

# 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@di.unimi.it](mailto:borghese@di.unimi.it)



A.A. 2014-2015

1/51

<http://borghese.di.unimi.it>



## Sommario



Funzionamento sotto-soglia del neurone.

Generazione del potenziale d'azione.

I circuiti neurali.

A.A. 2014-2015

2/51



## Brains cause minds (J. Searle)

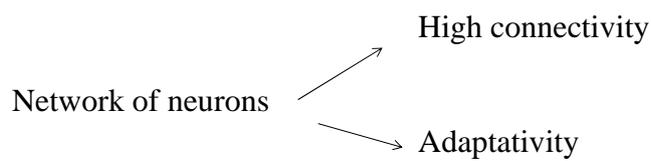
$10^{11}$  Neuroni interconnessi per:

Vedere, parlare, muoverci.....

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



## What is a brain?



Networks implement simple functions that are assembled dynamically according to the complex function required.

Spiking networks

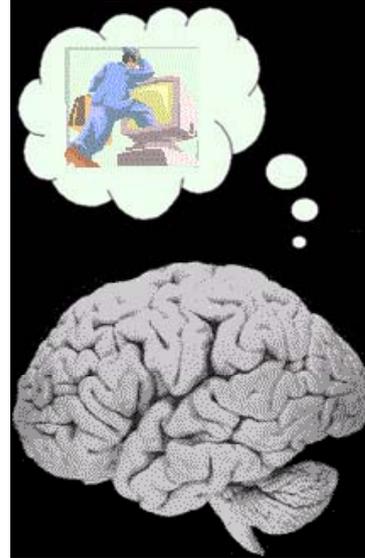


## L'intelligenza biologica



**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. 2014-2015

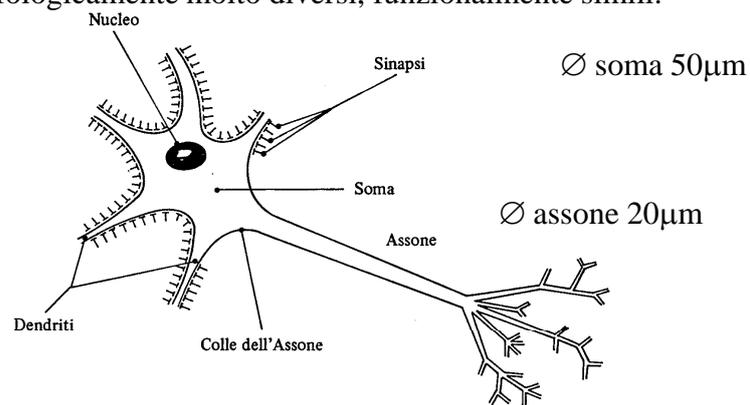
5/51



## 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. 2014-2015

6/51



## 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. 2014-2015

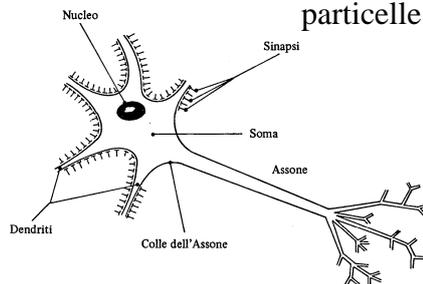
7/51



## Il neurone a riposo



Il neurone è separato dall'esterno da una membrana lipidica parzialmente impermeabile (semi-permeabile) 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.

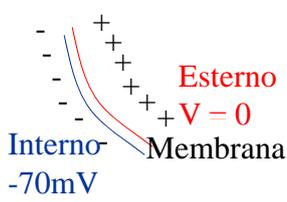
**NB** lo squilibrio si verifica solo localmente intorno alla membrana.

