

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. 2006-2007

1/39

<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. 2006-2007

2/39

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



Brains cause minds (J. Searle)

10^{11} Neuroni interconnessi per:

Vedere, parlare, muoverci.....

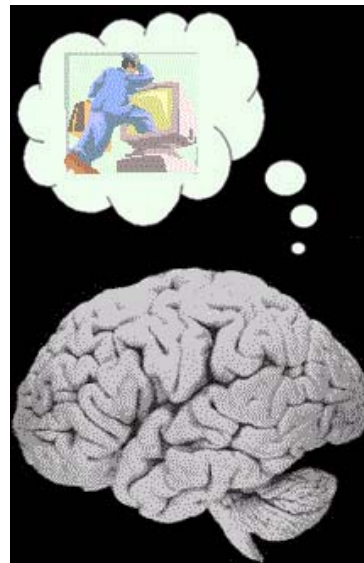
Giocare a scacchi, appassionarci, discutere, imparare.....



L'intelligenza biologica

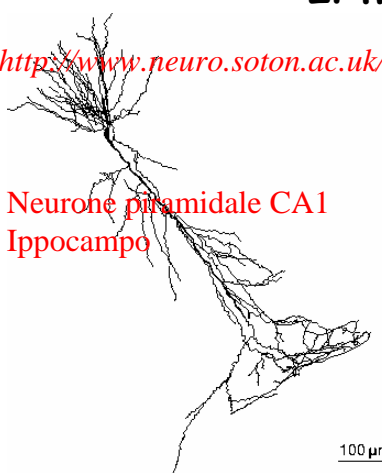
Connessionismo cellulare (K. Wernicke and R. Cajal, fine 1800)

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



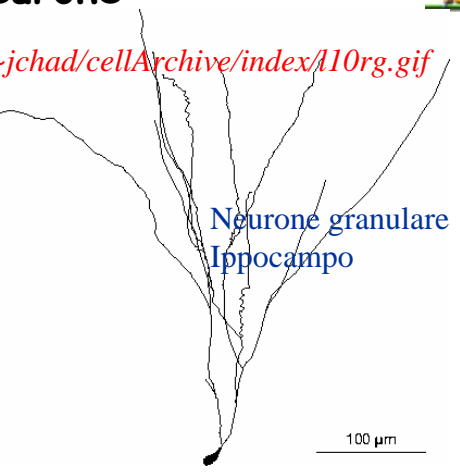
Il neurone

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



Neurone piramidale CA1
Ippocampo

100 μ m




Neurone granulare
Ippocampo

100 μ m

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

A.A. 2006-2007 5/39 http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese

Il neurone a riposo



100 μ m



Il neurone è separato dall'esterno da una membrana lipidica impermeabile al flusso di particelle cariche (ioni).

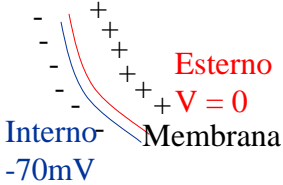
A regime si registra uno squilibrio di ioni (atomi con carica elettrica) tra interno ed esterno, mantenuto dalla membrana.

NB lo squilibrio si verifica solo localmente intorno alla membrana.

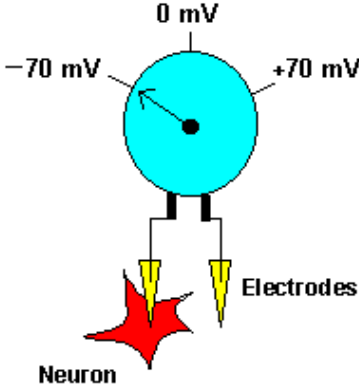
A.A. 2006-2007 6/39 http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese

