

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. 2007-2008

1/42

<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. 2007-2008

2/42

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



Brains cause minds (J. Searle)

10^{11} Neuroni interconnessi per:

Vedere, parlare, muoverci.....

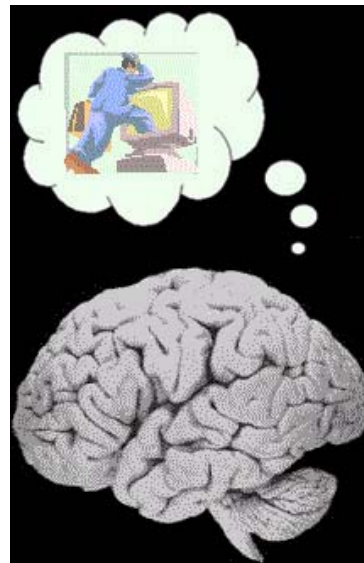
Giocare a scacchi, appassionarci, discutere, imparare.....



L'intelligenza biologica

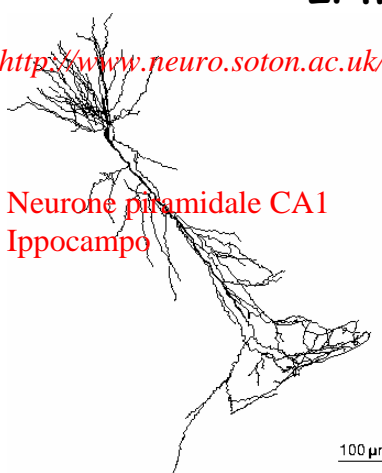
Connessionismo cellulare (K. Wernicke and R. Cajal, fine 1800)

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



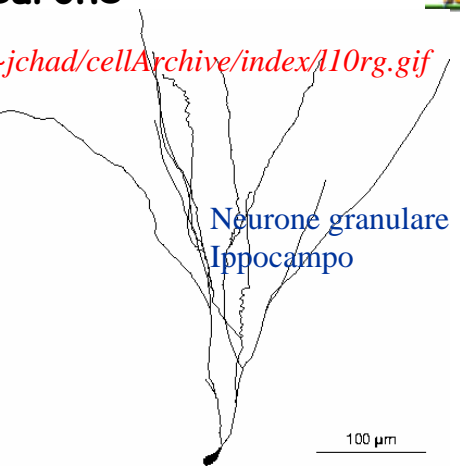
Il neurone

<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. 2007-2008 5/42 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).

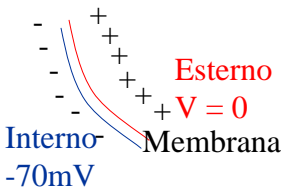
A regime si registra uno squilibrio di ioni (atomi con carica elettrica) tra interno ed esterno, mantenuto dalla membrana.

NB lo squilibrio si verifica solo localmente intorno alla membrana.

A.A. 2007-2008 6/42 http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese

Il potenziale di membrana

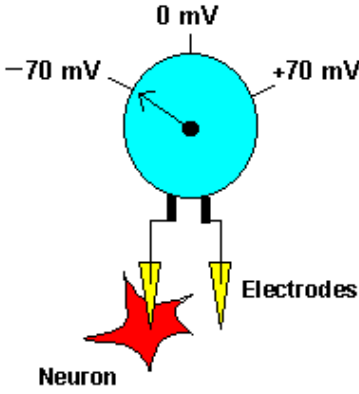





Esterno
 $V = 0$

Interno
-70mV

Membrana



0 mV

-70 mV

+70 mV

Electrodes

Neuron



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

A.A. 2007-2008

7/42

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

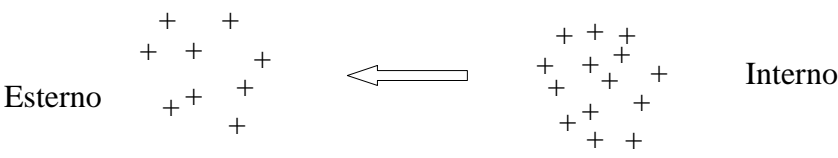
Meccanismi di funzionamento

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

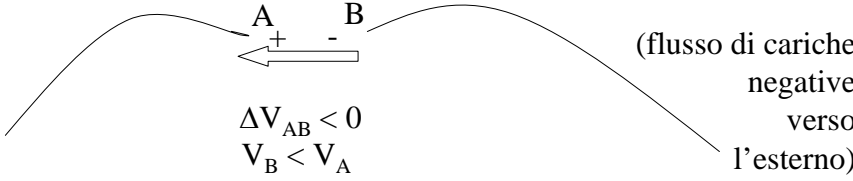
1) Diffusione chimica. Gradiente di concentrazione.

