

L'intelligenza biologica Il neurone ed il suo funzionamento

Alberto Borghese

Università degli Studi di Milano
Laboratorio di Applied Intelligent Systems (AIS-Lab)
Dipartimento di Scienze dell'Informazione
borghese@dsi.unimi.it



A.A. 2004-2005

1/38

<http://homes.dsi.unimi.it/~borghese>



Sommario



Funzionamento sotto-soglia del neurone.

Generazione del potenziale d'azione.

Struttura tipica di un neurone.

I circuiti neurali.

A.A. 2004-2005

2/38

<http://homes.dsi.unimi.it/~borghese>



Brains cause minds (J. Searle)

A.A. 2004-2005

3/38

<http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>

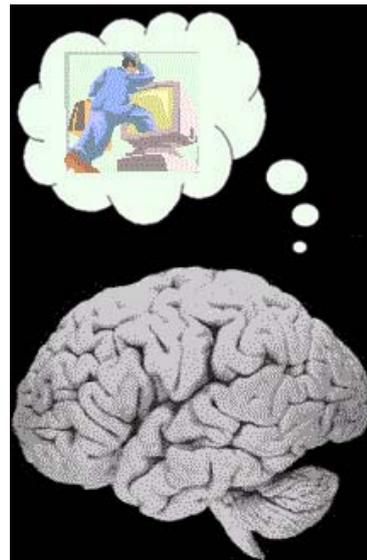


L'intelligenza biologica



Connessionismo cellulare (K. Wernicke and R. Cajal, fine 1800)

- I neuroni sono connessi tra loro in gruppi funzionali.
- Le connessioni sono in numero definito.
- Gruppi funzionali diversi danno origine a funzioni intellettive diverse.



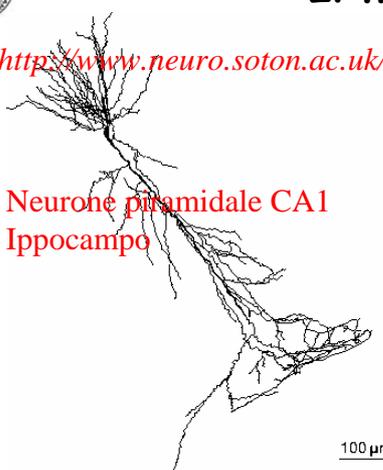
A.A. 2004-2005

4/38

<http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>

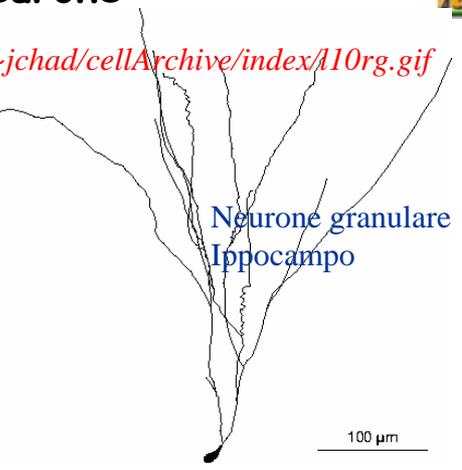
Il neurone

<http://www.neuro.soton.ac.uk/~jchad/cellArchive/index/110org.gif>



Neurone piramidale CA1
Ippocampo

100 μm



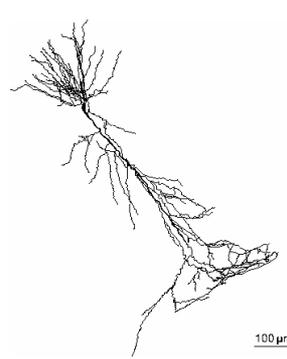
Neurone granulare
Ippocampo

100 μm

- Stazione elementare di elaborazione dell'informazione.
- Comportamento stereo-tipato.

A.A. 2004-2005 5/38 http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese

Struttura del neurone



100 μm

Due meccanismi di funzionamento:

- Gradiente di concentrazione
- Gradiente di potenziale

Cosa impedisce il raggiungimento di una parità di carica o di concentrazione?