Il potenziale di membrana



Esterno
 $V = 0$
Interno
 -70mV
Membrana



0 mV
 -70 mV $+70\text{ mV}$
Electrodes
Neuron



$V_m = V_i - V_e = -70\text{mV}$

A.A. 2006-2007

7/39

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

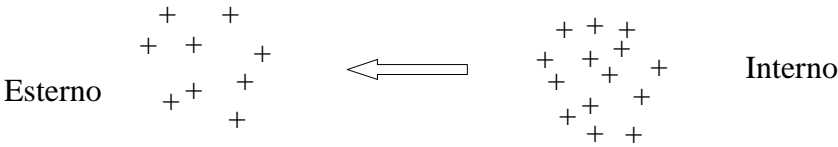
Meccanismi di funzionamento

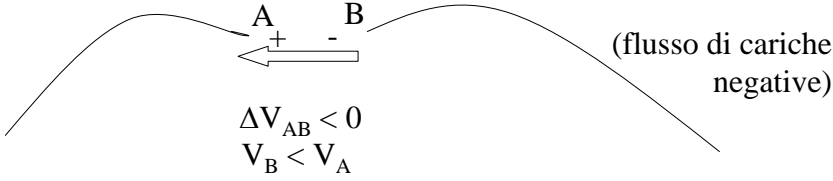
Passaggio di particelle cariche elettricamente (ioni) da dentro a fuori il neurone e viceversa.

1) Diffusione chimica. Gradiente di concentrazione.

Esterno



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



(flusso di cariche negative)

$\Delta V_{AB} < 0$
 $V_B < V_A$

A.A. 2006-2007

8/39

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



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.

A.A. 2006-2007

9/39

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



Cellule gliali - potenziale a riposo

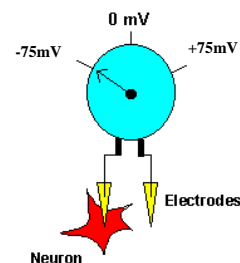


Ioni principali concentrati all'equilibrio in modo diverso all'interno e all'esterno.

K^+ esterno (20mM) \ll K^+ interno (400mM) Potenziale di Nernst = -75mV
 A^+ esterno (0mM) \ll A^- interno (385mM)

Esistono delle proteine che consentono il flusso di ioni in alcuni punti (*canali = pori*). I canali possono essere *gated* o *non-gated*.

La membrana è permeabile solamente al potassio. Quanto potassio fluisce verso l'esterno?



A.A. 2006-2007

10/39

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



Il potenziale di membrana



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⁺).

$$V_m = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{20}{400} = -75mV$$

Equazione di Nernst

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.



Neurone generico



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

Na ⁺ esterno (440mM) >> Na ⁺ interno (50mM)	E Nernst +55mV
K ⁺ esterno (20mM) << K ⁺ interno (400mM)	E Nernst -75mV
Cl ⁻ esterno (520mM) >> Cl ⁻ interno (52mM)	E Nernst -60mV

Esistono delle proteine che consentono il flusso di ioni in alcuni punti (*canali = pori*). I canali possono essere *gated* o *non-gated*.

La membrana è permeabile a potassio, cloro e sodio. Come viene regolato il flusso di ioni?



Ruolo della permeabilità

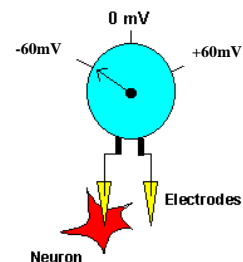


La quantità di sostanza che si muove secondo il gradiente di concentrazione dipende dal grado di permeabilità della membrana.

Il sodio diffonde più lentamente, il potenziale di equilibrio si assesta intorno ai -60mV .

Una diminuzione ulteriore del potenziale di membrana è evitata dalla **pompa sodio-potassio**.

Il cloro è in equilibrio a -60mV



Sommario



Funzionamento sotto-soglia del neurone.

Generazione del potenziale d'azione.

Struttura tipica di un neurone.

I circuiti neurali.



Meccanismi di funzionamento sopra-soglia



Generazione del potenziale d'azione.

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, il potenziale di membrana tende a $+55\text{mV}$ (resting potential del sodio).