A.A. 2014-2015

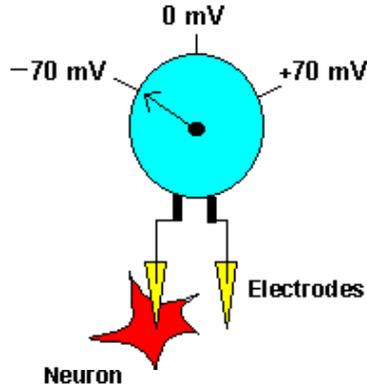
8/51

## Il potenziale di membrana



Esterno  
 $V = 0$   
Interno  
 $-70\text{mV}$   
Membrana



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

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

Polarizzazione della membrana

A.A. 2014-2015
9/51

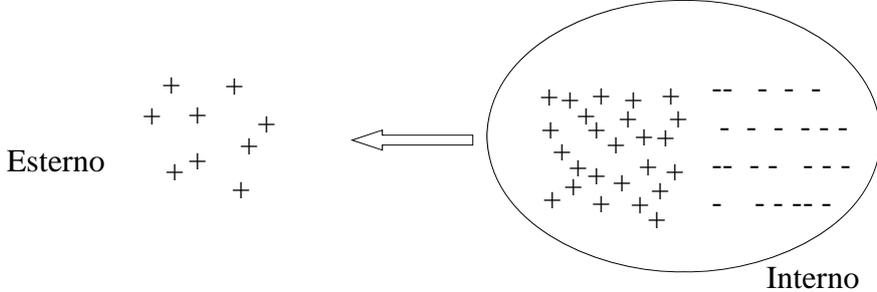
## Meccanismi di funzionamento: il gradiente di concentrazione




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

Diffusione chimica. Gradiente di concentrazione.

Esterno



←

Interno

$K^+$  esterno (20mM)  $\ll$   $K^+$  interno (400mM)  
L'interno si carica negativamente rispetto all'esterno.

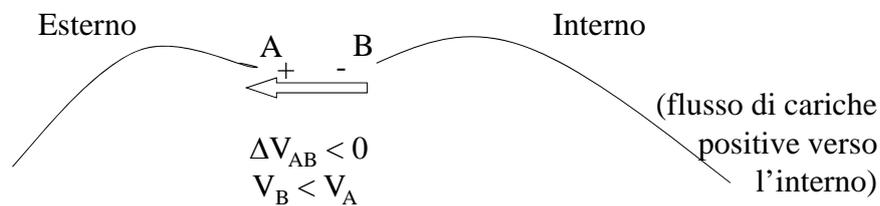


## Meccanismi di funzionamento: il gradiente di potenziale



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

Diffusione elettrica. Gradiente di potenziale (campo elettrico)



A.A. 2014-2015

11/51



## Potenziale a riposo



**Ioni principali concentrati all'equilibrio in modo diverso all'interno e all'esterno. Inizialmente  $K^+$   $\gg$  400mM e carica nulla.**

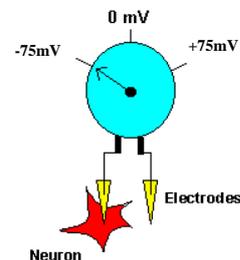
**All'equilibri**

$K^+$  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. 2014-2015

12/51



## Equilibrio elettro-chimico sotto soglia



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<sup>+</sup>).

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

**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.**

A.A. 2014-2015

13/51



## Il neurone a riposo: gli altri attori



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

Na<sup>+</sup> esterno (440mM) >> Na<sup>+</sup> interno (50mM)      E Nernst +55mV

**K<sup>+</sup> esterno (20mM) << K<sup>+</sup> interno (400mM)      E Nernst -75mV**

Cl<sup>-</sup> esterno (520mM) >> Cl<sup>-</sup> 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?

Come mai ioni sodio e potassio non si bilanciano?

A.A. 2014-2015

14/51



## Ruolo della permeabilità

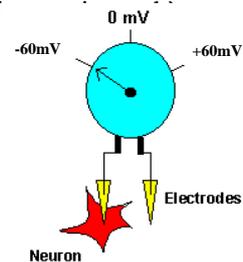


La quantità di sostanza che si muove secondo il gradiente di concentrazione dipende dal grado di permeabilità della membrana. La membrana è soprattutto permeabile agli ioni potassio a riposo.