Il neurone è separato dall'esterno da una membrana lipidica impermeabile al flusso di particelle cariche (ioni).
Esistono delle proteine che consentono il flusso di ioni in alcuni punti (**canali**).
I canali possono essere *gated* o *non-gated*.

A.A. 2004-2005 6/38 http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese

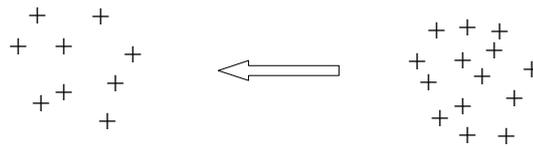


Meccanismi di funzionamento

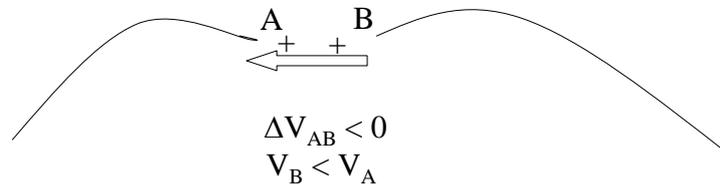


Passaggio di particelle cariche elettricamente (ioni) da dentro a fuori il neurone e viceversa.

1) Diffusione chimica. Gradiente di concentrazione.



2) Diffusione elettrica. Gradiente di potenziale (campo elettrico)



A.A. 2004-2005

7/38

<http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>



I 3 attori del segnale neurale

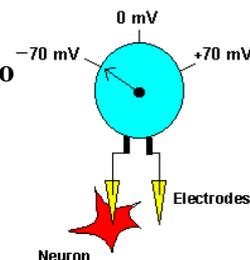


Ioni principali concentrati all'equilibrio in modo diverso all'interno e all'esterno.

Na^+ esterno (440mM) \gg Na^+ interno (50mM)

K^+ esterno (20mM) \ll K^+ interno (400mM)

Cl^- esterno (520mM) \gg Cl^- interno (52mM)



Con una concentrazione maggiore di K^+ all'interno si avrebbe equilibrio di carica tra interno ed esterno.

Come mai si verifica una situazione di bilanciamento di cariche_elettriche squilibrata?

A.A. 2004-2005

8/38

<http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>



L'equilibrio sotto soglia



Bassa permeabilità a sodio e cloro.
Alta permeabilità al potassio.

Il potassio cerca l'uniformità della concentrazione dentro e fuori la cellula (gradiente di concentrazione).

Questa spinta è contrastata dal gradiente di potenziale. Il potassio fluisce verso l'esterno fino a quando l'accumulo di carica positiva all'esterno (o di carica negativa all'interno) non richiama ioni verso l'interno.

Le due forze (elettrica e chimica) si equilibrano. Questo equilibrio è espresso dall'equazione di Nernst:

$$E_k = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{20}{400} = -75mV$$

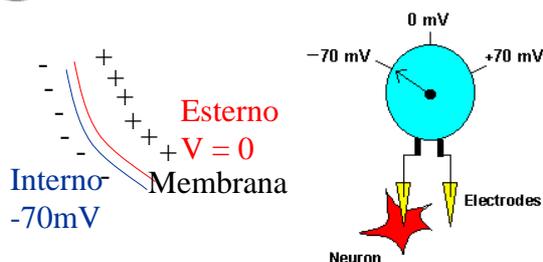
A.A. 2004-2005

9/38

<http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>



Il potenziale di membrana



Resting potential: -70mV

$$E_k = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{20}{400} = -75mV$$

A.A. 2004-2005

10/38

<http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>



Funzionamento sotto-soglia



Il potenziale è mantenuto da una barriera lipidica che segrera gli ioni interni ed esterni. Questo potenziale è generato da un numero ridotto di ioni. Membrana semi-permeabile (permeabile sono a K+).

