

## О ПРОБЛЕМАХ МОДЕЛИРОВАНИЯ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ \*

На сегодняшний день в мире ведется огромное количество исследований в области нейробиологии, в том числе нейробиологии человека, с использованием новейших технологий и оборудования, однако пока ученые единогласно сходятся во мнении, что мы по-прежнему далеки от понимания фундаментальных механизмов работы мозга и сознания. Многие исследователи небезосновательно полагают, что мы далеки также и от понимания принципов работы отдельного нейрона. До тех пор, пока эта интереснейшая загадка остается неразгаданной, мы можем лишь предполагать, каков на самом деле объем знаний и технологий, отделяющий нас от ее решения. В данной работе мы постараемся проанализировать ситуацию, сложившуюся в области обратной инженерии мозга – изучения механизмов, лежащих в основе работы нейронных сетей живых организмов, и их воспроизведения в форме функциональных компьютерных моделей, основанных на биологических данных. Также мы попробуем обозначить наиболее принципиальные проблемы, существующие в этой области, обсудить возможные пути их решения и дальнейшие перспективы. Один из разделов посвящен собственному опыту работы авторов – разработке компьютерной модели нематоды *C. elegans*, включающей ее нейромышечную систему.

*Ключевые слова:* биологическая нейронная сеть, компьютерное моделирование, нейрокибернетика, виртуальный организм.

### Введение

Проблема создания искусственного разума, равно как и понимание принципов работы своего собственного, издавна занимала умы людей задолго до появления первых компьютеров. Их появление и стремительное развитие, параллельно с прогрессом в области нейробиологии, надолго оставило ощущение, что наконец до желаемой цели рукой подать. Однако даже по прошествии более полувека в мире не существует искусственной компьютерной системы, которая могла бы быть названа обладающей разумом, а тем более сознанием. Это отчасти объясняется тем, что искусственный интеллект в подавляющем большинстве случаев пытались создавать, не вникая глубоко в биологические детали работы мозга, и лишь в последние годы ситуация стала заметно меняться к лучшему. На передний план вышел вопрос о принципиальной возможности создания действующей электронной копии биологического мозга, построенной по образу и подобию настоящего, которая обладала бы теми же возможностями, что и оригинал. По большому счету, эта проблема эквивалентна вопросу о возможности создания искусственного интеллекта. Вопрос о существовании сознания у подобной модели при условии его наличия у биологического прообраза до сих пор является предметом серьезных споров, однако сложно ожидать здесь какого-либо прорыва без понимания того, что же такое сознание. Реальной возможностью поставить точку в этом споре может только непосредственное создание такой искусственной системы.

---

\* Работа выполнена при финансовой поддержке интеграционного проекта СО РАН № 136.

Современные цели и способы их достижения значительно отличаются от тех, с которых начинались первые попытки изучить и смоделировать работу мозга, понять феномен сознания. В последние годы многие аспекты этой проблемы были переосмыслены с учетом полученных новых знаний, включая более объективную оценку сложности, которую несет в себе проблема разума. На стыке нейробиологии, кибернетики, биофизики и компьютерного моделирования возникла нейрокибернетика, в основу которой лег подход, называемый «аппаратная аналогия», подразумевающий воссоздание виртуальной копии живой нервной ткани в надежде на то, что, начиная с некоторого уровня детализации, копия проявит те же свойства, что и оригинал. Моделирование нейронных сетей нового поколения, основанных на нейробиологических данных и знаниях, считается одним из наиболее перспективных подходов, дополняющих экспериментальные исследования нервной системы живых организмов. Всю эту информацию необходимо систематизировать, осмыслить и, наконец, провести синтез – объединить знания в концепцию, позволяющую построить реалистичную модель. Переход от описания нейрона к его функциональной модели позволит нейробиологии перейти от эмпирических работ к теоретическим и тем самым вывести предсказательную способность этой науки на новый уровень. Хорошо продуманная, правильно спроектированная основа компьютерной модели, ориентированная на ее расширение и дополнение, позволит вносить новые данные и корректировать имеющиеся, уточнять известные положения, дополнять связи между теми или иными процессами. Новые результаты, получаемые исследователями, можно будет не только опубликовать и положить статью на полку, но встроить их в уже существующую систему, дополняя и обогащая ее функциональность.

Среди современных проектов, объединяющих нейробиологические знания, есть как уже работающие технологии и прототипы, так и модели, способствующие фундаментальному развитию нейронаук. Экспериментально получены исчерпывающие данные о строении некоторых отделов мозга, таких как сетчатка и гиппокамп. Эти работы позволили создать искусственную сетчатку, которую уже успешно имплантируют людям, подключая к зрительному нерву, и протез гиппокампа – области мозга, которую считают «диспетчером памяти» (протестирован пока только на крысах, но результаты обнадеживающие). Благодаря тому, что нейрохирурги научились работать с очень тонкими нервами, создаются роботизированные протезы конечностей. Наиболее масштабный и амбициозный проект, нацеленный в перспективе на моделирование мозга целиком, названный «The Blue Brain Project» (<http://bluebrain.epfl.ch>), – попытка на основе биологической, но все еще упрощенной модели нейрона, воспроизводящей архитектуру связей в реальной нервной ткани, на первом этапе воссоздать хотя бы часть коры головного мозга. В 2012 г. опубликована работа, описывающая впервые созданную «электронную клетку» [1] – модель, воссоздающую процессы, протекающие в отдельно взятой клетке. В 2005 г. с помощью молекулярной динамики была смоделирована сборка белка на рибосоме<sup>1</sup>, что является самой детальной симуляцией, известной на текущий момент. Кроме того, в последние годы стали появляться проекты, предоставляющие в открытом доступе данные об архитектуре нейронных связей ряда организмов, что открывает новые возможности для моделирования. Подробнее познакомившись с устройством реальных нейронов и нейронных сетей, мы попробуем критически оценить современные модели и подходы к моделированию биологических нейронных сетей, их пределы возможностей и связанные с ними перспективы.

