нейрона [2].

Биофизика генома и нейропластичности

Геном — уникальная структура организма, в которой заключена огромная информация о строении организма, его функционировании, репродукции и т. д. В основе генома лежит материальная структура — молекула ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты).

Ген — это участок молекулы ДНК кодирующий первичную структуру молекулы белка, а также несущий другую важную информацию, необходимую для жизнедеятельности организма. Важнейшей характеристикой ДНК является ее нуклеотидный состав. ДНК впервые была выделена и изучена Фридрихом Мишером, который начал свои исследования в 1869 г. ДНК построена из четырех мононуклеотидных единиц: дАМФ (дезоксиаденозин-5'-фосфорная кислота), дГМФ (дезоксигуанозин-5'-фосфорная кислота), дТМФ (дезокситимидин-5'-фосфорная кислота), дЦМФ (дезоксцитидин-5'-фосфорная кислота) или сокращенно из четырех оснований (нуклеотидов) А (аденин), Г (гуанин), Т (тимин), С (цитозин).

Изучен биофизический анализ некоторых принципов хранения информации с помощью цепи ДНК. Частота встречаемости разных оснований в молекулах ДНК разных организмов различная. Но она не несет генетической информации.

Согласно модели Уотсона и Крика молекула ДНК состоит из двух полимерных цепочек. Последовательность нуклеотидов в каждой цепи может быть произвольной, но она ограничена принципом их комплементарности:

- против А должно быть Т и наоборот;
- против Г должно быть С и наоборот.

Молекулы ДНК состоят из динуклеотидов АТ, ТА, GC, CG и имеют очень большую длину до 2 м. Число возможных перестановок в последовательности n нуклеотидов в каждой полимерной цепи равно 4^n . С помощью данного 4-х буквенного алфавита можно закодировать практически бесконечное число генетической информации. Если принять молекулярный вес гена, состоящего из определенной последовательности динуклеотидов, $\sim 10^6$, то возможное число таких генов равно $\sim 4^{1500}$. Это число значительно превышает число всех генов, существовавших с момента зарождения жизни. Обычно ген содержит от 900 до 1500 динуклеотидов.

На основе информации, заключенной в ДНК синтезируются белки. Этот процесс идет в два этапа.

На первом этапе специальный фермент РНК-полимераза снимает с гена (кодирующего белок участка ДНК) копию (матрицу) в виде молекулы мРНК (матричной рибонуклеиновой кислоты). В отличие от ДНК молекула мРНК состоит из одной полимерной цепочки. Этот этап получил название транскрипция (перезапись). При этом, по какой-то причине тимин Т заменен на урацил U, что не мешает процессу транскрипции. Урацил U также является комплементарным аденину А.

На втором этапе с помощью органоида клетки рибосомы синтезируется белок. Синтез

белка осуществляется на основе генетического кода. Этот этап называется трансляция (перевод).

Особенности формирования генетического кода. Генетический код представляет собой соответствие между последовательностью нуклеотидов в мРНК и аминокислотной последовательностью белка. Одной аминокислоте соответствует последовательность из трех нуклеотидов в мРНК. Последовательность трех нуклеотидов называется кодон. Количество аминокислотных остатков всех белков организма равно 20. Количество кодонов равно $4^3 = 64$. Поэтому часть аминокислот кодируется несколькими кодонами, от 1-го до 6-и. Генетический код выглядит следующим образом, Таблица 1.

Таблица 1.

N	I	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Met	M	1	ATG					
2	Trp	W	1	TGG					
3	Phe	F	2	TTT	TTC				
4	Tyr	Y	2	TAT	TAC				
5	His	H	2	CAT	CAC				
6	Asn	N	2	AAT	AAC				
7	Asp	D	2	GAT	GAC				
8	Cys	C	2	TGT	TGC				
9	Gln	Q	2	CAA	CAG				
10	Lys	K	2	AAA	AAG				
11	Glu	E	2	GAA	GAG				
12	Ile	I	3	ATA	ATT	ATC			
13	Val	V	4	GTT	GTC	GTA	GTG		
14	Pro	P	4	CCT	CCC	CCA	CCG		
15	Thr	T	4	ACT	ACC	ACA	ACG		
16	Ala	A	4	GCT	GCC	GCA	GCG		
17	Gly	G	4	GGT	GGC	GGA	GGG		
18	Ser	S	6	TCT	TCC	TCA	TCG	AGT	AGC
19	Leu	L	6	CTT	CTC	CTA	CTG	TTA	TTG
20	Arg	R	6	CGT	CGC	CGA	CGG	AGA	AGG
	ter	*	3	TAA	TAG	TGA			

В колонке 2 Таблицы 1 показаны возможные аминокислотные остатки, в колонке 3 их сокращенные обозначения. В колонке 4 указано, сколькими кодонами кодируется аминокислотный остаток — т. н. степень вырождения кодировки. В колонках 4–9 показаны кодоны, кодирующие аминокислотные остатки.

Например:

- аминокислотный остаток Trp кодируется одним кодоном TGG;
- аминокислотный остаток Asn кодируется двумя кодонами AAT и AAC;
- аминокислотный остаток Arg кодируется шестью кодонами CGE, CGC, CGA, CGG, AGA и AGG.

В конце Таблицы 1 показаны кодоны терминации (конца синтеза данного белка). Каждый из этих кодонов останавливает синтез белка.

Генетический код в целом универсален для всей живой природы. Однако существуют и исключения. Код митохондрий несколько отличается от основного кода. Это указывает на то,

что генетический код является результатом эволюции.

Анализ нуклеотидных последовательностей осуществляется различными способами. Часто необходимо провести сравнение двух участков нуклеотидных последовательностей. При этом используют т. н. точечные диаграммы. По осям координат записывают исследуемые последовательности. В местах пересечения, соответствующих одному и тому же нуклеотиду, ставят точку. Далее исследуют количество точек на главной диагонали.

Рассмотрим принципы анализа нуклеотидных последовательностей в цепи ДНК с использованием теории цепей Маркова. Встречаемость разных оснований в молекуле ДНК неодинакова. Частоты пар соседних вдоль цепи ДНК оснований p_{uv} отличаются от произведений частот самих оснований $p_{uv} \neq p_u p_v$, где u и v — типы оснований. Это указывает на зависимость вероятностей встречаемости оснований в паре вдоль молекулы ДНК друг от друга. Вдоль молекулы ДНК положение основания определяется не только синтезируемым белком.

В Таблице 2 показаны некоторые относительные частоты динуклеотидов вдоль ДНК позвоночных. Не все основания полностью комплементарны (совместимы) друг другу. При $\frac{p_{uv}}{p_u p_v} < 1$ комплементарность оснований вдоль цепи ДНК снижена. На нуклеотидную последовательность кодирующих участков налагаются строгие ограничения, связанные с последовательностью аминокислотных остатков синтезируемых белков. На эти ограничения накладываются ограничения на уровне кодонов, связанные с ограничениями на динуклеотидном (вдоль ДНК) уровне. Ограничения на уровне кодонов могут в значительной мере сниматься вырожденностью генетического кода. По-видимому, также ограничения на уровне кодонов снижают мутационную устойчивость цепи ДНК, способствуя эволюционным процессам.

Таблица 2.

	TG	CT	CC	AG	AA	CA	GG	TT	GA	TC	GC	AT	AC	GT	TA	CG
$\frac{p_{uv}}{p_u p_v}$	1,29	1,26	1,18	1,16	1,15	1,15	1,14	1,07	1,04	1,00	0,99	0,85	0,84	0,82	0,65	0,42

Марковская цепь определяется как последовательность случайных величин, обладающая тем свойством, что распределение величины X_n зависит только от значения X_{n-1} . Последовательность нуклеотидов в цепи ДНК можно считать Марковской цепью. В цепи Маркова взаимозависимыми являются и удаленные друг от друга основания. Часто бывает необходимо определить расстояние, на которое распространяется взаимодействие между основаниями вдоль ДНК, выявить особенности последовательностей нуклеотидов, повторы или сходные участки последовательностей, мутационные замены отдельных нуклеотидов и т. д.

Для примера проведем первоначальное исследование марковской цепи из 9-и нуклеотидов СТАААТАГ.

Найдем вероятность, что за кодоном АТА следует нуклеотид А. Эта вероятность равна $P(A|ATA) = \frac{n_{ATAA}}{n_{ATA}} = \frac{1}{2}$, где $n_{ATA} = 2$ — число кодонов АТА в последовательности, $n_{ATAA} = 1$ — число последовательностей АТАА в общей последовательности нуклеотидов.

Для дальнейшего анализа используем метод функции правдоподобия, предложенный выдающимся генетиком Р. А. Фишером. Метод функции правдоподобия, в частности, позволяет установить порядок цепи Маркова, т. е. определить расстояние, на которое распространяется взаимодействие нуклеотидов.

Предположим, что исследуемая последовательность нуклеотидов узнается некоторым ферментом. Функция правдоподобия характеризует вероятность появления данной последовательности в общей последовательности цепи нуклеотидов. Но эта вероятность зависит от порядка марковской цепи последовательности нуклеотидов. Последовательность, составленная из независимых оснований, будет соответствовать марковской цепи 0-го порядка. Функция правдоподобия цепи Маркова нулевого порядка исследуемой последовательности нуклеотидов равна $L(0) = \frac{1}{4^9} = \frac{1}{262144}$.

Цепь порядка 1 предполагает, что вероятность нахождения какого-либо основания в позиции i зависит только от вероятности присутствия одного из четырех оснований в позиции $i - 1$.

Функция правдоподобия, например, для марковской цепи нуклеотидов 1-го порядка вычисляется по формуле:

$$L(1) = P(C)P(T|C)P(A|T)P(T|A)P(A|T)P(A|A)P(T|A)P(A|T)P(G|A) = \\ = \frac{1}{4} \cdot \frac{n_{CT}}{n_C} \cdot \frac{n_{TA}}{n_T} \cdot \frac{n_{AT}}{n_A} \cdot \frac{n_{TA}}{n_T} \cdot \frac{n_{AA}}{n_A} \cdot \frac{n_{AT}}{n_A} \cdot \frac{n_{TA}}{n_T} \cdot \frac{n_{AG}}{n_A} = \frac{1}{4} \cdot 1 \cdot \frac{3}{3} \cdot \frac{2}{4} \cdot \frac{3}{3} \cdot \frac{1}{4} \cdot \frac{2}{4} \cdot \frac{3}{3} \cdot \frac{1}{4} = \frac{1}{256}$$

Функция правдоподобия для марковской цепи нуклеотидов 2-го порядка, используя $P(CT) = P(C)P(T|C) = \frac{1}{4} \cdot 1 = \frac{1}{4}$, вычисляется аналогично: $L(2) = \frac{1}{108}$. Функция правдоподобия для цепи 3-го порядка равна $L(3) = \frac{1}{16}$ и т. д.

Любая цепь или последовательность характеризуется своими параметрами. Например, последовательность единиц (или букв А) характеризуется одним параметром — единицей (или буквой А). Последовательность случайных чисел характеризуется тремя параметрами: математическим ожиданием, дисперсией и корреляционной (или ковариационной) функцией элементов последовательности. В связи с этим заметим, что справедлива эргодическая гипотеза, которая, в частности, предполагает, что математическое ожидание элемента последовательности во времени равно математическому ожиданию всех элементов последовательности в данный момент времени по длине цепи.

Цепь Маркова k -го порядка характеризуется $\varepsilon = 3 \cdot 4^k$ параметрами. Второй сомножитель определяет число возможных перестановок 4-х нуклеотидов. Таким образом, для цепи Маркова 0-го порядка (последовательность независимых оснований или случайных чисел) число параметров равно 3, для марковской цепи 1-го порядка число параметров равно 12, 2-го порядка 48, а 3-го порядка 192 параметра. Отношение функций правдоподобия следующих друг за другом порядков цепи Маркова обозначим $\lambda_k = \frac{L(k)}{L(k+1)}$. Величина $-2 \ln \frac{L(k)}{L(k+1)} = -2(\ln L(k) - \ln(k+1))$ подчиняется распределению χ^2 [7] с числом степеней свободы равным разности параметров цепей Маркова. Для рассматриваемой модельной последовательности нуклеотидов варианты распределения χ^2 равны: $-2 \ln \frac{L(0)}{L(1)} = -2 \ln \frac{108}{262144} = 15,6$ с числом степеней свободы $\nu = 12 - 3 = 9$, $-2 \ln \frac{L(1)}{L(2)} = 1,73$ с числом степеней свободы $\nu = 48 - 12 = 36$ и $-2 \ln \frac{L(2)}{L(3)} = 3,82$ с числом степеней свободы $\nu = 144$.

Для того, чтобы выбрать адекватный порядок цепи нуклеотидной последовательности, отражающий истинный уровень связи нуклеотидов вдоль цепи ДНК (фактически, противодействующий кодированию белков), часто используется информационный критерий

Байеса (Bayesian Information Criterion):

$$BIC(k) = \text{Const} - 2\ln L(k) + 3 \cdot 4^k \ln n_k,$$

где n_k — число подпоследовательностей длины $k + 1$, находящихся в рассматриваемой последовательности; n_k равно числу элементов последовательности минус k . То значение k , для которого $BIC(k)$ минимально, принимается за оценку. Постоянная величина роли не играет, т.к. осуществляется только сравнение критериев $BIC(k)$. Ее можно условно принять равной нулю. Таким образом: $BIC(0) = \text{Const} - 2\ln L(0) + 3\ln(9 - 0) = 31,54$; $BIC(1) = 36,04$; $BIC(2) = 102,8$; $BIC(3) = 349,6$.

Естественно, расчет такой короткой последовательности носит в основном иллюстративный характер. Но уже этот расчет показывает, что нужно выбирать 1-й порядок цепи Маркова для адекватного анализа последовательности нуклеотидов. Нулевой порядок цепи неприемлем, т.к. нуклеотиды в ДНК нельзя считать независимыми.

В Таблице 3 представлены результаты расчета цепи Маркова для последовательности 431 нуклеотида мРНК кодирующей части генома-глобина.

Таблица 3.

k	$BIC(k)$	$\ln L(k)$	ε	χ^2	ν
0	1213,04	-597,49	3		
1	1196,19	-562,93	12	68,94	9
2	1365,7	-540,12	48	45,62	36
3	2068,46	-454,77	192	170,70	144
4	5334,38	-290,52	768	328,50	576

Наименьший BIC получен для цепи 1-го порядка. Таким образом, цепь Маркова 1-го порядка лучше всего соответствует последовательности нуклеотидов кодирующей части генома -глобина цыпленка.

Секвенирование цепей ДНК и принцип секвенирования цепей ДНК. Секвенирование — это определение нуклеотидной последовательности цепи ДНК. Существует ряд методов, с помощью которых проводится секвенирование. Один из наиболее популярных методов, которым в частности впервые была установлена последовательность нуклеотидов в ДНК человека (проект «Геном человека» 1990–2003 гг.), является метод секвенирования по Ф. Сэнгеру.

Упрощено суть метода состоит в следующем. Выделенные из клеток молекулы ДНК делят на рестрикционные фрагменты с помощью рестриктаз — ферментов, которые разрезают молекулу ДНК, после распознавания ими определенной нуклеотидной последовательности. Например, рестриктаза *VamNI* распознает последовательность GGATCC, а рестриктаза *EcoRI* последовательность GAATTC и т. д.