Ioni principali:

Na⁺ esterno (440mM) >> Na⁺ interno (50mM)

K⁺ esterno (20mM) << K⁺ interno (400mM)

Cl⁻ esterno (520mM) >> Cl⁻ interno (52mM)

$$E_k = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{20}{400} = -75mV$$

Due forze:

Diffusione (uguali concentrazioni) attraverso i canali di membrana, tenderebbe a fare uscire più ioni potassio.

Potenziale (imposto esterno), tenderebbe a tenere all'interno più ioni potassio.

Equilibrio elettro-chimico passivo.

A.A. 2004-2005

11/38

<http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>



Il potenziale di Nernst per gli altri ioni



Due forze:

Diffusione (uguali concentrazioni) attraverso i canali di membrana.

Potenziale (imposto esterno)

Ioni principali:

Na⁺ esterno (440mM) >> Na⁺ interno (50mM)

K⁺ esterno (20mM) << K⁺ interno (400mM)

Cl⁻ esterno (520mM) >> Cl⁻ interno (52mM)

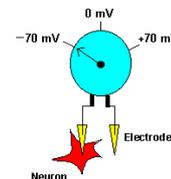
Potenziale Nernst

+55mV

-75mV

-60mV

$$E_k = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{[x]_o}{[x]_i}$$



Occorre un meccanismo attivo per generare le concentrazioni di riposo (**pompa sodio-potassio**).

A.A. 2004-2005

12/38

<http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>



Sommario



Funzionamento sotto-soglia del neurone.

Generazione del potenziale d'azione.

Struttura tipica di un neurone.

I circuiti neurali.



Meccanismi di funzionamento sopra-soglia



Entrano in gioco i canali “voltage-gated”.

Canali sodio che si aprono per valori di tensione $> -50\text{mV}$ e si chiudono per valori di tensione $> 30\text{mV}$ e per gradienti positivi.

Canali potassio che si aprono per valori di tensione $> +30\text{mV}$.

Fenomeno molto rapido dell'ordine di 1-2ms.



Potenziale d'azione: depolarizzazione



Quando la cellula viene depolarizzata oltre una certa soglia, si aprono canali sodio in grande quantità (*canali voltage-dependent*).

A) *Depolarizzazione.*

- 2) La quantità di ioni sodio che fluiscono verso l'interno è molto maggiore della quantità di ioni potassio che fluiscono verso l'esterno.
- 3) Il potenziale diminuisce ulteriormente fino ad invertirsi.
- 4) Questo a sua volta fa aprire un numero maggiore di canali sodio (notare che il potenziale sale sopra i -75mV).

Questa situazione potrebbe durare indefinitamente.