### **Об объекте исследования – нейронах и нейронных сетях**

Как известно, нервная система функционирует благодаря специализированным клеткам – нейронам, объединенным в сложно организованную нервную сеть при помощи контактов между клетками – синапсов. Для обозначения полного описания структуры связей в нервной системе организма был введен специальный термин – *коннектом*. Первый и пока единственный полностью известный коннектом принадлежит нематоду *C. elegans*, обладающей нервной системой из 302 нейронов.

<sup>1</sup> См. S. Shankland, 2005: [http://news.cnet.com/Lab-computer-simulates-ribosome-in-motion/2100-11395\\_3-5907401.html](http://news.cnet.com/Lab-computer-simulates-ribosome-in-motion/2100-11395_3-5907401.html)

Роль нейрона в сети определяется набором медиаторов и рецепторов, экспрессирующихся в конкретной клетке. Под действием нервного импульса медиатор выделяется в синаптическую щель, захватывается рецепторами следующей клетки и запускает в ней каскад реакций, приводящий к передаче нервного импульса дальше. Известны десятки медиаторов и подобных им соединений; для каждого медиатора известно большое количество рецепторов, обуславливающих разнообразие нейронного ответа. Несмотря на то, что от нейрона к нейрону импульс передается химически, вдоль клетки и по ее отросткам импульс идет в виде локальных изменений разности потенциалов на мембране. С помощью электрофизиологических методов была получена важная информация о свойствах мембраны нейрона – обнаружены каналы для различных типов ионов, зависимые от разности потенциалов или регулируемые внутриклеточными или внеклеточными сигналами.

О том, что группа нейронов способна эффективно обрабатывать информацию, например, в задачах распознавания образов, было известно давно. Ученые пытались конструировать модели нейронных сетей для решения широкого спектра задач, однако под моделью нейрона понимали математическую абстракцию, лишь весьма отдаленно похожую на свой биологический прообраз. Модель воспроизводила лишь немногие присущие настоящему нейрону свойства, такие как восприятие и суммация сигналов, приходящих по дендритам, последующая передача по неветвящемуся аксону при определенных условиях, перенастройка параметров дендритов для обучения. Долгое время нейрохимия и многие другие важные аспекты оставались вне сферы внимания разработчиков моделей нейронов.

Описание, а тем более моделирование всех этих процессов является кропотливой и трудоемкой задачей, над которой трудятся сотни научно-исследовательских групп во всем мире. А ведь, кроме проведения импульса, нейрон, как и любая клетка, метаболизирует питательные вещества, обновляет белки, удаляет отходы, в геноме постоянно происходит запуск экспрессии одних генов и подавление других, что регулируется как внешними для нейрона факторами (уровень эстрогенов или инсулина), так и внутренними (метилование, уровень тех или иных метаболитов). Кроме того, нейроны чувствительны к уровню кислорода и глюкозы, а значит, их работа тесно связана с локальным состоянием сосудов. Также следует принимать во внимание физико-химические свойства мембраны нейрона, влияющие на скорость проведения импульса. Учесть все эти процессы при моделировании пока невозможно, но работа постоянно идет и модели совершенствуются. Охватить все многообразие процессов, вовлеченных в механизмы работы нейрона на различных уровнях иерархии, в рамках данной работы не представляется возможным, однако следует отметить, что они весьма детально и обстоятельно описаны в работах [2; 3].

«Появление нервных клеток, а затем и мозга у некоторых многоклеточных организмов – исключительное событие, значение и важность которого сложно переоценить. Это особый механизм, благодаря которому индивидуум реагирует на альтернативные ситуации соответствующим изменением поведения, механизм адаптации к изменяющейся окружающей обстановке. Это наиболее сложный и замысловатый из подобных механизмов, и где бы он ни появился, он быстро завоевывает доминирующую роль» [4]. На Земле обитает множество различных организмов, наделенных нервной системой, сложность которой варьирует от сотен до сотен миллиардов нейронов. Несмотря на огромные различия в условиях обитания, образе жизни, анатомии, их нервная система основывается на общих принципах и состоит из нейронов, аналогично тому, как все живые организмы используют единый механизм хранения и передачи генетической информации. Как мы успели убедиться, нейрон довольно сложно устроен сам по себе. Но еще сложнее то, что нейроны связаны между собой в сложно организованную сеть, в которой важна как архитектура и топология связей, так и специализация каждого нейрона и межнейронного соединения (синапса). Приведенная ниже таблица характеризует нервную систему различных организмов, от простейших многоклеточных до человека, по ряду параметров, характеризующих сложность строения.

Заметна тенденция к увеличению среднего числа связей, приходящихся на нейрон, по мере увеличения их общего числа в нервной системе, которая описывается степенной зависимостью с показателем 1,41 ( $R^2 = 0,993$ ), что, впрочем, вполне закономерно. А вот тот факт, что осьминог, принадлежащий к типу «моллюски», заметно превышает по числу нейронов таких млекопитающих, как мышь и крыса, всегда считавшихся достаточно развитыми

Таблица 1

Данные, характеризующие сложность организации нервной системы  
ряда живых организмов \*

