

## Резюме проекта, выполняемого

в рамках ФЦП

«Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014 – 2020 годы»

по этапу № 2

Номер Соглашения о предоставлении субсидии: 14.607.21.0117

Тема: «Разработка модели распознавания и фиксации новой информации в кортикальной микроколонке»

Приоритетное направление: Науки о жизни (НЖ)

Критическая технология: Биомедицинские и ветеринарные технологии

Период выполнения: 14.10.2015 - 31.12.2016

Плановое финансирование проекта: 42.00 млн. руб.

Бюджетные средства 25.00 млн. руб.,

Внебюджетные средства 17.00 млн. руб.

Получатель: Федеральное государственное учреждение «Федеральный научно-исследовательский центр «Кристаллография и фотоника» Российской академии наук»

Индустриальный партнер: Общество с ограниченной ответственностью "НИАГАРА КОМПЬЮТЕРС"

Ключевые слова: Модель аллокации когнитивной информации, метод картирования геномного ответа, картирование функциональных процессов в мозге, кортикальная микроколонка, головной мозг, детекция активации генов, виртуальная модель нейронных сетей

### 1. Цель проекта

1. Разработка концептуальной цитоархитектонической модели передачи информации в качестве фундаментальной основы для создания единой эмпирически проверенной теории о механизмах передачи и хранения информации в головном мозге является основной проблемой, на решение которой направлен реализуемый проект.

2. Цель проекта заключается в разработке цитоархитектонической модели аллокации новой когнитивной информации в нейроны кортикальной микроколонки мозга мыши, позволяющей визуализировать геномный ответ на когнитивную стимуляцию клеток коры головного мозга и содержащую информацию о цитоархитектонике клеток, а также в разработке метода оптического картирования геномного ответа нейронов в коре головного мозга млекопитающих для исследования процессов распознавания и долговременной фиксации когнитивной информации.

Полученные в ходе реализации проекта результаты позволят создать хорошую фундаментальную платформу для создания единой теории о механизмах передачи и хранения информации в головном мозге и найдут широкое применение в различных областях науки и техники, в том числе в фундаментальной нейробиологии, нейрофизиологии, биомедицине.

### 2. Основные результаты проекта

На втором первом этапе выполнения работ были получены следующие ключевые результаты:

Были изготовлены экспериментальные образцы оптически просветленных кортикальных микроколонок головного мозга различных областей неокортекса мыши с последующей иммуногистохимической окраской маркерами геномного ответа (c-Fos) и клеточных типов нейронов (парвальбумин, САМКII). По результатам создания экспериментальных образцов была разработана программа и методики испытаний, позволившие успешно провести валидацию метода оптического картирования геномного ответа нейронов в коре головного мозга млекопитающих, начало разработки которого было положено на первом этапе выполнения проекта.

На втором этапе выполнения работ также разработан инновационный метод прижизненной дифференциальной оценки экспрессии генов раннего ответа, предназначенный для изучения пространственно-временных транслокаций информации в нейрон-глиальных сетях головного мозга. Показано, что метод прижизненной дифференциальной оценки экспрессии генов может использоваться в нейробиологических исследованиях как самостоятельная единица, так и в комплексе с методикой функционального кальциевого имиджинга, что определяет уникальную возможность проведения исследований не только функционального кальциевого гомеостаза нейронов и астроцитов кортикальной микроколонки, но и осуществления дифференциального анализа пластичности клеток с разным уровнем экспрессии мРНК на субклеточном уровне.

При проведении глубокого анализа изображений иммуногистохимически окрашенных экспериментальных образцов были разработаны ключевые критерии, необходимые для реализации автоматизированного детектирования нервных клеток головного мозга, в которых произошла активация генома. Рассмотрены основные параметры фильтров двумерных изображений и их связь с абсолютными размерами нервных клеток головного мозга. Исследовано влияние порога бинаризации картины флуоресценции геномного ответа на эффективный диаметр детектируемых нейронов. Разработан критерий подбора оптимального порога для конкретной кортикальной области и определены требования к обрабатываемым флуоресцентным изображениям.