Il sodio diffonde più lentamente, il potenziale di equilibrio si assesta intorno ai  $-60\text{mV}$ .

Una diminuzione ulteriore del potenziale di membrana è evitata dalla **pompa sodio-potassio**. E' un meccanismo **attivo** che richiede l'equilibrio venga mantenuto.

Il cloro è in equilibrio a  $-60\text{mV}$

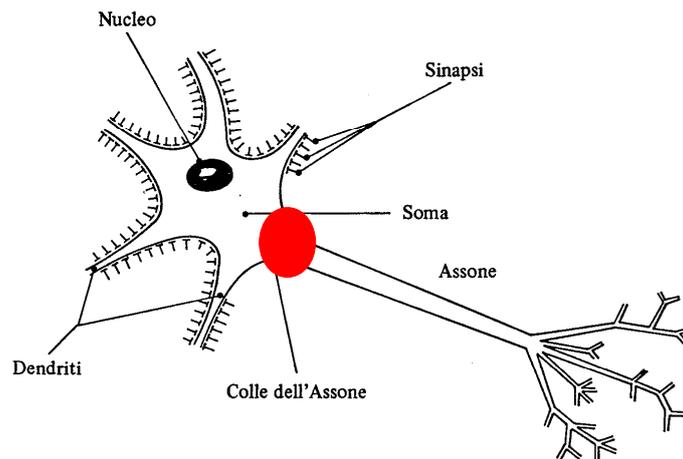


A.A. 2014-2015

15/51



## Il neurone a riposo



NB lo squilibrio si verifica solo localmente intorno alla membrana.

A.A. 2014-2015

16/51



## Sommario

Funzionamento sotto-soglia del neurone.

Generazione del potenziale d'azione.

I circuiti neurali.

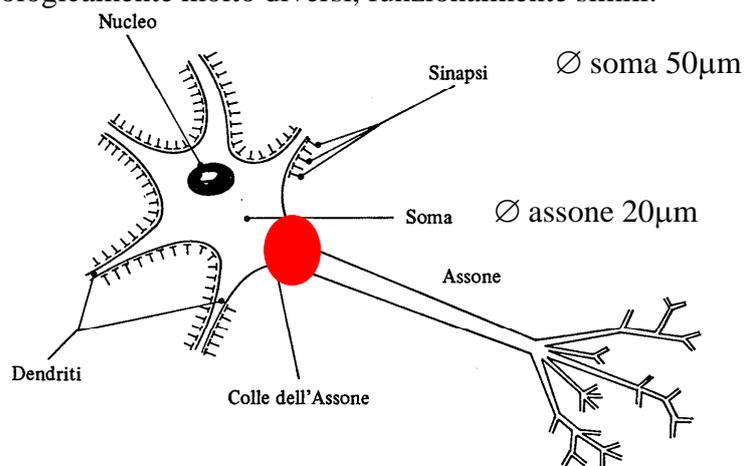
A.A. 2014-2015

17/51



## La struttura del neurone

Morfologicamente molto diversi, funzionalmente simili.



A.A. 2014-2015

18/51

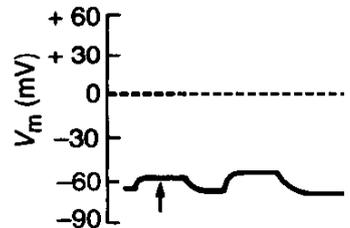


## Il Funzionamento sottosoglia

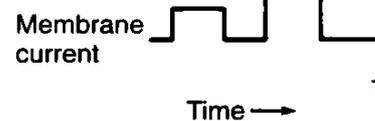


Iniettando corrente (cariche positive), nei dendriti o nel soma, il potenziale di membrana varia seguendo la corrente. Varia la concentrazione degli ioni potassio e sodio all'interno ed all'esterno della cellula.

Chi inietta le cariche?



