



Институт физико-химических основ функционирования сетей нейронов и искусственного интеллекта

**Руководитель чл-корр.РАН
С.Д.Варфоломеев**

Институт физико-химических основ функционирования сетей нейронов и искусственного интеллекта



Физико-химические основы нейропроцессов
Сенсорные ситемы и сенсорные технологии
Нейро-фарм-регуляция
Нейроинформатика,искусственный интеллект

Институт физико-химических основ функционирования сетей нейронов и искусственного интеллекта



Блок 1 Физико-химические основы нейропроцессов

Физико-химические основы нейропроцессов

Функциональная магнитно-резонансная томография и спектроскопия

(проф. Н.А. Семёнова, кбн
М. Ублинский, дмн Т.А. Ахадов)

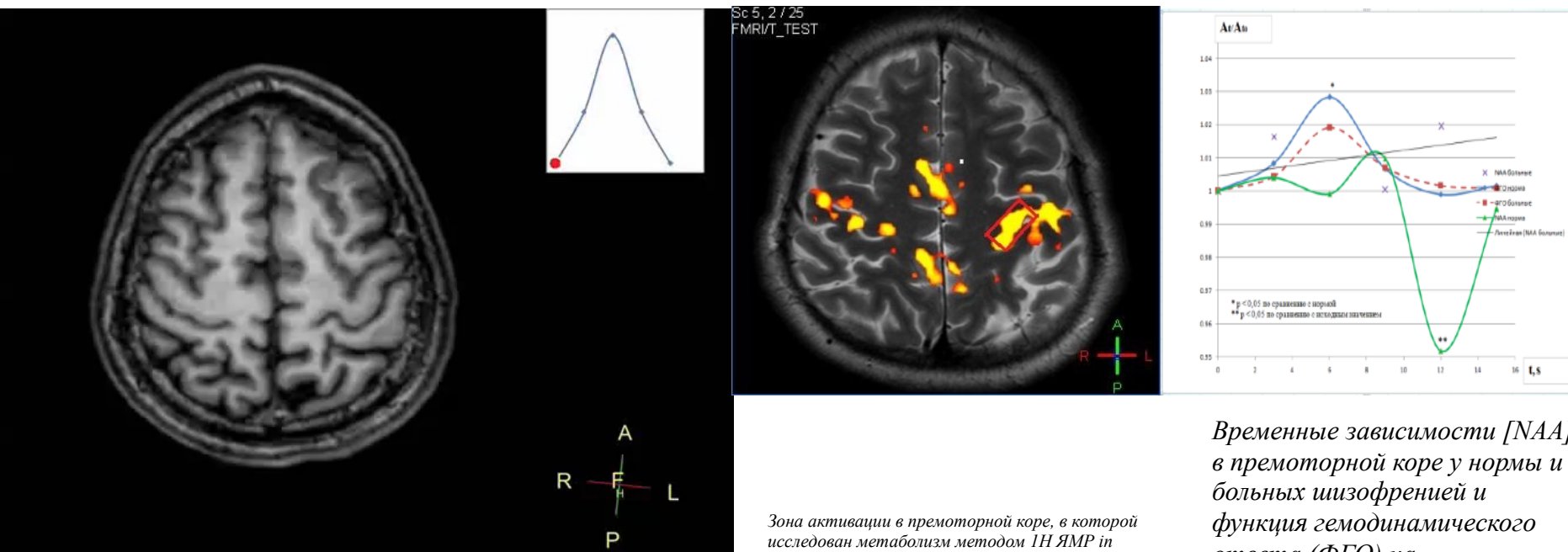
- Исследование стимул - индуцированной динамики нейропроцессов
- Химические реакции, индуцированные стимулом (решение задачи)
- Экспериментальные исследования и математические модели

Основа подхода

Экспериментальное исследование
динамики химических реакций
непосредственно в нейросетях человека

Переменные, которые не
детектируются, могут быть
вычисленны

Функциональная магнитно-резонансная томография и спектроскопия



Зона активации в премоторной коре, в которой исследован метаболизм методом 1H ЯМР in vivo, отмечена красным прямоугольником

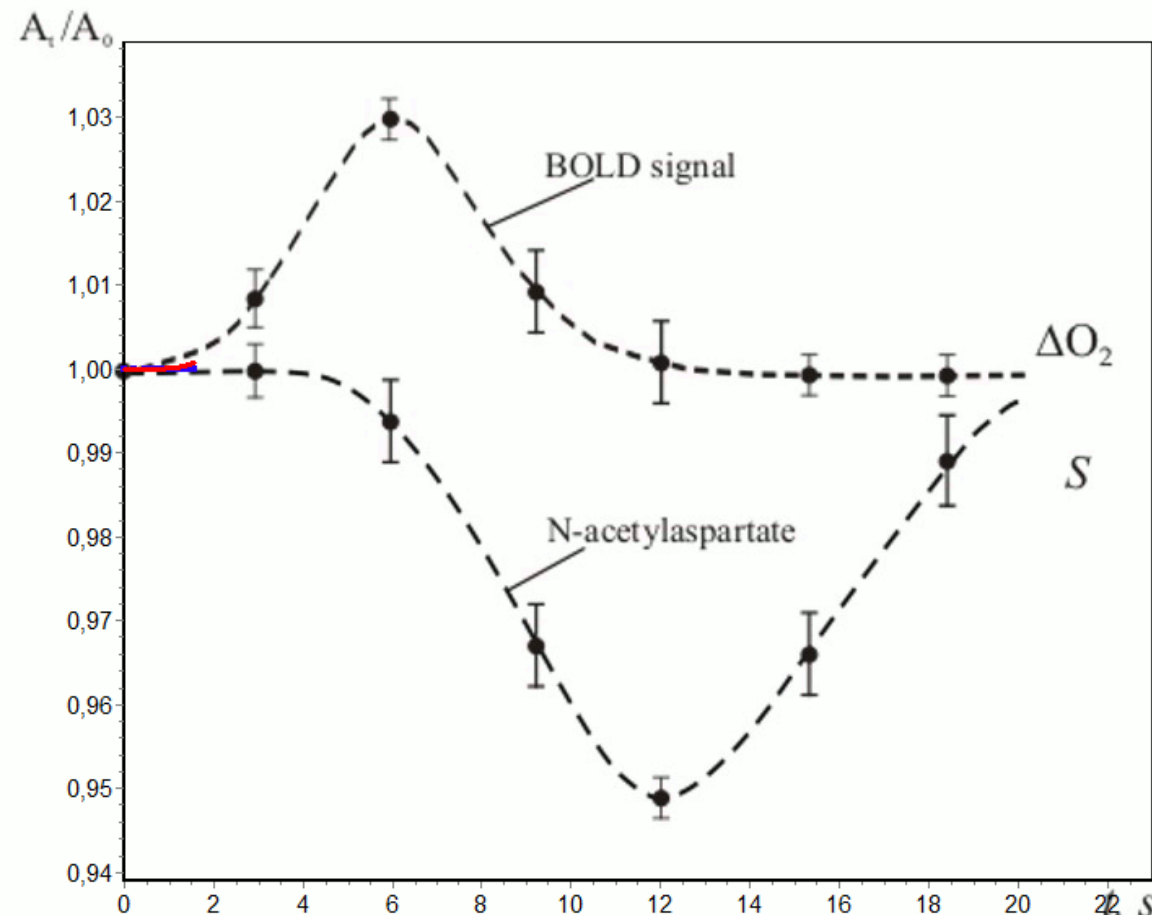
Временные зависимости [NAA] в премоторной коре у нормы и больных шизофренией и функция гемодинамического ответа (ФГО) на предъявленный стимул.

Задание: в ответ на звуковой сигнал нажимать на кнопку указательным пальцем правой руки.

Математическое моделирование физико-химических процессов в мозге (проф.В.И.Быков,дфмн С.Цыбенова)

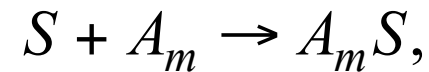
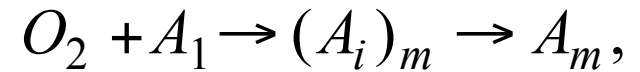
- Создание многомерной и многопараметрической компьютерной модели кинетики химических процессов в системе нейронов;
- Разработка методов и программных средств параметрического анализа стационарных и нестационарных режимов;
- Генерация гипотез и их проверка на математических моделях;

НЕСТАЦИОНАРНАЯ КИНЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ИМПУЛЬСА КИСЛОРОДА и ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ N-АЦЕТИЛАСПАРТАТА



$$\Delta O_2(A/A_0) = A \cdot t^n \cdot \exp(-\xi t)$$

Общая схема превращений



где $A_1, \dots, A_m$ –
промежуточные соединения

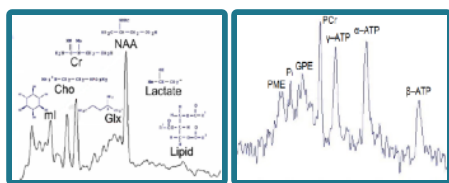
Простейшая кинетическая
модель:

$$\frac{dA_1}{dt} = -k_1 \Delta O_2 A_1,$$

$$\frac{dA_2}{dt} = k_1 \Delta O_2 \cdot A_1 - k_2 A_2,$$

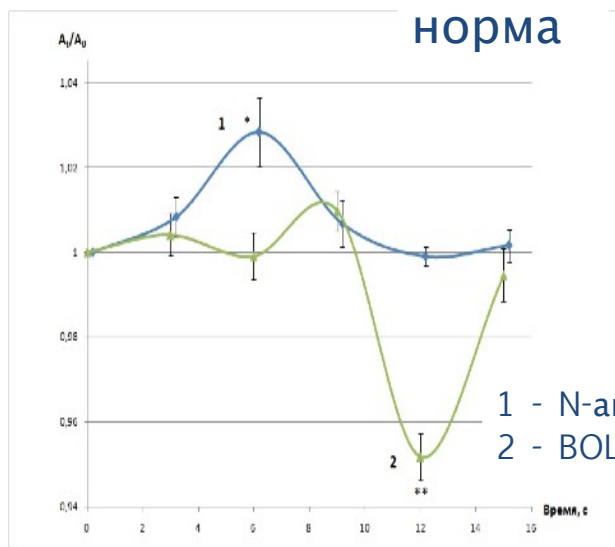
$$\frac{dA_3}{dt} = k_2 A_2 - k_3 A_3 S,$$