Затем осуществляется процесс амплификации фрагментов ДНК. Амплификация — это накопление копий фрагментов ДНК. Амплификация осуществляется следующим образом. Фрагменты ДНК сначала денатурируют путем их нагревания, получая отдельные нити. Затем добавляют т.н. праймеры. Праймеры — это короткие фрагменты нуклеотидной последовательности (несколько нуклеотидов), соединяющиеся с фрагментом нити ДНК и служащие для начала работы ДНК-полимеразы.

Далее полученную смесь разделяют на четыре части, в каждую из которых добавляют один из дидезоксинуклеотидов (далее dd): ddATP, ddCTP, ddGTP или ddTTP и ДНК-полимеразу. ДНК-полимераза катализирует полимеризацию нити ДНК, комплементарную

копируемому фрагменту, с помощью полимеразной цепной реакции. В результате получается копия фрагмента. Но эта копия заканчивается, если ДНК-полимераза захватывает dd.

В результате получаются фрагменты разной длины, но с определенным dd на конце. Участок фрагмента перед dd называется префикс.

Допустим, мы определяем последовательность в цепи 9-и нуклеотидов СТАТААТАГ. В 4-х пробирках образуются префиксы С, СТ, СТА, СТАТ, СТАТА, СТАТАА, СТАТААТ, СТАТААТА, СТАТААТАГ. Если полученные смеси подвергнуть электрофорезу в геле на 4-х дорожках, то более длинная последовательность пройдет более короткий путь и последовательности разделятся по длине. Выяснив каким-либо методом (например, методом радиоактивно меченого дезоксинуклеотида), какой нуклеотид в самом коротком префиксе (С), мы находим начальную букву последовательности. Затем мы выясняем какие нуклеотиды в более длинном префиксе (СТ) и находим вторую букву последовательности и т.д.

В настоящее время методы секвенирования в значительной мере автоматизированы и процесс, при относительно низкой стоимости, не занимает много времени. IT-технологии и автоматический анализ полногеномного секвенирования нового поколения повышают качество оказания медицинской помощи.

Организации генома и нейропластичность. В основе современных представлений о пространственно-временном функционировании головного мозга лежит концепция нейропластичности, а нервная система представляется структурой, состоящей из интерактивно распределенных морфологически и функционально динамических глио-нейро-синаптических сетей, способных к модуляции под воздействием внешних и внутренних стимулов, что и называется нейропластичностью. Стабилизация компенсаторно-восстановительного пространственно-временного контура биоэлектрической активности мозга осуществляется посредством гомеостатической нейропластичности, на базе которой развивается адаптивная нейропластичность.

Геном человека и его обширные нейросети — это основной фундамент мозга, биоинформационная карта строения и функционирования организма. Организм постоянно контактирует со своим геномом, используя нейронные программы мозга. В этом и заключаются когнитивные возможности организма. При этом мозг постоянно функционирует, благодаря своей нейропластичности и активизации нейронных сетей. Нейроны — это высокотехнологичные процессоры головного мозга, а их электрические и химические сигналы — это основа формирования памяти и мышления. Развитие нейросетей и, соответственно, нейропластичности строго индивидуально в различные возрастные периоды.

Поток информации передается параллельно по многим каналам. При этом широкополосная нейрорепердача, изменяя состояние мембраны нейронов, меняет свойства синаптического сигнала. Информация кодируется посредством локальных внесинаптических флуктуаций нейрорепердатчиков мозга. Эти колебания определяют, как и какие нейроны или нейрональные компартменты в сети будут обрабатывать входящие синаптические сигналы. Если нейрональная обработка синаптического сигнала будет достаточно быстро изменять свои параметры во времени, то этот процесс будет «нейронально пластичным». Такие изменения могут носить как кратковременный, так и долговременный характер.

Геном человека — это геном биологического вида *H. sapiens*. В нормальной ситуации в большинстве клеток человека должно присутствовать 46 хромосом: 44 из них не зависят от пола (аутосомные хромосомы), а две — X-хромосома и Y-хромосома — определяют пол (XY — у мужчин или XX — у женщин), эти 46 хромосом составляют один геном. Хромосомы в

общей сложности содержат приблизительно 3 миллиарда пар оснований нуклеотидов ДНК, в которых по оценкам содержится 25000-30000 генов.

Стабильная регуляция функции гена обеспечивается структурными и регуляторными генами.

К структурным генам относятся гены, которые контролируют (кодируют) первичную структуру матричных, или информационных, РНК, а через них последовательность аминокислот в синтезируемых полипептидах. Другую группу структурных генов составляют гены, определяющие последовательность нуклеотидов в полинуклеотидных цепях рибосомной РНК и транспортной РНК, т.е. структурные гены отвечают за передачу генетического кода от одного поколения клеток к другому, а также управляют синтезом белков.

Регуляторные гены контролируют синтез специфических веществ, так называемых ДНК-связывающих белков, которые регулируют активность структурных генов. Регуляторные гены взаимодействуют со структурными и регулируют все биохимические процессы в клетке, позволяя ей тем самым приспосабливаться к изменениям окружающей среды, например к изменениям количества и качества поступающих в нее питательных веществ. Если околочлеточная среда стабильна, регуляторные гены тормозят (репрессируют) структурные.

Молекула ДНК может содержать множество генов. Ген — это участок молекулы ДНК, который занимает на хромосоме строго определенную позицию и последовательность ДНК которого содержит информацию, необходимую для синтеза белка. Геном человека включает, по приблизительным оценкам 50-100 тысяч генов, каждый из которых выполняет специфическую функцию — кодирует определенный белок (например, ферменты или структурные белки клетки) или молекулу РНК. Гены человека сильно варьируют по размерам - от нескольких сотен до нескольких миллионов пар оснований. Известно, что кодирующие белок последовательности занимают лишь около 10% генома. Остальные 90% приходятся на долю некодирующих участков. Большая часть генов состоит из перемежающихся кодирующих (экзоны) и некодирующих (интроны) частей.

Основным «строительным материалом» живых организмов является белок. Клетки человека способны синтезировать около 100 тысяч различных белков. Белок представляет из себя сложную молекулу, состоящую из одной или более цепочек, построенных из остатков аминокислот. Последовательность аминокислот в белке закодирована в последовательности оснований гена. Три подряд расположенных нуклеотида представляют собой кодон, который и определяет, какая из аминокислот будет располагаться в данной позиции белка.

Нутригенетика и нутригеномика заложили основы генетического контроля в нутрициологии. Нутригеномика изучает влияние основных пищевых ингредиентов на геном, описывает влияние пищевых молекул на метаболические пути и контроль гомеостаза. Сегодня уже доказано, что некоторые нутриенты могут оказывать влияние на ДНК, эпигенетические (например, метилирование), транскрипционные (влияние на мРНК) и посттрансляционные процессы (фосфорилирование, гликозилирование белков). Нутригенетика оценивает, как индивидуальные особенности генотипа определяют ответ на пищу, т. е. как генетические вариации организмов влияют на усвоение пищи.

В современной биофизике, биологии, философии биологии, а в последнее время в геронтологии и гериатрии принято, что функции живого всегда «связаны» с определенной структурой, как своим носителем, что структура в соответствии со своим внутренним устройством проявляет ту или иную функцию, вступая во взаимодействие с окружением.

В настоящее время, полученные данные путем гибридизации общей ДНК с молекулами информационной РНК, свидетельствуют, что по мере роста усиливается активность, сложность генных эффектов в нейронах. У эмбриона человека в возрасте 22 недель в нейронах активны около 8% генов, а в нейронах взрослых — 25% и более. Еще одной важной особенностью ранних этапов развития ЦНС является генетически обусловленная избыточность в образовании количества нейронов, их отростков и межнейронных контактов. Говоря другими словами, нейронов в ходе эмбриогенеза мозга возникает значительно больше, чем это характерно для взрослого индивида. Более того, формирующиеся нейроны образуют заведомо большее, чем требуется, количество отростков и синапсов.

Каждый нейрон, имея, как и любая другая клетка, ядерный аппарат, несет в себе полную генетическую информацию о морфофункциональных особенностях организма, но в нейронах, как и в других клетках организма, активируется лишь часть генетической информации. Молекулы информационной РНК, выделенные из клеток соматических тканей (печень, почки), вступают в гибридизацию с относительно небольшим объемом ДНК (около 4–6%). Это свидетельствует о том, что сравнительно небольшая специализированная группа генов обеспечивает специфические особенности соматических тканей. В то же время для тканей мозга аналогичное число намного выше.

Более того, в нервных тканях разных отделов мозга, по-видимому, экспрессируется различное число генов. Есть основания полагать, что наибольший объем экспрессируемых генов характерен для филогенетически молодых отделов мозга, в первую очередь для областей коры, связанных с обеспечением специфически человеческих функций. Так, установлено, что в клетках ассоциативных зон коры больших полушарий экспрессируется приблизительно 35,6% уникальных последовательностей ДНК, а в клетках проекционных зон — 30,8%. Не исключено, что именно различия в объеме экспрессируемой генетической информации лежат в основе функциональной специализации разных отделов мозга. Одной из наиболее поразительных особенностей нервной системы является высокая точность связей нервных клеток друг с другом и с различными периферическими органами. Создается впечатление, что каждый нейрон «знает» предназначенное для него место. В процессе формирования нервной системы отростки нейронов растут по направлению к своему органу - «мишени», игнорируя одни клетки, выбирая другие и образуя контакты (синапсы) не в любом участке нейрона, а, как правило, в его определенной области.

Циркуляция движущейся матрицы охватывает системы сетей с большим числом нейронов. Из-за очень большого числа участвующих связей и из-за изменчивости уровней возбуждения и торможения при каждом данном прохождении по сети в матрицу могут включаться новые нейроны, а другие исключаться.

Установлено, что белок, служащий сырьем для материала генокода, состоит из незаменимых аминокислот, то есть таких, которые организм не вырабатывает самостоятельно. Они поступают только из растительной пищи.

Поэтому, настоящее и будущее изучение активности теломеразы, продолжение изучения 3-D структуры ДНК и РНК и проблемы взаимного распознавания ДНК, РНК и белков, регулирующего активность генов, позволяют с одной стороны, достоверно проводить первичную и вторичную профилактику заболеваний, а с другой — способствовать качественному активному и когнитивному долголетию.

Изучение индивидуальных различий в метаболизме стало особенно актуальным в связи с появлением такой области исследований, как фармакогенетика. Фармакогенетика — область изучения генетических и биохимических факторов, обуславливающих

индивидуальные различия в чувствительности к лекарственным препаратам. Например, через некоторое время после введения одинаковой дозы препарата его уровень в крови у разных людей может различаться более чем в 20 раз, причем эти различия имеют весьма устойчивый характер. Прогресс в изучении генетических предпосылок формирования индивидуально-психологических особенностей человека связан с дальнейшим синтезом психогенетики и нейрофармакогенетики. Причем наряду с выявлением общих усредненных закономерностей необходимо изучать межиндивидуальную изменчивость на популяционном уровне. В конечном счете это должно привести к созданию особого междисциплинарного направления в исследовании человека — «психонейрофармакогенетики». Установление общих закономерностей в совокупности с межиндивидуальной изменчивостью биохимических механизмов представляет собой перспективу исследований в генетике мозга, поскольку ведет к раскрытию глубинных опосредующих механизмов (нормативных и индивидуализированных), наиболее тесно связанных с прямыми продуктами действия генов.

Однако следует иметь в виду, что успехи в изучении генетического полиморфизма, влияющего на мозг, вряд ли позволят исчерпывающим образом объяснить все стороны поведения человека, поскольку детерминанты поведения и психики не могут быть сведены к набору биохимических «ключей». Роль генетических факторов в формировании ЦНС изучается на клеточном, морфофункциональном и системном уровнях. Первый связан с генетической детерминацией функций клеточных элементов и нервной ткани, второй — морфологических и функциональных особенностей отдельных образований, из которых состоит головной мозг, третий — организации функциональных систем, лежащих в основе поведения и психики.

Каждый генетический процесс в организме протекает не изолированно, а под контролем ряда соподчиненных систем — генной системы клетки, систем ткани, органа и, наконец, организма. Гипотеза нейроэндокринной регуляции процесса реализации генетической информации предполагает существование на молекулярном уровне общих механизмов, обеспечивающих как регуляцию активности нервной системы, так и регуляторные воздействия на хромосомный аппарат. Важными посредниками, осуществляющими взаимодействие между ЦНС и генной системой, являются гормоны. По-видимому, существуют генетически обусловленные биохимические различия в метаболизме ЦНС, которые создают предпочтительные условия для формирования некоторых устойчивых индивидуально-психологических особенностей.

Последовательность нуклеотидов в цепи ДНК является основой хранения информации о строении организма, его функционировании, репродукции и т. д. Эта информация записывается с помощью генетического кода. Однако на последовательность нуклеотидов накладываются ограничения, связанные с комплементарностью оснований вдоль цепи ДНК. Эти ограничения на уровне последовательности кодонов могут в значительной мере сниматься вырожденностью генетического кода. По-видимому, также ограничения на уровне кодонов снижают мутационную устойчивость цепи ДНК, способствуя эволюционным процессам.

С целью сравнения последовательности нуклеотидов в ДНК, определения расстояния, на которое распространяется взаимодействие между основаниями вдоль ДНК, выявления особенностей последовательностей нуклеотидов, повторов или сходных участков последовательностей, мутационных замен отдельных нуклеотидов и т. д. проводится генетико-математический анализ нуклеотидных последовательностей. Использование теории цепей Маркова позволяет определить истинный уровень связи нуклеотидов вдоль цепи ДНК.

Сохранение видов

Существование видов в биологии ставит проблему понимания, каким образом эти виды возникли. Для человека, кроме того, появляется проблема возникновения *Homo sapiens* как вида, развития его разума, высокого уровня интеллектуальных и когнитивных возможностей. Важной практической задачей является сохранение этих возможностей в престарелом возрасте. Все эти проблемы являются взаимосвязанными и взаимообусловленными. Прежде всего отметим, что в природе происходят два противоположно направленных временных процесса: сохранение видов и эволюционные изменения в этих видах.

Впервые теория эволюции видов была разработана Ч. Дарвином. Движущими силами эволюции он считал наследственную изменчивость и естественный отбор. Он также показал, что различные породы домашних животных и культурных растений созданы человеком в процессе искусственного отбора. Однако теория Ч. Дарвина оставила без ответа вопрос о сущности и механизмах наследственной изменчивости. Непонятно, почему естественный отбор за миллионы лет не поднял все низкоорганизованные виды на высшую ступень организации. Например, почему у крупных животных до сих пор отсутствует разум на уровне человеческого? Эволюционирует ли мозг человека в направлении увеличения его умственных способностей?

В начале 20-го века появилась мутационная теория эволюции. Эта теория утверждает, что мутационные формы возникают внезапно и вполне устойчивы, в результате чего возникают новые виды. Однако из этой теории непонятно, при каких условиях устойчивы мутационные формы? В больших популяциях, например, в человеческой, непрерывно возникает большое количество, миллионы и миллионы, различных мутаций у особей, которые зачастую полезны. Почему эти мутации не сохраняются? Почему в целом человечество не умнеет, люди не становятся более подвижными, объем памяти не увеличивается и т. д.? Почему иммунная система до сих пор не победила рак? В целом человеческий вид сохраняется неизменным в течение тысячелетий. Непонятно, почему эволюция происходит столь медленно? Почему вид столь устойчив?