Potenziale di membrana



A.A. 2014-2015

19/51



## Il neurone a riposo



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

Na <sup>+</sup> esterno (440mM) >> Na <sup>+</sup> interno (50mM)	E Nernst +55mV
K <sup>+</sup> esterno (20mM) << K <sup>+</sup> interno (400mM)	E Nernst -75mV
Cl <sup>-</sup> esterno (520mM) >> Cl <sup>-</sup> 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?

Come mai ioni sodio e potassio non si bilanciano?

A.A. 2014-2015

20/51



## 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  $-75\text{mV}$ ).

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



## Potenziale d'azione: ripolarizzazione



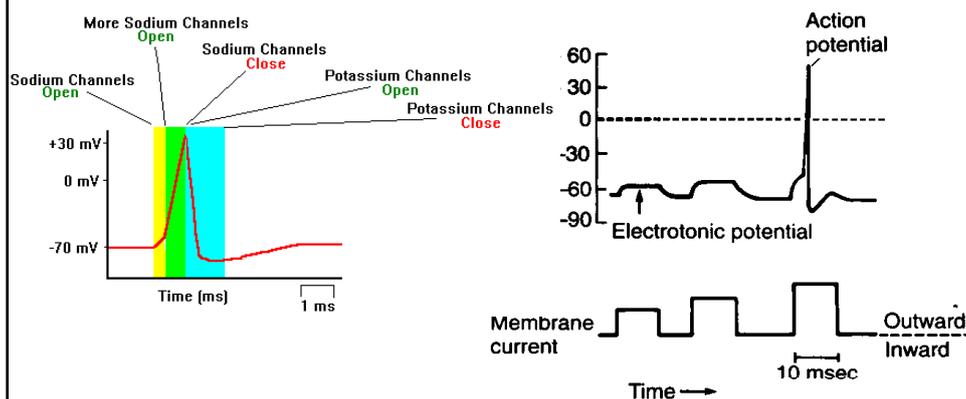
### B) Ripolarizzazione.

- 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.

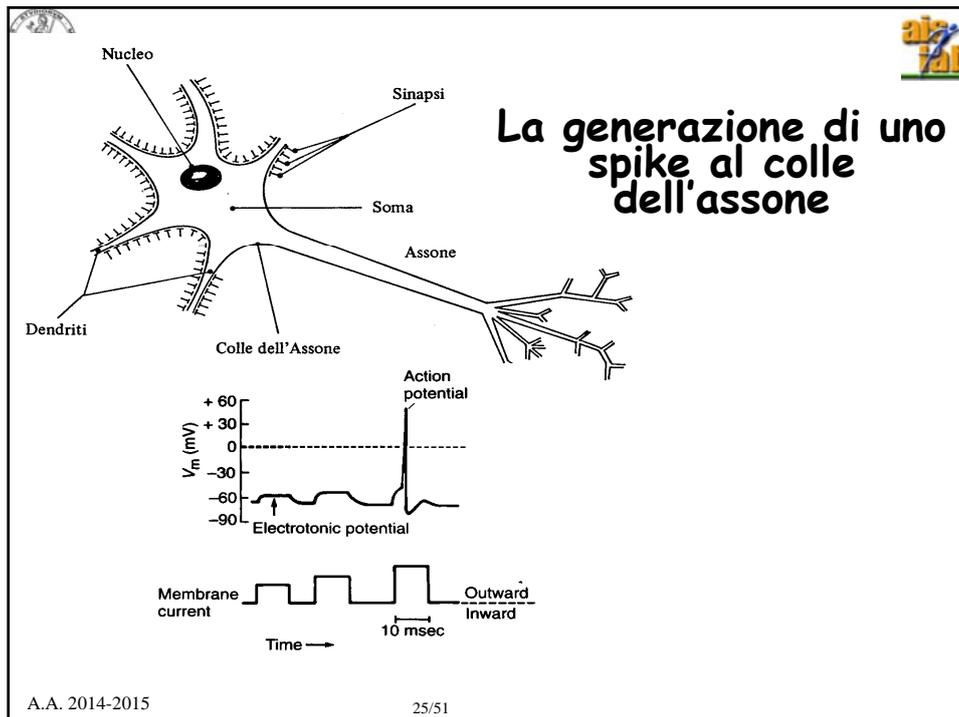
E tutto torna come prima. Rimane attiva la pompa sodio-potassio.