Esterno



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

A + B -



$\Delta V_{AB} < 0$

$V_B < V_A$

(flusso di cariche negative verso l'esterno)

A.A. 2007-2008

8/42

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



Potenziale a riposo

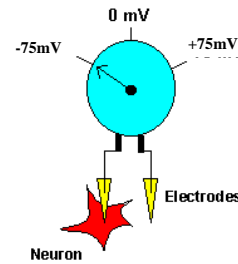


Ioni principali concentrati all'equilibrio in modo diverso all'interno e all'esterno.

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. 2007-2008

9/42

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



Equilibrio elettro-chimico



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

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

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.

A.A. 2007-2008

10/42

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



Il neurone a riposo



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?

A.A. 2007-2008

11/42

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



Ruolo della permeabilità

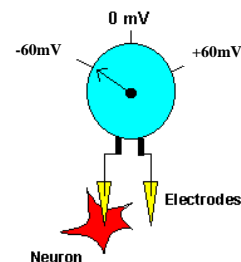


La quantità di sostanza che si muove secondo il gradiente di concentrazione dipende dal grado di permeabilità della membrana.

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**. E' un meccanismo **attivo** che richiede energia perchè l'equilibrio venga mantenuto.

Il cloro è in equilibrio a -60mV



A.A. 2007-2008

12/42

<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.



Sommario



Funzionamento sotto-soglia del neurone.

Generazione del potenziale d'azione.

Struttura tipica di un neurone.

I circuiti neurali.



Generazione del potenziale d'azione



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.

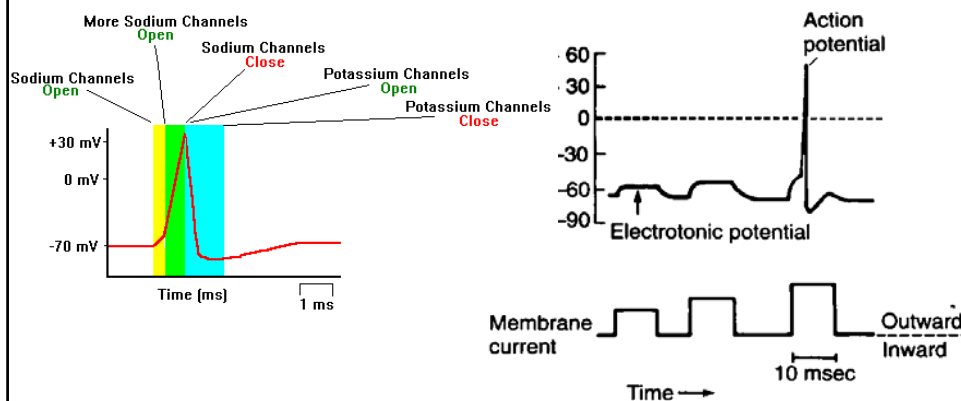
A.A. 2007-2008

17/42

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



Il potenziale d'azione



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

A.A. 2007-2008

18/42

<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.