$$\frac{dS}{dt} = \alpha(S_0 - S) - \beta w(S) - k_3 A_3 S,$$



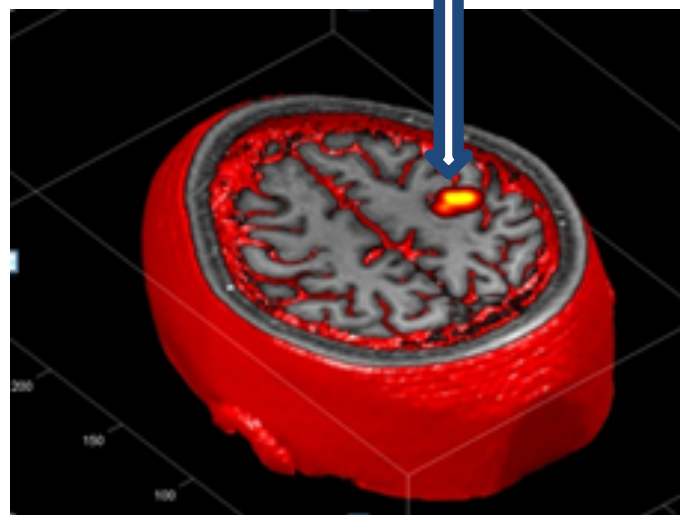
Шизофрения

норма

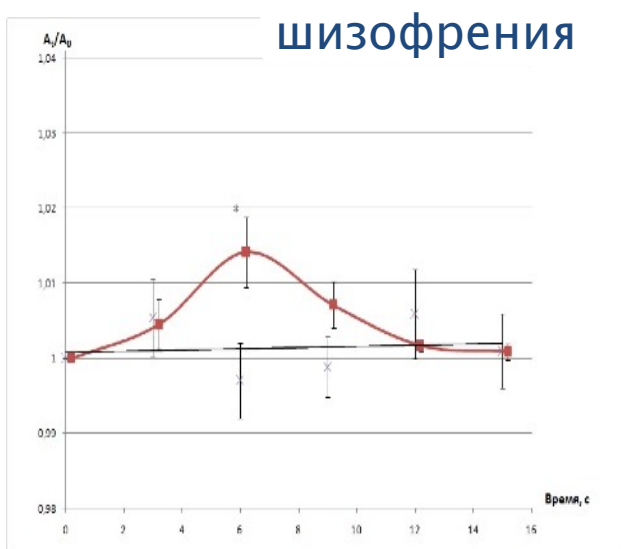


1 - N-ацетиласпартат
2 - BOLD

Локальное увеличение кровотока в результате нейроактивации (выполнение задачи)



шизофрения



Норма – антипик N-ацетиласпартата
Шизофрения – нейроактивация не вызывает антипика
 BOLD – в 1.5 раза выше в норме, чем у больных

ПЕРСПЕКТИВЫ

- Моделирование каскада химических превращений в сложной системе нейронов в мозге;
- Разработка элементов генерации математической модели при различных гипотезах о физико-химической структуре процессов в системе нейронов;
- Решение задач управления процессами в мозге на основе разработанных моделей.

Физико-химические основы нейропроцессов

- Функциональная магнитно-резонансная томография, ЯМР-спектроскопия в ответ на стимул
гальванический стимул
- Бифокальные системы
- Кислородно-гелиевая терапия

Управление нейросетями
внешними силовыми
полями и внешними управляющими воздействиями

Лаборатория магнитной томографии и спектроскопии

Дхн.В.И.Польшаков

Проф.Ю.А.Пирогов

Спектрометры ЯМР НИЛ магнитной томографии и спектроскопии



**Bruker AVANCE 600 MHz
(ЯМР в растворах)**



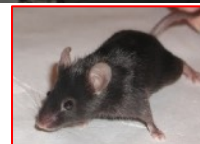
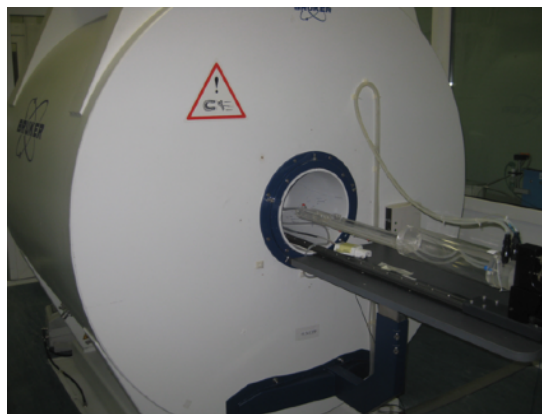
Спектрометр ЯМР Bruker Avance 600 MHz для измерения спектров ЯМР жидкостей. Спектрометр оборудован несколькими датчиками, включая трехканальный ТХ1 для гетероядерных экспериментов $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$.

**Bruker AVANCE 400 MHz (ЯМР
в твердом теле)**



Спектрометр Bruker Avance 400 MHz с магнитом, имеющим широкий диаметр для измерения спектров ЯМР твердых образцов.

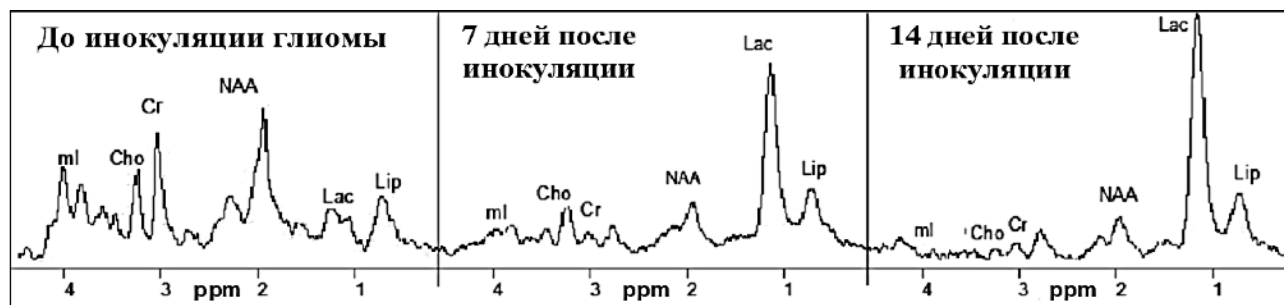
**Bruker BioSpec 70/30 (300 MHz)
(томография и спектры ЯМР *in vivo*)**



Биоспектротомограф Bruker BioSpec 70/30 USR с диаметром теплого отверстия 30 см магнитным полем 7 Тл (300 МГц на ядрах ^1H) для томографических исследований экспериментальных животных и измерения *in vivo* спектров ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ^{19}F .