В настоящее время придерживаются синтетической теории эволюции, которая включает в себя, как элементы дарвиновской так и мутационной теорий эволюции.

Целью данной статьи является попытка ответить на некоторые из поставленных вопросов. Сохранение видов и закон Харди-Вайнберга. Прежде всего, попытаемся ответить на вопрос, почему не сохраняются полезные мутации у видов. Для того, чтобы это понять, рассмотрим законы сохранения вида с генетической точки зрения. Сохранение вида определяется законом Харди-Вайнберга. Закон Харди-Вайнберга гласит, что в панмиктической (идеальной) популяции частота аллелей из поколения в поколение сохраняется неизменной. Полная панмиксия характерна для бесконечно больших популяций, где нет отбора, давления мутаций, миграций и т. д. В математической форме закон Харди-Вайнберга в простейшем случае двух аллелей гена устанавливает, что относительные частоты генотипов в поколениях соответствуют членам биномиального разложения $(p + q)^2$ так что $p + q = 1$, где p и q частоты аллелей в популяции.

Согласно этому закону генотипы AA , Aa , и aa при аутосомном наследовании имеют следующие частотные соотношения:

$$(AA) p^2 : (Aa) 2pq : (aa) q^2. \quad (1)$$

Равновесие Харди-Вайнберга безразличное. Для аутосомного наследования это

очевидно. Действительно, используя распределение генотипов (1) можно получить, например, частоту рецессивного аллеля a в следующем $(n+1)$ -м поколении. Для этого нужно сложить половину частоты гетерозигот Aa с частотой гомозигот aa :

$$q_{n+1} = \frac{1}{2} 2p_n q_n + q_n^2 = q_n (p_n + q_n) = q_n \quad (2)$$

В следующем поколении получена такая же частота аллеля a , что и в предыдущем.

Для генома, сцепленного с полом, требуется более сложный анализ.

Предположим, что аллели A и a сцеплены с X -хромосомой. Частота аллеля A у мужчин p_m и у женщин p_f . Для аллеля a соответственно q_m и q_f .

При скрещивании в первом поколении возникает соотношение генотипов у женщин в соответствии с произведением $(p_f + q_f)(p_m + q_m)$:

$$(AA) p_f p_m : (Aa) (p_m q_f + p_f q_m) : (aa) q_m q_f. \quad (3)$$

Используя распределение генотипов (3), можно найти частоту аллеля a у женщин в следующем $(n+1)$ -м поколении:

$$\begin{aligned} q_{f(n+1)} &= \frac{1}{2} (p_{mn} q_{fn} + p_{fn} q_{mn}) + q_{mn} q_{fn} = \\ &= \frac{1}{2} [(1 - q_{mn}) q_{fn} + (1 - q_{fn}) q_{mn}] + q_{mn} q_{fn} = \frac{1}{2} [q_{fn} + q_{mn}] \end{aligned} \quad (4)$$

При выводе (4) использованы следующие очевидные соотношения $p_{mn} = 1 - q_{mn}$ и $p_{fn} = 1 - q_{fn}$.

Таким образом, частота аллеля a у женщин в следующем поколении равна полусумме частот аллеля a у женщин и мужчин предыдущего поколения, между которыми произошел репродуктивный контакт. Для анализа эволюционных процессов важно отметить, что инбридинг (кровнородственные скрещивания) не нарушает сохранения вида. Обычно кровнородственными считают только связи до третьего поколения включительно. Инбредные процессы характерны для родословной, поэтому далее мы будем анализировать родословную. Популяция обычно состоит из множества родословных.

В законе Харди-Вайнберга (1) инбридинг учитывается с помощью коэффициента инбридинга родословной F [1, 2]:

$$(AA) (p_n^2 + F p_n q_n) : (Aa) [2 p_n q_n (1 - F)] : (aa) (q_n^2 + F p_n q_n). \quad (5)$$

Соотношение (5) для аутосомного наследования было установлено английским генетиком Райтом и носит его имя.

Соотношение Райта показывает, что в аутосомах потомства инбредной родословной при скрещивании наблюдается одинаковое увеличение частоты доминантных AA и рецессивных aa гомозигот. В тоже время уменьшается частота гетерозигот в $1 - F$ раз.

Вывод соотношения (5) можно найти, например:

В следующем поколении равновесие Харди-Вайнберга (5) по аутосомному геному в инбредной родословной восстанавливается:

$$q_{n+1} = \frac{1}{2} 2p_n q_n (1 - F) + (q_n^2 + F p_n q_n) = q_n. \quad (6)$$

Для генов, сцепленных с полом, распределение аллелей имеет более сложный вид:

$$\begin{aligned} (AA) \left[p_{fn} p_{mn} + (p_{mn} q_{fn} + p_{fn} q_{mn}) \frac{F}{2} \right] : (Aa) [(p_{mn} q_{fn} + p_{fn} q_{mn})(1 - F)] : \\ (aa) \left[q_{mn} q_{fn} + (p_{mn} q_{fn} + p_{fn} q_{mn}) \frac{F}{2} \right] \end{aligned} \quad (7)$$

Подробный вывод соотношения (7) можно найти, например, в книге [6].

В следующем поколении инбредной родословной частота рецессивного аллеля a у женщин равна полусумме частот аллелей a женской и мужской особи:

$$\begin{aligned} q_{f(n+1)} &= \frac{1}{2} (p_{mn} q_{fn} + p_{fn} q_{mn})(1 - F) + q_{mn} q_{fn} + (p_{mn} q_{fn} + p_{fn} q_{mn}) \frac{F}{2} = \\ &= \frac{1}{2} [(1 - q_{mn}) q_{fn} + (1 - q_{fn}) q_{mn}] (1 - F + F) + q_{mn} q_{fn} = \frac{1}{2} [q_{fn} + q_{mn}] \end{aligned} \quad (8)$$

Проведенный анализ показывает, что инбридинг не выводит родословную из данного вида. Популяция обычно состоит из множества родословных. Если для родословной закон Харди-Вайнберга записывается в рамках дискретной математики, то для популяции в целом справедлива запись этого закона в виде дифференциального уравнения. В популяции людей в каждый момент времени рождается множество потомков, поэтому процессы изменения числа людей (и, следовательно, распределения их генома) протекают фактически непрерывно и можно использовать методы функционального анализа.

Будем считать исследуемую популяцию некоторой системой, на которую осуществляется небольшое мутационное воздействие (негативный экологический фактор, радиоактивное излучение и т. п.). Полагаем воздействие относительно небольшим, поэтому взаимодействие системы и воздействия носит линейный характер.

Мутационное воздействие на популяцию. Рассмотрим, каким образом можно математически описать мутационное воздействие на популяцию, как на некоторую систему, подчиняющуюся закону Харди-Вайнберга.

Характеристикой отклика системы на некоторое воздействие в общем случае является функция Грина этой системы. Поэтому, прежде всего, найдем функцию Грина для слабо непанмиктической популяции.

На популяцию может действовать как детерминированный фактор, вызывающий мутацию, например, непрерывное радиоактивное излучение [25], так и случайные факторы, например, различные факторы канцерогенеза.

Рассмотрим дифференциальное уравнение, отражающее закон Харди-Вайнберга для аллеля сцепленного с полом, для популяции, на которую действует некоторый мутационный фактор:

$$\frac{d^2 q_f}{dn^2} + \ln 2 \frac{dq_f}{dn} = D(n) \quad (9)$$

где q_f — частота рецессивного аллеля у женщины, $n = \frac{t}{T}$ — безразмерное время, t —

время, T — среднее время смены поколений (у человека примерно 25 лет), $D(n)$ — функция времени, характеризующая воздействие на популяцию мутационного фактора.

Для панмиктической популяции $D(n)=0$. В этом случае решением уравнения (9) является $q_f = const$, что отражает неизменность частоты аллеля в популяции в соответствии с законом Харди-Вайнберга.

Рассмотрим решение уравнения (9) в виде:

$$q_f(n) = q_{f0} + \int G(n, n') D(n') dn' \quad (10)$$

где q_{f0} — начальная (до начала воздействия на популяцию) частота рецессивного аллеля у женщины, $G(n, n')$ — функция Грина для популяции, n' — параметр интегрирования — время воздействия, отклик на которое исследуется во время n , так что $n > n'$.

Подставим формулу (10) в уравнение (9):

$$\frac{d^2(q_{f0} + \int G(n, n') D(n') dn')}{dn^2} + \ln 2 \frac{d(q_{f0} + \int G(n, n') D(n') dn')}{dn} = D(n) \quad (11)$$

Примем следующие начальные условия, отражающие тот факт, что начальная частота рецессивного аллеля не зависит от времени:

$$\frac{d^2 q_{f0}}{dn^2} = \frac{dq_{f0}}{dn} = 0. \quad (12)$$

В этом случае уравнение (11) преобразуется к виду:

$$\int \left(\frac{d^2 G(n, n')}{dn^2} + \ln 2 \frac{dG(n, n')}{dn} \right) D(n') dn' = \int \delta(n - n') D(n') dn' \quad (13)$$

В (13) воспользовались известным свойством δ -функции Дирака:

$$D(n) = \int \delta(n - n') D(n') dn'. \quad (14)$$

Таким образом, из уравнения (13) находим уравнение для функции Грина популяции:

$\frac{d^2 G(n, n')}{dn^2} + \ln 2 \frac{dG(n, n')}{dn} = \delta(n - n'),$	(15)
--	------

где δ -функция Дирака $\delta(n - n')$ имеет свойство: $\begin{cases} n = n', & \delta(n - n') = \infty \\ n \neq n', & \delta(n - n') = 0 \end{cases}$.

Уравнение (15) отражает изменение функции Грина популяции при воздействии на популяцию условного точечного мутационного источника в виде δ -функции Дирака в начальный момент времени $n = n'$. Отметим, что функция Грина популяции не зависит от вида воздействия: детерминированное или случайное. Функция Грина популяции — это характеристика популяции, а не воздействия на нее.

Полученное линейное дифференциальное уравнение второго порядка (15) легко

решается введением новой переменной $Z(n, n') = \frac{dG(n, n')}{dn}$.

Далее, полагая $Z = uv$, находим $v = e^{-n \ln 2}$. Для функции u дифференциальное уравнение имеет вид:

$$\frac{du}{dn} = \delta(n - n') e^{n \ln 2}, \quad (16)$$

решением которого является:

$$u = \int \delta(n - n') e^{n \ln 2} dn = \int \delta(n' - n) e^{n \ln 2} dn = e^{n' \ln 2} \quad (17)$$

При нахождении (17) воспользовались четностью δ -функции и свойством (14). Следовательно, $Z = uv = e^{-(n-n') \ln 2}$. Функция Грина популяции находится из условия:

$$G(n, n') = \int Z(n, n') dn = \int e^{-(n-n') \ln 2} dn = -\frac{1}{\ln 2} e^{-(n-n') \ln 2}. \quad (18)$$

Функцию Грина популяции можно представить в виде:

$$G(\Delta n) = -\frac{1}{2^{\Delta n} \ln 2} \quad (19)$$

где $\Delta n = n - n'$ промежуток времени, прошедший от момента воздействия или точнее от момента окончания воздействия. Знак минус указывает на то, что популяция всегда сопротивляется внешнему воздействию.

Изменения функции Грина популяции, подчиняющейся закону Харди-Вайнберга в случае простейшей двухаллельной системы, сцепленной с полом. Минимальное значение функции Грина при $\Delta n = 0$ равно $G(\Delta n) = -1.443$. При $\Delta n \rightarrow \infty$ функция Грина стремится к нулю. Т. е. отклик популяции на воздействие приводит к постепенному нивелированию результата воздействия. Фактически, уже в 4-5 поколении геном популяции возвращается к исходному уровню, который существовал до воздействия. Этот факт хорошо известен селекционерам. Культурные растения, предоставленные сами себе, быстро дичают.

Исходя из проведенного анализа, можно ответить на вопрос, что происходит с множеством мутаций, которые непрерывно возникают в популяции. Эти мутации исчезают уже через 4-5 поколений. Они как бы растворяются в популяции за счет скрещивания особей и поэтому не сохраняются. Вид же остается практически неизменным.

Эволюционный процесс. Используя проведенный анализ, рассмотрим вопрос, каким образом может происходить эволюция популяции, т. е. наблюдаться изменение вида. Эволюция возможна только путем нарушения закона Харди-Вайнберга.

Для изменения вида необходимы два условия. *Первое условие:* мутационное воздействие должно породить, по крайней мере, две особи, мужскую и женскую, которые относятся к другому, но одному и тому же виду. У разных матерей даже одной родословной это практически невозможно, т. к. мутации обычно происходят случайно и в разных локусах генома. Однако мать может родить две разнополые особи, у которых мутация одного и того же гена в X-хромосомах произошла одинаковым образом. Естественно мутация должна быть рациональна и полезна для жизнедеятельности организма.

Второе условие: мутации генома родившихся разнополых особей не должны позволять

этим особям вступать в успешный репродуктивный контакт с остальными особями родословной и тем более популяции. Либо результатом этого контакта должно быть потомство не способное к дальнейшему размножению. Естественно, репродуктивный контакт между мутантными особями должен быть обязательным и успешным. При этом возникшее потомство должно быть более конкурентоспособным по сравнению с остальными особями популяции.

Выполнение сразу двух условий исключительно редкий случай, поэтому эволюционный процесс очень медленный.

Если мутантная особь при скрещивании с не мутантной дает потомство способное к дальнейшей репродукции, то новый вид не возникнет и через 4-5 поколений результат мутации исчезнет. Этот процесс в популяции происходит очень часто и не ведет к возникновению нового вида. В этом суть закона сохранения вида.

Таким образом, новый вид возникает скачком в недрах прежней родословной и его основателями служат всего две разнополые особи. Это не противоречит теории существования единой праматери всего человечества. Однако среди двух доминирующих теории происхождения современного человека есть африканская и мультирегиональная.

Дальнейшее развитие нового вида вначале осуществляется инбредным образом в соответствии с распределением генотипов (5) и (7), что, как было показано ранее, не выводит особи за рамки этого вида.

Мутация, породившая человека. Мутационная теория предполагает, что новые виды образуются в результате точечных мутаций, за счет действия на особи мутагенных факторов. Если оставаться в рамках мутационной теории, то появляется важная проблема. Каким образом мутационная теория объясняет появление человека?

С точки зрения мутационной теории человек, *H. sapiens*, произошел от человекообразно обезьяны в результате некоторой мутации. Этот процесс называется антропогенезом. Причины мутационного антропогенеза могут быть различными. Наиболее вероятной причиной является повышенный радиационный фон в областях центральной Африки, где, согласно африканской теории происхождения человека, возник *H. sapiens*.