Potenziale d'azione: ripolarizzazione



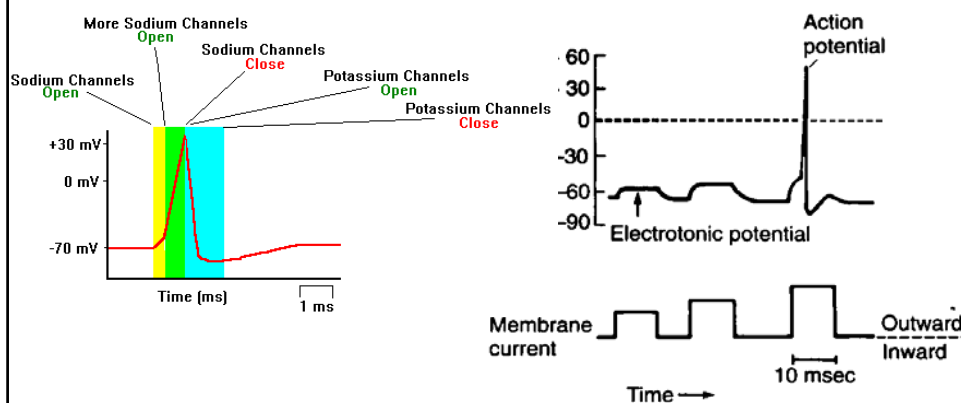
B) Ripolarizzazione.

- 5) 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.



Il potenziale d'azione



Perchè il potenziale di membrana dovrebbe salire sopra i -50mV?



Sommario

Funzionamento sotto-soglia del neurone.

Generazione del potenziale d'azione.

Struttura tipica di un neurone.

I circuiti neurali.

A.A. 2006-2007

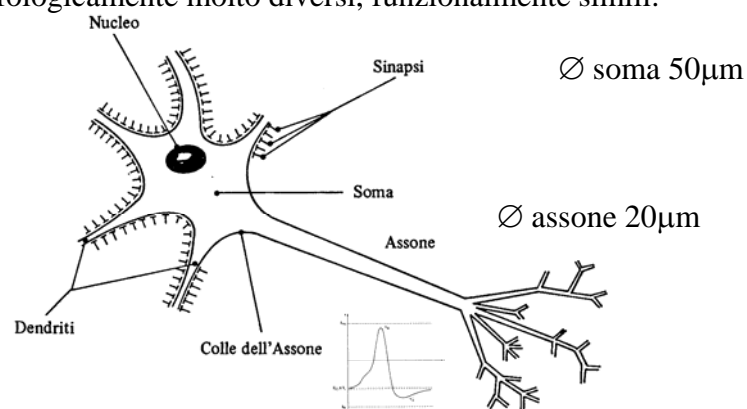
19/39

<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. 2006-2007

20/39

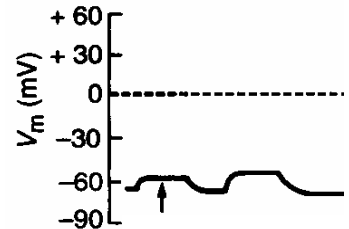
<http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>



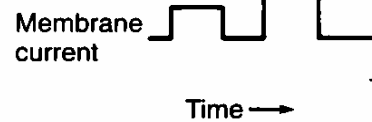
Il Funzionamento sottosoglia

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



Requisiti sulla propagazione del segnale neurale

2 requisiti:

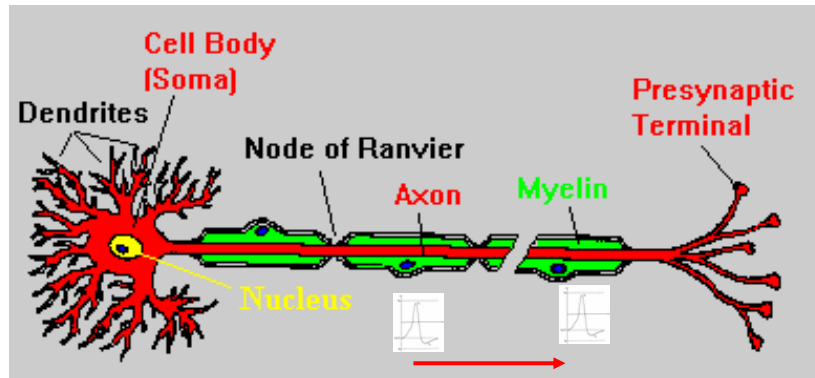
La generazione del potenziale d'azione richiede energia chimica.