## Il potenziale d'azione



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



## Requisiti sulla propagazione del segnale neurale

2 requisiti:

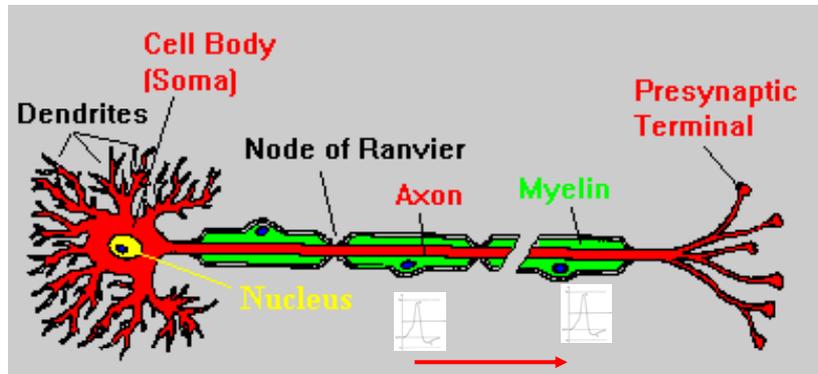
La generazione del potenziale d'azione richiede energia chimica.

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

A.A. 2014-2015 26/51



## 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. 2014-2015

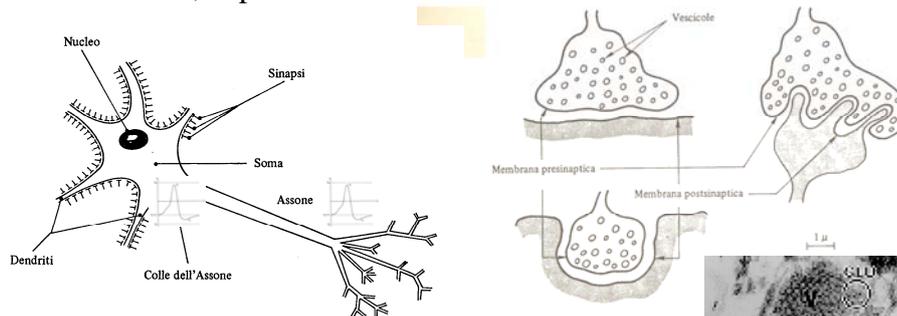
27/51



## 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. 2014-2015

28/51

**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. 2014-2015 29/51

**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.

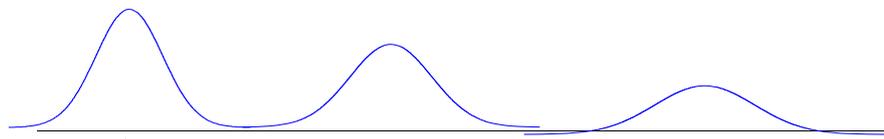
Le regole che definiscono la relazione tra I/O dei neuroni in modo che devono rispettare i principi di integrazione spaziale e temporale:  
**ruolo computazionale della geometria dell'albero dendritico.**

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

A.A. 2014-2015 30/51



## Post-synaptic potential propagation



Synaptic site

Filtering effects:

Attenuation with space  
(with distance) and time.

Increase of the peak spread.

A.A. 2014-2015

31/51



## 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. 2014-2015

32/51

## Il neurone

<http://www.neuro.soton.ac.uk/~jchad/cellArchive/index/H10rg.gif>

Neurone piramidale CA1  
Ippocampo

100  $\mu$ m

Neurone granulare  
Ippocampo

100  $\mu$ m

- Grande variabilità nella morfologia.
- Funzionamento stereo-tipato.
- Stazione elementare di elaborazione dell'informazione.