A.A. 2007-2008

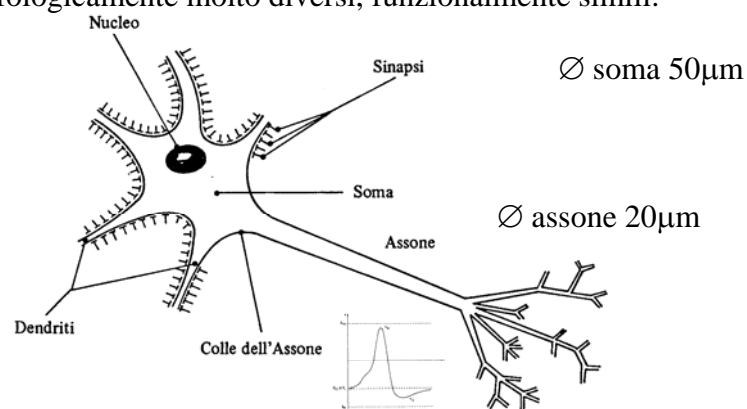
19/42

<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. 2007-2008

20/42

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

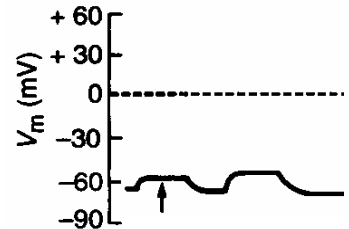


Il Funzionamento sottosoglia

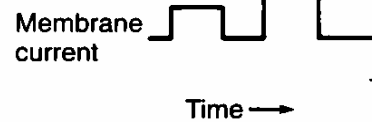


Iniettando corrente (cariche positive), il potenziale di membrana varia seguendo la corrente. Varia la concentrazione degli ioni potassio e sodio all'interno ed all'esterno della cellula.

Chi inietta le cariche?



Potenziale di membrana



Requisiti sulla propagazione del segnale neurale



2 requisiti:

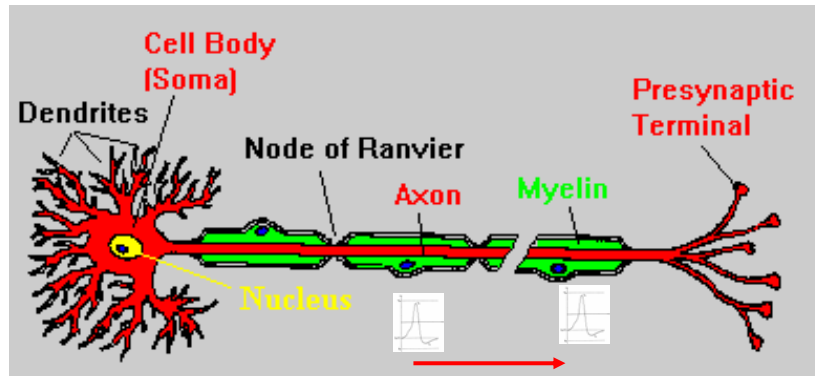
La generazione del potenziale d'azione richiede energia chimica.

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





Propagazione del segnale neurale



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. 2007-2008

23/42

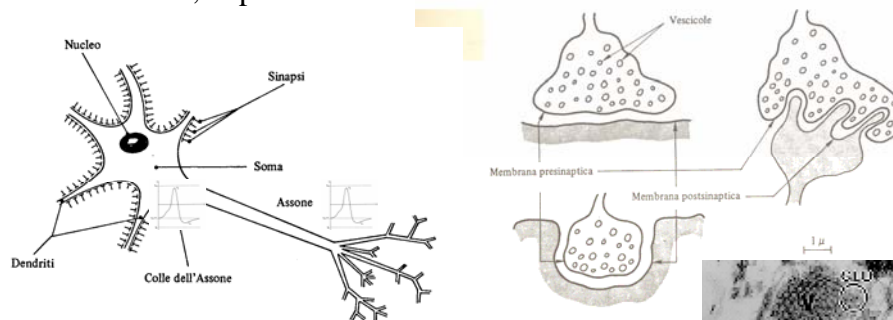
<http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>



Le sinapsi



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



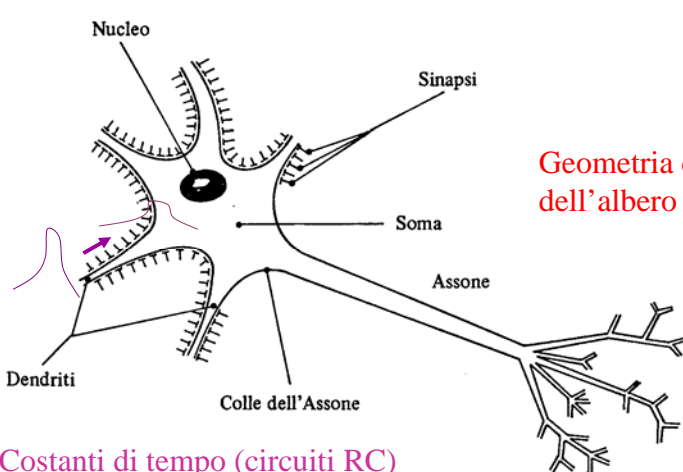
- Lo spike genera il rilascio di mediatori chimici.
- I mediatori chimici provocano una variazione di potenziale nella membrana post-sinaptica (variazione continua).
- Tempo di propagazione finito (0.5-1ms).