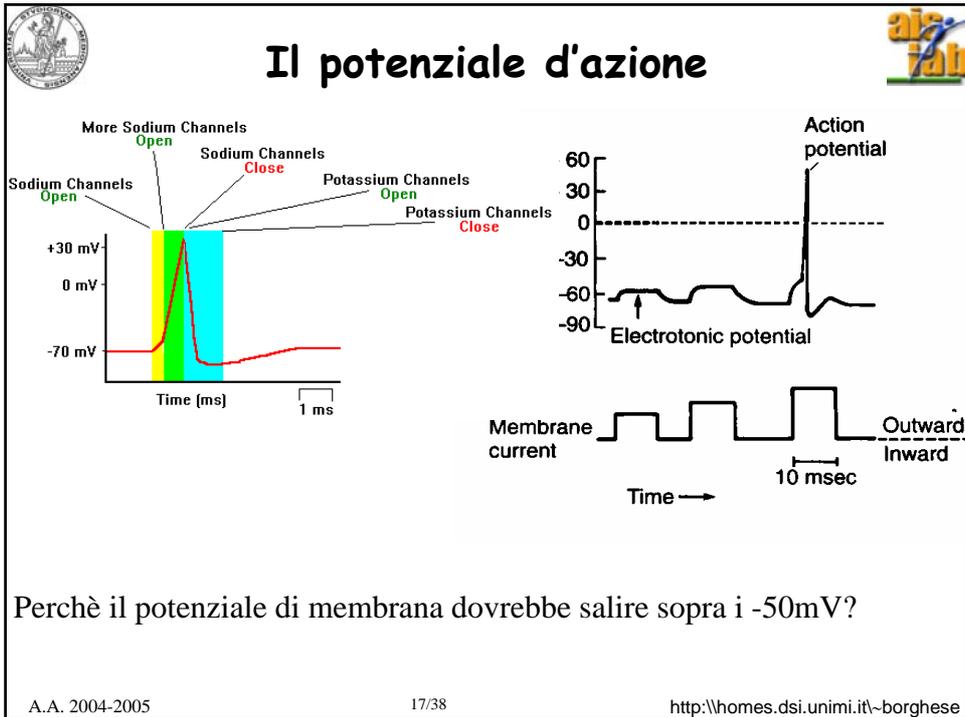
Potenziale d'azione: ripolarizzazione



B) *Ripolarizzazione.*

- 5) Lentamente si richiudono i canali sodio (i canali voltage-dependent si aprono velocemente quando la tensione raggiunge una certa soglia e poi si chiudono con una temporizzazione fissa, indipendente dalla tensione).
- 6) Si aprono dei canali potassio voltage-dependent, i quali accelerano il passaggio degli ioni potassio verso l'esterno. Questi a loro volta si chiudono con una loro costante di tempo.

E tutto torna come prima. Rimane attiva la pompa sodio-potassio.



Sommario

Funzionamento sotto-soglia del neurone.

Generazione del potenziale d'azione.

Struttura tipica di un neurone.

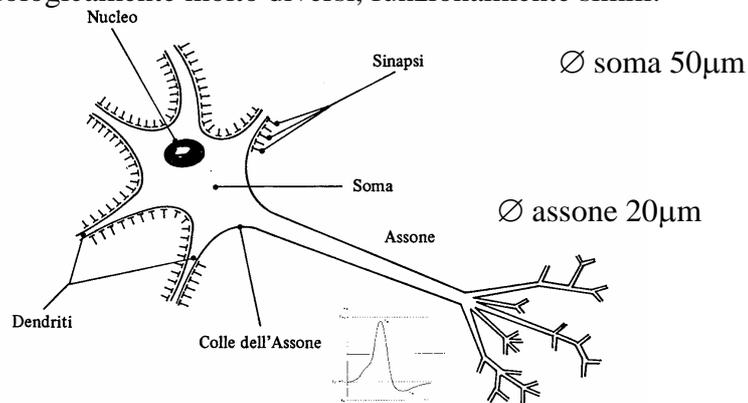
I circuiti neurali.

A.A. 2004-2005 18/38 <http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>



La struttura del neurone

Morfologicamente molto diversi, funzionalmente simili.



Dendriti: molti – input (da altri neuroni o recettori)

Assone: singolo, si diparte dal colle dell'assone – output (verso altri neuroni o effettori)

A.A. 2004-2005

19/38

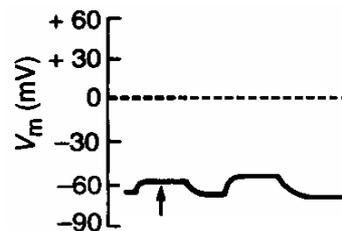
<http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>



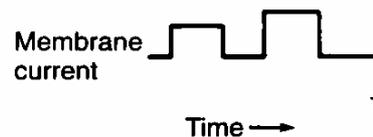
Il Funzionamento sottosoglia

Iniettando corrente (cariche positive), il potenziale di membrana varia seguendo la corrente. Varia la concentrazione degli ioni potassio e sodio all'interno ed all'esterno della cellula.

Chi inietta le cariche?