Считается, что современный человек возник более 40 тыс. лет назад, хотя мутация произошла, по-видимому, более 100 тыс лет назад, а ближайшим относительно надежно установленным предком *H. sapiens* был *H. erectus*. Самая древняя кость *Homo sapiens*, из которой удалось выделить ДНК, имеет возраст примерно в 45 000 лет. Выделяют следующие признаки, которые отличают человека от остальных приматов (Primates). Крупный головной мозг, прогрессивная дифференциация областей мозга, особенности аппарата голосообразования, относительное увеличение мозгового отдела черепа, редукция волосяного покрова и т. д. Несомненно, многие из этих отличительных особенностей являются результатом естественного отбора. Человек является отдельным видом, отличным, например, от шимпанзе или горилл. Действительно, любые попытки скрещивания человека и этих обезьян не приводят к появлению потомства.

Отличительной особенностью человека, как вида является самосознание, способность к абстрактному мышлению и членораздельная речь. Очевидно, что членораздельная речь появилась в результате естественного отбора после того, как возникло самосознание и способность к абстрактному мышлению. Это указывает на то, что мутация, превратившая обезьяну в человека, произошла в головном мозге.

Существует корреляция между размером мозга индивидуума и размером его тела: большому животному требуется большой мозг, чтобы обеспечивать основные функции

организма. Тем не менее, некоторые существа отклоняются от этой взаимосвязи и имеют значительно больший мозг, чем можно было бы ожидать, учитывая их размер тела. Это определяется как энцефализация. Люди являются высоко энцефализованными с объемом мозга от 1,350 см³. Это почти в три раза превышает размер мозга шимпанзе (450 см³), несмотря на то, что люди могут иметь почти такую же массу тела. При достаточно хорошем понимании того, почему мозг человека стал больше, но «как» это произошло все еще остается тайной. Какие мутации были ответственны за подобные изменения? Каким образом эти мутации изменяют образования белка? Есть ли пределы в развитии большого мозга человека? На самом деле, существует целый ряд взаимосвязанных факторов, которые ограничивают размер мозга. Эти факторы можно разделить на две категории:

1. Энергетические ограничения;
2. Нейронные ограничения обработки информации;

Поэтому мозг функционально извлекает выгоду из высоко развитых синаптических связей и небольшой временной задержки проводимости. Подобная организация и развитие в компартментах мозга человека определяет его видовую специфику и имеет ведущее значение для развития интеллектуальных возможностей человеческого мозга.

Недавние исследования дают ответ и на некоторые другие из этих вопросов. В частности установлена эволюционная история гена SRGAP2, ответственного за белок SsrGAP2. Во-первых, ген контролирует длительность шипикового роста. Это контроль заключается в развитии шипиков нейронов, а именно развития дендритов. Во-вторых, ген контролирует как быстро нейроны движутся от того места, где они образуются до его конечного положения. Ген регулирует этот процесс путем роста нейронных отростков непосредственно впереди нейронов, замедляя скорость их миграции. Следовательно, мутации способствуют эволюционированию мозга и являются движущими силами эволюции.

Уровень интеллектуальных способностей человека определяется средним количеством синаптических связей, приходящихся на один нейрон головного мозга. В норме эта величина составляет 3–4 тысячи синапсов (до 10 тыс). Эти синаптические связи образуются на свободных дендритах нейронов мозга, которых в раннем возрасте у ребенка особенно много.

При развитии плода в чреве матери и впервые 3–4 месяца после рождения, в мозгу ребенка образуется примерно 1–4 млн синаптических связей в секунду. Если принять количество нейронов мозга после рождения равным примерно 50–100 млрд, то на каждом нейроне в этот период образуется $(2-4) \cdot 10^{-5}$ синаптических связей в секунду или 0,86–1,73 синаптических связей в сутки. За 12 месяцев (включая внутриутробный период) на нейроне возникает 300–600 синаптических контактов. Это время наиболее важное, т. к. именно в этот период закладывается основа интеллектуальных способностей человека. Если в это время ребенок помещен в какую-либо языковую среду, то у него начинает формироваться базовое мышление на соответствующем языке.

Для нормальной скорости возникновения синаптических связей на нейронах мозга, на ребенка после рождения (по-видимому, и до) должен быть направлен мощный информационный поток (активация циркадианной системы, разноцветное зрительное восприятие, разнообразные слуховые ощущения, тактильное материнское воздействие и т.д.). Если информационный поток снижен или ограничен, то не образуется оптимальное для когнитивного развития количество синаптических связей. Ребенок испытывает дискомфорт — так называемый «информационный голод», в результате которого ребенок может кричать или плакать. Зачастую в этом случае мать пытается только накормить ребенка, укачать его,

что не снижает уровень его информационного дискомфорта.

Если ребенок воспитывается в среде диких животных, то информационный поток идущий на него очень мал. На дендритах нейронов не образуется необходимое количество синаптических связей. Свободные от синаптических связей дендриты, или дендриты с недостаточным количеством синаптических связей, обладают важной особенностью. Они начинают «втягиваться» обратно в тело нейрона и исчезать, поэтому ситуация становится необратимой. Если ребенок *H. ferus* потом попадает в человеческую среду, то мест для образования синаптических связей на дендритах нейронов мозга очень ограничено, и его мозг навсегда остается недоразвитым, а сам субъект остается фактически в животном состоянии.

Количество синаптических связей на нейронах мозга, определяющее уровень интеллектуальных способностей человека, пропорционально количеству дендритов, оставшихся у нейрона после завершения процесса втягивания части дендритов в тело нейрона. Предполагается, что за счет недостатка информационной нагрузки на мозг человека в раннем возрасте, обратно «втягивается» в тело нейрона в среднем до 50% дендритов. По-видимому, за счет этого, человечество имеет большой когнитивный резерв для своего развития. На ранних этапах развития *Homo* доля втягивающихся обратно дендритов была, очевидно, еще более высока.

У животных также наблюдается эффект втягивания дендритов в тело нейрона, но у них в раннем возрасте образуется значительно меньше свободных дендритов.

В норме человек достигает максимума умственных возможностей (не опыта) примерно в 25 лет. К этому времени практически стабилизируется число вновь образующихся и исчезающих шипиков на дендритах нейронов мозга. Шипики имеются на постсинаптических участках более 90% возбуждающих глутаматергических синапсов в мозге млекопитающих животных, и содержат основные молекулярные компоненты для постсинаптической передачи возбуждения и синаптической пластичности.

Заполнение нейрона синаптическими связями до 3–4 тысяч штук происходит со средней скоростью 0,33–0,44 синаптических связей в сутки, что вдвое меньше начальной скорости. Причем на протяжении первых 25 лет жизни человека скорость образования синаптических связей падает от 0,86–1,73 синаптических связей в сутки практически до нуля.

Какова же роль процесса обучения ребенка в раннем возрасте? Генетическая сущность механизма обучения в раннем возрасте, сформировавшегося у человека: большое количество свободных дендритов у нейронов мозга в раннем возрасте и ультраскоростное образование синаптических связей между нейронами в нейронных сетях.

Этот механизм является мутацией, отличающей человека от животного, например, обезьяны. Определим тип этой мутации. Как уже указывалось ранее, мутации в особях популяции происходят непрерывно и в большом количестве. Но эти мутации не приводят к изменению вида. Если мутационная особь может скрещиваться с не мутационной особью, то через 4–5 поколений геном популяции возвращается к исходному уровню, который существовал до мутационного воздействия. Мутация как бы растворяется в популяции за счет случайного скрещивания особей.

Некоторые мутации можно разделить на поддерживаемые и самоподдерживающиеся. Например, собаки произошли от волков вследствие искусственного отбора, проведенного человеком. Полезные мутации (подчиняемость, способность к дрессировке и т.д.) человек сохранял, а собак с вредными мутациями уничтожал. Человек не позволял собакам

скрещиваться с волками, поддерживая мутационные изменения.

Но новый вид не возник. Овчарка, может скрещиваться с волками и давать потомство, способное к дальнейшей репродукции. Это потомство может уже жить в волчьей стае. Домашние собаки — пример поддерживаемой мутации.

Разум человека – самоподдерживающаяся мутация. Хотя *H. sapiens* обычно относят к отдельному виду, который определяется его разумностью, это не совсем так. Как уже говорилось ранее, разум человека не обусловлен его видом.

У определенного вида приматов произошла мутация (антропогенез), связанная с возникновением большого количества свободных дендритов у нейронов мозга в раннем возрасте. У других приматов этого нет, иначе они были бы такими же умными, как человек.

Произошедшая мутация самоподдерживающаяся и временная. Она реализуется за счет обучения человека в раннем возрасте. Если ребенок не обучается (ребенок в животной среде *H. ferus*), то мутация не реализуется. Но это не означает, что данная особь будет относиться к другому виду, нежели обученный человек. Поэтому более правильное название нашего вида — Человек обучаемый (*H. doctus*).

Возникает вопрос, почему на раннем этапе эволюции человека, сразу после появления первых мутантных особей, эта мутация не растворилась в популяции за счет скрещивания мутантных и немутантных особей? Ведь на первый взгляд никаких препятствий для такого скрещивания в племени, где произошла мутация, не было. По-видимому, сразу же, после появления у праматери мутантных особей, т. е. первых людей — мужчины и женщины, они могли осознавать себя людьми, что могло стать препятствием для их скрещивания с окружающими немутантными особями, хотя, по-видимому, иногда происходило подобное скрещивание. Точно так же, являются некомфортными для человека сексуальные контакты с и животными, хотя таковые и возможны, (но не для животного, которое не осознает неестественность этих контактов). Репродуктивное скрещивание между первыми мутантными разнополыми людьми было для них более комфортно, что могло быть связано с возникновением чувства любви. По-видимому, чувство любви было основным мотивом, ограничивающим скрещивание мутантных и не мутантных особей. Потомство же этих людей обладало значительными преимуществами перед окружающими соплеменниками, а именно перед человекообразными обезьянами.

В заключительный период жизни человека, примерно за 10 лет до его смерти, начинается обратный процесс — количество вновь образующихся синаптических связей становится прогрессивно меньше, чем процесс исчезновения синапсов. Скорость этой расстыковки определяет скорость уменьшения интеллектуальных и познавательных способностей человека. Этот процесс, по-видимому, является необратимым, но его можно замедлить. Замедление этого процесса определяется функциональной активностью имеющихся синаптических связей. В свою очередь функциональная активность синаптических связей определяется интенсивностью творческого труда человека. Заметим, что сохранение синаптических связей способствует сохранению определенного уровня регуляции органов человека, а это приводит в целом к его долголетию. Давно замечено, что люди творческих профессий, в частности ученые в среднем живут дольше, чем работники не квалифицированного физического труда.

Формирование синаптических связей между нейронами мозга человека лежит в основе нейропластичности. Источниками развития нейропластичности, как было указано выше, являются информационные потоки в нейронных сетях (сенсорное восприятие, активация циркадианной системы и т. д.).

Принципы нейропластичности головного мозга человека. Геном человека и его обширные нейросети — это основной фундамент мозга, биоинформационная карта строения и функционирования организма. Организм постоянно контактирует со своим геномом, используя нейронные программы мозга. В этом и заключаются когнитивные возможности организма. При этом мозг постоянно функционирует, благодаря своей нейропластичности и активизации нейронных сетей.

Нейроны — это высокотехнологичные процессоры головного мозга, а их электрические и химические сигналы — это основа формирования памяти и мышления. Развитие нейросетей и, соответственно, нейропластичности строго индивидуально в различные возрастные периоды.

Если нейрональная обработка синаптического сигнала будет достаточно быстро изменять свои параметры во времени, то этот процесс будет «нейронально пластичным». Такие изменения могут носить как кратковременный, так и долговременный характер.

Поток информации передается параллельно по многим каналам. При этом широкополосная нейропередача, изменяя состояние мембраны нейронов, меняет свойства синаптического сигнала. Информация кодируется посредством локальных внесинаптических флуктуаций нейропередатчиков мозга. Эти колебания определяют, как и какие нейроны или нейрональные компартменты в сети будут обрабатывать входящие синаптические сигналы.

В последние годы получено множество доказательств о наличии различных взаимосвязанных видов пластичности синапсов:

1) биофизический — восстановление нарушенных биофизических свойств мембран нейронов, нейротрансмиссии, нейрональной функции и нейропластичности нервных клеток и их анатомических и функциональных полей;

2) эволюционный — развитие простых нейронных сетей в сверхсложные мультимодульные сети, способные осуществлять высшие психические функции;

3) онтогенетический — индивидуальное развитие — обеспечивающее приспособление организма к внешней и внутренней среде;

4) физиологический — связан с физиологической активацией функциональных нейросистем;

5) реактивный — характеризуется краткосрочной активацией синапсов после патологического воздействия на них различных факторов (ишемия, гипоксия, токсины);

6) адаптационный — связан с длительной активацией существующих функциональных систем мозга и появлением новых функциональных систем мозга в процессе адаптации организма к окружающей среде;

7) репаративный — обеспечивает восстановление функциональных систем мозга после их повреждения, что реализуется всем спектром повышения эффективности синаптического пула, от активации сохранившихся синапсов до неосинаптогенеза и роста нервных отростков.

Циркадианный гомеостаз

Циркадианный гомеостаз, решение проблемы сна и сновидений имеет многочисленные преимущества для согласования клинических и доклинических (фундаментальных нейробиологических) исследований нервно-психических заболеваний. Сон имеет высокую трансляционную значимость, поскольку одни и те же конечные точки могут быть изучены у человека и лабораторных животных. Кроме того, эксперименты со сном способствуют непрерывному сбору данных в течение длительных периодов времени (часы/дни/недели) и могут быть основаны на весьма объективных нейрофизиологических измерениях.

Многофункциональный сон — эпигенетический дар человеку с большим интеллектом, новыми квантовыми идеями (каждый материальный объект имеет квантовые состояния и параллельные миры) и будущими изобретениями (открытиями). Циркадианная система *Homo sapiens* и структурно-функциональные часы организма человека, синхронизированы генетически и эпигенетически. Жизнедеятельность *Homo sapiens* — это волнообразные циклические колебания различной интенсивной процессов циркадианного стресса. Многоосцилляторная система, включает в себя эволюционные структурно-функциональные центральные и периферические водители ритма, первичные и вторичные пейсмекеры. Три самых мощных современных водителей ритма для человека, первый — свет. Второй по мощности водитель ритма — питание. Третий, эпигенетический, в т. ч. социальные факторы, прежде всего, социальный статус и самоактуализация личности [3].

Главной медицинской и социальной значимостью висцерального мозга является формирование эмоций. Висцеральный мозг участвует в регуляции функций внутренних органов, обоняния, автоматической регуляции, эмоций, памяти, сна, бодрствования и др. Висцеральный мозг определяет выбор и реализацию адаптационных форм поведения, динамику врожденных форм поведения, поддержание гомеостаза, генеративных процессов. Он обеспечивает гормональную стимуляцию организма, создание эмоционального фона, формирование и реализацию процессов высшей нервной деятельности. Сновидения жизненно важны для того, чтобы помочь нашему мозгу обрабатывать эмоции и кодировать новые знания [3].

Структурно-функциональные часы. Циркадианные ритмы человека в 21 веке крайне чувствительны к факторам и составляющим здорового образа жизни, дефициту естественного освещения, уровню суточной освещенности и суточным колебаниям цветной перегрузки (особенно, в ночное время), характеру и качеству здорового питания, дефициту функционального питания, многократно увеличенным пищевым и лекарственным блокаторам взаимодействия и синхронизации работы центральных и периферических часов (Рисунки 1–2).