Dove può avvenire l'elaborazione dell'informazione?

A.A. 2007-2008

24/42

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



L'integrazione nel corpo cellulare

Nucleo

Sinapsi

Soma

Assone

Dendriti

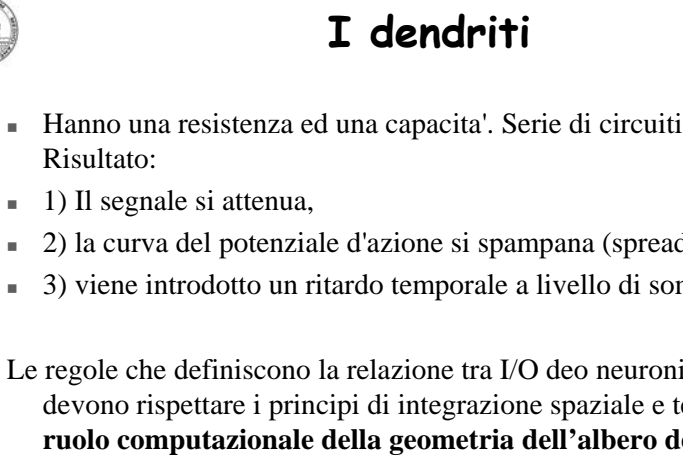
Colle dell'Assone

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. 2007-2008 25/42 <http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>



I dendriti

- Hanno una resistenza ed una capacita'. Serie di circuiti RC.
Risultato:
 - 1) Il segnale si attenua,
 - 2) la curva del potenziale d'azione si spampana (spread temporale),
 - 3) viene introdotto un ritardo temporale a livello di soma.

Le regole che definiscono la relazione tra I/O deo neuroni in modo che devono rispettare i principi di integrazione spaziale e temporale:
ruolo computazionale della geometria dell'albero dendritico.

Il dendrita funziona come un grande integrale capace di effettuare sommatorie spaziali e temporali.