## Morfologia e funzionamento del neurone

**Spike mode**  
Cell 16: Inj=0.7nA

**Plateau mode**  
Cell 64: Inj=0.7nA

**Spike mode**  
Cell 56a: Inj=0.7nA

**Burst mode**  
Cell 71: Inj=0.7nA

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

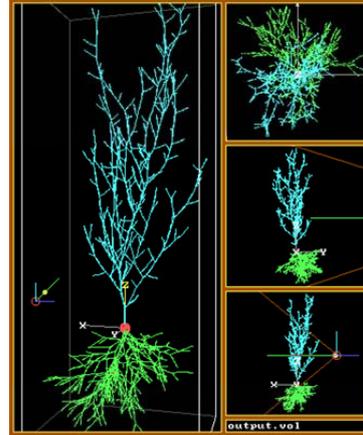
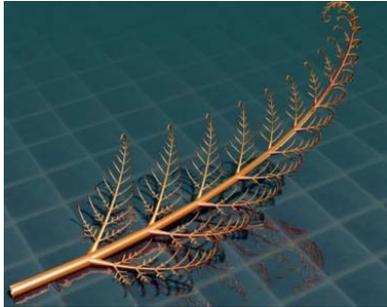
Parametri considerati (e.g.) Diminuzione del diametro del dendrita con la distanza dal soma.... Parametri ricavati da L-systems.

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

A.A. 2014-2015 34/51



## 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.

**I circuiti neurali.**



## Dal neurone al circuito



I neuroni possono essere classificati in 3 gruppi principali:

- Afferenti
- Efferenti o motori
- Interneuroni.

A.A. 2014-2015

37/51



## Esempio: il riflesso patellare

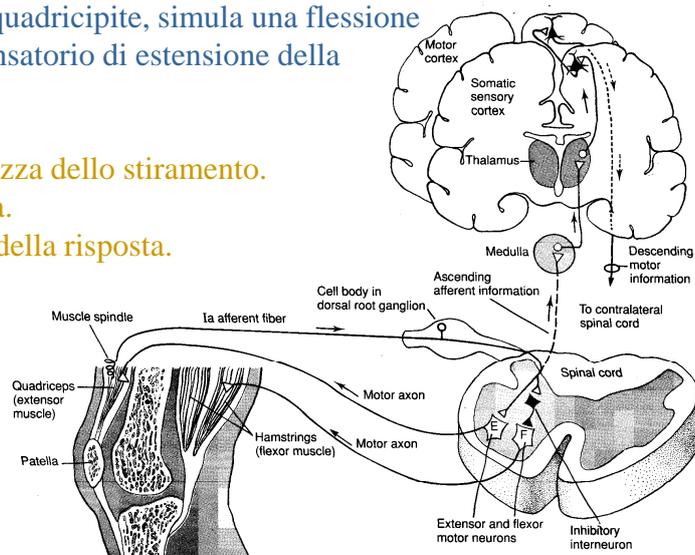


Stiramento del quadricipite, simula una flessione  
Riflesso compensatorio di estensione della  
gamba.