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





Propagazione del segnale neurale



$\varnothing = 0.2 \div 20 \mu\text{m}$

Mielina. Protezione contro la dispersione (filtraggio limitato).

Ripetizione del segnale ad ogni Nodo di Ranvier.

A.A. 2006-2007

23/39

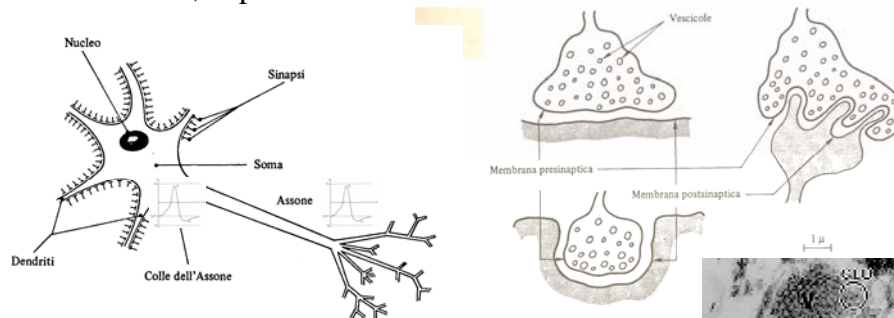
<http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>



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. 2006-2007

24/39

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

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. 2006-2007 25/39 <http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>

Elaborazione nell'albero dendritico

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

Due approcci per il suo studio.

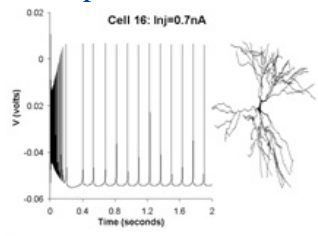
- Elettrofisiologia.
- Modelli computazionali. Questi hanno due vantaggi:
 - 1) Investigazione virtuale e confronto con i dati sperimentali. Analisi della modifica dei pattern funzionali in funzione della modifica dei pattern strutturali. La modifica dei pattern strutturali si può ottenere modificando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

<http://krasnow.gmu.edu/L-Neuron/ascoli/>

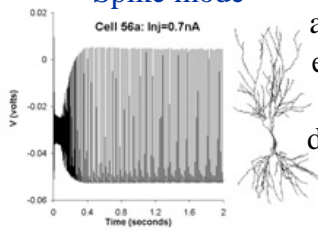
A.A. 2006-2007 26/39 <http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>

Morfologia e funzionamento del neurone

Spike mode
Cell 16: Inj=0.7nA

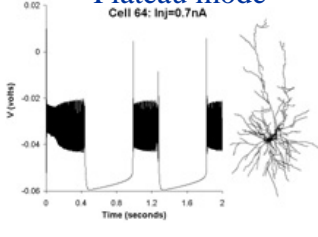


Spike mode
Cell 56a: Inj=0.7nA

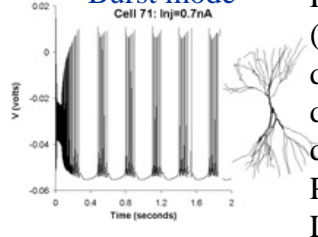


Il pattern di attivazione (tipologia e frequenza) dipende dalla topologia dell'albero dendritico.

Plateau mode
Cell 64: Inj=0.7nA



Burst mode
Cell 71: Inj=0.7nA

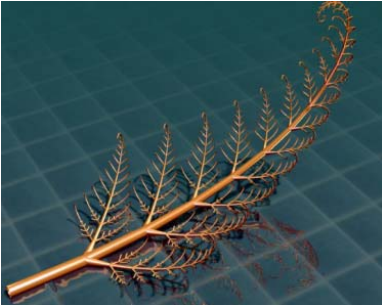



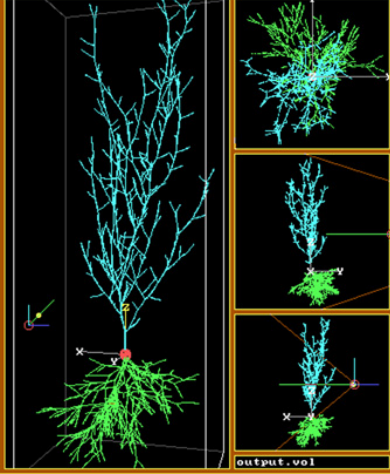
Parametri considerati (e.g.) Diminuzione del diametro del dendrita con la distanza dal soma.... Parametri ricavati da L-systems.