Биологический вид	Количество нейронов в мозге	Количество нейронов в коре мозга	Количество межнейронных связей (синапсов)
Губка	0		0
Нематода <i>C. elegans</i>	302		5 000
Улитка (моллюск)	11 000		нет данных
Плодовая мушка <i>D. melanogaster</i>	100 000		$10^7$
Муравей	250 000		зависит от конкретного вида
Пчела	960 000		$10^9$
Таракан	1 000 000		нет данных
Лягушка	16 000 000		нет данных
Мышь	75 000 000	4 000 000	$10^{11}$
Крыса	56 000 000	15 000 000 – 21 000 000	$4,48 \times 10^{11}$
Осьминог	300 000 000		нет данных
Кошка	1 000 000 000	300 000 000	$10^{12}$ – $10^{13}$
Собака	нет данных	160 000 000	нет данных
Шимпанзе	6 700 000 000	5 500 000 000 – 6 200 000 000	нет данных
Слон	23 000 000 000	11 000 000 000	нет данных
Человек	85 000 000 000	19 000 000 000 – 23 000 000 000	$10^{14}$ – $10^{15}$

\* Сост. по данным [http://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_animals\\_by\\_number\\_of\\_neurons](http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_animals_by_number_of_neurons)

в интеллектуальном плане, действительно кажется удивительным. Эксперименты по изучению интеллектуальных возможностей осьминогов подтверждают их высокий уровень<sup>2</sup>. Возможно, что потенциал их интеллектуального развития ограничивается коротким жизненным циклом (большинство видов доживают только до 2-х лет) и далеко не исчерпан. Такая короткая жизнь связана с тем, что осьминоги прекращают питаться после спаривания, несколько месяцев обходясь без еды и заботясь о потомстве, после чего погибают.

Однако вернемся к таблице. Чтобы представить масштабы сложности, с которыми придется столкнуться при создании биологически реалистичной модели нервной ткани, а также объем вычислительных ресурсов, необходимый для работы такой системы, обратимся к опыту, полученному в ходе выполнения наиболее масштабных проектов нашего времени в этой области.

### Современные проекты, связанные с моделированием биологических нейронных сетей

На данном этапе развития вычислительной техники, по всей видимости, не представляется возможным смоделировать абсолютно все известные нам процессы, происходящие в мозге. При попытке построить модель необходимо выбирать, что является существенным, на какой уровень детализации хватит имеющихся вычислительных мощностей и объемов

<sup>2</sup> См. С. Zimmer, 2008: [http://www.slate.com/articles/health\\_and\\_science/science/2008/06/how\\_smart\\_is\\_the\\_octopus.html](http://www.slate.com/articles/health_and_science/science/2008/06/how_smart_is_the_octopus.html)

памяти, каковы перспективы дальнейшего развития модели. Обладание неограниченными вычислительными возможностями позволило бы с помощью метода молекулярной динамики [5], задав исходную конфигурацию координат, скоростей и состояний атомов, образующих, скажем, одноклеточный организм в некоторой естественной среде в данный момент, просчитать изменение этой системы во времени с небывалой детализацией, включая работу генетического аппарата, синтез и работу белков, процесс деления клетки и т. д. Причем все это – не вдаваясь в механизмы, лежащие в основе данных процессов. Однако вопрос об истинности данного утверждения остается открытым. Слабое место здесь в том, что потенциалы взаимодействия между атомами и ионами в молекулярной динамике заданы приближенными функциями, что сразу вносит в систему определенный уровень ошибки, который впоследствии будет только накапливаться. Расчет уравнений движения частиц системы, производимый с конечным шагом интегрирования по времени, также будет вносить определенную погрешность.

Попробуем, однако, оценить объем вычислений, необходимый для подобных молекулярно-динамических расчетов. Рассмотрим, для примера, один из мельчайших одноклеточных организмов – бактерию *Mycoplasma genitalium*, обладающую размером  $\sim 250$  нм, или  $2,5 \times 10^{-7}$  м. Объем куба со стороной такого размера составит  $1,5 \times 10^{-20}$  м<sup>3</sup>, что с учетом плотности воды = 1 000 кг/м<sup>3</sup> и массы одной молекулы воды  $3 \times 10^{-26}$  кг даст нам оценку числа молекул воды, занимающих этот объем  $5 \times 10^8$ , или полмиллиарда. Это достаточно хорошая оценка, поскольку вода, как в организме человека, так и в клетке, составляет подавляющую долю всего вещества. Казалось бы, полмиллиарда – это вовсе не так много. Объем памяти, требуемый для хранения данных, описывающих координаты и скорости подобной системы (3 атома в молекуле воды, каждый атом описывается, как минимум, тремя координатами и тремя компонентами вектора скорости, каждая из которых – число с плавающей запятой, занимающее 4 байта в памяти компьютера) равен  $5 \times 10^8 \times 3 \times 6 \times 4 = 36$  Гбайт. Объем, пока еще недоступный для оперативной памяти персонального компьютера, но уже вполне пригодный для распределенной памяти суперкомпьютера, даже не самого мощного и современного. В чем же тогда дело? Оказывается, в задачах такого класса лимитирующим фактором является не объем памяти, а вычислительная мощность, требуемая для работы алгоритма, которая может быть наглядно проиллюстрирована на следующем примере.