Мультиядерная томография и спектроскопия

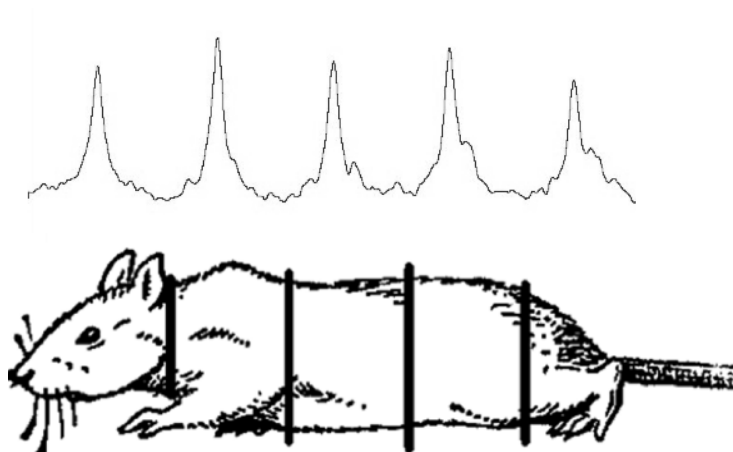
^1H MPC



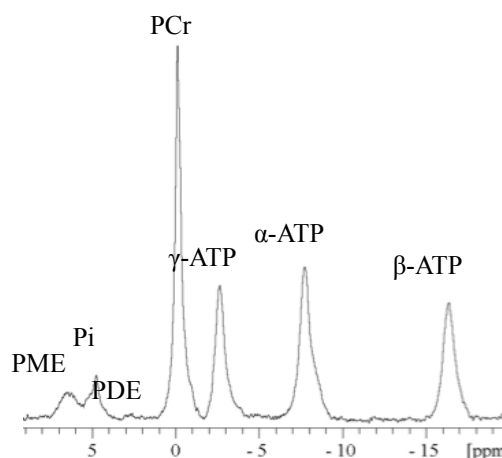
^{23}Na MPT



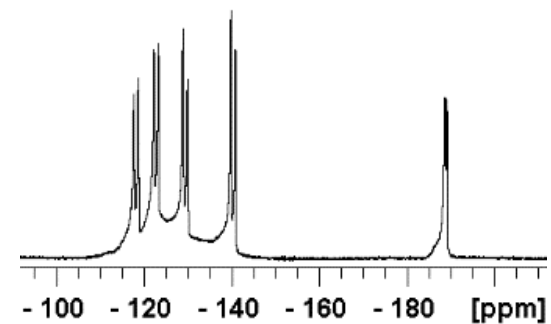
^2H MPC



^{31}P MPC



^{19}F MPC



Физико-химические основы нейропроцессов

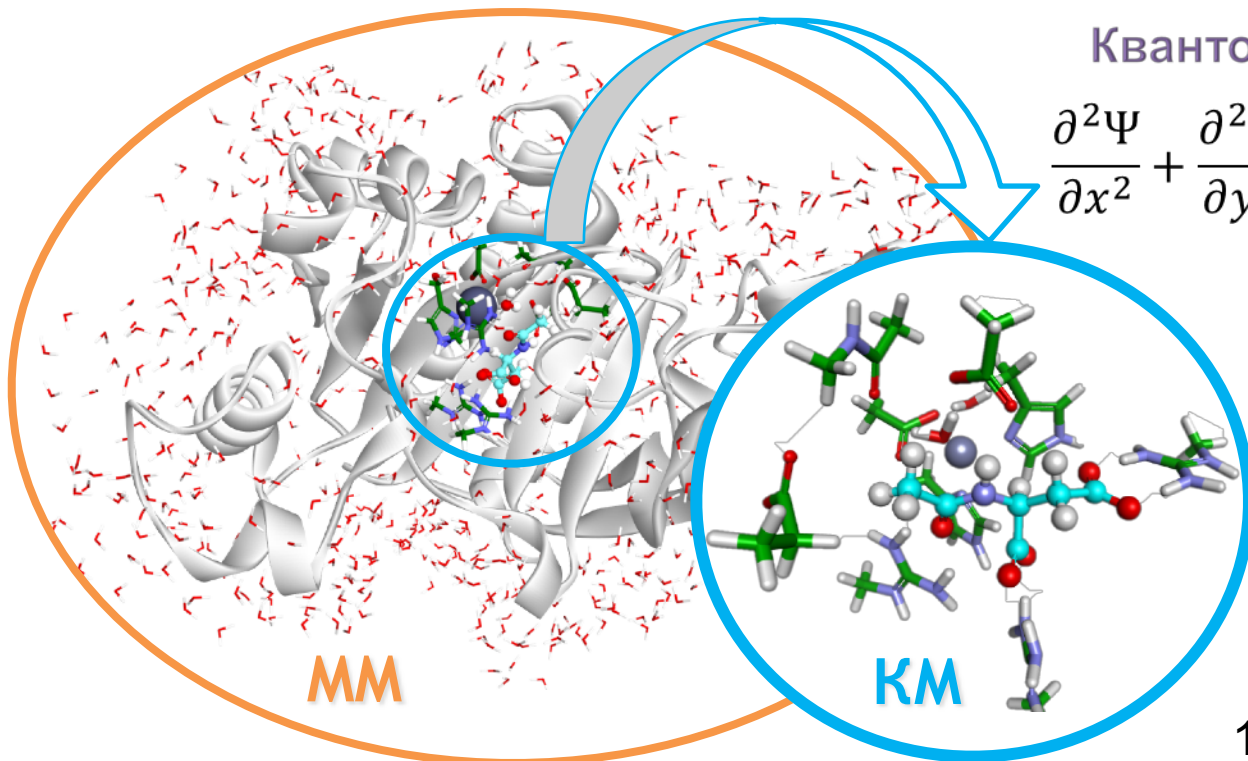
Суперкомпьютерное моделирование
МОЛЕКУЛЯРНЫХ механизмов
функционирования ключевых
ферментов и рецепторов ЦНС

Проф. А. В. Немухин,
дфмн Б. Григоренко,
дфмн М. Хренова, кхн С. Луцкекина

Brain N-Acetylaspartate hydrolase

Квантово-механическая часть

$$\frac{\partial^2 \Psi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \Psi}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \Psi}{\partial z^2} + \frac{8\pi^2 m}{h^2} (E - U) \Psi = 0$$



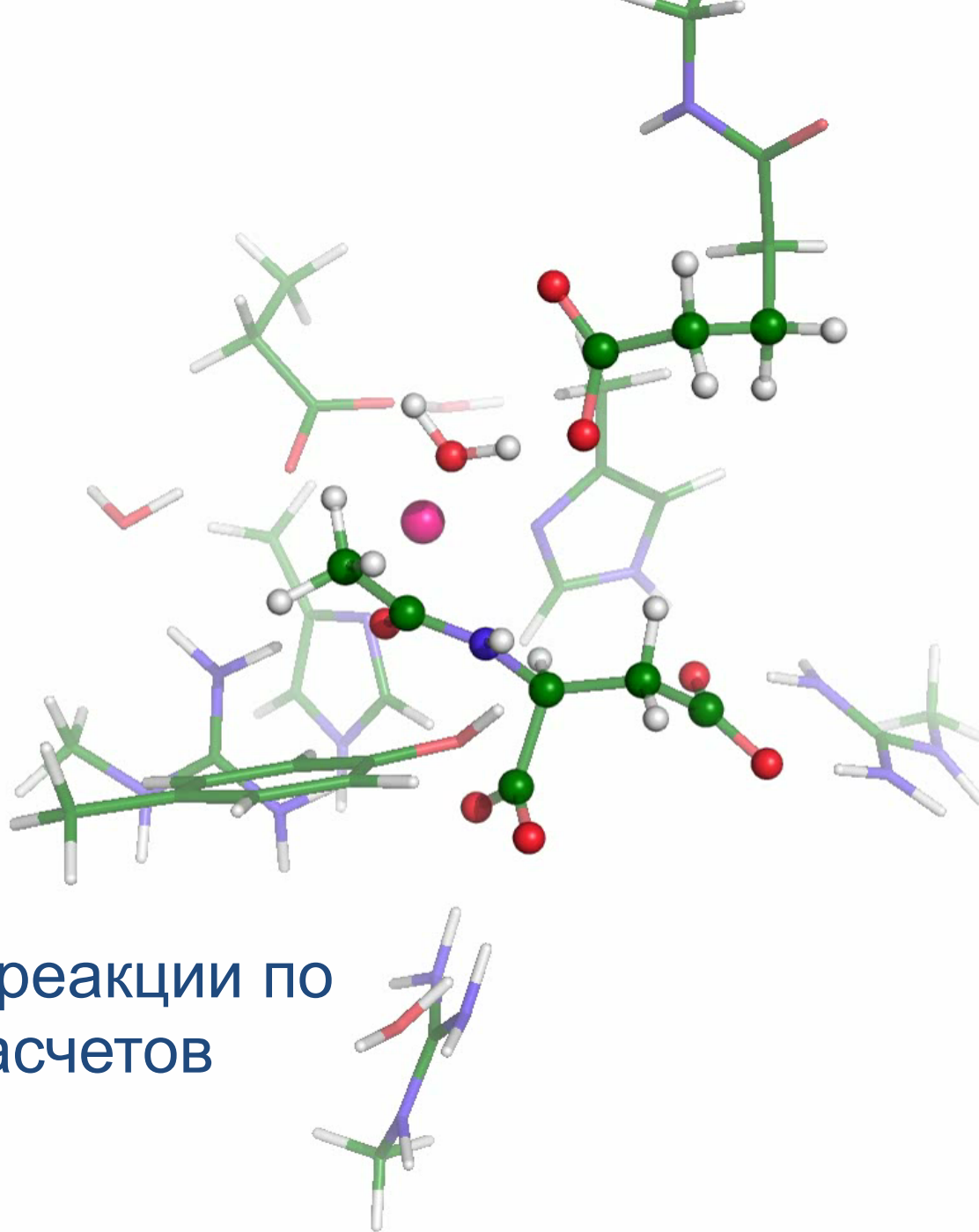
162 atoms , 714 electrons

Молекулярно-механическая часть

7127 atoms:
4835 atoms of protein
21 atoms of substrate
757 water molecules

$$\hat{H}_{\text{электр.}} = \sum_i \hat{T}(i) - \sum_{iA} \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i,j} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A,B} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

Kinetic energy of electrons Interaction of electrons and nucleus Negativ interaction of electrons Negativ interaction of nucleus



Визуализация реакции по
результатам расчетов

Физико-химические основы нейропроцессов



Нейромедиатор

Запись, хранение

ацетилхолин
информации

и использование

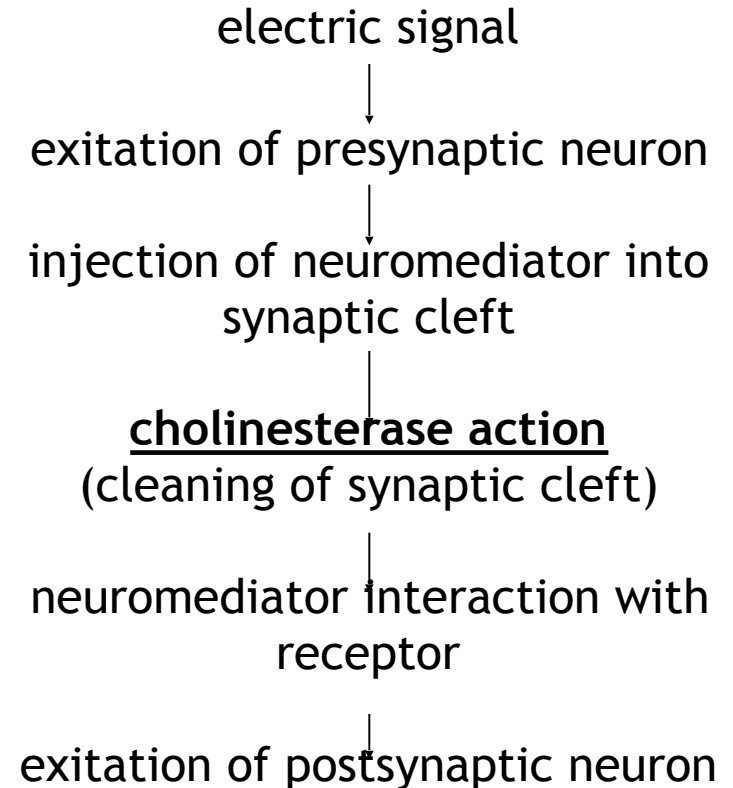
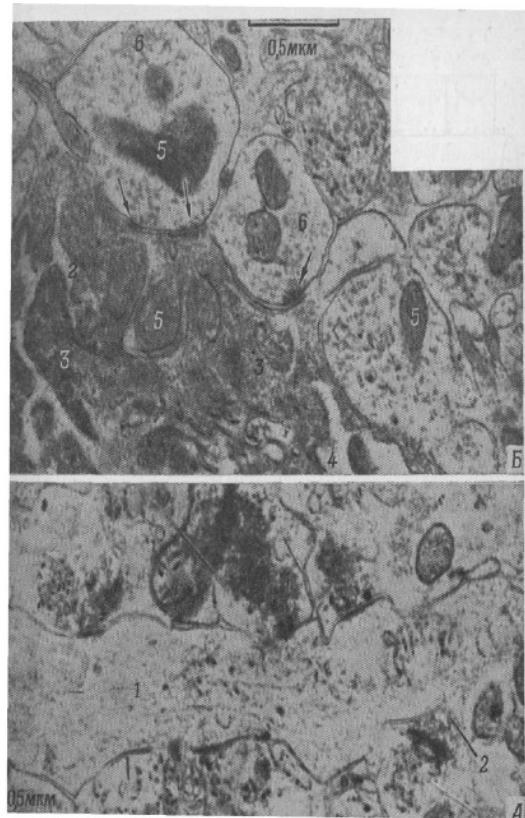
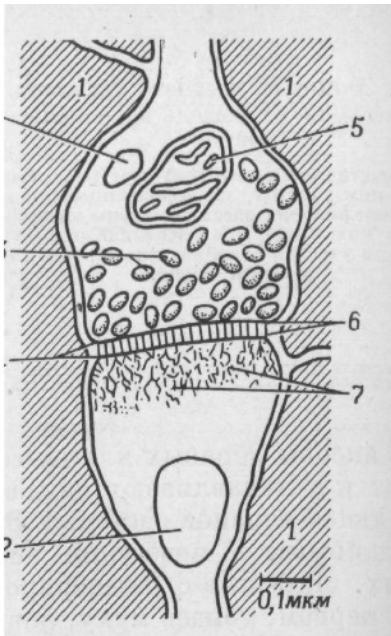
Система ацетилхолиновых
синапсов и рецепторов. Холинэстеразы