Разработанные критерии легли в основу разработки методики автоматизированного детектирования нервных клеток коры головного мозга, в которых произошла активация генома. В данной методике предусмотрена визуализация изображений и численных распределений для расчета характеристик и дальнейшего анализа. Разработанная методика позволяет исследователю работать с различными форматами данных, включена оценка шумовых составляющих и их фильтрация по каждому из каналов флуоресценции, а также классификация нейронов по наличию окрашивания в каналах флуоресценции.

На базе программной модели спайковой нейронной сети, разработанной на первом этапе выполнения проекта и предварительных вычислительных экспериментов, было проведено исследование механизмов формирования следов памяти (процессов кратковременной и долговременной синаптической пластичности). Реализована серия численных экспериментов по исследованию степени выраженности геномного ответа в нервных клетках кортикальной микроколонки головного мозга мыши в зависимости от времени получения когнитивного стимула. Интенсивность экспрессии генов, кодирующих AMPA-рецепторы в возбуждающих синапсах и другие белки, синтез которых изменяет эффективность синаптической передачи, описывались в виде изменений в распределении весов синаптических связей в модели. Степень выраженности геномного ответа вычислялась на основе изменений в распределении весов связей между нейронами сети. Когнитивный стимул в модели был представлен в виде активации выбранной группы нейронов пространственно-временной последовательностью импульсов тока, приводящей к генерации спайков в нейронах этой группы в определённой последовательности.

Полученные результаты соответствуют требованиям, заявленным в проекте. Полученные результаты имеют высокий научный уровень, соответствующий ведущим научным разработкам в данной научной области. Проводимые в рамках проекта исследования являются новыми и оригинальными с точки зрения постановки задач и мультидисциплинарного подхода для их реализации. Ключевая особенность проекта заключается в использовании методики оценки экспрессии генов, отвечающих за процессы аллокации информации в кортикальные нейроны, позволяющий осуществить прижизненную визуализацию транскрипционного профиля с клеточным разрешением. Методика картирования геномного ответа является передовой и отвечает всем современным требованиям к изучению функционирования головного мозга на разных уровнях его организации (организменный, тканевый, клеточный молекулярный). Разрабатываемая программная реализация модели спайковой нейронной сети сочетает простоту и удобство использования для расчётов процессов генерации и распространения импульсных сигналов (спайков) в сети синаптически связанных нейронов, вычислительную эффективность производимых расчётов, гибкость в настройке параметров для проведения расчётов, направленных на выявление динамических принципов сигнализации в сетях синаптически связанных нейронов, универсальность (рассчитана для широкого круга задач вычислительной нейробиологии). Данный набор свойств является уникальным и определяет новизну результата. Проводимые работы по проекту по степени новизны поставленных задач и уровне исполнения соответствуют научным исследованиям, осуществляемые в передовых мировых научно-исследовательских центрах (например, Brain and Mind Institute и Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research, Швейцария; RIKEN-MIT, Япония; Scripps Research Institute, Neurobiology Laboratory at the Hospital for Sick Children и University of California, США).

### **3. Охраноспособные результаты интеллектуальной деятельности (РИД), полученные в рамках прикладного научного исследования и экспериментальной разработки**

В ходе выполнения этапа №2 проекта получена заявка на изобретение № 2016110444 от 23.03.2016 "Способ получения структурированных гидрогелей", РФ

### **4. Назначение и область применения результатов проекта**

1. Результаты проекта могут быть использованы в разработке терапевтических методов подходов к коррекции патологических состояний ЦНС, а также для тестирования фармакологических агентов. Цитоархитектоническая модель аллокации новой когнитивной информации в нейроны кортикальной микроколонки головного мозга, а также метод оптического картирования геномного ответа нейронов в коре головного мозга млекопитающих могут быть применены в области фундаментальной нейробиологии, нейрофизиологии и биомедицинских исследований. Результаты проекта могут быть использованы для исследования геномного ответа на когнитивную стимуляцию и процессов распознавания и долговременной фиксации когнитивной информации. Разработанная программная модель нейронной сети позволяет значительно снизить затраты на проведение экспериментальных работ и увеличить ликвидность научных исследований.