*Моделирование сборки белка на рибосоме.* Одним из недавних рекордов в вычислительной биологии можно назвать успешное моделирование процесса сборки белка на рибосоме<sup>3</sup>. Рибосома – важнейший немембранный органоид живой клетки, с характерным диаметром 10...20 нм, служит для биосинтеза белка в соответствии с процессируемым ею фрагментом генетического кода, записанным на матричной РНК. Характерная молекулярная масса рибосомы составляет 1 340 кДа, или  $2,2 \times 10^{-21}$  кг, которая состоит примерно из 250 тыс. атомов. Дополнительное водное окружение, фрагмент мРНК и компоненты, необходимые для сборки белка – тРНК и аминокислоты, увеличивают количество атомов в модели до 2 млн 640 тыс. Ученые из атомной лаборатории в Лос-Аламосе (США) впервые в мире смоделировали описанную систему на суперкомпьютере «ASCI Q machine», оснащенный 8 192 процессорами. Для того чтобы полностью просчитать этот процесс, продолжающийся в течение 2 наносекунд (нс), потребовалось около 260 дней непрерывной работы суперкомпьютера. При этом шаг по времени составил  $10^{-16}$  с, или 0,1 фемтосекунды (фс). В молекулярной динамике используют значения до 0,5 фс, дальнейшее же увеличение приводит к увеличению погрешности и ошибкам в расчетах. Это и есть существенное ограничение, лимитирующее возможности использования молекулярной динамики для процессов, протекающих в течение значительно более продолжительного времени. Так, генерация нейроном потенциала действия, порождающего одиночный нервный импульс, происходит за характерное время 4 миллисекунды (мс). Это уже примерно в миллион раз больший интервал времени, чем 2 нс в только что рассмотренном примере. Да и рассматривали мы не клетку целиком, а лишь ее малый фрагмент. Однако даже миллисекунда расчетов для одного нейрона, как мы уже поняли, недостижимая при данной детализации, не обеспечила бы достижения наших целей – ведь

<sup>3</sup> См. S. Shankland, 2005: [http://news.cnet.com/Lab-computer-simulates-ribosome-in-motion/2100-11395\\_3-5907401.html](http://news.cnet.com/Lab-computer-simulates-ribosome-in-motion/2100-11395_3-5907401.html)

нужен не один нейрон, а хотя бы тысячи, и время моделирования, исчисляемое, по меньшей мере, минутами, а лучше часами или днями.

*Первая электронная клетка.* Итак, на рассмотренном примере мы только что наглядно убедились, что полноатомное моделирование для объектов, сравнимых с живой клеткой и более крупными, это недоступный путь при существующих вычислительных возможностях, который останется таковым еще долгие годы. Однако это вовсе не означает, что нужно перестать моделировать и сфокусироваться на разработке более мощных компьютеров. Правильно выбранный баланс между сложностью модели и ограничениями на допустимую продолжительность времени расчетов на выбранном компьютере или суперкомпьютере позволит максимально эффективно использовать имеющиеся возможности и ресурсы. Например, это удалось авторам первой цифровой модели простого одноклеточного организма *Mycoplasma genitalium* [1], который мы рассмотрели в примере оценки сложности вычислений на основе молекулярной динамики. Бактерия привлекает исследователей в первую очередь размером своего генетического аппарата – всего 525 генов, что почти в 10 раз меньше, чем у более привычной лабораторной *E. coli*, у которой их 4 288. Малый размер бактерии также является положительным фактором. Модель включает 28 отдельных модулей, взаимодействующих между собой. В нее вошли процессы, происходящие в живой клетке, которые задаются 1 900 параметрами. Для создания модели были использованы 900 различных научных отчетов об исследовании данного организма. Вычислительная сложность модели довольно высока, но вполне реальна – для моделирования процесса деления требуется 10 часов симуляции. По словам одного из соавторов исследования, целью этого вычислительного эксперимента был не разбор процессов *M. genitalium*, а улучшение понимания биологии вообще.

Данная разработка – отличный пример компромисса между сложностью модели и разумным временем симуляции. Это уровень, на который стоит ориентироваться и которого хотелось бы достичь в отношении нейронов, для которых пока отсутствуют модели, сравнимые по уровню сложности. Радует то, что статья и все материалы по электронной клетке, включая исходные программные коды, выложены авторами в свободный доступ, что открывает возможность создать модель нейрона на основе уже имеющейся клетки. Конечно, значительное число параметров и констант для нейрона будут существенно отличаться ввиду его специализации, связанной с обработкой и передачей сигналов, а также придется ввести дополнительные структуры данных, описывающие аксоны, дендриты и их контакты с другими нейронами.

*Проект «The Blue Brain».* Пожалуй, наиболее масштабным современным проектом, посвященным моделированию биологической нервной ткани, можно, без сомнений, назвать The Blue Brain Project [6]. Наряду с кратким описанием достижений авторов проекта попробуем оценить на его основе пределы современных вычислительных возможностей применительно к данной проблеме. Цель, которую исследователи планировали достигнуть в течение первой фазы проекта, состояла в построении компьютерной модели колонки неокортекса молодой крысы, состоящей из 10 000 нейронов. Неокортекс – новые области коры головного мозга, которые у низших млекопитающих только намечены, а у человека составляют основную часть коры. Новая кора располагается в верхнем слое полушарий мозга, имеет толщину 2–4 мм и отвечает за высшие нервные функции – сенсорное восприятие, выполнение моторных команд, осознанное мышление и, у людей, речь. Колонка – минимальный функциональный элемент периодической структуры, составляющей неокортекс. У молодой крысы в возрасте 2,5 недель, рассматриваемой авторами, колонка неокортекса имеет 0,5 мм в диаметре, 2,5 мм в высоту и состоит из 10 000 нейронов, связанных между собой  $10^8$  синапсов. Для сравнения, в колонке человека – 60 000 нейронов.

Однако нельзя просто так взять и смоделировать фрагмент нервной ткани из 10 000 нейронов. Созданию модели такого масштаба непременно должен предшествовать огромный объем предварительной работы по изучению объекта моделирования. На начальном этапе необходимо разработать параметрическую модель нейрона с учетом особенностей изучаемого организма, определить набор наиболее важных в нейроинформационном аспекте процессов, происходящих в нем, а также уровень детализации, с которой планируется их воспроизведение. Определившись с тем, что именно и с какой точностью потребуется для модели,

можно будет приступить к получению этих данных, т. е. к оцифровке изучаемого фрагмента нервной ткани, результатом которой станет сложная трехмерная структура, включающая нейроны, дендриты, аксоны, синапсы, а также типы синаптических соединений, если разрешающая способность микроскопа позволит их идентифицировать. Исследователями из Blue Brain во главе с директором проекта нейробиологом Генри Марккрамом описанная работа по оцифровке данных о строении колонки неокортекса была проделана впервые. При этом в процессе был задействован роботизированный комплекс, ранее разработанный Марккрамом, позволивший команде Blue Brain получить необходимый объем данных за 6 месяцев вместо 30 лет.