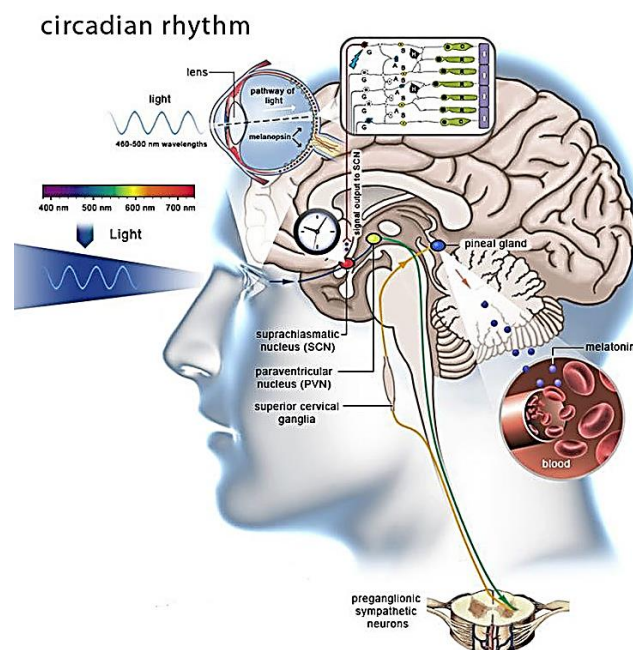


Рисунок 1. Нейрофизиологические механизмы функционирования циркадианной системы.

Основные пути передачи информации от супрахизматических ядер (СХЯ): через нейронные сети, с помощью которых нейроны СХЯ проецируются на ряд отделов головного мозга; химический — с помощью синтеза сигнальных молекул. Кроме того, СХЯ образует нейронные связи с ядрами ствола, отвечающими за регуляцию процессов сна и бодрствования. СХЯ имеет прямые связи с суправентрикулярной областью, преоптической областью, дорсомедиальными отделами гипоталамуса, дугообразным и паравентрикулярным ядрами (Рисунки 1–2).

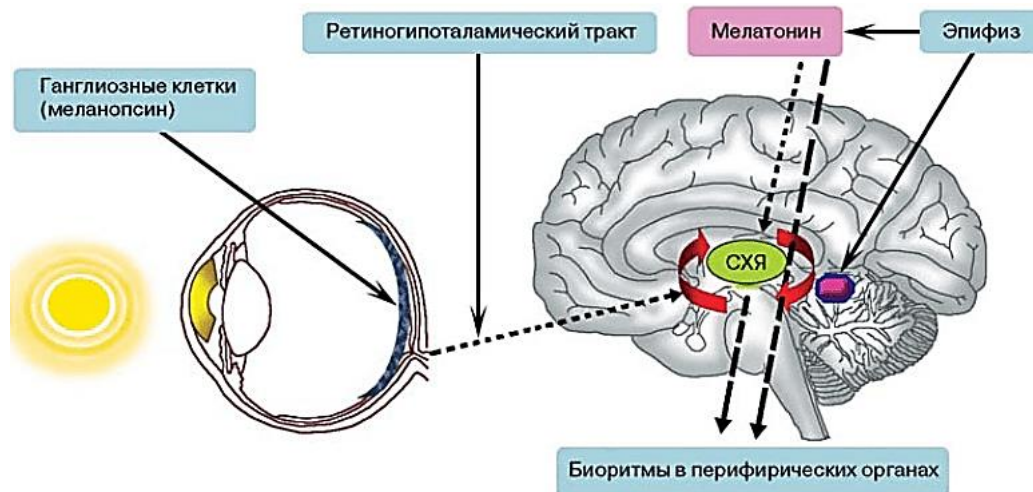


Рисунок 2. Роль супрахизматических ядер в продукции мелатонина.

Многочисленными исследованиями установлено, что мелатонин играет важную генетическую и эпигенетическую роль в регуляции следующих процессов:

1. циркадный ритм, включая несколько генов часов (Per1, Per2, Nampt, Часы, и BMAL1);
2. сердечно-сосудистые заболевания (CLOCK, BMAL1, PER1, 2, 3);
3. депрессия, нейродегенерация (TIM, SIRT, BMAL1, CRY, CLOCK, NPAS2);
4. нарушение сна (BMAL1, PER, TIM, CRY);
5. заболеваниях, ассоциированных с циркадными генами Per1, 2, 3 (старение, сердечно-сосудистые патологии, хроническое воспаление, инсулинорезистентность, СД II типа, нейродегенерация, ожирение, булимия, анорексия, расстройства сна и настроения).

В настоящее время у человека и животных выявлено более 300 функций и процессов (на разных уровнях организации), имеющих околосуточную ритмику. Суточным колебаниям подвержены интенсивность обменных процессов, энергетическое и пластическое обеспечение клеток, тканей и органов, содержание различных веществ в тканях и органах тела, а также в физиологических жидкостях. По существу, в околосуточном ритме колеблются все эндокринные и гематологические показатели (двигательной активности, температуры тела, частоты пульса и дыхания, кровяного давления, диуреза, чувствительности организма к разнообразным факторам внешней среды, переносимости функциональных нагрузок, лекарственных препаратов, хирургических вмешательств, усвоения веществ в желудочно-кишечном тракте и т. д.).

Установлено, что циклическая транскрипционно-трансляционная система стареет с возрастом — ухудшается трансляция белков Bmal1/Clock, что приводит к фрагментации ритмов, их сокращению и снижению амплитуды.

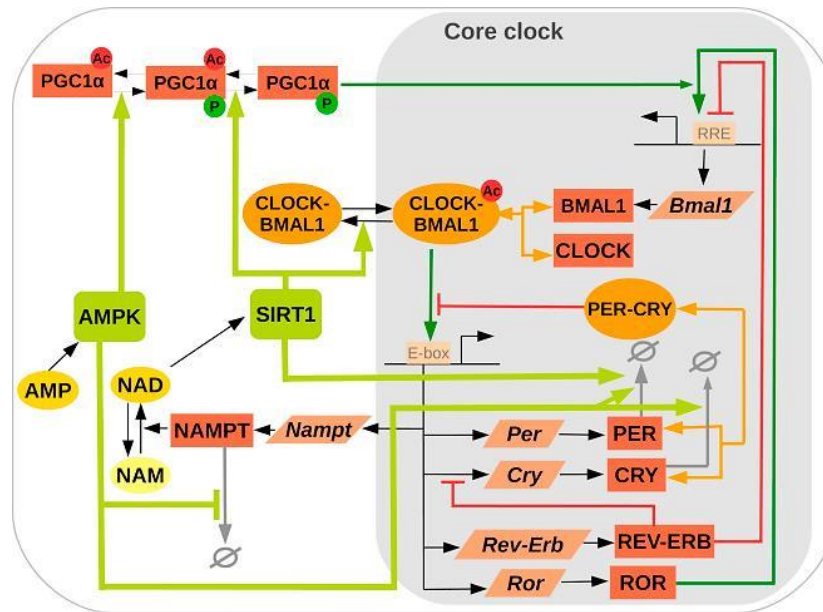


Рисунок 3. Циркадианная регуляция баланса Bmal1/Clock и Cry/Per.

Баланс Bmal1/Clock и Cry/Per осуществляется внутри каждой клетки в автономном режиме, что предопределяет временную индивидуальность циркадианного цикла от клетки к клетке. К тому же цикл может ускоряться или замедляться в силу различных причин (например, при воздействии факторов внешней среды и/или ритма по качеству и содержанию поступления питательных веществ, колебаниям витаминов и минеральных веществ). Кроме того, макро- и микронутриенты могут быть водителями ритма Zeitgeber, вторгаясь или восстанавливая циркадианную динамику периферических органов.

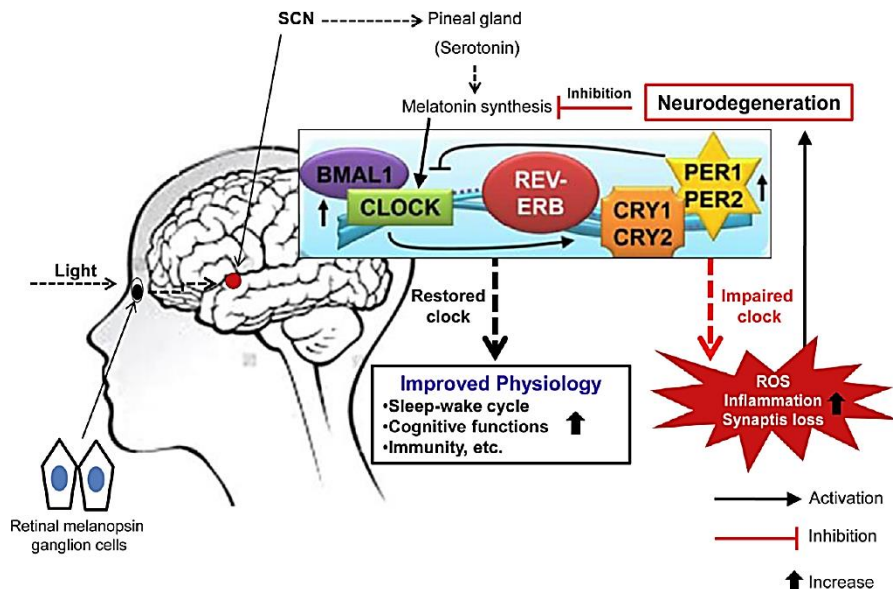


Рисунок 4. Влияние биологических часов на нейродегенерацию [4].

Синхронизированная световая терапия обеспечивает улучшение когнитивных функций механистически за счет восстановления основных часов, что помогает защитить от окислительного стресса и воспаления (Рисунок 4). Стратегии, направленные на

нормализацию биологических часов, могут обеспечить новые терапевтические вмешательства. Биологические часы могут быть новой терапевтической мишенью и регуляторами главных часов (например: свет, мелатонин, паттерн приема пищи) могут быть использованы в будущем для лечения неврологических расстройств. Однако до сих пор нет достаточных доказательств, позволяющих сделать вывод о преимуществах световой терапии на длительные когнитивные или моторные функции [4].

Нарушение биологических часов влияет на нейродегенерацию и потенциальное влияние синхронизированной светотерапии на восстановление биологических часов у пациентов с нейродегенеративными нарушениями. Нарушение часов способствует окислительному стрессу, воспалению и потере синаптического гомеостаза, что, следовательно, способствует нейродегенерации. Часы могут быть восстановлены внешними сигналами, такими как синхронизированная экспозиция света. Ретинальные клетки меланопсинового ганглия воспринимают световой сигнал через глаза и регулируют выработку мелатонина в супрахиазматическом ядре (SCN). Мелатонин запускает цикл активации и репрессии главных тактовых генов (Clock, Bmal1 и Rev-Erb, Per1, Per2, Cry1 и Cry2), тем самым направляя клеточные функции и физиологические выходы (Рисунок 4) [4].

Сон имеет многочисленные преимущества для согласования клинических и доклинических (фундаментальных нейробиологических) исследований нервно-психических заболеваний. Сон имеет высокую трансляционную значимость, поскольку одни и те же конечные точки могут быть изучены у человека и лабораторных животных. Кроме того, эксперименты со сном способствуют непрерывному сбору данных в течение длительных периодов времени (часы/дни/недели) и могут быть основаны на весьма объективных нейрофизиологических измерениях [5].

Нейрогенетика: новое поколение исследования мозга

Нейрогенетика изменила науку и медицину. За последние два десятилетия достижений в области нейрогенетики, было сделано множество захватывающих открытий. В настоящее время не существует жизнеспособных методов лечения, которые действительно обращали бы вспять прогрессирование нейродегенеративных заболеваний; однако нейрогенетика становится одной из областей, которая может дать причинную связь. Открытие связей может привести к созданию терапевтических препаратов, способных обратить вспять дегенерацию мозга.

Нейрогенетика изучает роль генетики в развитии и функционировании нервной системы. Он рассматривает нейронные характеристики как фенотипы (то есть проявления, измеримые или нет, генетического состава индивида) и в основном основан на наблюдении, что нервные системы индивидов, даже принадлежащих к одному и тому же виду, не могут быть идентичными. Как следует из названия, он черпает аспекты как из исследований нейробиологии, так и из генетики, фокусируясь, в частности, на том, как генетический код, который несет организм, влияет на его выраженные черты. Мутации при этом генетическая последовательность может оказывать широкий спектр влияния на качество жизни индивида. Неврологические заболевания, поведение и личность изучаются в контексте нейрогенетики. Область нейрогенетики возникла в середине-конце 1900-х годов с достижениями, тесно связанными с достижениями в области доступных технологий. В настоящее время нейрогенетика является центром многих исследований, использующих передовые методы.

Нейрогенетика изменила наше понимание механизмов, опосредующих расстройства мозга. Последние два десятилетия принесли огромный прогресс с точки зрения точной

молекулярной диагностики и знания генов и путей, которые участвуют в большом количестве неврологических и психиатрических расстройств [6]. Точно так же новые методы и аналитические подходы, включая изучение геномных массивов и технологии секвенирования «следующего поколения», позволяют нам глубже понять тонкие сложности генетической архитектуры, определяющей наши риски для этих расстройств. Главная задача для этой области будет заключаться в преодолении разрыва между генами и биологией.

Нет никаких сомнений в том, что секвенирование генома человека стало важной научной вехой, которая произвела революцию в биологии и медицине. Однако следует отметить, что за десять лет до завершения проекта «Геном человека» нейрогенетика уже находилась на подъеме. Оглядываясь назад, ясно, что многие захватывающие открытия были бы невозможны без некоторого ключевого сотрудничества между проницательными клиницистами и технически инновационными фундаментальными учеными. Поразительно также, как много эти открытия генов научили нас не только конкретным болезням, но и основам нейробиологии [7]. Исследование поведенческой нейрогенетики — новый метод научного исследования, который фокусируется на изучении нейродевелопментарной дисфункции, связанной со специфическими генетическими состояниями. Этот метод исследования предоставляет мощный инструмент для научного исследования связей между генами, мозгом и поведением человека, который дополняет более традиционные исследовательские подходы. В частности, использование специфических генетических условий в качестве моделей общих поведенческих и когнитивных расстройств, встречающихся в общей популяции, может открыть понимание путей нейродевелопмента, которые в противном случае могли бы быть затемнены или размыты при исследовании более гетерогенных, поведенчески определенных групп субъектов [8]. Многочисленные исследования установили, что «эпигенетические часы» у мужчин и женщин идут по-разному? Среди большого количества генов, изменяющих метилирование с возрастом, существует небольшая, но значимая группа, в которой возрастные изменения происходят у мужчин и женщин по-разному. Например, это гены *FIGN* (кодирует белок, который участвует в делении клетки) и *PRR4* (кодирует белок, обладающий противомикробными свойствами). С возрастом возрастает разброс уровня метилирования, причем увеличение вариабельности метилирования у мужчин в 15 раз выше, чем у женщин.

«Имеет ли это решающее значение для продолжительности жизни человека? Какие процессы и в каком возрасте являются триггерами для развития столь выраженных различий уровня метилирования у пожилых людей? Можно ли спрогнозировать развитие возраст-зависимых патологий за десятилетия до их первого проявления? Ответы на указанные проблемные вопросы в будущих исследованиях.