2. Полученные результаты будут использованы для создания интерактивного 3D атласа нейроглии кортикальных колонок мозга крысы / мыши в рамках выполнения ПНИЭР по теме: «Разработка методов, технологий и платформ для исследований функционирования нервных систем на основе создания высокоразрешающей информационной модели кортикальных структур мозга», с последующим его промышленным внедрением. 3. В настоящее время в мире используется достаточно большое количество методов, позволяющих с различной степенью эффективности исследовать процессы функционирования клеток головного мозга, однако большинство из них не отвечают возрастающим потребностям исследователей и специалистов в области преclinical исследований. При изучении процессов передачи и хранения информации в головном мозге необходимо использование методов и подходов, учитывающих пространственные особенности строения и функционирования головного мозга. Исследование молекулярно-клеточных особенностей формирования и работы отдельных функционально значимых локальных сетей на уровне целого мозга открывает новые возможности для понимания работы головного мозга и формирования когнитивных функций. Использование полученных в рамках проекта результатов для разработки 3D Атласа делают возможным создать уникальную базу данных по анатомии и физиологии головного мозга млекопитающих, а также

возможность симуляции экспериментальных исследований по ингибированию/активации молекулярных каскадов, что позволит моделировать разнообразные патологические процессы. Это позволит снизить экономические затраты на проведение дорогостоящих и ресурсоемких экспериментов без потери адекватности получаемых результатов. Результаты реализации проекта будут крайне востребованы мировыми научными и коммерческими консорциумами. Выполнение проекта позволит простимулировать интеграцию российского научного сотрудничества в международные программы и значимо повысить конкурентоспособность отечественных разработок в области нейробиологии и биомедицины.

## 5. Эффекты от внедрения результатов проекта

Созданный на основе результатов проекта 3D Атлас служит новым толчком в области разработок новых методов и подходов к коррекции ишемических, нейродегенеративных и ряда других патологических процессов ЦНС, для проведения фармакологического скрининга цитопротекторов. Это позволит решить ряд социально-значимых проблем, в том числе снизить смертность и повысить качество жизни пациентов, тем самым облегчить финансово-моральное бремя трудоспособного населения нашей страны.

## 6. Формы и объемы коммерциализации результатов проекта

Промышленное освоение результатов планируется обеспечить посредством коммерциализации цитоархитектонической модели аллокации новой информации и метода оптического картирования геномного ответа. Данные продукты найдут широкое применение в области биомедицины для проведения высокоточной диагностики различных патологий центральной нервной системы. Это позволит снизить затраты на лечение и реабилитацию пациентов с различными заболеваниями ЦНС. Кроме того, данные продукты имеют непосредственное отношение к фармпроизводству, на основе которых планируется разработать инновационные экономически выгодные для фармкомпаний методы проведения предклинических испытаний фармакологических препаратов, а также способствуют разработке и производству новых, высокоэффективных цитопротекторов. Совместно с индустриальным партнером (ООО "НИАГАРА КОМПЬЮТЕРС") планируется ввести в промышленное освоение программную модель спайковой нейронной сети. Данная модель найдет свое применение в разработке и производстве искусственных когнитивных систем. Такие системы имеют большой потенциал в области построения комплексов обработки информации, воспроизводящих принципы работы мозга, и системах адаптивного управления роботизированными устройствами.

## 7. Наличие соисполнителей

2015 г. - государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Нижегородская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
2016 г. - Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр Курчатовский институт»

Федеральное государственное учреждение «Федеральный научно-исследовательский центр «Кристаллография и фотоника» Российской академии наук»

Исполняющий обязанности директора

(должность)



(подпись)

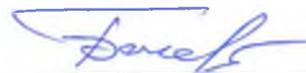
Каневский В.М.

(фамилия, имя, отчество)

Руководитель работ по проекту

Заведующий отделом

(должность)



(подпись)

Баграташвили В.Н.

(фамилия, имя, отчество)