Роль в процессах обучения, памяти
профилактики и лечения
нейродегенеративных процессов

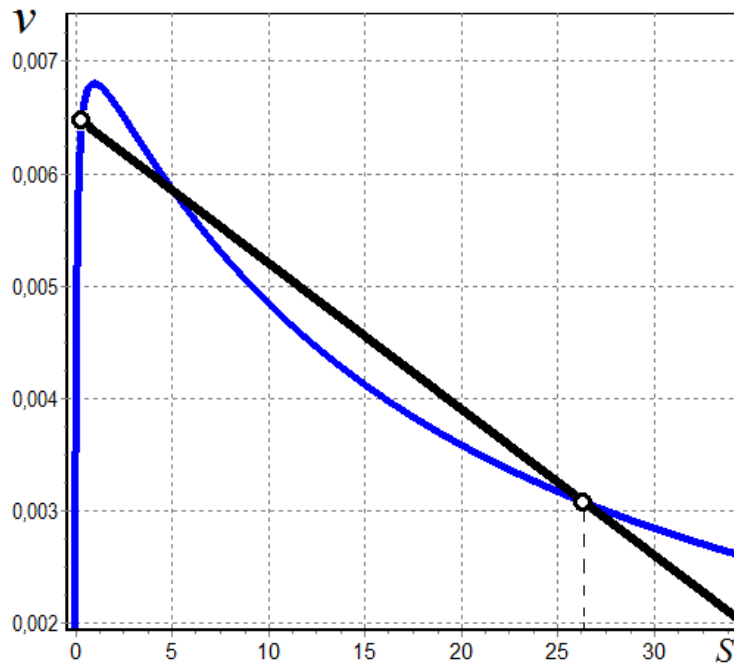
Молекулярные механизмы функционирования холинэргических синапсов-механизмы управления

- Ацетилхолинэстераза. Протонная природа памяти, запись и хранение информации
- Нервно-паралитические яды
- Параличи инсультной природы.
- Болезнь Альцгеймера

Synapse - “Chemical Semiconductor” in Neuronet

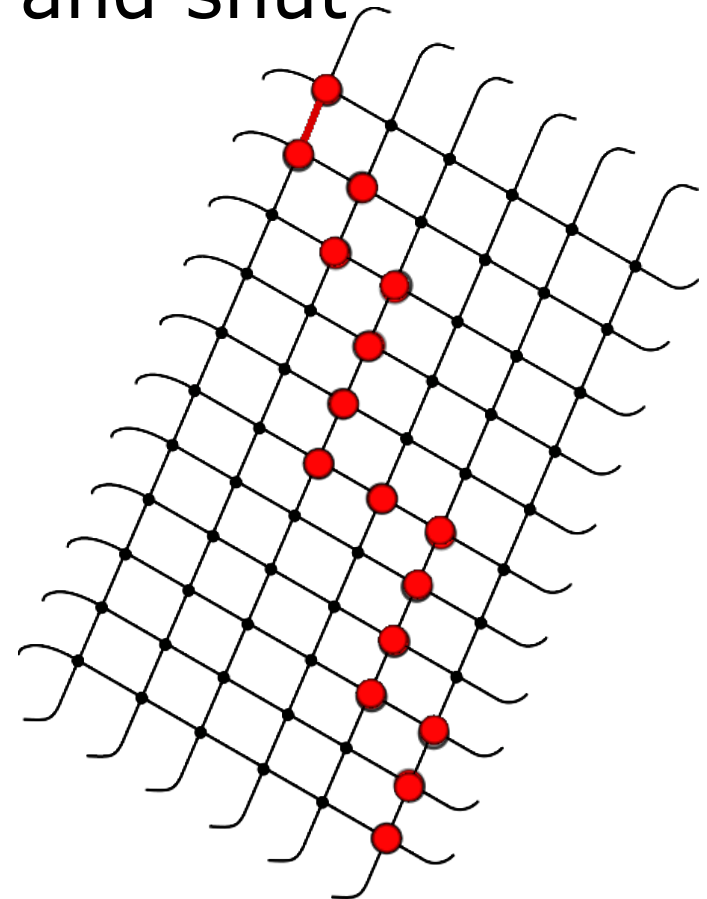


3D matrix for neurological memory

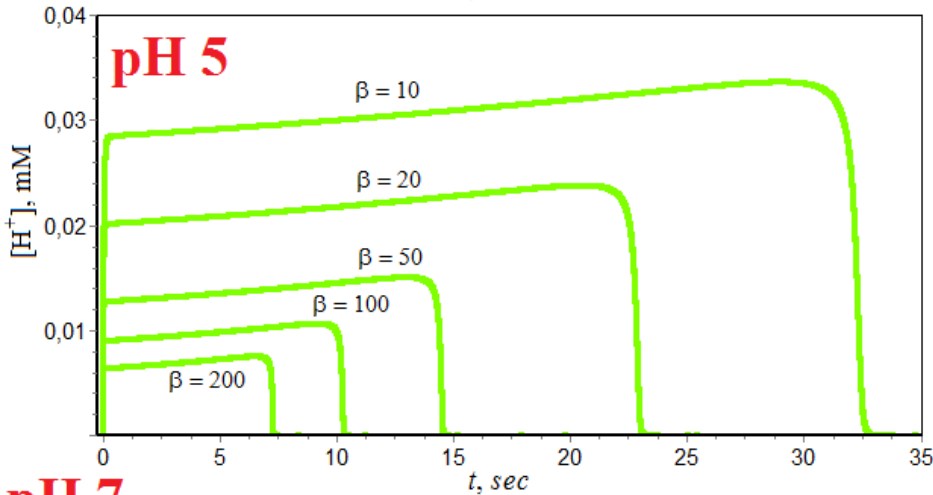
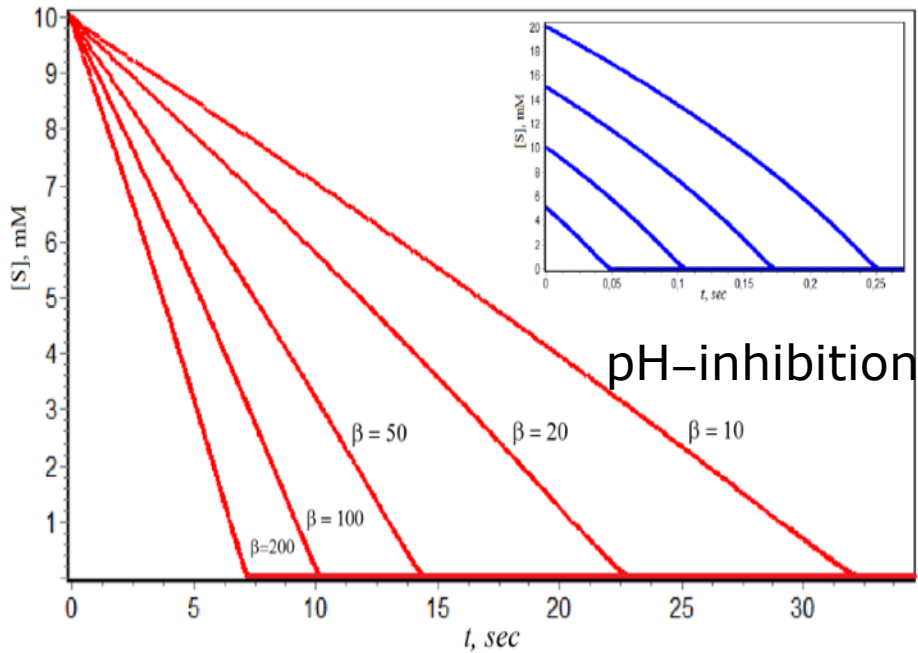


Two stable steady states
for choline synapses –
open and shut

Acetylcholinesterase
– inhibition by excess
of substrate



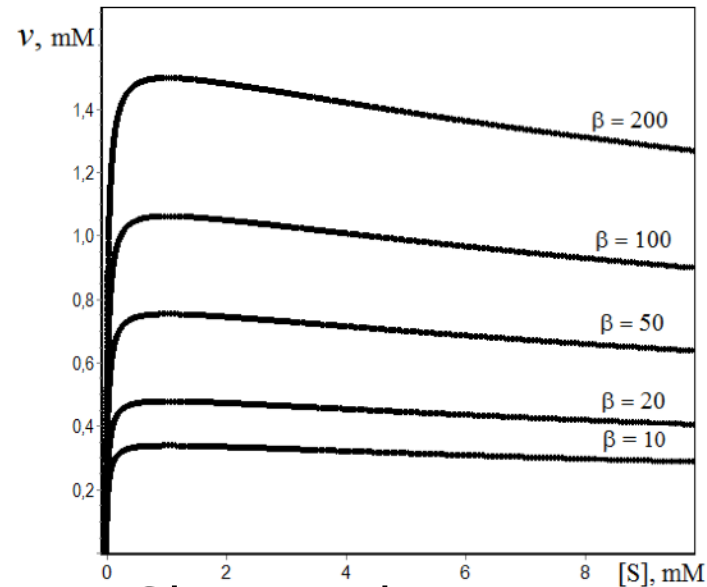
pH-jump in acetylcholinesterase memory synapse



$$v([S], [H^+]) = \frac{V_m[S]}{\left(1 + \frac{[H^+]}{K_a}\right) \left(K_m + [S] + [S]^2 / K_i\right)}$$