Через три года после официального старта проекта Blue Brain в 2005 г. первая намеченная цель была достигнута: на суперкомпьютере EPFL IBM Blue Gene/L, включающем 8 192 процессора PowerPC 440 с тактовой частотой 700 МГц, была смоделирована колонка неокортекса молодой крысы, состоящая из 10 000 нейронов, образующих 13 миллионов синапсов. По сравнению с упомянутым выше ASCII Q machine, на котором был рассчитан синтез белка на рибосоме в 2005 г., данная модель обладает в 10 раз большей производительностью –  $136,8 \times 10^{12}$  операций с плавающей запятой в секунду по сравнению  $13,8 \times 10^{12}$ . За основу модели нейрона был взят программный пакет «NEURON» (<http://www.neuron.yale.edu/neuron/>), ориентированный на создание моделей нейронов и сетей нейронов, основанных на экспериментальных данных, обеспечивающий детализацию на уровне электрохимических параметров отдельных фрагментов клеточной мембраны нейрона (компарментов) без учета внутренних процессов клетки. Можно заметить, что число нейронов и число процессоров в системе достаточно близки, т. е. практически один процессор моделировал один нейрон. Ведется работа над «режимом реального времени», при котором 1 секунда реального времени работы мозга моделируется процессорами за 1 секунду. Также в «фазе II» запланирована калибровка модели за счет сравнения электрической активности модели с микроЭЭГ (микро-электроэнцефалограммы) реальной биологической колонки. При этом остается весьма важный вопрос о режиме работы модели колонки, связанный с тем, что в настоящем мозге она непрерывно получает сенсорный ввод от множества других участков мозга, с которыми она соединена, а как его удастся воспроизвести в рамках модели – непонятно.

В июле 2011 г. было заявлено о следующем достижении – моделировании комплекса из 100 таких колонок, т. е. состоящего из 1 млн нейронов, а на 2014 г. запланирован запуск модели, состоящей из 100 млн нейронов, т. е. превышающей число нейронов в мозге крысы. В настоящее время проект Blue Brain является кандидатом на получение исследовательского гранта «Future and Emerging Technologies (FET)» Европейской Комиссии, по которому предусмотрено финансирование в размере 1 миллиарда евро в год на протяжении 10 лет. В случае получения данной поддержки проект будет переименован в «Human Brain Project» (проект «Мозг человека»). По прогнозам авторов Blue Brain, на основе их текущей технологии можно будет смоделировать на суперкомпьютере число нейронов, эквивалентное таковому в мозге человека, к 2023 г.

Любопытно в данном контексте упомянуть проблему эффективности работы и энергопотребления настоящего мозга и модели. Самый мощный в мире суперкомпьютер на момент публикации работы – IBM Sequoia, обладающий производительностью в  $16,32 \times 10^{15}$  операций с плавающей запятой в секунду и энергопотреблением 7,9 мегаватт. Простой расчет показывает, что его использование позволило бы моделировать по технологии BlueBrain до 12 миллионов нейронов, что составляет 0,7 % от их числа в мозге человека. Таким образом, моделирование полного их числа в наши дни потребовало бы 1,13 гигаваатт энергии. Давайте сравним со средним энергопотреблением мозга взрослого человека – оно составляет около 25 ватт [7], а сам мозг с впечатляющим отрывом выигрывает у техники также по компактности и функциональным возможностям.

Однако вернемся к проблеме моделирования мозга человека, точнее – исходных данных о его строении, необходимых для создания модели. Просто периодически размножить колонку мозга в нужном количестве экземпляров и создать действительно работающую полнофункциональную модель мозга – это две существенные разницы. Помимо связей внутри одной колонки также имеется значительное количество связей, соединяющих как соседние, так и более дальние колонки, а также и другие отделы мозга. Спектр функций различных облас-

тей новой коры довольно широк, от восприятия и анализа визуальной информации до принятия решений, так что, вполне вероятно, каждая из них обладает собственными структурными особенностями и собственными связями с другими отделами мозга, не говоря уже о самих этих отделах, необходимых для нормальной работы мозга не менее, чем новая кора. Также нельзя упускать из виду, что для создания полноценной модели мозга человека, весьма вероятно, будет необходим коннектом именно этого человека, целиком, поскольку он будет нести в себе его память, навыки, личность... Возможно, именно по этой причине в 2009 г. Национальным институтом здоровья США был начат проект «Коннектом Человека» (<http://www.humanconnectomeproject.org/>) с первоначальным финансированием в 30 млн долларов<sup>4</sup>. Разумеется, для этого понадобится мозг человека, однако о личности его обладателя пока ничего не известно.

Таким образом, предполагаемые сроки создания электронной копии мозга человека, построенной на основе его коннектома, по-прежнему достаточно неопределенны. При этом оценить работоспособность модели можно будет лишь после того, как она будет полностью закончена и подключена к источникам внешней информации – зрительной, звуковой, тактильной и т. д. – в случае, если она окажется способной на коммуникацию. Если проект окажется успешным, это будет одним из величайших научно-технических прорывов в истории человечества, по сути предоставляя обладателю собственного коннектома цифровое бессмертие: в модели можно будет «отключить» процессы, связанные со старением нервной системы и нейродегенеративными заболеваниями, оставляя мозг в состоянии расцвета его интеллектуальных способностей на протяжении сколько угодно долгого времени. Разумеется, эта возможность будет представлять практический интерес для потенциального носителя разума лишь в том случае, если удастся воспроизвести механизмы работы памяти, об устройстве которых известно мало. Само по себе, без их детального изучения и внедрения в модель, это, наиболее вероятно, не произойдет.