Potenziale di membrana



A.A. 2004-2005

20/38

<http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>



Requisiti sulla propagazione del segnale neurale



2 requisiti:

La generazione del potenziale d'azione richiede energia chimica.

Si vuole una trasmissione “pulita” del segnale, per distanze che possono arrivare ad 1m.

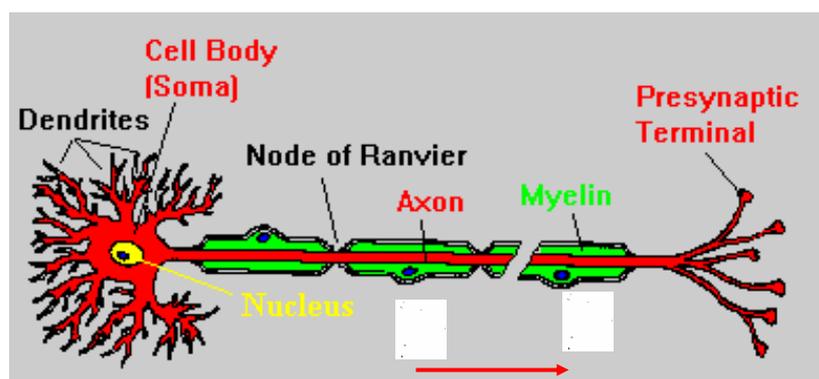
A.A. 2004-2005

21/38

<http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>



Propagazione del segnale neurale



Mielina. Protezione contro la dispersione (filtraggio limitato). $\varnothing = 0.2 \div 20 \mu\text{m}$

Ripetizione del segnale ad ogni Nodo di Ranvier.

A.A. 2004-2005

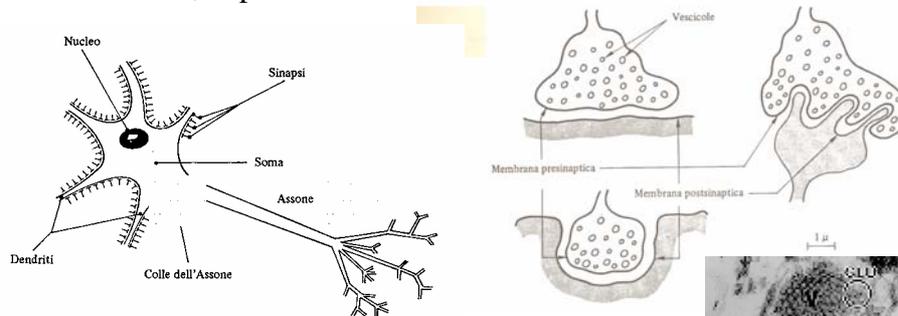
22/38

<http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>



Le sinapsi

Sono l'interfaccia, la porta di I/O del neurone.



- Lo spike genera il rilascio di mediatori chimici.
- I mediatori chimici provocano una variazione di potenziale nella membrana post-sinaptica (variazione continua).
- Tempo di propagazione finito (0.5-1ms).

Dove può avvenire l'elaborazione dell'informazione?

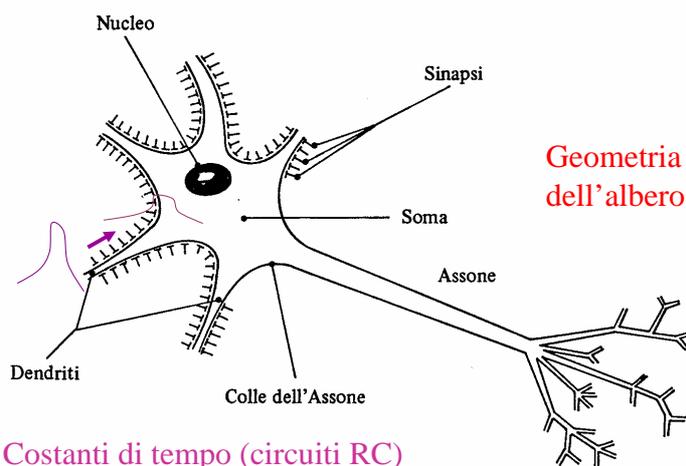
A.A. 2004-2005

23/38

<http://homes.dsi.unimi.it/~borghese>



L'integrazione nel corpo cellulare



Geometria computazionale dell'albero dendritico.