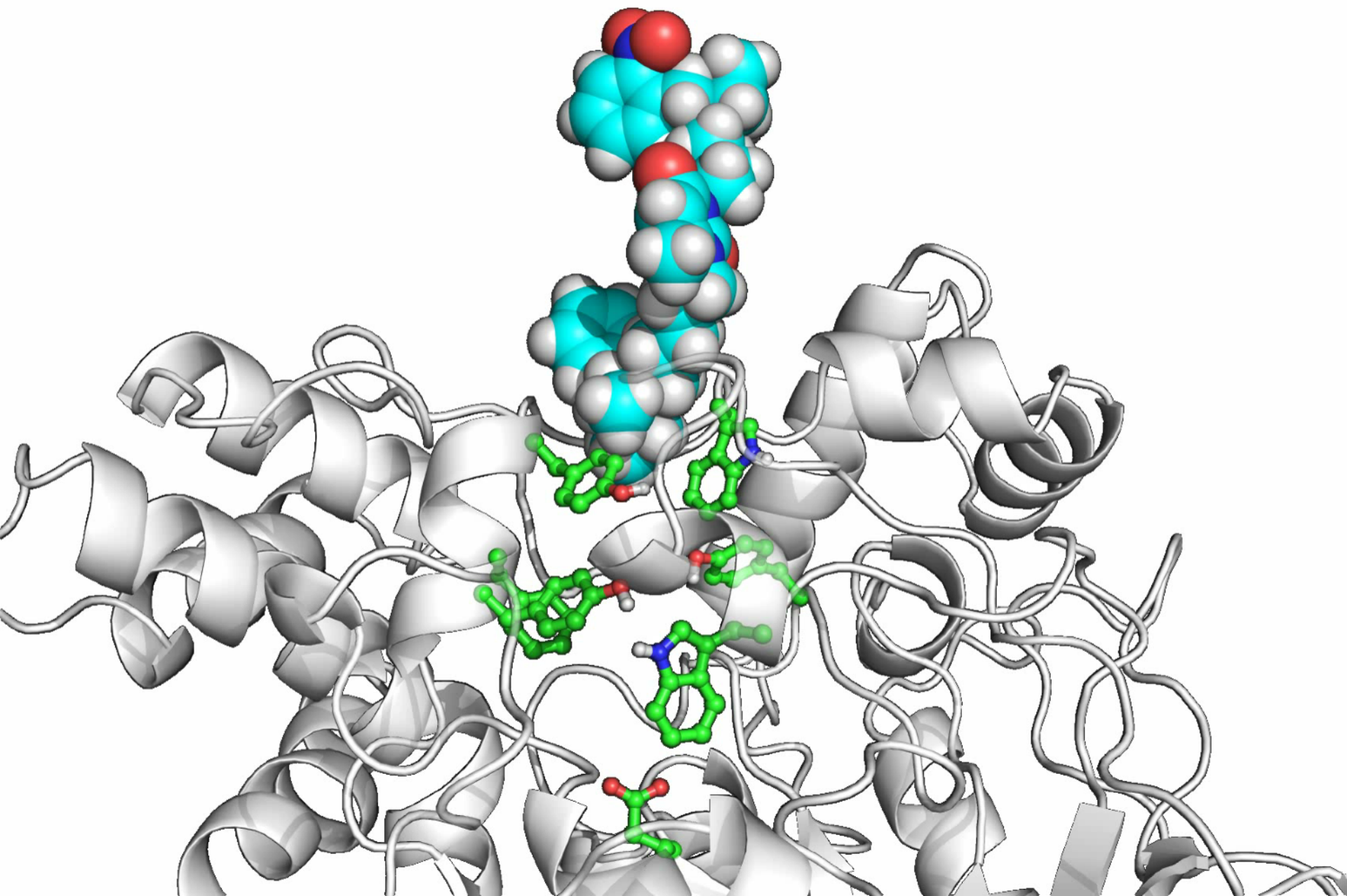
$$\frac{d[S]}{dt} = -v([S], [H^+]),$$

$$\frac{d[H^+]}{dt} = v([S], [H^+]) - \beta \cdot [H^+].$$



Shut and open synapse

Новые обратимые ингибиторы
холинэстераз. Новые
антимииостеники и лекарства
против болезни Альцгеймера



Физико-химические основы нейропроцессов

Биоинформатика

- Создание и анализ базы данных по генетике и протеомике структуры белков нейрональной системы
- Молекулярный полиморфизм ключевых белков, структурные и генетические модификации
- Анализ патологий и предрасположенность к патологиям
- Структура белков и интеллектуальные возможности

Молекулярный полиморфизм-
структурные варианты одного и того же
белка

НЕЙРОПАТОЛОГИИ

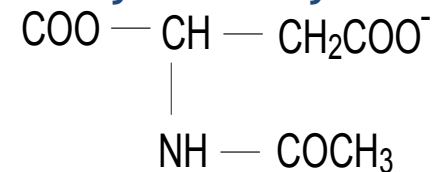
N-ацетиласпаргиновая кислота- ключевой метаболит центральной нервной системы

Болезнь Канаван

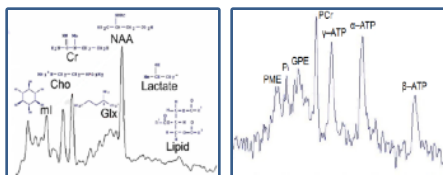
- Умственная отсталость, макроцефалия и т.п.
- 1 на 40 человек (2.5%) для ашкенази
- Нарушение синтеза миелиновых оболочек клеток головного мозга



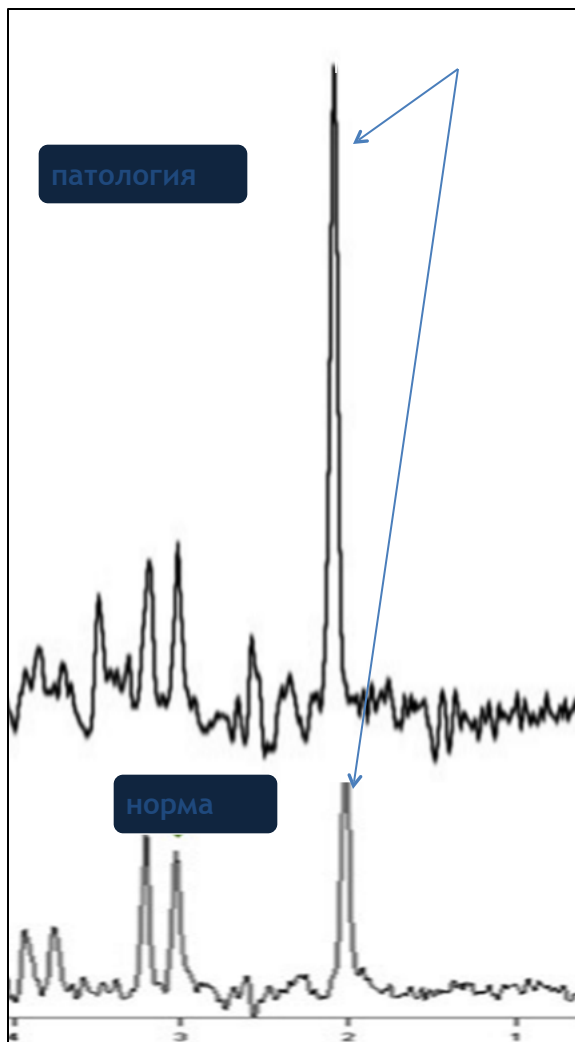
Myrtelle May Canavan



Фундаментальная причина - единичные замены аминокислот в структуре фермента N-ацетиласпартат гидролазы