В подобной ситуации, когда промежуточные результаты не позволяют судить о конечном результате проекта, желательно иметь запасной вариант – альтернативный подход, который может развиваться параллельно, иметь другие цели и сроки реализации и объект исследования, но, несомненно, тоже способствовать получению новых фундаментальных знаний в области нейробиологии. Вспомним рассмотренный в начале статьи проект по созданию электронной клетки. Своим успехом он во многом обязан простоте системы, выбранной для моделирования. Этого принципа – сначала досконально разобраться в механизмах работы простейшей из имеющихся систем, и только затем браться за более сложную – следует по возможности придерживаться в научных исследованиях.

*Проекты «CyberElegans» и «OpenWorm».* Попробуем последовать этому примеру в отношении нервной системы. Взглянув еще раз на таблицу и сопоставив некоторые дополнительные факты, мы можем прийти к выводу, что особая роль в развитии нейробиологии, по всей видимости, отведена нематоде *C. elegans*. Короткий жизненный цикл и период взросления, исчисляемый несколькими днями, простота разведения в лабораторных условиях, небольшой объем генома и прозрачность в оптическом диапазоне сделали его чрезвычайно удобным для исследований в области генетики. В результате именно *C. elegans* оказался первым многоклеточным организмом, геном которого был секвенирован (в 1998 г.). Нейробиологи также обратили на него свое внимание, причем задолго до этого, небезосновательно полагая, что малый и простой организм будет обладать малым числом нейронов. Как оказалось, строение нервной системы у всех особей одного пола практически идентично: 302 нейрона, около семи тысяч межнейронных соединений (~ 5 000 тысяч соединений между собой и ~ 2 000 – между нейронами и мышцами), 95 мышечных клеток, несколько десятков сенсорных клеток разного типа и примерно 86 соединений между нейронами и сенсорными клетками [8]<sup>5</sup>. Общее количество клеток, образующих тело нематоды, тоже известно – 959. Важно отметить, что работа по определению коннектома *C. elegans* потребовала около десятка лет кропотливого труда исследователей. Тысячи микроскопических срезов были проанализированы вручную, идентифицирован каждый нейрон, каждая связь между парой нейронов или нейроном

<sup>4</sup> См. D. Stimpson, 2009: <http://www.nih.gov/news/health/jul2009/ninds-15.htm>

<sup>5</sup> См.: [www.wormatlas.org](http://www.wormatlas.org); <http://caltech.wormbase.org/virtualworm/>

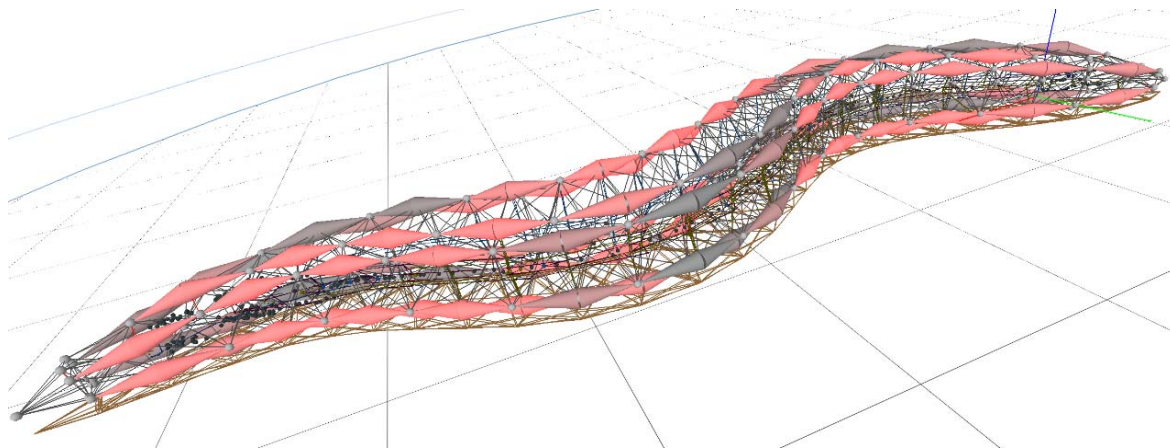


и мышечной клеткой. Впоследствии коннектом *C. elegans* был многократно уточнен и дополнен, это, в частности, позволило установить, что устройство взрослых особей на нейронном уровне практически не отличается.

Несмотря на малый размер и жесткую детерминированность архитектуры нервной системы, характерную для простых организмов, *C. elegans* обладает широким спектром поведенческих реакций и восприятия информации об окружающей среде, которое происходит посредством механо-, хемо- и терморцепторов; также обнаружено несколько нейронов, реагирующих на изменение освещенности. Нематода может обучаться: приближаться или, наоборот, избегать источников вкуса, запаха или изменений температуры, которые на основе прежнего опыта позволяют прогнозировать наличие или отсутствие пищи или, наоборот, быть связанными с негативными воздействиями. Также червь обладает способностями к краткосрочной и долгосрочной памяти и проявляет ассоциативные формы обучения, такие как выработка классического и дифференцированного условного рефлекса [9]. Эти свойства представляют особенный интерес, далеко выходящий за рамки нематоды, и скорее являются фундаментальными для любой более-менее развитой нервной системы, но то, что они имеются даже у такого относительно простого организма, существенно повышает интерес к его исследованию. Важно также отметить, что столь простой организм не обладает сердцем и кровеносной системой, которая у более сложных видов напрямую связана с энергоснабжением мозга и параметрами его работы, которые могут регулироваться, в том числе, посредством изменения гормонального фона. В случае с *C. elegans* учет этих важных факторов, таким образом, не требуется, что также упрощает задачу моделирования.