Costanti di tempo (circuiti RC)
 Interazioni non-lineari
 Sinapsi eccitatorie ed inibitorie

Integrazione spazio-temporale degli input sinaptici.

A.A. 2004-2005

24/38

<http://homes.dsi.unimi.it/~borghese>



Elaborazione nell'albero dendritico



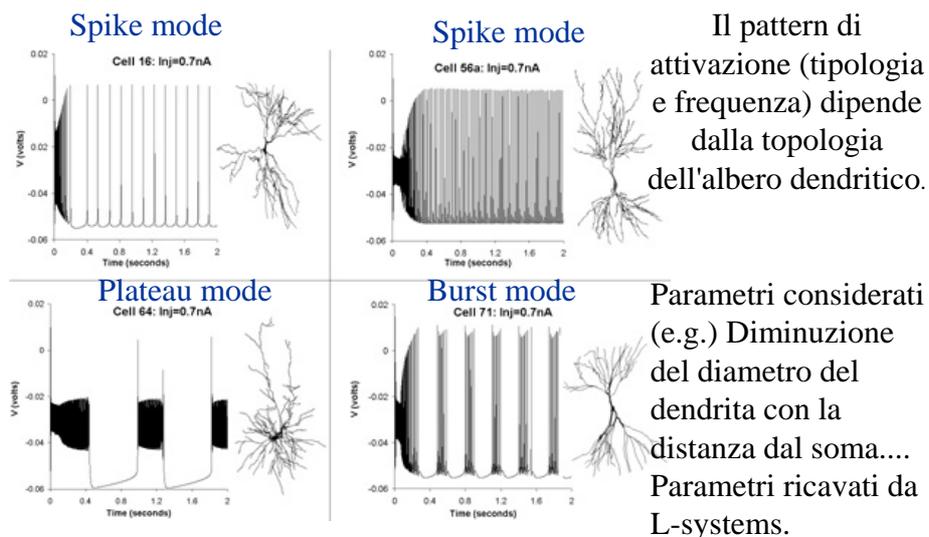
Lo scopo è determinare la relazione tra pattern strutturale e pattern funzionale.

Due approcci per il suo studio.

- Elettrofisiologia.
- Modelli computazionali. Questi hanno due vantaggi:
 - 1) Investigazione virtuale e confronto con i dati sperimentali. Analisi della modifica dei pattern funzionali in funzione della modifica dei pattern strutturali. La modifica dei pattern strutturali si può ottenere modificando in modo sistematico il valore di alcuni (non pochi) parametri.
 - 2) Visualizzazione grafica 3D immediata che può suggerire intuizioni (visual computing).



Morfologia e funzionamento del neurone



Qual è la relazione tra alterazione della struttura del neurone e patologia?



Le cellule gliali



- Sono più rigide. Servono da elementi di supporto, da impalcatura, per posizionare neuroni ed assoni.
- Guidano la crescita dei neuroni durante lo sviluppo.
- Le cellule di Schwann (periferia) e gli oligodendrociti (cervello) formano la mielina.
- Alcune cellule gliali servono per mantenere la pulizia, ad esempio in seguito a fuoriuscita di materiale.



Sommario



Funzionamento sotto-soglia del neurone.

Generazione del potenziale d'azione.

Struttura tipica di un neurone.

I circuiti neurali.



Dal neurone al circuito



I neuroni possono essere classificati in 3 gruppi principali:

- Afferenti
- Efferenti o motori
- Interneuroni.