A.A. 2007-2008 26/42 <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/>

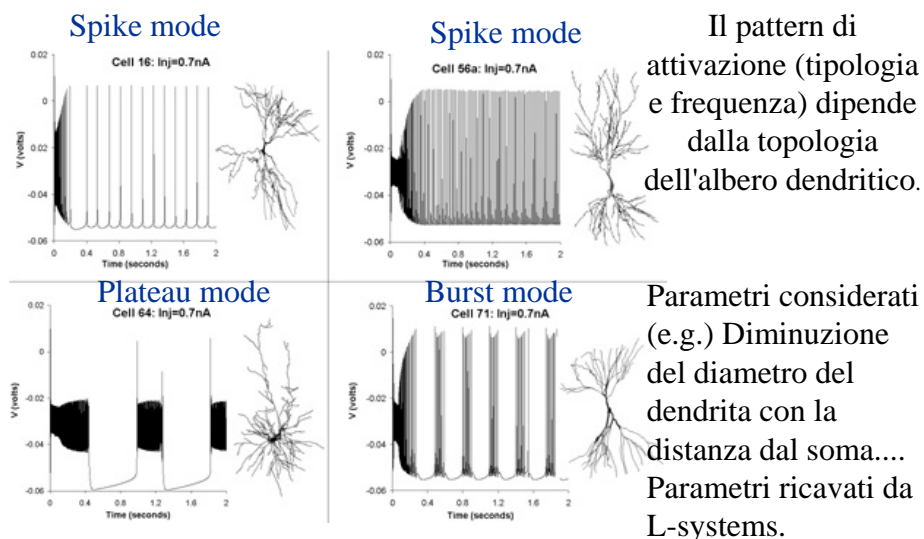
A.A. 2007-2008

27/42

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



Morfologia e funzionamento del neurone



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

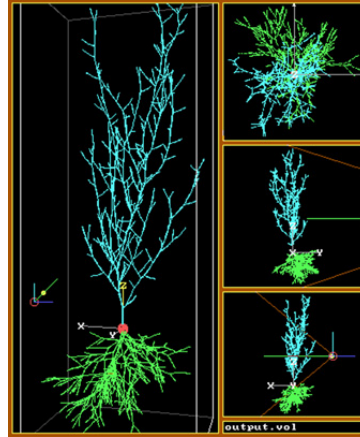
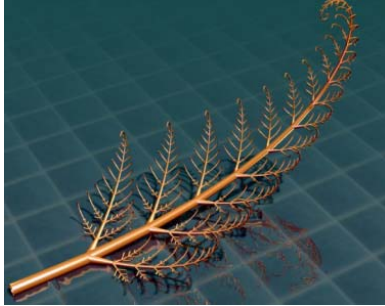
A.A. 2007-2008

28/42

<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.

A.A. 2007-2008

31/42

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



Esempio: il riflesso patellare

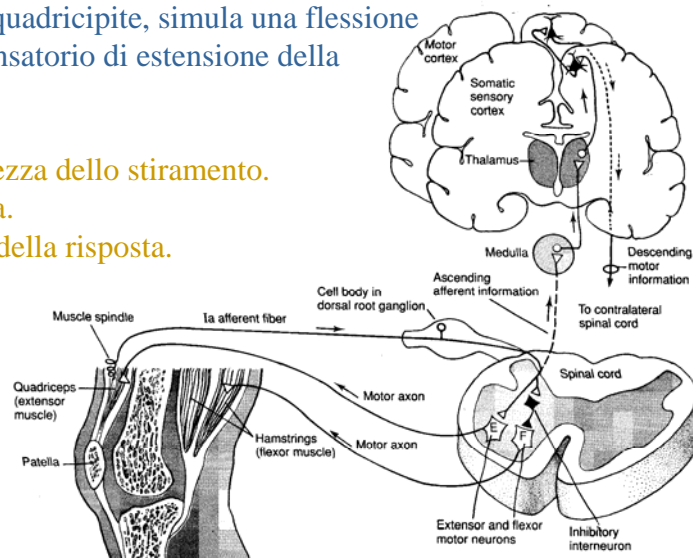


Stiramento del quadricipite, simula una flessione
Riflesso compensatorio di estensione della
gamba.