Технология CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) появилась как мощная технология редактирования генома и в настоящее время широко используется в фундаментальных биомедицинских исследованиях для изучения функции генов [7]. В последнее время эта технология все чаще применяется для изучения или лечения заболеваний человека, включая воздействие синдрома Барта на сердце, мышечную дистрофию Дюшенна, гемофилию, β -талассемию и муковисцидоз. Редактирование генома CRISPR / Cas9 (CRISPR-ассоциированный белок 9) было использовано для коррекции болезнетворных мутаций ДНК, варьирующихся от одной пары оснований до больших делеций в модельных системах — от клеток *in vitro* до животных *in vivo*. В дополнение к генетическим заболеваниям редактирование генов CRISPR/Cas9 также применяются в иммунологических приложениях, таких как таргетирование с-с хемокиновых рецепторов

типа 5, гена запрограммированной смерти 1 или создание химерных антигенных рецепторов в Т-клетках для таких целей, как лечение синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) или содействие противоопухолевой иммунотерапии. Наконец, CRISPR / Cas9 был объединен с индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками (iPS) для выполнения многочисленных задач тканевой инженерии, включая создание моделей заболеваний или подготовку донорских специфических тканей для трансплантации. В настоящее время, с помощью которых использование CRISPR/Cas9 открывает новые возможности для лечения заболеваний человека [8].

Геномная инженерия, редактирование генома и редактирование генов относятся к модификациям (вставкам, делециям, заменам) в геноме живого организма. Наиболее широко используемый в настоящее время подход к редактированию генома основан на кластеризованных регулярно чередующихся коротких палиндромных повторах и ассоциированном белке 9 (CRISPR-Cas9). У прокариот CRISPR-Cas9 — это адаптивная иммунная система, которая естественным образом защищает клетки от вирусных инфекций ДНК. CRISPR-Cas9 был модифицирован для создания универсальной технологии редактирования генома, которая имеет широкий спектр применений в медицине, сельском хозяйстве и фундаментальных исследованиях функций генов [9]. CRISPR-Cas9 используется во все большем числе видов однодольных и двудольных растений для повышения урожайности, качества и питательной ценности, введения или повышения толерантности к биотическим и абиотическим стрессам, а также для других применений. Проблемы биобезопасности сохраняются, редактирование генома является перспективной технологией, способной внести свой вклад в производство продовольствия на благо растущего населения Земли [9].

По прогнозам, к 2050 году население Земли достигнет 10 миллиардов человек. В то время как имеющиеся сельскохозяйственные угодья и вода сокращаются, глобальный спрос на продовольствие увеличится на 25-70% по сравнению с текущим уровнем производства. Задолго до того, как была создана область генетики, люди генетически модифицировали растения путем селекции и селекции. Не имея знаний о генах, мутагенезе или редактировании генов, наши предки влияли на генетический состав растений и животных путем отбора признаков, способствующих производству пищи [9].

Перепрограммирование клеток (Рисунок 5), процесс, который позволяет дифференцированным клеткам вновь приобретать стволоподобные свойства, все чаще рассматривается как критическое явление в регенерации тканей, старении и раке. Представленная вычислительная модель, способна прогнозировать вероятность перепрограммирования клеток в ответ на изменения в связанных со старением эпигенетических метаболитов (ЭМ). Прогностическая математическая модель улучшает понимание того, как патологические процессы, которые включают изменения в пластичности клеток, такие как репарация тканей и рак, могут быть ускорены или ослаблены с помощью метаболических перепрограммирующих изменений при воздействии выраженных фенотипических переходных барьеров.

На Рисунке 5, показана роль стохастического перевода эпигенетических кофакторов в упругопластические/пластические состояния клеток через ER-системы в качестве механического посредника клеточного старения и его реверсии. Когда изменения уровней таких кофакторов действуют как регуляторы кинетических параметров, связанных с такими ферментами, модифицирующими хроматин, как HDMs и HDACs, ансамбль конфигураций ER выявляет возникновение межклеточной фенотипической изменчивости в условиях

различных Эпи-состояний. Эта модель обеспечивает обоснование чувствительности клеточных фенотипов к метаболическим сигналам, поскольку метаболические пулы служат эпигенетическими кофакторами. Метаболический контроль эпигенетических ландшафтов и переходы состояний клеток могут выступать в качестве общего центра, способного способствовать патогенезу связанных со старением заболеваний [10].

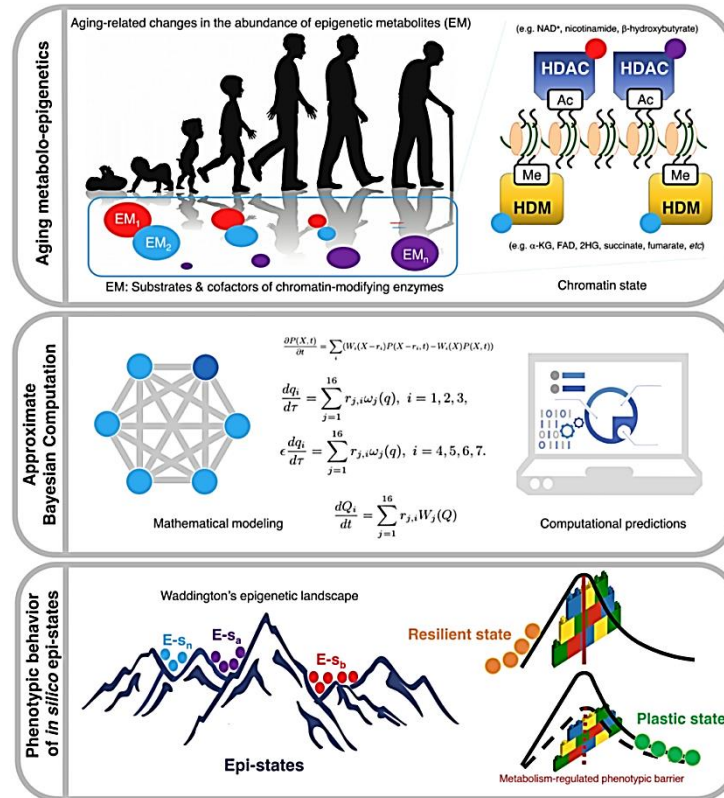


Рисунок 5. Эпигенетическая регуляция клеточного перепрограммирования при старении и возраст-ассоциированных заболеваниях: прогностическая вычислительная модель [10].

Нейропластичность — это внутреннее свойство и перепрограммирование мозга на протяжении всей его жизнедеятельности [11].

Три области головного мозга наиболее подвержены патологическим изменениям при стрессе — гиппокамп, префронтальная часть коры головного мозга и мозжечковая миндалина. Эти области отвечают за интерпретацию стрессовых переживаний и соответствующую ответную реакцию. Гиппокамп — наиболее стресс-чувствительная область мозга вследствие того, что в ней находится большое количество рецепторов к глюкокортикоидам (Рисунок 6).

Дефицит всех моноаминов в комплексе говорит о подавленном настроении, психомоторной дисфункции и нарушении сна [12]. На Рисунке 7 показаны отделы головного мозга, где нарушения функции представленных моноаминов приводит к развитию депрессивной симптоматики [12].

Новые математические и вычислительные методы имеют решающее значение для проведения исследований во многих областях медицины, биофизики и биологии, таких как геномика, молекулярная биология, клеточная биология, биология развития, нейробиология, экология и эволюция. Современное цифровое здравоохранение, ядерная медицина, биофизика, биология, медицинская иммунология создают новые проблемы, которые

стимулируют развитие нового биофизического контура и математических моделей геномно-клеточного — организменного ядерного синтеза. При этом эффективно используются: детерминированные, стохастические, гибридные, многомасштабные методы моделирования, а также аналитические и вычислительные методы.



Рисунок 6. Перепрограммирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при воздействии стресса.

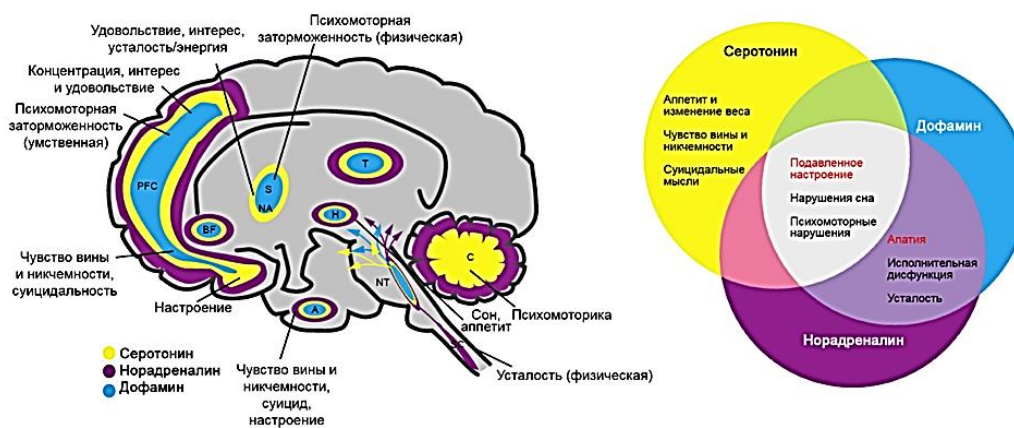


Рисунок 7. Роль нейротрансмиттеров (нейромедиаторов) серотонина, дофамина и норадреналина в развитии депрессии [12].

Ключом к использованию метода глубокого обучения является установление такого отображения посредством обучения в обход генерации временных курсов, что приводит к массовому ускорению прогнозируемых результатов (Рисунок 8). Используется небольшая часть данных, генерируемых моделью на основе механизма, для обучения нейронной сети. Данные, генерируемые механистической моделью, должны быть достаточно большими, чтобы обеспечить надежное обучение, но достаточно малыми, чтобы генерация данных была вычислительно осуществима [13].

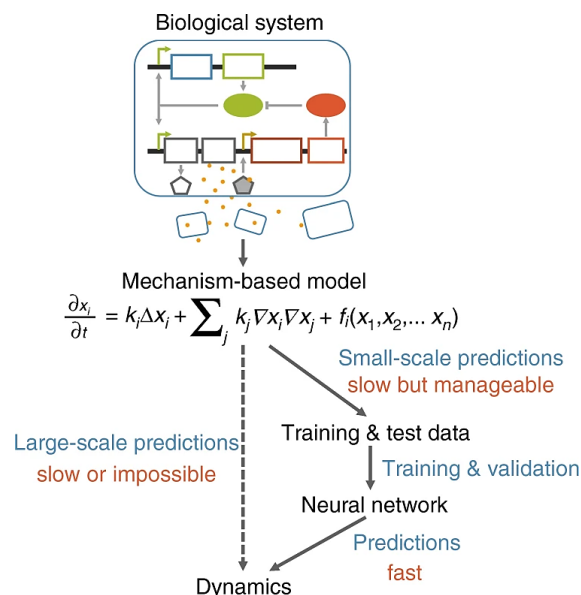


Рисунок 8. Использование искусственной нейронной сети для сложной биологической модели, основанной на механизмах многомасштабных методов моделирования [13].

Показана гипотетическая биологическая сеть и соответствующая механистическая модель. Механистическая модель используется для генерации обучающего набора данных, который используется для обучения нейронной сети. В зависимости от конкретной механистической модели обученная нейронная сеть может работать на порядки быстрее, позволяя исследовать гораздо большее параметрическое пространство системы (Рисунок 8).

Нейродегенеративные и возраст — ассоциированные хронические заболевания, при которых имеют место такие патофизиологические проявления как нестабильность генома и эпигенома, окислительный стресс, хроническое воспаление, укорочение теломер, утрата протеостаза, митохондриальные дисфункции, клеточное старение, истощение стволовых клеток и нарушение межклеточной коммуникации преимущественно инициируются несбалансированным питанием и дисбалансом симбиотической кишечной микробиоты.

Суммарный геном нормальной микробиоты содержит в 100 раз больше генов, чем геном человека. В микробных сообществах, относящихся к нормальной микрофлоре человека, эволюционно сформировались межклеточные сети, представляющие систему трофических и энергетических взаимосвязей внутри кишечного микробиоценоза. Учитывая, что 90% энергии для клеток пищеварительного тракта производится кишечными бактериями и именно микроорганизмы являются ключевым звеном, стартерами возникновения, а затем эволюции и эпигенетики биологической жизни, включая человека, на нашей планете — необходимо соответствующее управление биоэнергией.

Молекулярными, клеточными и средовыми основами здоровья и долголетия являются метагеном и эпигеном человека, а полноценность их реализации в конкретных условиях жизнедеятельности *H. sapiens* — являются многомасштабные методы моделирования и прогнозирования.

Современные реализации клеточных вычислений основаны на метафоре «генетической схемы». Биокомпьютеры могут предложить более высокую производительность по сравнению с традиционными компьютерами используя биоплатформу «клеточного превосходства». Живые системы могут предложить то, что мы называем клеточным превосходством, так как клеточные вычисления сильно отличается от субстрата кремниевых компьютеров, предлагая возможности для реализации некоторых моделей с более узким

семантическим разрывом. Практические соображения, подобные этим, могут служить руководством для будущих применений клеточных вычислений.

Клеточная обработка информации:

а) цельноклеточные вычисления, объединяющие генетические и метаболические схемы, могли бы достичь более амбициозных целей, чем только генетические схемы. Клетки развили сложные сети, которые одновременно используют различные особенности как генетических, так и метаболических процессов. С точки зрения хранения информации, метаболизм представляет собой летучую память, в то время как последовательности ДНК способны хранить информацию более стабильным образом. Координация использования различных типов памяти является фундаментальным аспектом сложных компьютерных архитектур. Динамическая разница также является потенциальным источником сложности, если она связана; метаболические реакции протекают в более быстром масштабе времени по сравнению с генетическими регуляторными сетями.

б) многоклеточные вычисления (справа) в настоящее время реализуются путем подключения выхода одного штамма к входу другого. Социальные взаимодействия между клетками (слева), такие как сотрудничество, мутуализм, конкуренция или комменсализм, вообще не рассматриваются. Однако социальные взаимодействия фундаментальны в естественных сообществах — они обеспечивают стабильные архитектуры, выполняющие необходимые вычисления.

с) экспрессии генов присущ живым системам; на панельном рисунке показаны различные паттерны экспрессии генов. Несмотря на то, что все они описываются как включенные, существуют различные типы выражения — таким образом, различные стандарты включения/выключения.

д) ячейка как универсальная машина. В качестве основы для модели вычислений, центральная догма молекулярной биологии может быть расширена, чтобы включить метаболизм. Эволюционные процессы также могут быть включены в качестве основных сил, направляющих обработку информации в клетках, поскольку они позволяют цели клеточных вычислений адаптироваться с течением времени.

Между химией и электроникой несомненно существуют глубокие физические связи но факт остается фактом: клеточная среда представляет собой радикально иную вычислительную подложку, чем кремний. Хотя это различие может сделать ячейки непригодными для вычислительных задач, традиционно выполняемых обычными компьютерами, оно также может предоставить возможности для изучения более нетрадиционных моделей вычислений. Помимо генной регуляции, которая была полезна для разработки биологических логических схем, в естественных системах существует ряд процессов и особенностей, которые могут предложить вычислительные возможности. Здесь мы выделяем четыре таких ресурса как перспективные с точки зрения их возможностей обработки информации (Рисунок 9) [14].