Болезнь Канаван



Уровень N-ацетиласпартата в пять раз превышает норму

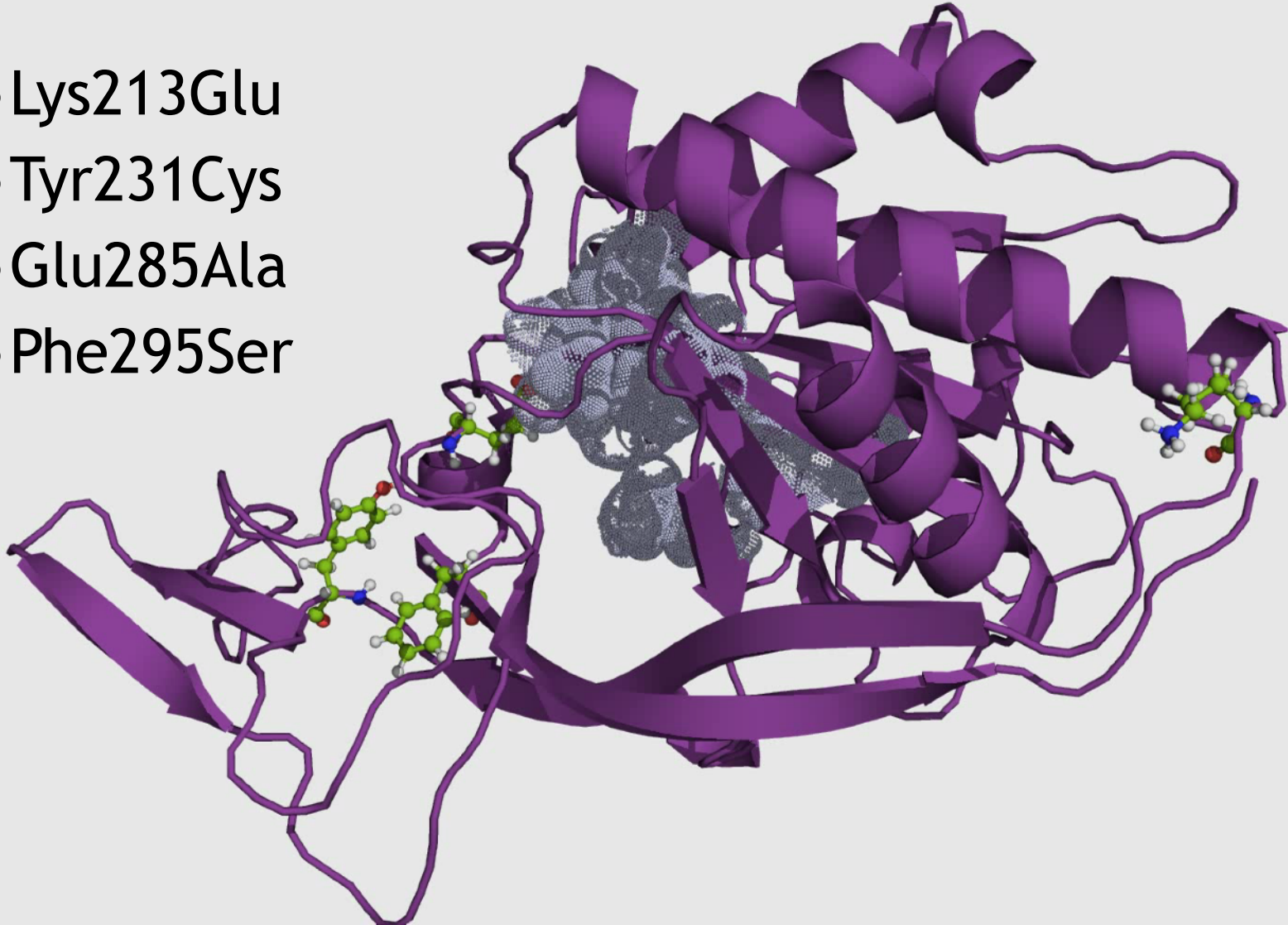


Суперкомпьютерные технологии

**Предсказание влияния единичных
полиморфных замнен аминокислот на
структуру и каталитическую активность**

Critical single amino acid changes in aspartoacylase at Canavan disease

- Lys213Glu
- Tyr231Cys
- Glu285Ala
- Phe295Ser





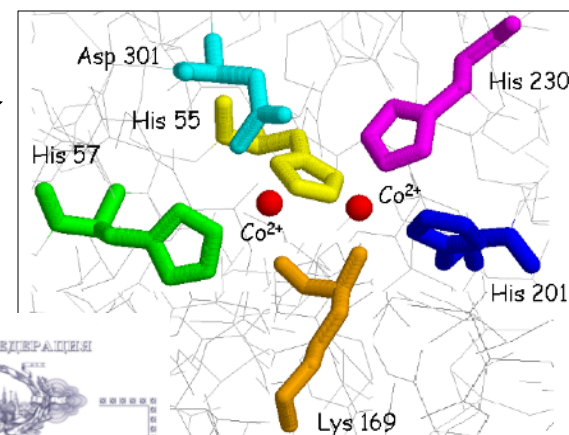
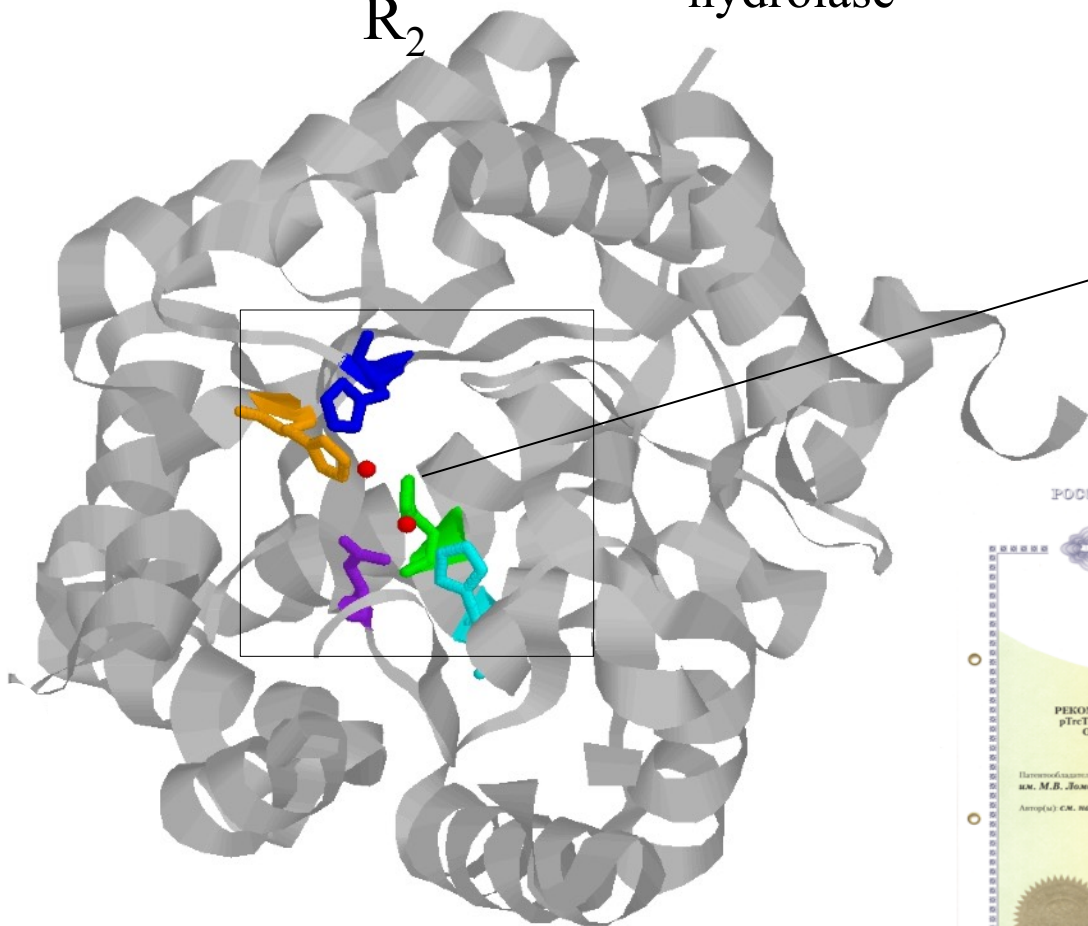
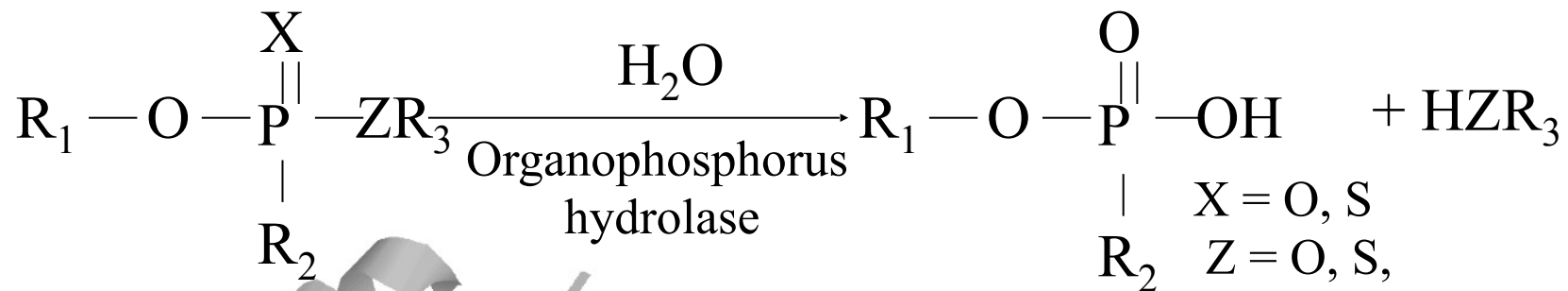
Критические мутации в структуре белка
в 10-1000 раз уменьшают
каталитическую активность фермента

Физико-химические основы нейропроцессов

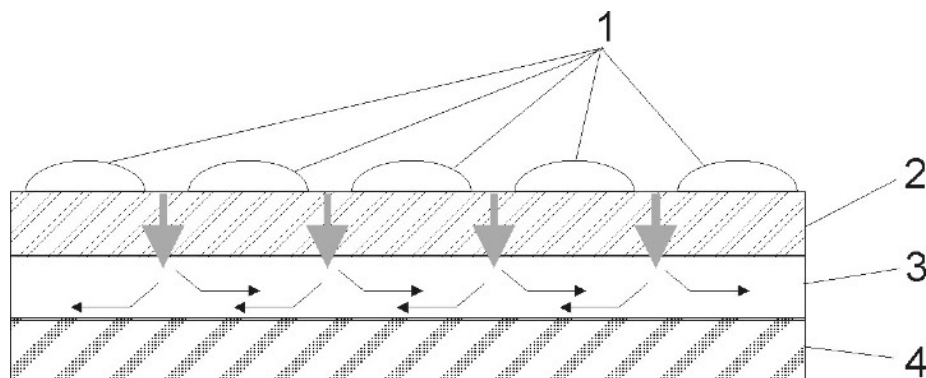
Белки и ферменты защиты нейронов и нейронных сетей (антиоксиданты, липиды, **органофосфатгидролазы, параоксоназы человека, лактоназы и др.)**