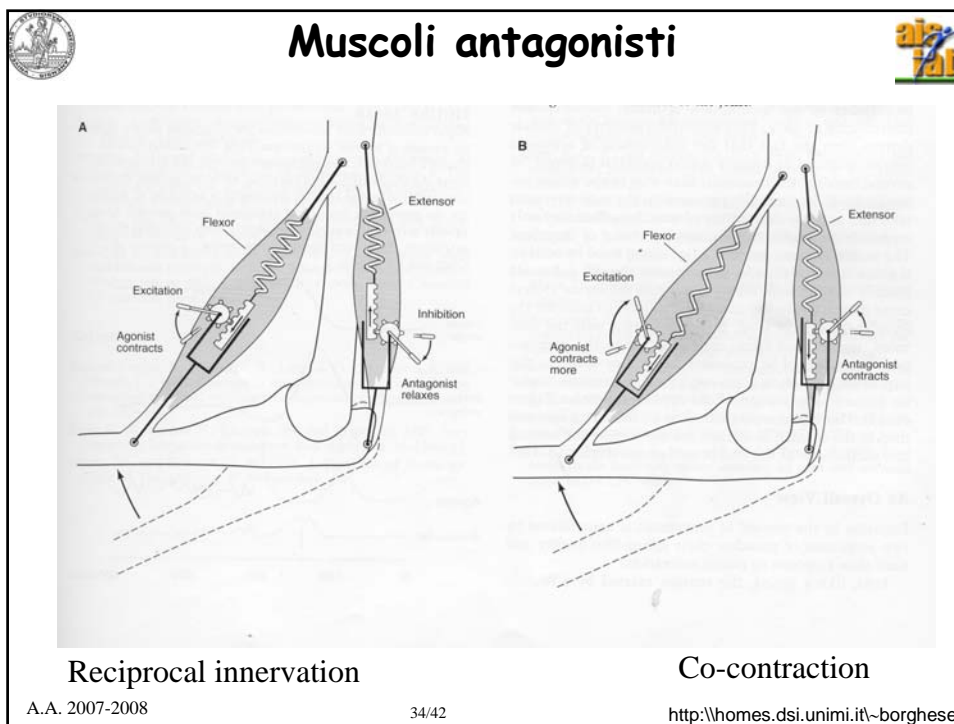
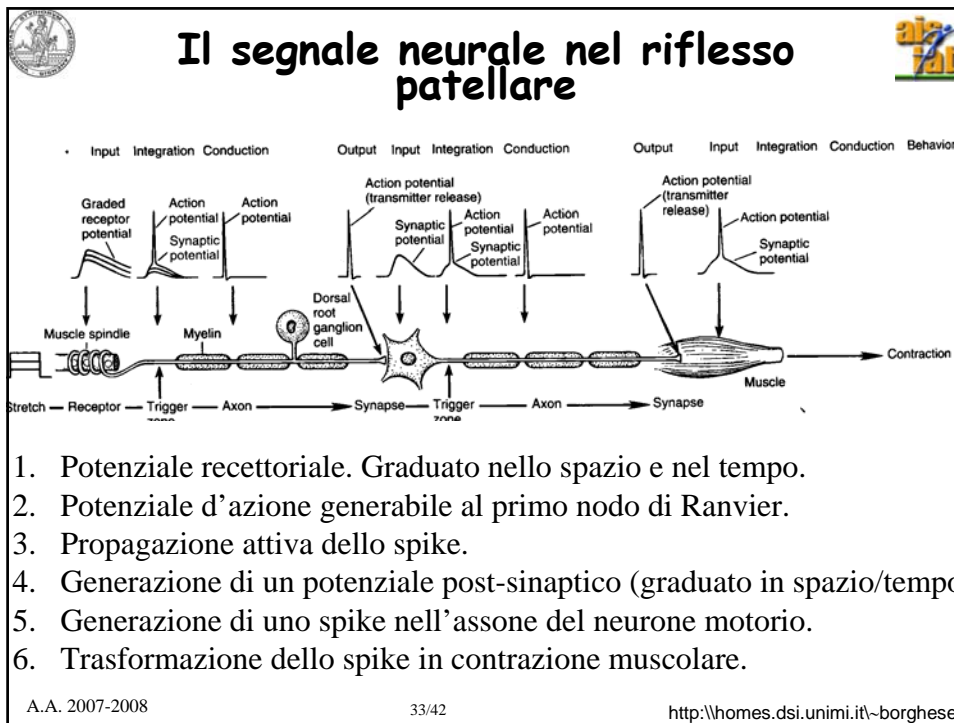
Velocità e ampiezza dello stiramento.

Risposta motoria.

Coordinamento della risposta.



A.A. 2007-2008





FES: Stimolazione elettrica funzionale



<http://www.odstockmedical.com/>

A.A. 2007-2008

35/42

“FES is a technique used to produce contractions in paralysed muscles by the application of small pulses of electrical stimulation to nerves that supply the paralysed muscle. The stimulation is controlled in such a way that the movement produced provides useful function. FES is used as an aid to assist walking and also as a means of practicing functional movements for therapeutic benefit”

<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 1.6pW per neurone.
Consumo del SNC stimato in 90-100 Watts (2,000 kilocalorie/giorno)

A.A. 2007-2008

36/42

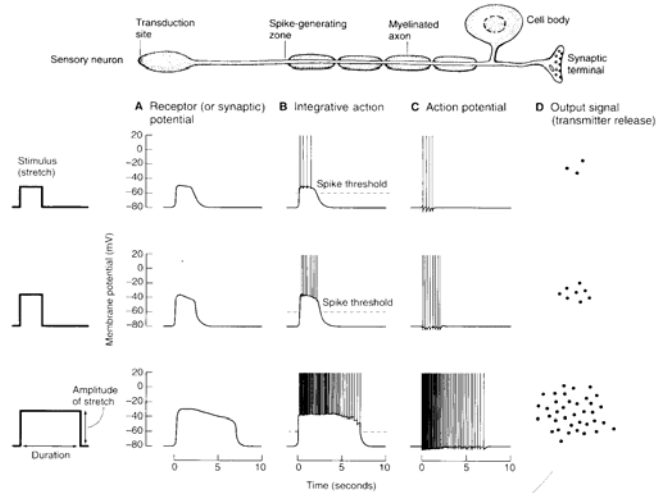
<http://homes.dsi.unimi.it/~borgnese>



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.