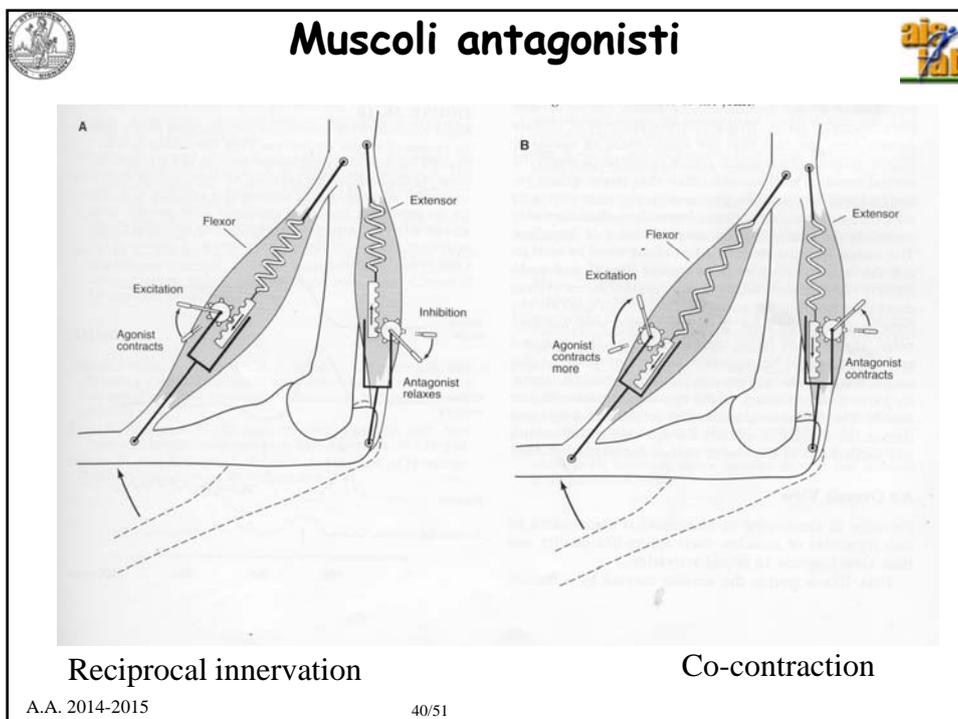
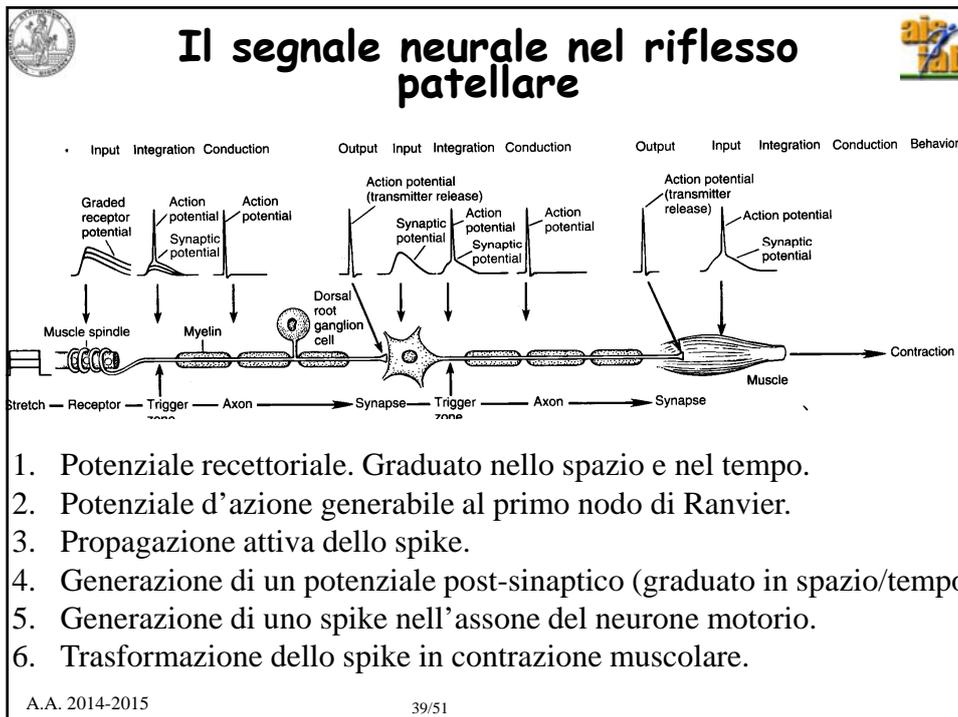
Velocità e ampiezza dello stiramento.

Risposta motoria.

Coordinamento della risposta.