Проф.Е.Н.Ефременко

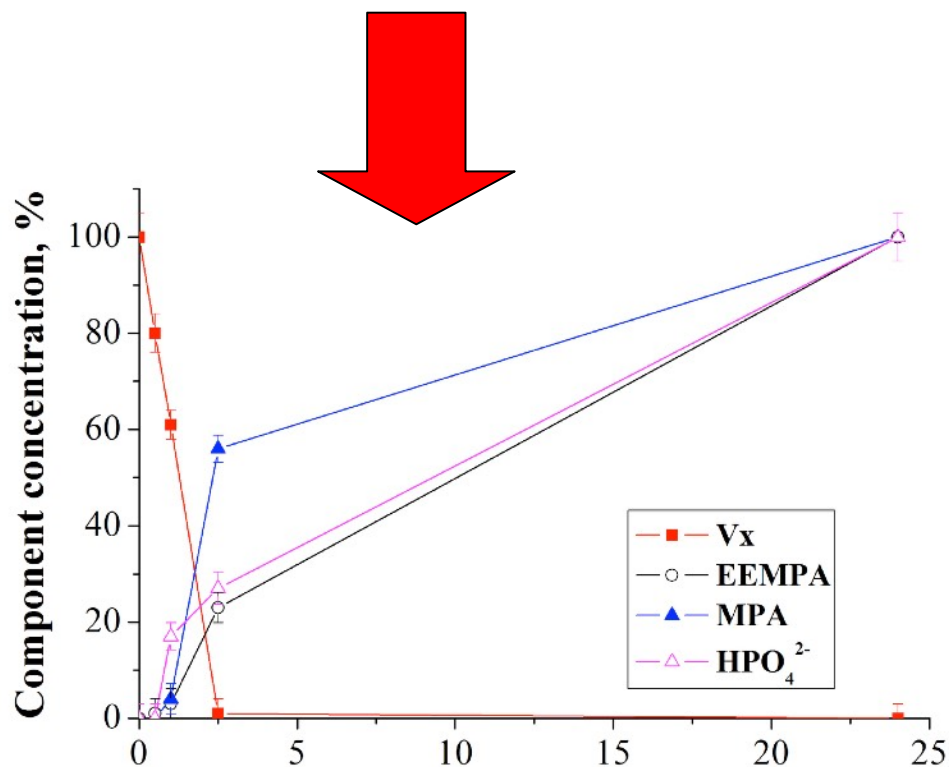
Органофосфат гидролаза (ОРН)



Самодегазирующий защитный материал



1 – капли Vx (10 g/m²) на поверхности материала;
2 – верхний изолирующий слой
3 – слой с иммобилизованным ферментом;
4 – нижний гигиенический слой



Физико-химические основы нейропроцессов

Потенциальные приложения

- *Предсказание нейро-физиологических характеристик на основе знания структуры и полиморфных модификаций ключевых белков, рецепторо-ферментных комплексов (интеллектуальные и физические возможности, концентрация внимания, быстрота реакции и др.)
Интенсификация процессов обучения и консолидации памяти*
- *Создание и развитие методов управления системой нейронов внешними силовыми полями (инфра- и ультразвук, гальванические стимулы, переменное электромагнитное поле и др.)*

Институт физико-химических основ функционирования сетей нейронов и искусственного интеллекта



Блок 2 Сенсорные системы и сенсорные технологии

Акад.М.А.Островский,.проф.А.В.Латанов

Фундаментальная задача

изучение влияния радиационных воздействий на интегративные функции центральной нервной системы (ЦНС)

Радиационные воздействия на мозг человека становятся ограничивающим фактором в условиях дальних космических полетов.



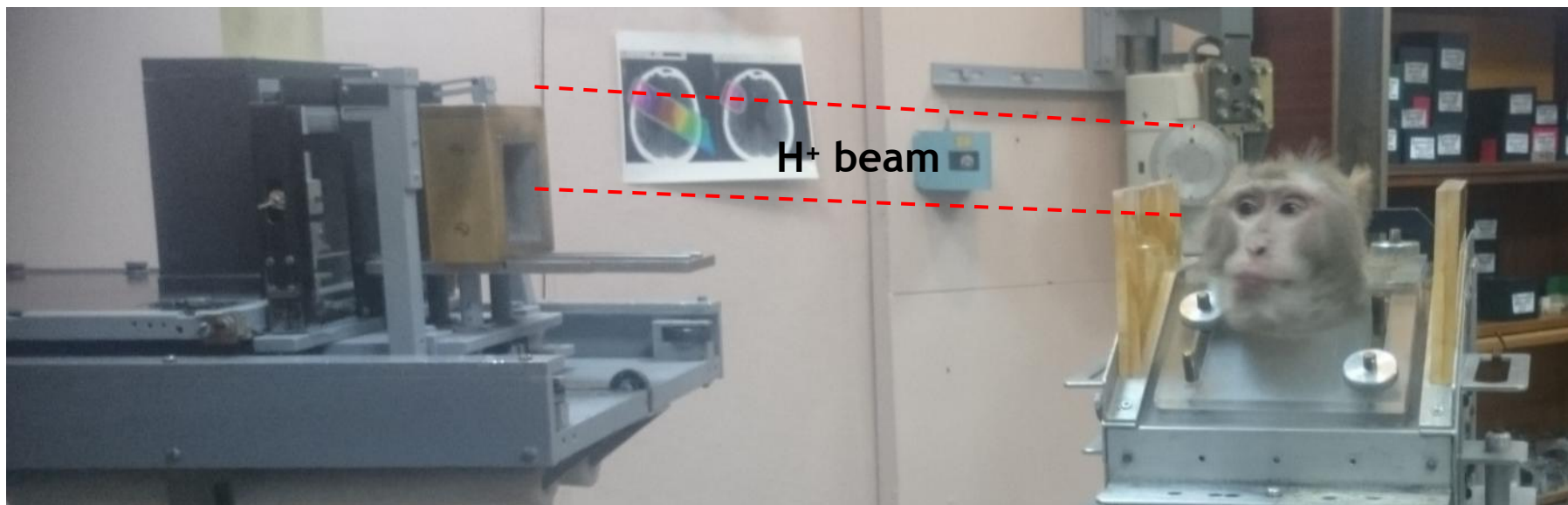
Экстренные нарушения касаются основных компонентов операторской деятельности:

- зрительного восприятия,
- зрительно-моторной интеграции (согласованные движения глаз и рук под контролем зрения),
- ориентации в пространстве.



Исследование ЛП саккад и мануальных реакций при краниальном облучении обезьяны протонами высоких энергий (170 МэВ, 3 Гр, фазотрон ОИЯИ, г. Дубна)

Установка для краниального облучения обезьяны протонами



Сенсорные системы и сенсорные технологии

Потенциальные применения

- Обеспечение визуализации окружающей среды для слабовидящих
- Создание систем защиты от радиационного разрушения когнитивных функций и обеспечение радиационной безопасности длительных космических полетов и освоения Луны

Сенсорные системы и сенсорные технологии

Потенциальные приложения

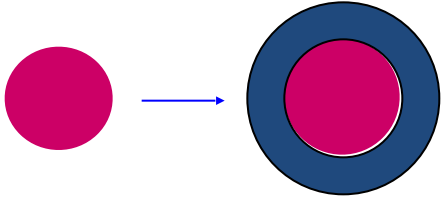
- Создание интерфейсов - внешнее электромагнитное поле - рецептор, расширение сенсорных возможностей человека, создание систем чувствительности к ультразвуку, инфракрасным полям, опасных химическим агентам

С.Д.Варфоломеев, Ю.М.Евдокимов,
М.А.Островский

Вестник Российской Академии наук (2000).
Т.70, №1, 21-30 «Сенсорная биология,
сенсорные технологии и создание новых
органов чувств человека»

Нейроинженерия. Ферромагнитные наноимпланты

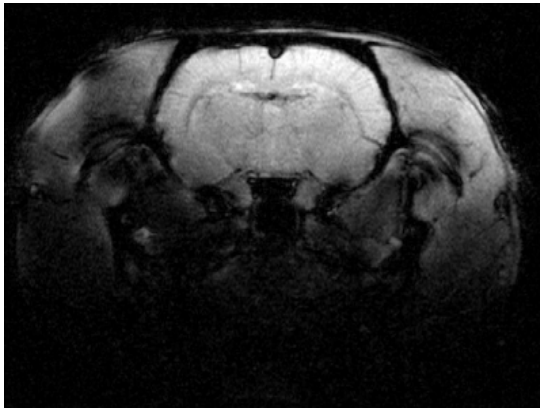
Ферромагнитные (суперпарамагнитные) наночастицы (**наноимпланты**) в центральной нервной системе

1. -  *Гидрофобная поверхность*
2. - *Контрастирующий агент в ЯМР-томографии*
3. - *Направленный перенос в мозг и другие органы
и ткани*
4. - *Ответ в микроволновом поле*
5. - *Ответы в различных частотах переменного
магнитного поля*

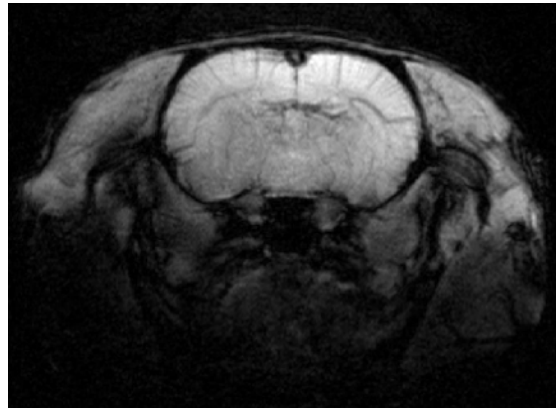
Магнитоуправляемые наночастицы

Модифицированные
ферромагнитные
наночастицы в организме

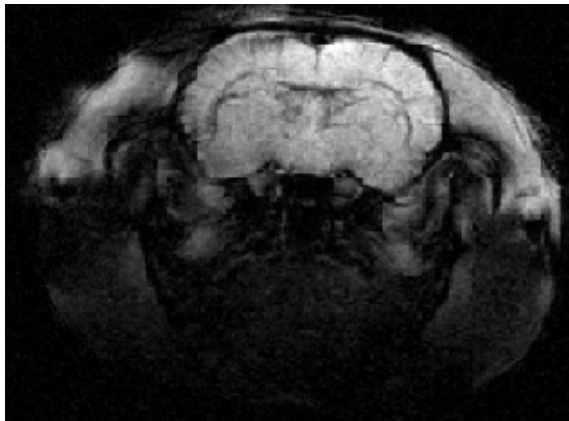
Контроль



i/v



i/a



Магнито-
резонансная
томография

Концентрирование
ферромагнитных частиц
в коре головного мозга
под действием внешнего
магнита

(С.Д.Варфоломеев,
Н.А.Семёнова)

Институт физико-химических основ функционирования сетей нейронов и искусственного интеллекта