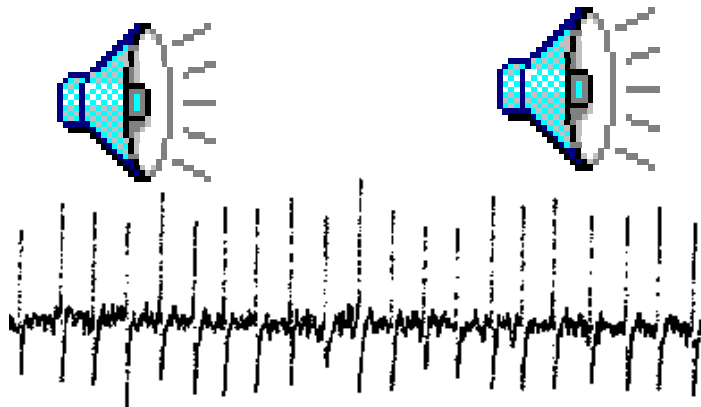
A.A

Codice di frequenza.

ese



Il suono del neurone

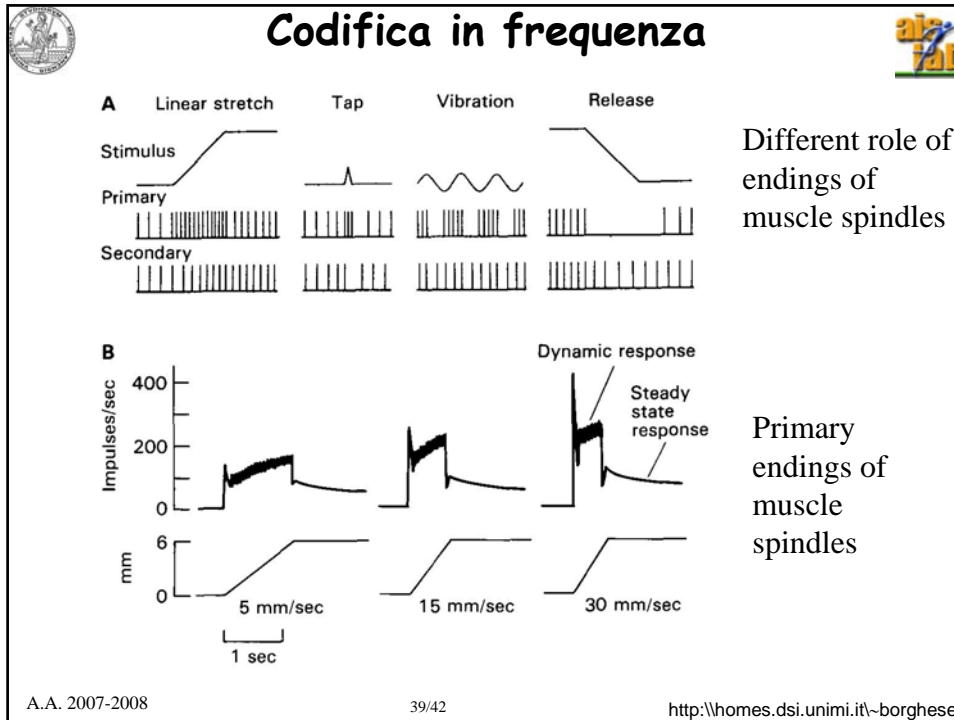


- Codice di frequenza.
- Periodo di refrattarietà.

A.A. 2007-2008

38/42

<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).

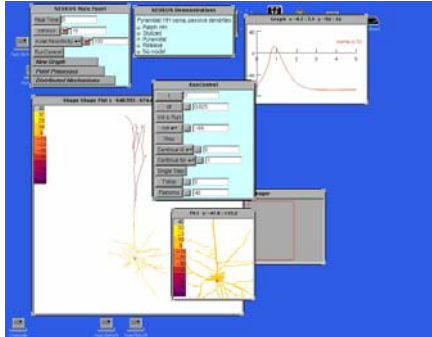
Se i meccanismi di trasmissione sono stereotipati e quindi non riflettono le caratteristiche dello stimolo, come possono essere associati ad un significato particolare?

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

A.A. 2007-2008 40/42 <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/>

<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.