Обычные кремниевые компьютеры являются фундаментальными реализациями детерминированной, централизованной и цифровой модели вычислений, и они превосходят вычислительные задачи, которые легко описываются такими моделями. В отличие от этого, клеточные вычисления были оптимизированы на протяжении миллиардов лет эволюции для выполнения очень разных вычислительных задач, и мы вряд ли найдем клеточное превосходство в таких приложениях, как дискретная математика, отправка электронной почты или чтение документов. Однако компьютерная наука разработала модели, в которых природа вычислений сильно отличается от природы машины [14].

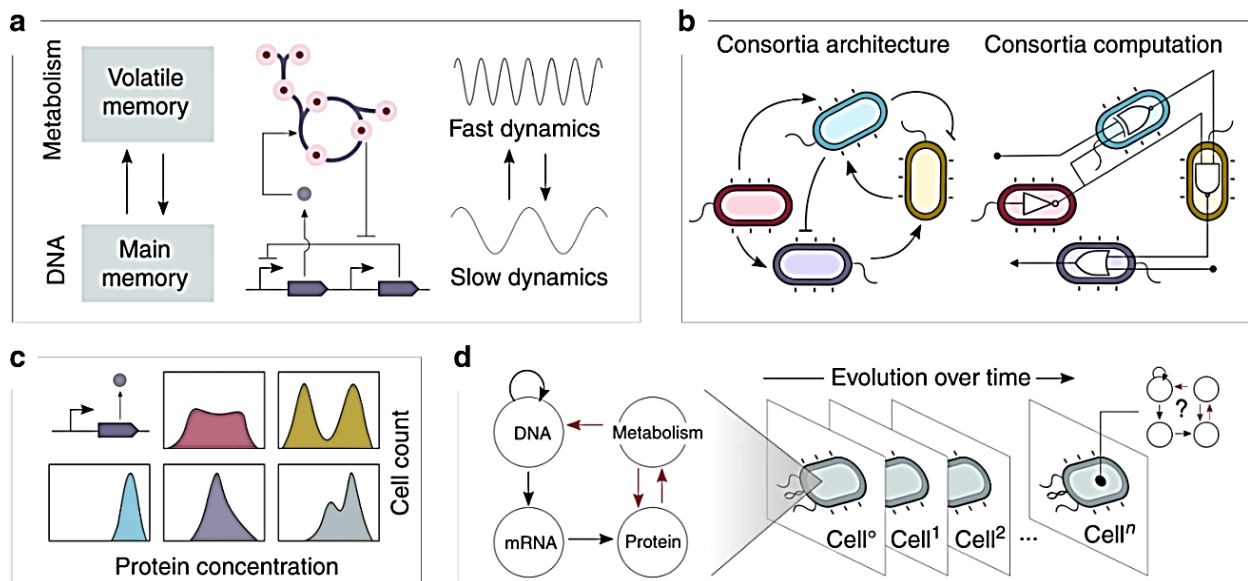


Рисунок 9. Основы клеточной обработки информации, выходящие за рамки комбинаторных логических схем [14].

Качественные различия между клеточными и обычными вычислениями предполагают, что такие приложения, как терраформирование и интеллектуальное производство материалов, могут оставаться вне досягаемости кремниевых компьютеров, но, напротив, стратегии для обоих приложений, основанные на живых технологиях, уже были предложены. Принимая идею клеточного превосходства, мы, естественно, признаем богатство и мощь живых систем. А уступив определенную степень контроля биологии, мы все же можем открыть гораздо более широкий спектр применений и перспектив обработки информации в природе [14].

Рассмотрены способы [15] сохранения эффективной нейропластичности, с помощью использования принципов своевременной профилактики хронической ишемии головного мозга человека, влияния циркадианной биофизики и хрономедицины, применения новых аспектов метаболомики и сбалансированного функционального питания, с целью клинического применения комбинированных активных методов повышения качества функционирования головного мозга человека. Современная многоуровневая и полифункциональная информационная и электромагнитная «перегрузка» приводит к перестройке нейронной сети. Эта перестройка не должна искажать результатов предыдущего воздействия (возбуждения, обучения и т. д.), т. е. не должна затрагивать образованных нейрональных компартментов вторичных нейронных сетей.

Каждая геометрическая фигура содержит набор факторов, влияющих на многомерное явление старения. Число сторон каждой геометрической фигуры соответствует числу факторов, содержащихся в ней, например, шестиугольник содержит 6 основных факторов познания. Двухнаправленные стрелки указывают на влияние факторов друг на друга и на явление старения [16].

Внедрение результатов исследования Романчук Н. П. (2010, 2013, 2016, 2017, 2019), позволяет восстановить функционирование циркадианной системы человека, нормализовать уровень и концентрацию мелатонина в организме [17], осуществлять регуляцию процессов сна и бодрствования, управлять нейропластичностью, проводить профилактику когнитивных

нарушений, активировать собственные циркадианные ритмы и их синхронизацию с окружающей средой, через использование мультимодальной схемы повышения циркадианного уровня гормона мелатонина в крови человека: циркадианные очки, функциональное питание и физическая активность.

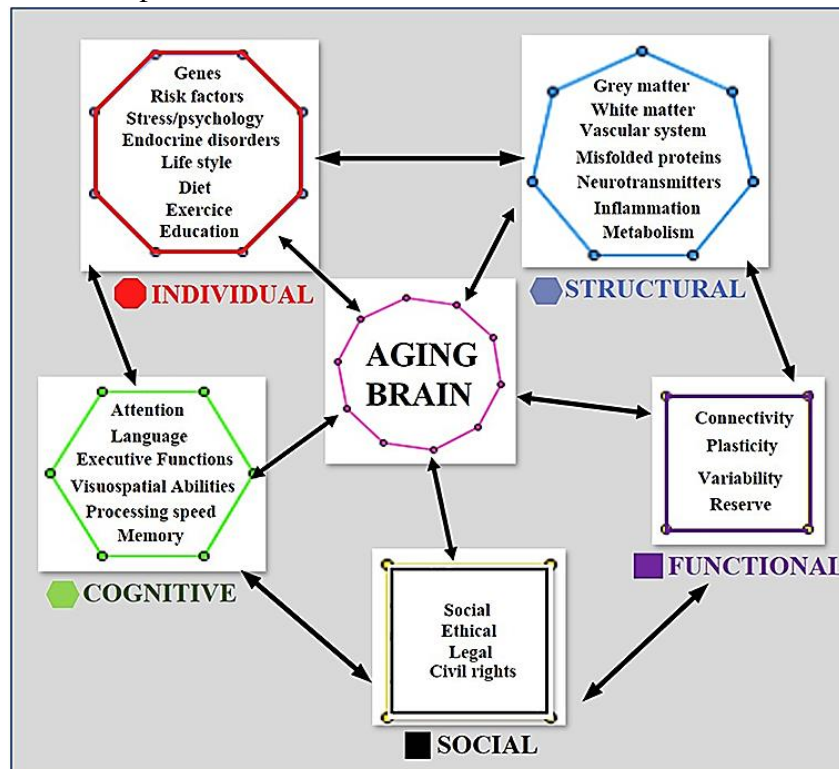


Рисунок 10. Многомерная геометрическая модель когнитивного старения головного мозга [16].

Микробиота кишечника экспрессирует более 3,3 миллиона бактериальных генов, в то время как геном человека экспрессирует только 20 тысяч генов. Ген-продукты микроба оказывают решающее влияние на регуляцию переваривания пищи и развитие иммунной системы. Исследования подтверждают [18], что манипуляции с непатогенными бактериальными штаммами в организме хозяина могут стимулировать восстановление иммунного ответа на патогенные бактерии, вызывающие заболевания. Различные подходы, включая использование нутрицевтиков (пребиотиков и пробиотиков), а также фагов, сконструированных с помощью систем CRISPR/Cas, были разработаны в качестве новых методов лечения дисбиоза (изменений в микробном сообществе) и распространенных заболеваний (например, диабета, ожирения и др.).

В исследовании [18], был сделан прогноз на действия и молекулярные подходы, направленные на защиту окружающей среды и микробных экосистем человека. Измерения экологических, филонетагеномных и микробных метаболических изменений в микробиомах требуют специализированного и сложного набора знаний. Сотрудничество между университетами, исследовательскими учреждениями, неправительственными организациями и специалистами фармацевтической промышленности имеют ключевое значение для оценки как биологического, так и фармацевтического воздействия на экосистемы и выяснения механизма действия новых соединений в организме хозяина и его микробиомах. Полезность метагеномной функциональной реконструкции для прямой ассоциации функций сообщества с фенотипом среды обитания и хозяина будет иметь решающее значение для надлежащего изучения конструкций и производства более экологичных фармацевтических продуктов для

будущей персонализированной медицины.

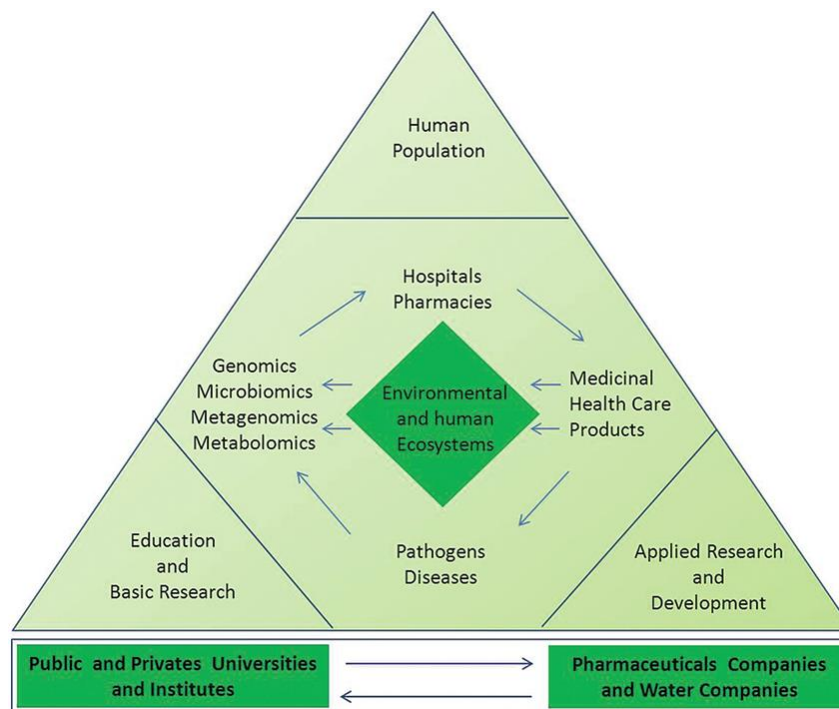


Рисунок 11. Эпигенетическая защита микробиома: мультимодальное, междисциплинарное и межведомственное взаимодействие [18].

В исследовании [19], установлено: мультимодальные инструменты, биочипирование, нейронные и мозговые чипы, технологии секвенирования следующего (нового) поколения создают биомаркеры для управления структурой здоровой биомикробиоты и функционального питания, в зависимости от целевых показателей; функциональный продукт питания с помощью биомаркеров и технологий искусственного интеллекта является целевой питательной средой как для организма в целом, так и для биомикробиоты в частности; хрономедицинские технологии — это математические модели и искусственный интеллект, которые предсказывают биологический возраст человека с помощью данных метилирования ДНК, модификации гистонов, ремоделирование нуклеосом и микроРНК, и являются наиболее точными биомаркерами процесса старения; факторы образа жизни и воздействия окружающей среды оставляют эпигенетические следы на нашей ДНК, которые влияют на экспрессию генов, некоторые из них оказывают защитное действие, а другие — вредное; генетические и эпигенетические факторы - обеспечивающие здоровое старение, долголетие и сверхдолголетие, требуют от человека разумного нового взаимодействия с природой и обществом, и ответственности за будущие здоровые поколения.

Продолжительность жизни человека в значительной степени определяется эпигенетически. Эпигенетическая информация — обратима, наши исследования дают возможность терапевтического вмешательства при здоровом старении, и связанных с возрастом заболеваниях.

Факторы образа жизни и воздействия окружающей среды оставляют эпигенетические следы на нашей ДНК, которые влияют на экспрессию генов, некоторые из них оказывают защитное действие, а другие — вредное. Генетические и эпигенетические факторы обеспечивающие долголетие и сверхдолголетие, требуют от человека разумного нового

взаимодействия с природой и обществом, и ответственности за будущие здоровые поколения. В исследованиях П. И. Романчук (2020) показано, что увеличение средней продолжительности жизни человека и нейроэндокринные изменения при физиологическом и патологическом старении, с одной стороны, эпигенетические факторы и электромагнитная информационная нагрузка/перегрузка, с другой стороны, внесли существенный вклад в циркадианную природу нейросетевого взаимодействия головного мозга человека с искусственным интеллектом [20].

Новая эпигенетика *H. sapiens* управляет взаимодействием эпигенетических механизмов старения и долголетия с биологией, биофизикой, физиологией и факторами окружающей среды в регуляции транскрипции. Старение — это структурно-функциональная перестройка (перепрограммирование) и постепенное снижение физиологических функций организма, которые приводят к возрастной потере профессиональной пригодности, болезням, и к смерти. Понимание причин здорового старения составляет одно из самых проблемных междисциплинарных направлений [20–21].

Разработки П. И. Романчук (2020) позволяют управлять острым и хроническим стрессом, снижают аллостатическую перегрузку, повышают нейропластичность мозга, включают гибридные и комбинированные инструменты и методики нейрореабилитации и психонейроиммунореабилитации [20–21]. В исследовании [21] установлены основные современные инструменты и методики эпигенетической защиты здорового старения и долголетия человека разумного.

Человеческий мозг — это главный инструмент и самый ценный ресурс на нашей планете. Нейротехнологии-2024, нейротехнологии-2030 и нейротехнологии-2045 - это генетическая и эпигенетическая программа «*Homo sapiens* Brain», гериатрическая гибридная «The Secret» долгосрочная нейрореабилитация, нейротехнологии «Brain – computer interface» и нейросети «мозг и микробиота» — это долговременное пациент–ориентированное мультимодальное системное взаимодействия врача–пациента во всех сферах жизнедеятельности [1, 11, 21].

В настоящее время известно, что половые гормоны (эстрогены, андрогены, лютеинизирующий гормон, тестостерон) играют важную роль в поддержании здорового функционирования нейронов головного мозга, в развитии нейрональных сетей, которые лежат в основе когнитивных процессов, тем не менее механизмы подобного взаимодействия не до конца изучены, что требует дальнейших исследований [22].

Установлено, что инсулин оказывает несколько воздействий на мозг в отношении познания, обучения, памяти и синаптической пластичности, возможно, вовлекая сложный путь инсулиновой сигнальной системы головного мозга/IR. В настоящее время признано, что инсулин может оказывать важное влияние на работу головного мозга, изменения метаболизма и передачи сигналов инсулина могут способствовать развитию нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера [23].

Медико-социальное сопровождение к активному здоровому долголетию возможно при синхронизации информационных систем медицинских организаций и социальных учреждений, внедрения единого нейрофизиологического контура и современных нейроинтерфейсов, комбинированного и гибридного кластера в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации когнитивных нарушений и когнитивных расстройств [24].