A.A. 2004-2005

29/38

<http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>



Esempio: il riflesso patellare

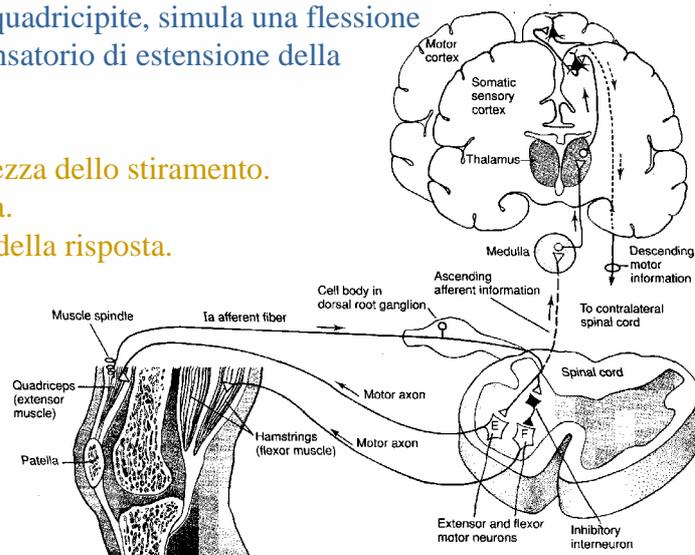


Stiramento del quadricipite, simula una flessione
Riflesso compensatorio di estensione della
gamba.

Velocità e ampiezza dello stiramento.

Risposta motoria.

Coordinamento della risposta.



A.A. 2004-2005

Il segnale neurale nel riflesso patellare

The diagram illustrates the neural pathway of the patellar reflex. It is divided into two identical sections, each representing a half of the reflex arc. The process starts with a 'Stretch' of the 'Muscle spindle', which generates a 'Graded receptor potential'. This leads to an 'Action potential' that travels through 'Myelin' to the 'Dorsal root ganglion cell'. At the 'Synapse', an 'Action potential (transmitter release)' occurs, leading to a 'Synaptic potential' and another 'Action potential' that travels through the 'Axon' to another 'Synapse'. This second synapse leads to an 'Action potential (transmitter release)' which causes a 'Synaptic potential' and a final 'Action potential' that leads to 'Contraction' of the 'Muscle'.

1. Potenziale recettoriale. Graduato nello spazio e nel tempo.
2. Potenziale d'azione generabile al primo nodo di Ranvier.
3. Propagazione attiva dello spike.
4. Generazione di un potenziale post-sinaptico (graduato in spazio/tempo).
5. Generazione di uno spike nell'assone del neurone motorio.
6. Trasformazione dello spike in contrazione muscolare.

A.A. 2004-2005 31/38 http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese

Muscoli antagonisti

Diagram A illustrates 'Reciprocal innervation'. It shows a 'Flexor' muscle (agonist) and an 'Extensor' muscle (antagonist). The flexor is excited ('Excitation'), leading to 'Agonist contracts'. Simultaneously, the extensor is inhibited ('Inhibition'), leading to 'Antagonist relaxes'.

Diagram B illustrates 'Co-contraction'. It shows the same 'Flexor' and 'Extensor' muscles. Both are excited ('Excitation'), leading to 'Agonist contracts more' and 'Antagonist contracts'.

Reciprocal innervation
Co-contraction

A.A. 2004-2005 32/38 http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese



Caratteristiche del segnale neurale



Caratteristica	Potenziale recettoriale	Potenziale sinaptico	Potenziale d'azione (spike)
Ampiezza	Piccola (0.1-10mV)	Piccola (0.1-10mV)	Grande (70-110mV)
Durata	Breve (5-100ms)	Variabile (5ms-20m)	Breve (1-10ms)
Somma	Graduata	Graduata	Tutto/nulla
Segnale	Depolarizzazione o Iperpolarizzazione	Depolarizzazione o Iperpolarizzazione	Depolarizzazione
Propagazione	Passiva	Passiva	Attiva