A.A. 2014-2015





## FES: Stimolazione elettrica funzionale



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

“FES is a technique used to produce contractions in paralysed muscles by the application of small pulses of electrical stimulation to nerves (that connect interneurons to muscles) 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”

Direct stimulation of muscles

A.A. 2014-2015

41/51



## Chemico-electrical coordinated stimulation



Coordinated chemical and sensory stimulation of spinal neurons for restoring **voluntary gait**: <http://courtime-lab.epfl.ch/>

Training-induced remodeling of motor cortex projections contributes to controlling voluntary locomotion



Video from you-tube <http://www.youtube.com/watch?v=Ta4A75as7Dc>

A.A. 2014-2015

42/51



## 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. 2014-2015

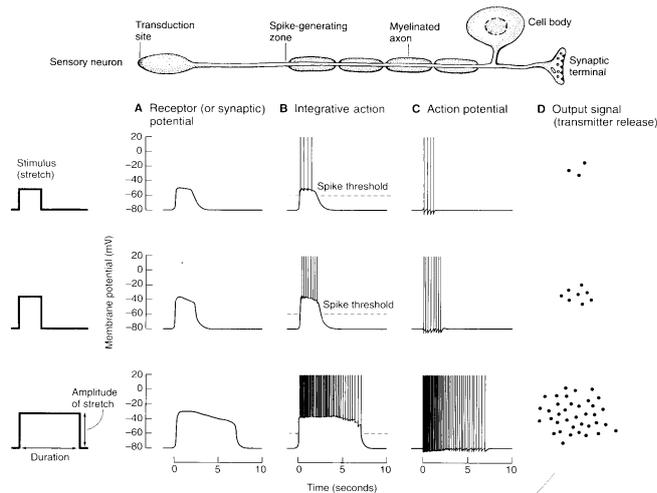
43/51



## Aspetto temporale dell'attivazione neurale



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



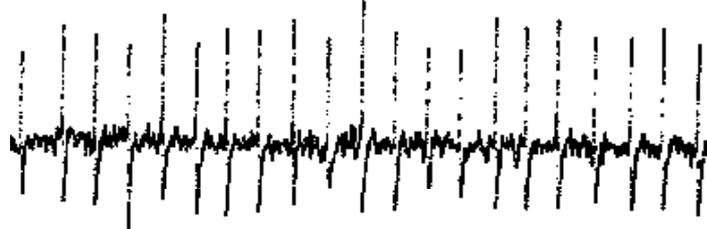
Frequenza di spike (spike/s) è la misura dell'attività di un neurone.

**Codice di frequenza.**

A.A



## Il suono del neurone



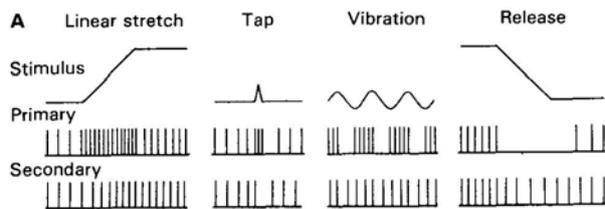
- Codice di frequenza.
- Periodo di refrattarietà.

A.A. 2014-2015

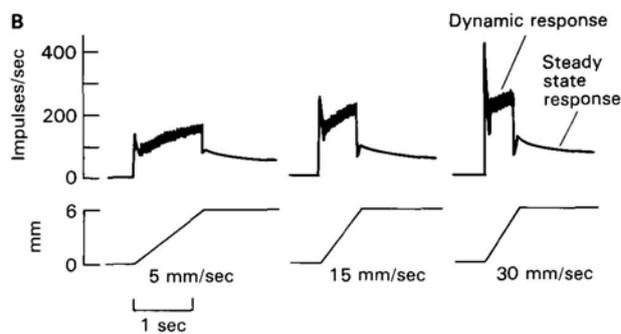
45/51



## Codifica in frequenza



Different role of endings of muscle spindles



Primary endings of muscle spindles

A.A. 2014-2015

46/51