Искусственный интеллект постепенно становится ключевой технологией для организаций социального обеспечения и медицинских организаций, поскольку он позволяет повысить административную эффективность за счет автоматизации процессов, а также

помогать персоналу в решении задач, требующих человеческих решений [24].

Ключевым фактором в медико-социальном сопровождении является участие междисциплинарных деловых сотрудников и специалистов по обработке данных (их сопровождению, мониторингу), а также наличие достаточной грамотности персонала в управлении данными [24].

Взаимосвязь данных мониторинга биологического возраста человека с биологической средой (нерациональное питание, и дисбаланс питательных компонентов, потребление алкоголя и некачественной питьевой воды, нерегулярный сон и нарушение циркадианных биоритмов, различные инфекции, длительный гормональный дисбаланс, токсикомания, сигаретный дым, выхлопные газы, загрязнение атмосферы), а также с психологической (климат в семье, на работе, наличие/отсутствие друзей и т. д.) и с электромагнитной (компьютер, мобильный телефон, СВЧ-печь, телевизор и другая бытовая техника, проходящая рядом с домом высоковольтная линия электропередачи и т. д.) позволяют с помощью программ «Активное долголетие» и «Генетика и эпигенетика» управлять здоровым старением *Homo sapiens* brain [25]. В связи с этим оценка продолжительности жизни человека на основе медико-социального и биофизико-математического подхода во взаимосвязи с генетической, математической и биофизической оценками (биопоказатели и биомаркеры) влияния фактора случайного мутагенеза как на геном человека в процессе жизнедеятельности, так и на популяцию в целом, позволяет прогнозировать уровень отклонения частоты аллеля от нормы, который свидетельствует о медико-демографической стабильности в регионе [25].

Таким образом, современная нейрогенетика и искусственный интеллект, совершенствование новых генетических и эпигенетических исследований (прогнозов), управление многофункциональным сном и сновидениями, сохранение циркадианного, гормонального и иммунного гомеостаза, позволит в межведомственном и мультидисциплинарном взаимодействии в системе долговременного ухода (сопровождения) увеличить среднюю продолжительность в регионе и достичь всех целевых показателей активного, здорового и когнитивного долголетия человека.

Выводы

Интеллектуальная нагрузка мозга человека разумного — важная составляющая профилактики старения.

Когнитивный мозг с достаточной и повышенной нейропластичностью работает во время сна и сновидений.

Современная эпигенетическая защита мозга требует максимальной защиты его, от информационной, электромагнитной и пищевой (питательной, диетической) нагрузки / перегрузки.

Мозг *H. sapiens* работая в режиме гениальности (таланта, креативности) требует создания и поддержания современных нейрокоммуникаций между новой корой и гиппокампом (библиотекой памяти, винчестером памяти).

Формирование новых структурно-функциональных нейрокоммуникаций в мозге *H. sapiens* происходит непрерывно на протяжении всей жизнедеятельности от рождения до сверхдолголетия.

Функционирование интеллектуального мозга *H. sapiens* — это постоянная персонифицированная мультипарадигмальная эпигенетическая и циркадианная защита.

Креативность мозга человека в период долголетия и сверхдолголетия достигается

сопряженностью генетики и эпигенетики.

Увеличенный гиппокамп и новая структурно-функциональная кора мозга человека имеют творческие преимущества в эпоху современного нейробыта и нейромаркетинга.

Гиппокампально-кортикальные пути участвуют в нейрорегуляции обучения, кодировании памяти, консолидации памяти, нейрогенерации творческих идей, пространственной навигации и конструирования будущих событий.

Циркадианный и гормональный гомеостаз, многофункциональный сон и сновидения, нейрофизиологические измерения и нейропсихологические исследования участвуют в регуляции и сохранении когнитивного потенциала и долголетия «когнитивного мозга».

Список литературы:

1. Волобуев А. Н., Романов Д. В., Романчук П. И. Природа и мозг человека: парадигмы обмена информацией // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №1. С. 59-76. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/62/06>
2. Никитин Е. С. Пространственная организация нервной клетки как основа клеточных и сетевых механизмов пластичности: автореф. ... д-р биол. наук. М., 2014. 50 с.
3. Волобуев А. Н., Романчук П. И. Генетика и эпигенетика сна и сновидений // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №7. С. 176-217. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/56/21>
4. Gaikwad S. The biological clock: Future of neurological disorders therapy // Neural regeneration research. 2018. V. 13. №3. P. 567. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.228764>
5. Missig G., McDougle C. J., Carlezon W. A. Sleep as a translationally-relevant endpoint in studies of autism spectrum disorder (ASD) // Neuropsychopharmacology. 2020. V. 45. №1. P. 90-103. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0409-5>
6. Zoghbi H. Y., Warren S. T. Neurogenetics: advancing the “next-generation” of brain research // Neuron. 2010. V. 68. №2. P. 165-173. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.10.015>
7. Reiss A. L., Eliez S., Schmitt J. E., Patwardhan A., Haberecht M. Brain imaging in neurogenetic conditions: realizing the potential of behavioral neurogenetics research // Mental retardation and developmental disabilities research reviews. 2000. V. 6. №3. P. 186-197. [https://doi.org/10.1002/1098-2779\(2000\)6:3<186::AID-MRDD6>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1098-2779(2000)6:3<186::AID-MRDD6>3.0.CO;2-9)
8. Cai L., Fisher A. L., Huang H., Xie Z. CRISPR-mediated genome editing and human diseases // Genes & diseases. 2016. V. 3. №4. P. 244-251. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2016.07.003>
9. El-Mounadi K., Morales-Florian M. L., Garcia-Ruiz H. Principles, applications, and biosafety of plant genome editing using CRISPR-Cas9 // Frontiers in plant science. 2020. V. 11. <https://dx.doi.org/10.3389/fpls.2020.00056>
10. Folguera-Blasco N., Cuyàs, E., Menéndez J. A., Alarcón T. Epigenetic regulation of cell fate reprogramming in aging and disease: A predictive computational model // PLoS computational biology. 2018. V. 14. №3. P. e1006052. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006052>
11. Романчук Н. П., Романчук П. И. Нейрофизиология и нейрореабилитация когнитивных нарушений и расстройств. Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. № 11. С. 176-196. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/19>
12. Saltiel P. F., Silvershein D. I. Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine // Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2015. V. 11. P. 875. <https://dx.doi.org/10.2147%2FNDT.S73261>
13. Wang S., Fan K., Luo N., Cao Y., Wu F., Zhang C., ... You L. Massive computational

acceleration by using neural networks to emulate mechanism-based biological models // Nature communications. 2019. V. 10. №1. P. 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12342-y>

14. Grozinger L., Amos M., Gorochofski T. E., Carbonell P., Oyarzún D. A., Stoof R., ... Goñi-Moreno A. Pathways to cellular supremacy in biocomputing // Nature communications. 2019. V. 10. №1. P. 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13232-z>

15. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н. Нейропластичность: современные методы управления // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2016. Т. 18. №9. С. 92-94.

16. Tigano V., Cascini G. L., Sanchez-Castañeda C., Péran P., Sabatini U. Neuroimaging and Neurolaw: Drawing the Future of Aging // Frontiers in endocrinology. 2019. V. 10. P. 217. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00217>

17. Романчук Н. П., Пятин В. Ф. Мелатонин: нейрофизиологические и нейроэндокринные аспекты. Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. № 7. С. 71-85. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08>

18. Belizário J. E., Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches // Frontiers in microbiology. 2015. V. 6. P. 1050. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01050>

19. Романчук Н. П. Здоровая микробиота и натуральное функциональное питание: гуморальный и клеточный иммунитет // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №9, С. 127-166. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/58/14>

20. Романчук П. И. Возраст и микробиота: эпигенетическая и диетическая защита, эндотелиальная и сосудистая реабилитация, новая управляемая здоровая биомикробиота // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №2. С. 67-110. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/51/07>

21. Романчук П. И., Волобуев А. Н. Современные инструменты и методики эпигенетической защиты здорового старения и долголетия *Homo sapiens* // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №1. С. 43-70. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/06>

22. Булгакова С. В., Романчук Н. П. Половые гормоны и когнитивные функции: современные данные // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №3. С. 69-95. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/52/09>

23. Булгакова С. В., Романчук П. И., Тренева Е. В. Инсулин, головной мозг, болезнь Альцгеймера: новые данные // Бюллетень науки и практики. 2020. V. 6. №3. С. 96-126. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/52/10>

24. Пятин В. Ф., Колсанов А. В., Романчук Н. П., Романов Д. В., Давыдкин И. Л., Волобуев А. Н., Сиротко И. И., Булгакова С. В. Биоинформатика и искусственный интеллект: геронтологические и гериатрические компоненты медико-социального сопровождения к активному здоровому долголетию // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №12. С. 155-175. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/61/16>

25. Романчук П. И., Волобуев А. Н., Сиротко И. И., Никитин О. Л. Активное долголетие: биофизика генома, нутригеномика, нутригенетика, ревитализация. Самара: Волга-Бизнес. 2013. 416 с.

References:

1. Volobuev, A., Romanov, D., & Romanchuk, P. (2021). Nature and Human Brain: Information-sharing Paradigms. *Bulletin of Science and Practice*, 7(1), 59-76. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/62/06>

2. Nikitin, E. S. (2014). Prostranstvennaya organizatsiya nervnoi kletki kak osnova kletochnykh i setevykh mekhanizmov plastichnosti: avtoref. ... d-r biol. nauk. Moscow.
3. Volobuev, A., & Romanchuk, P. (2020). Genetics and Epigenetics of Sleep and Dreams. *Bulletin of Science and Practice*, 6(7), 176-217. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/56/21>
4. Gaikwad, S. (2018). The biological clock: Future of neurological disorders therapy. *Neural regeneration research*, 13(3), 567. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.228764>
5. Missig, G., McDougle, C. J., & Carlezon, W. A. (2020). Sleep as a translationally-relevant endpoint in studies of autism spectrum disorder (ASD). *Neuropsychopharmacology*, 45(1), 90-103. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0409-5>
6. Zoghbi, H. Y., & Warren, S. T. (2010). Neurogenetics: advancing the “next-generation” of brain research. *Neuron*, 68(2), 165-173. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.10.015>
7. Reiss, A. L., Eliez, S., Schmitt, J. E., Patwardhan, A., & Haberecht, M. (2000). Brain imaging in neurogenetic conditions: realizing the potential of behavioral neurogenetics research. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 6(3), 186-197. [https://doi.org/10.1002/1098-2779\(2000\)6:3<186::AID-MRDD6>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1098-2779(2000)6:3<186::AID-MRDD6>3.0.CO;2-9)
8. Cai, L., Fisher, A. L., Huang, H., & Xie, Z. (2016). CRISPR-mediated genome editing and human diseases. *Genes & diseases*, 3(4), 244-251. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2016.07.003>
9. El-Mounadi, K., Morales-Florian, M. L., & Garcia-Ruiz, H. (2020). Principles, applications, and biosafety of plant genome editing using CRISPR-Cas9. *Frontiers in plant science*, 11. <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffpls.2020.00056>
10. Folguera-Blasco, N., Cuyàs, E., Menéndez, J. A., & Alarcón, T. (2018). Epigenetic regulation of cell fate reprogramming in aging and disease: A predictive computational model. *PLoS computational biology*, 14(3), e1006052. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006052>
11. Romanchuk, N., & Romanchuk, P. (2019). Neurophysiology and Neurorehabilitation of Cognitive Impairment and Disorders. *Bulletin of Science and Practice*, 5(11), 176-196. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/19>
12. Saltiel, P. F., & Silvershein, D. I. (2015). Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 875. <https://dx.doi.org/10.2147%2FNDT.S73261>
13. Wang, S., Fan, K., Luo, N., Cao, Y., Wu, F., Zhang, C., ... & You, L. (2019). Massive computational acceleration by using neural networks to emulate mechanism-based biological models. *Nature communications*, 10(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12342-y>
14. Grozinger, L., Amos, M., Goroehowski, T. E., Carbonell, P., Oyarzún, D. A., Stoof, R., ... & Goñi-Moreno, A. (2019). Pathways to cellular supremacy in biocomputing. *Nature communications*, 10(1), 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13232-z>
15. Romanchuk, N. P. Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2016). Neuroplasticity: modern methods of management. *Health & education in the XXI century*, 18(9). 92-94. (in Russian).
16. Tigano, V., Cascini, G. L., Sanchez-Castañeda, C., Péran, P., & Sabatini, U. (2019). Neuroimaging and Neurolaw: Drawing the Future of Aging. *Frontiers in endocrinology*, 10, 217. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00217>
17. Romanchuk, N., & Pyatin, V. (2019). Melatonin: Neurophysiological and Neuroendocrine Aspects. *Bulletin of Science and Practice*, 5(7), 71-85. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08>
18. Belizário, J. E., & Napolitano, M. (2015). Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Frontiers in microbiology*, 6, 1050.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01050>

Romanchuk, N. (2020). Healthy microbiota and natural functional nutrition: humoral and cellular immunity. *Bulletin of Science and Practice*, 6(9), 127-166. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/58/14>.

19. Romanchuk, N. (2020). Healthy Microbiota and Natural Functional Nutrition: Humoral and Cellular Immunity. *Bulletin of Science and Practice*, 6(9), 127-166. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/58/14>

20. Romanchuk, P. (2020). Age and Microbiota: Epigenetic and Dietary Protection, Endothelial and Vascular Rehabilitation, the New Operated Healthy Biomicrobiota. *Bulletin of Science and Practice*, 6(2), 67-110. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/51/07>

21. Romanchuk, P., & Volobuev, A. (2019). Modern Tools and Methods of Epigenetic Protection of Healthy Aging and Longevity of the Homo sapiens. *Bulletin of Science and Practice*, 6(1), 43-70. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/06>

22. Bulgakova, S., & Romanchuk, N. (2020). Sex Hormones and Cognitive Functions: Current Data. *Bulletin of Science and Practice*, 6(3), 69-95. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/52/09>

23. Bulgakova, S., Romanchuk, P., & Treneva, E. (2020). Insulin, Brain, Alzheimer's Disease: New Evidence. *Bulletin of Science and Practice*, 6(3), 96-126. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/52/10> (in Russian).

24. Pyatin, V., Kolsanov, A., Romanchuk, N., Romanov, D., Davydkin, I., Volobuev, A., Sirotko, I., & Bulgakova, S. (2020). Bioinformatics and Artificial Intelligence: Gerontological and Geriatric Components Medical and Social Support for Active Healthy Longevity. *Bulletin of Science and Practice*, 6(12), 155-175. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/61/16>

25. Romanchuk, P. I., Volobuev, A. N., Sirotko, I. I., & Nikitin, O. L. (2013). Aktivnoe dolgoletie: biofizika genoma, nutrigenomika, nutrigenetika, revitalizatsiya. Samara.

Работа поступила
в редакцию 17.02.2021 г.

Принята к публикации
22.02.2021 г.

Ссылка для цитирования:

Волобуев А. Н., Романчук Н. П., Булгакова С. В. Нейрогенетика мозга: сон и долголетие человека // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №3. С. 93-135. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/64/12>

Cite as (APA):

Volobuev, A., Romanchuk, N., & Bulgakova, S. Brain Neurogenetics: Human Sleep and Longevity. *Bulletin of Science and Practice*, 7(3), 93-135. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/64/12>