A.A. 2004-2005

33/38

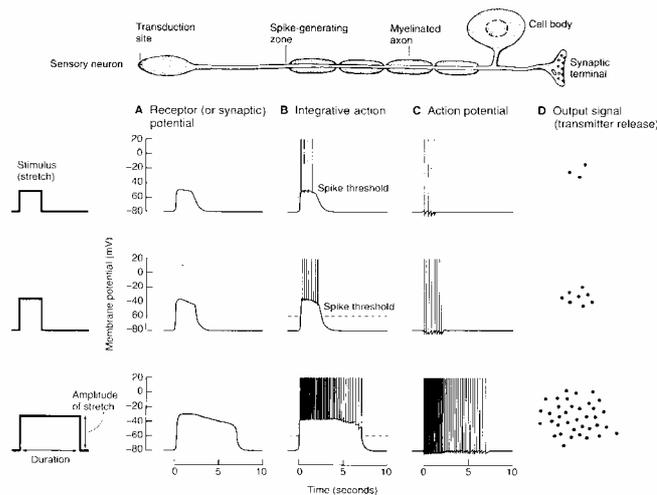
<http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>



Aspetto temporale dell'attivazione neurale



La quantità di neurotrasmettitore dipende dallo "stato" dei due neuroni coinvolti.



Frequenza di spike (spike/s) è la misura dell'attività di un neurone.

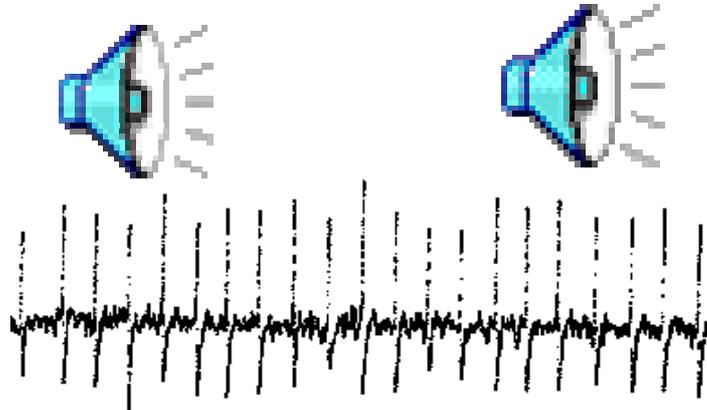
Codice di frequenza.

A./

ese



Il suono del neurone



- Codice di frequenza.
- Periodo di refrattarietà.

A.A. 2004-2005

35/38

<http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>



Significato del segnale neurale

“... all impulses are very much alike, whether the message is destined to arouse the sensation of light, of touch, or of pain; if they are crowded together, the sensation is intense, if they are separated by long intervals, the sensation is correspondingly feeble” (Edgar Adrian, 1920).

Se i meccanismi di trasmissione sono stereotipati e quindi non riflettono le caratteristiche dello stimolo, come possono essere associati ad un significato particolare?

Il significato è determinato unicamente dalla posizione e dal cammino del segnale nei neuroni.

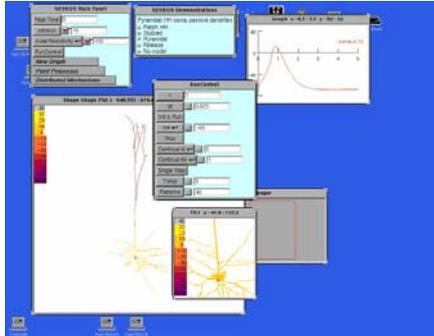
A.A. 2004-2005

36/38

<http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>



Possibili approfondimenti



Elaborato su reti di spiking neurons: capacità di calcolo ed applicazioni.

Software di modellazione di neuroni realistici:

- Per Neuron, il sito è: <http://neuron.duke.edu/>
- Per Genesis, il sito è: <http://www.genesis-sim.org/GENESIS/>



Sommario



Funzionamento sotto-soglia del neurone.

Generazione del potenziale d'azione.

Struttura tipica di un neurone.

I circuiti neurali.