Хотя коннектом *C. Elegans* в первом приближении был определен на основе экспериментальных данных уже более 25 лет назад [8], понять, как работает даже такая «простая» нервная система, до сих пор не удалось, функции большинства нейронных контуров неизвестны, а действующая модель, управляемая компьютерной копией нейронной сети, так и не создана. Это хороший индикатор того, за систему какой сложности стоит взяться для начала и отработать технологии сначала на ней, а в процессе, весьма вероятно, получить массу новых знаний в области фундаментальной нейробиологии. Руководствуясь изложенными соображениями, мы решили сосредоточить свои усилия именно на этой задаче. Проект, получивший название «CyberElegans», начатый в 2007 г., позволил внести некоторый вклад в это направление. Была разработана трехмерная интерактивная среда моделирования, сочетающая систему трехмерной визуализации и управления, систему моделирования физических объектов, и симулятор нейронной сети, учитывающий особенности строения нейронов *C. elegans*. Мы предложили оригинальную схему гибкого каркаса тела нематоды, повторяющего форму биологического прототипа, оптимизированную для крепления мышечных клеток в тех же позициях, в которых они расположены у реального червя. В результате впервые удалось разместить все 95 мышц тела в соответствии с позициями в реальном организме (4 продольных тяжа со спаренными рядами клеток) и подключить к мышечной системе фрагмент нейронной сети вентрального нервного корда (брюшной нервной цепочки), обеспечивающий базовую двигательную активность. Это позволило наблюдать ее у модели: мышечные сокращения привели к реалистичному поступательному движению вперед. Подробное изложение научных принципов и технических деталей программной реализации данной модели описано в работе [10]. Описанный симулятор разработан с использованием C++, STL и OpenGL и способен работать на обычном персональном компьютере. Видео, иллюстрирующее его основные возможности, доступно здесь: <http://www.youtube.com/watch?v=3uV3yTmUlgo>. Исходные коды программы доступны для скачивания: [http://openworm.googlecode.com/files/c.elegans.2.087+\[upd. 2012\] full.rar](http://openworm.googlecode.com/files/c.elegans.2.087+[upd. 2012] full.rar).

Многие научные коллективы работали и работают над этой задачей, однако до ее решения еще весьма далеко. Одна из важных причин состоит в том, что в основном это небольшие коллективы с определенной специализацией, а в данном случае явно требуется объединение усилий экспериментаторов, теоретиков, специалистов в области нейробиологии, биофизики, кибернетики, компьютерного моделирования, программирования, высокопроизводительных вычислений. Мы понимали это и с самого начала старались идти на контакт с коллегами по задаче. В результате в начале 2011 г. была образована международная иссле-



Общий вид модели нейромышечной системы нематоды *C. elegans*

довательская группа, объединившая свои усилия по созданию виртуальной нематоды *C. elegans* в рамках проекта OpenWorm [openworm.org] под руководством Стивена Ларсона, нейробиолога из Калифорнийского университета (Сан-Диего). Целью OpenWorm является разработка детальной, вплоть до клеточного уровня, действующей модели *C. elegans*, включающей все системы организма (конечно, нервная, сенсорная и двигательная системы остаются наиболее приоритетной задачей), с открытым исходным кодом, доступным на сайте проекта для всех желающих. Подобная компьютерная система позволит, наконец, объединить преимущества теоретического и экспериментального подходов к проблеме, а успешное создание первого виртуального организма, функционирующего подобно реальному, позволит подробно изучить и понять механизмы работы нервной системы и будет свидетельствовать о достаточно высоком уровне понимания в этой области. Главным преимуществом моделирования организма целиком, как в случае нематоды, является возможность создания совокупности всех систем, вовлеченных в нейроинформационные процессы – нервной, мышечной и сенсорной на базе гибкого каркаса тела, помещенного в виртуальное окружение – физический симулятор. Это позволит нервной системе получать от окружения реалистичный сенсорный ввод, меняющийся в ответ на действия самого червя, которые будут осуществляться в результате активности мышечной системы, управляемой в свою очередь нервной системой. А с помощью модуля 3D-визуализации исследователи могут наблюдать как саму нейронную и мышечную активность в мельчайших деталях, так и ее результат – поведение виртуальной нематоды, что позволит сразу оценить адекватность модели.

Наши планы на будущее в отношении данной работы теперь тесно связаны с этим проектом, который позволит нам, с одной стороны, сосредоточить свои усилия на улучшении функциональных возможностей и быстродействия системы моделирования физических объектов, находясь при этом в курсе остальных событий в проекте и работая в контакте со специалистами в области нейробиологии и анатомии *C. elegans*. Это позволит внести все необходимые изменения, обеспечивающие реализм и обоснованность модели с биологической точки зрения. Планируется встроить в симулятор реалистичные модели сокращения мышц [11], моделирования нейронов [12], обеспечить работу механизмов, имитирующих сигналы, поступающие от сенсорных клеток. Также необходимо добавить поддержку моделей жидкости и эластичных тел, которые являются составляющими тела нематоды и ее внешнего окружения, в котором важную роль играют силы поверхностного натяжения, вязкости и т. д., играющие важную роль в механизме движения нематоды, который долгое время сам по себе являлся объектом изучения. На определенном этапе планируется создание онлайн-версии симулятора, обеспечивающей пользователям возможность максимально комфортной работы с системой, не требующей установки. Значительно более высокие требования к вычислительной мощности будут удовлетворены путем использования параллельных вычислений

технологии OpenCL, позволяющей использовать все вычислительные ресурсы, имеющиеся в системе: не только центральные процессоры (CPU), но и массивы процессоров в составе мощных графических карт (GPU), таких как NVidia Tesla, обеспечивающих прирост производительности в десятки раз по сравнению с CPU.