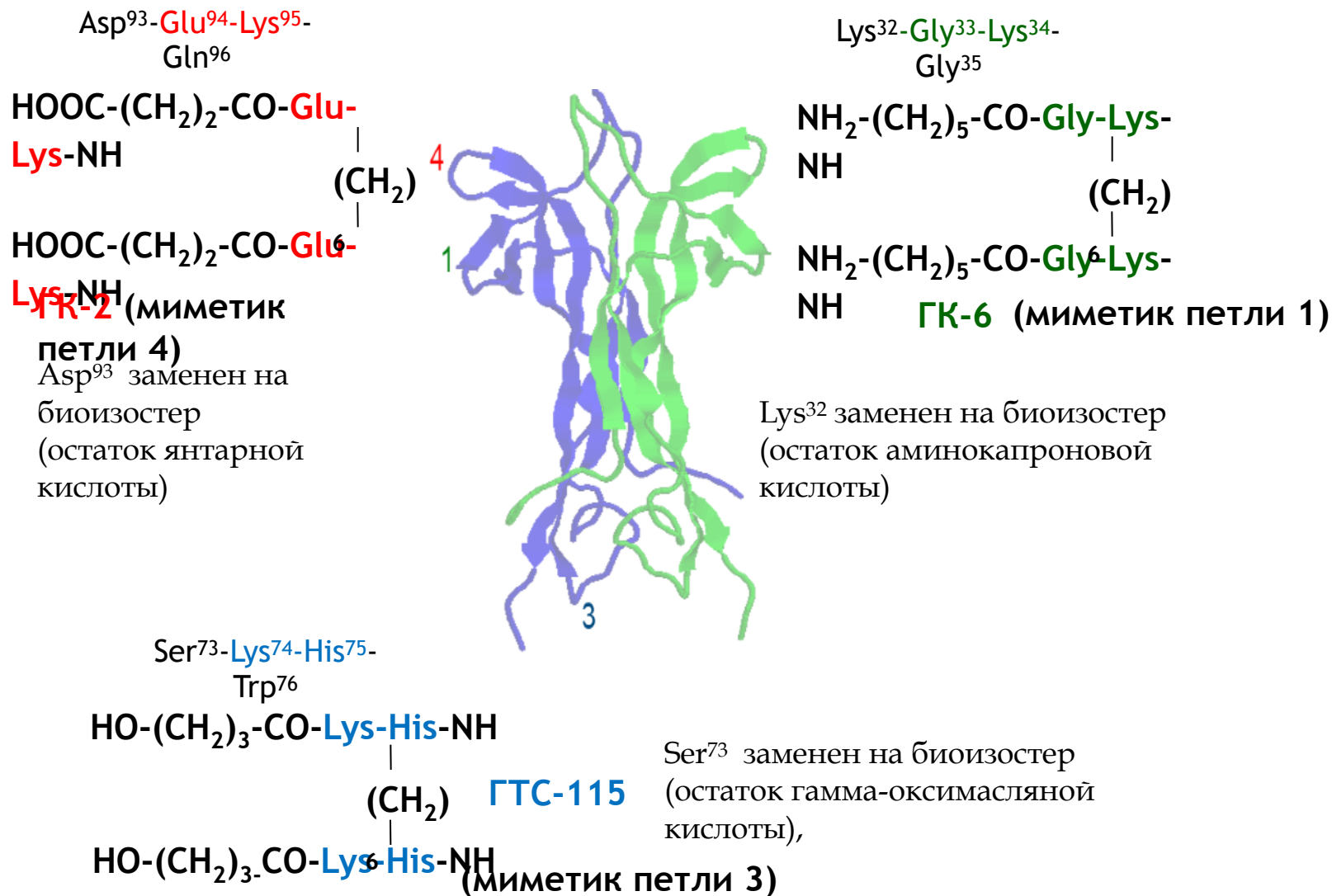
Блок 3 Нейро-фарм-регуляция

Чл.корр РАН С.О.Бачурин, чл.корр РАН Т.А.Гудашева

Лекарственные препараты-нейропротекторы и стимуляторы роста нервных клеток

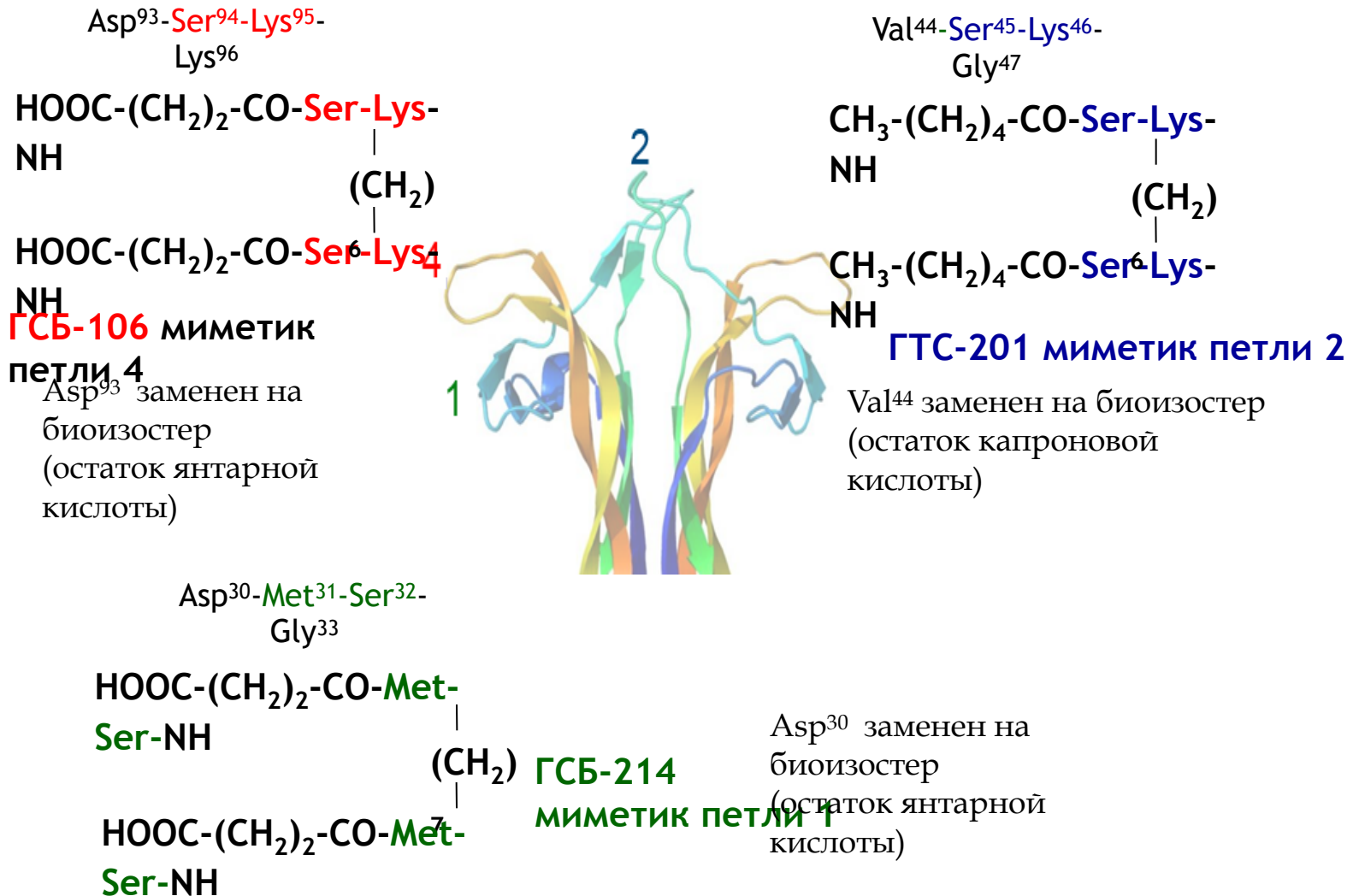
Дизайн миметиков NGF

Центральные фрагменты β -поворотов петель
выделены цветом



Дизайн миметиков BDNF

Центральные фрагменты β-поворотов петель
выделены цветом



Нейро-фарм-регуляция

Возможные приложения

- *Создание теоретических основ и разработка потенциальных фармпрепаратов для предотвращения и лечения нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера)*
- *Создание теоретических основ и разработка потенциальных фармпрепаратов для интенсификации когнитивных функций*

Институт физико-химических основ функционирования сетей нейронов и искусственного интеллекта



Блок 4 Нейроинформатика, искусственный
интеллект. Нейроморфные вычисления
М.Г.Заводчикова, С.В.Сидоренко

Нейроинформатика,искусственный интеллект

НЕЙРОСЕТЬ -ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЙ КОМПЬЮТЕР-

комбинация многоканальных цифровых и аналоговых систем

- запись, хранение и считывание информации
- цифровая система (открыт-закрыт синапс)
синапс как «химический полупроводник»
- аналоговая система:лиганд(иероглиф)-рецептор
- усиление сигнала: открытие ионного канала, сопряженная ферментативная реакция
- Биохимические триггеры,системы фильтрации сигнала

Нейроинформатика, искусственный интеллект

- Создание и развитие базы данных по геномым и белковым структурам нейронов человека
- Создание многомерной и многопараметрической компьютерной модели системы нейронов. Математическая модель в стационарных и нестационарных режимах. Эволюция модели путем самообучения и генерации гипотез
- Моделирование сети как физико-химического компьютера. Комбинация цифровых и аналоговых подсистем

Искусственный интеллект



Нейроинформатика, искусственный интеллект

Потенциальные приложения

- Новые программные продукты с элементами самообучения и генерации гипотез
- Разработка новых сенсорных возможностей для нейросетей человека (создание новых органов чувств человека), разработка новых связей мозг-компьютер
- Разработка информационных молекулярно - психологических моделей личности (описание молекулярно-генетических, сенсорно-рецепторных психологических особенностей индивидуума)
- **Создание цифрового двойника мозга человека**

Социальное долголетие. Программа *Антивозраст-3А*

- Антиоксиданты
- Анतिकанцерогенез
- Антивозрастная терапия



Институт физико-химических основ функционирования сетей нейронов и искусственного интеллекта