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

A.A. 2006-2007 27/39 <http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>

Modelli geometrici di piante



L-systems (Aristid Lindenmayer, 1971). Sono insieme di regole e simboli (chiamati anche “grammatica formale”) che modellizzano i processi di crescita.



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:

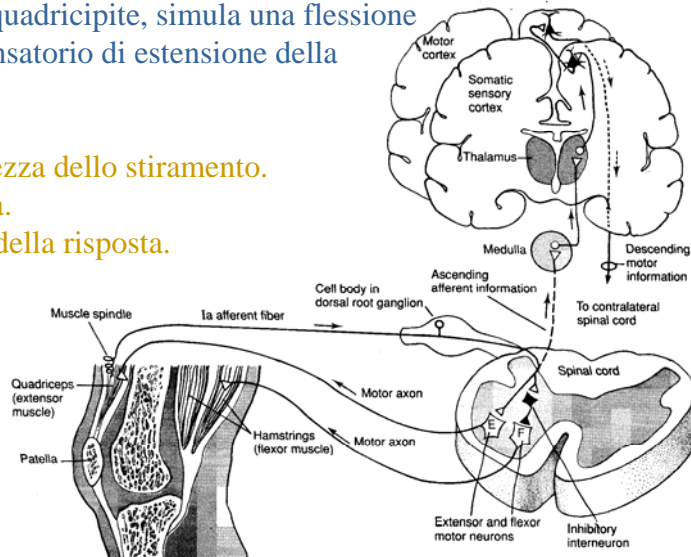
- Afferenti
- Efferenti o motori
- Interneuroni.



Esempio: il riflesso patellare

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

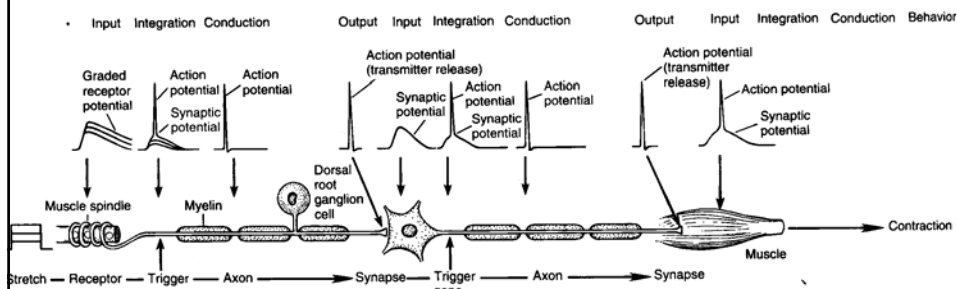
Velocità e ampiezza dello stiramento.
Risposta motoria.
Coordinamento della risposta.



A.A. 2006-2007



Il segnale neurale nel riflesso patellare



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.