### Заключение

Мы рассмотрели современную ситуацию, сложившуюся в мире в области вычислительной нейробиологии, целью которой является создание реалистичных моделей настоящих нейронных сетей или даже нервной системы в целом, обладающих тем же функционалом, что и оригинал. Заметно, что интерес к этой теме неуклонно растет вместе с усилиями, предпринимаемыми для решения поставленных задач. Ряд наиболее масштабных проектов в этой области позволил проанализировать наиболее слабые места и выявить лимитирующие факторы, ограничивающие возможности современных исследований. На наш взгляд, моделирование мозга человека, открывающее потенциальную возможность существования разума на электронном носителе, вне всяких сомнений является задачей первостепенной важности. Однако, поскольку современные знания и представления о фундаментальных механизмах работы нервной системы пока явно недостаточны для решения этой задачи, а предполагаемые сроки достаточно велики и неопределенны, авторам представляется весьма актуальной и перспективной работа над изучением и моделированием нематоды *C. elegans*, «синицы в руке», вместо человеческого мозга, «журавля в небе». Нобелевскому лауреату 2002 г. Джону Сальстону, получившему премию за исследования этого организма, принадлежит следующее высказывание: «Когда мы разгадаем червя – мы поймем жизнь». Что касается более сложных объектов для моделирования в более далекой перспективе – это может быть, например, достаточно хорошо изученный моллюск *Aplysia californica*, обладающий нервной системой из 18 000–20 000 крупных, хорошо различимых нейронов, включающей зрительную систему, каждый глаз которой содержит около 7 000 клеток-рецепторов [13]. Также весьма важным представляется заострить внимание на колоссальной разнице между энергозатратами вычислительного комплекса, моделирующего мозг, и самим мозгом, которая составляет  $10^7$ – $10^8$  и которая ограничивает пределы применимости подавляющего большинства масштабных компьютерных моделей самых различных явлений природы. Работа над ее существенным уменьшением может оказаться весьма перспективным направлением и одним из ключевых факторов, которые в конечном итоге приведут к созданию электронной копии человеческого мозга.

### Список литературы

1. Karr J. R., Sanghvi J. C., Macklin D. N., Gutschow M. V., Jacobs J. M., Bolival B., Assad-Garcia N., Glass J. I., Covert M. W. A Whole-Cell Computational Model Predicts Phenotype from Genotype // Cell. 2012. Vol. 150 (2). P. 389–401.
2. Самойлов М. О. Мозг и адаптация: молекулярно-клеточные механизмы. М., 1999. 271 с.
3. Гутман А. Дендриты нервных клеток. Теория, электрофизиология, функция. Вильнюс: Мокслас, 1984. 144 с.
4. Шрёдингер Э. Разум и материя. Ижевск: РХД, 2000. 96 с.
5. Alder B. J., Wainwright T. E. Studies in Molecular Dynamics. I. General Method // J. Chem. Phys. 1959. Vol. 31 (2). P. 459.
6. Markram H. The Blue Brain Project // Nature Reviews Neuroscience. 2006. Vol. 7. P. 153–160.
7. Kandel E. R., Schwartz J. H. Principles of Neural Science. 2<sup>nd</sup> ed. Elsevier, 1985. 1135 p.
8. White J. G., Southgate E., Thomson J. N., Brenner S. The Structure of the Nervous System of the Nematode *Caenorhabditis Elegans* // Phil. Trans. Royal Soc. L., 1986. B 314. P. 1–340.
9. Rankin C. H. Invertebrate Learning: What Can't a Worm Learn? // Current Biology. 2004. Vol. 14 (15). P. R617–8.

10. Palyanov A., Khayrulin S., Larson S. D., Dibert A. Towards A Virtual *C. Elegans*: A Framework for Simulation and Visualization of the Neuromuscular System in a 3D Physical Environment // *Silico Biology*. 2011/2012. Vol. 11. P. 137–147.
11. Huxley A. F. Muscle Structure and Theories of Contraction // *Prog. Biophysics and Biophysical Chemistry*. 1957. Vol. 7. P. 255–318.
12. Gleeson P., Crook S., Cannon R. C., Hines M. L., Billings G. O., Farinella V., Morse T. M., Davison A. P., Ray S., Bhalla U. S., Barnes S. R., Dimitrova Y. D., Silver R. A. NeuroML: A Language for Describing Data Driven Models of Neurons and Networks with a High Degree of Biological Detail // *PLoS Comput. Biol.* 2010. Vol. 6 (6). P. e1000815.
13. Jacklet J. W. Electrophysiological Organization of the Eye of *Aplysia* // *J. Gen. Physiol.* 1969. Vol. 53. P. 21–42.

*Материал поступил в редколлегию 18.08.2011*

**A. Yu. Paliyanov, N. V. Paliyanova, S. S. Khairulin**

#### **ON THE PROBLEMS OF BIOLOGICAL NEURAL NETWORKS SIMULATIONS**

Nowadays a significant amount of neurobiological studies, including human neurobiology, is being performed using modern methods, technologies and equipment, but scientists are still unison in opinions that we are still far from understanding of fundamental mechanisms of brain and consciousness functioning. Many researchers also suppose that we are, moreover, still far from understanding of a single neuron. Until this challenging puzzle remains unsolved we can only expect the real amount of knowledge and technology level intercepting the humanity from the success. In this paper the analysis of actual situation in computational neuroscience will be performed, particularly the brain inverse-engineering problem – study of mechanisms underlying principles of living organisms' nervous systems functioning and reproduction of them in the form of computer simulations. Also we'll try to identify the most principal problems and discuss the ways of solving them, as well as further perspectives. A part of the paper is devoted to authors' work on development of computer simulation of *C. elegans* nematode including its neuromuscular model.

*Keywords:* biological neural network, computer simulation, neurocybernetics, virtual organism.