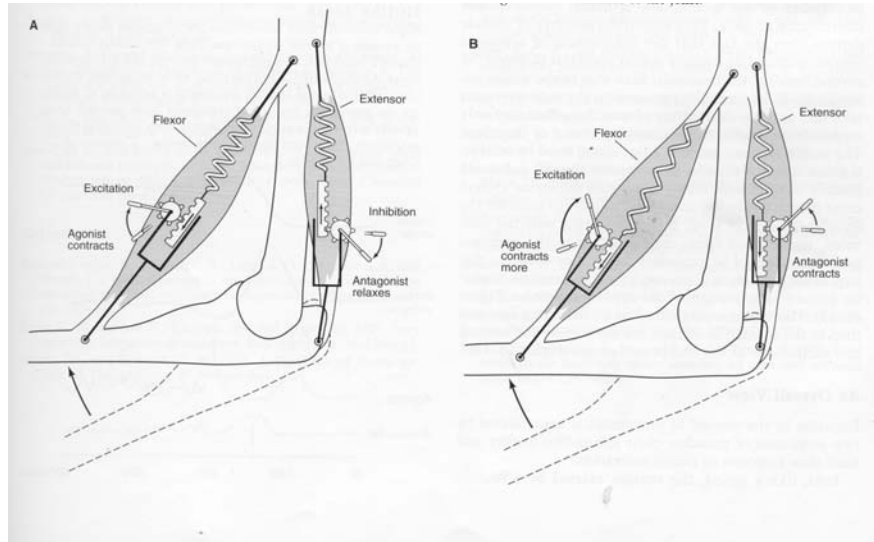
A.A. 2006-2007

32/39

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



Muscoli antagonisti



Reciprocal innervation

Co-contraction

A.A. 2006-2007

33/39

<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

Power consumption of a single neuron $0.5W \div 4W$

A.A. 2006-2007

34/39

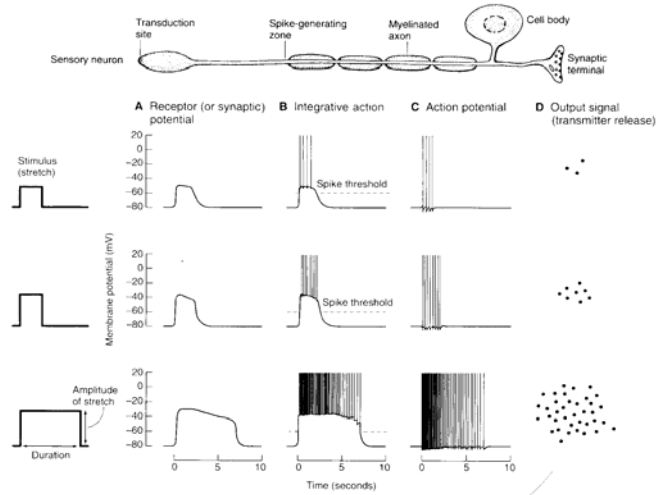
<http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>



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.

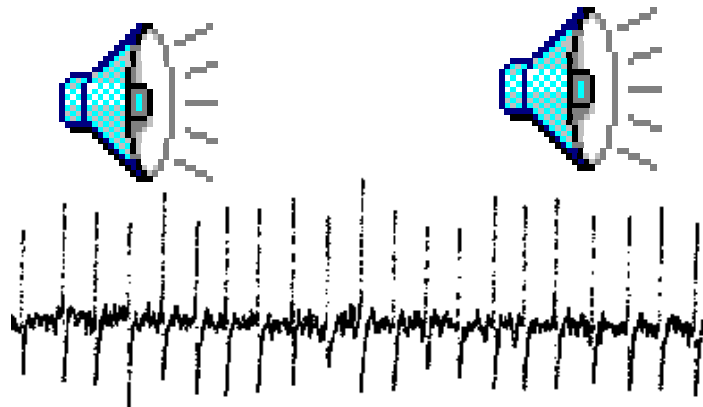
A.A

Codice di frequenza.

ese



Il suono del neurone



- Codice di frequenza.
- Periodo di refrattarietà.

A.A. 2006-2007

36/39

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



Significato del segnale neurale



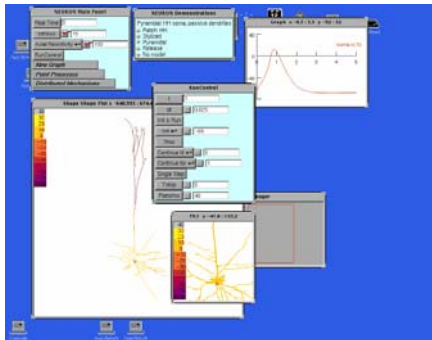
“... all impulses are very much alike, whether the message is destined to arouse the sensation of light, of touch, or of pain; if they are crowded together, the sensation is intense, if they are separated by long intervals, the sensation is correspondingly feeble” (Edgar Adrian, 1920).

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.



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/>

<http://www.krasnow.gmu.edu/L-Neuron/index.html>



Sommario

Funzionamento sotto-soglia del neurone.

Generazione del potenziale d'azione.

Struttura tipica di un neurone.

I circuiti neurali.