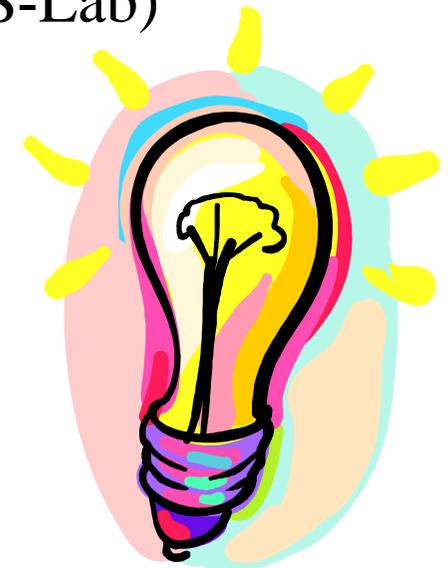


L'intelligenza biologica Il neurone ed il suo funzionamento

Alberto Borghese

Università degli Studi di Milano
Laboratorio di Applied Intelligent Systems (AIS-Lab)
Dipartimento di Informatica
borghese@di.unimi.it





Sommario



Funzionamento sotto-soglia del neurone.

Generazione del potenziale d'azione.

I circuiti neurali.



Brains cause minds (J. Searle)

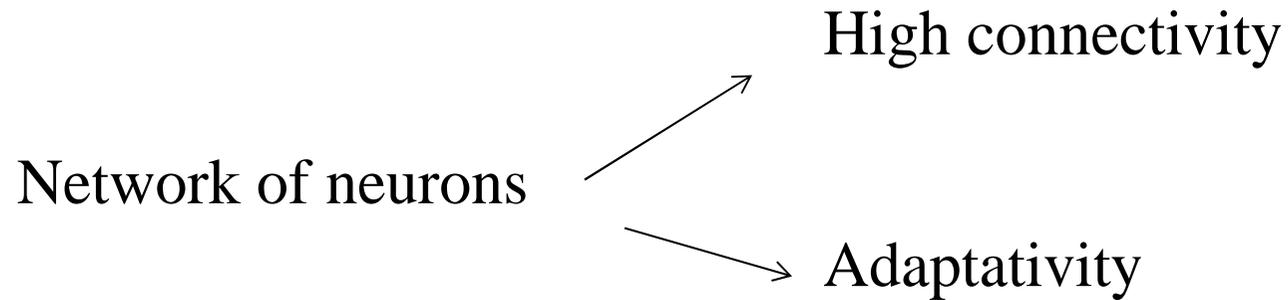
10^{11} Neuroni interconnessi per:

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

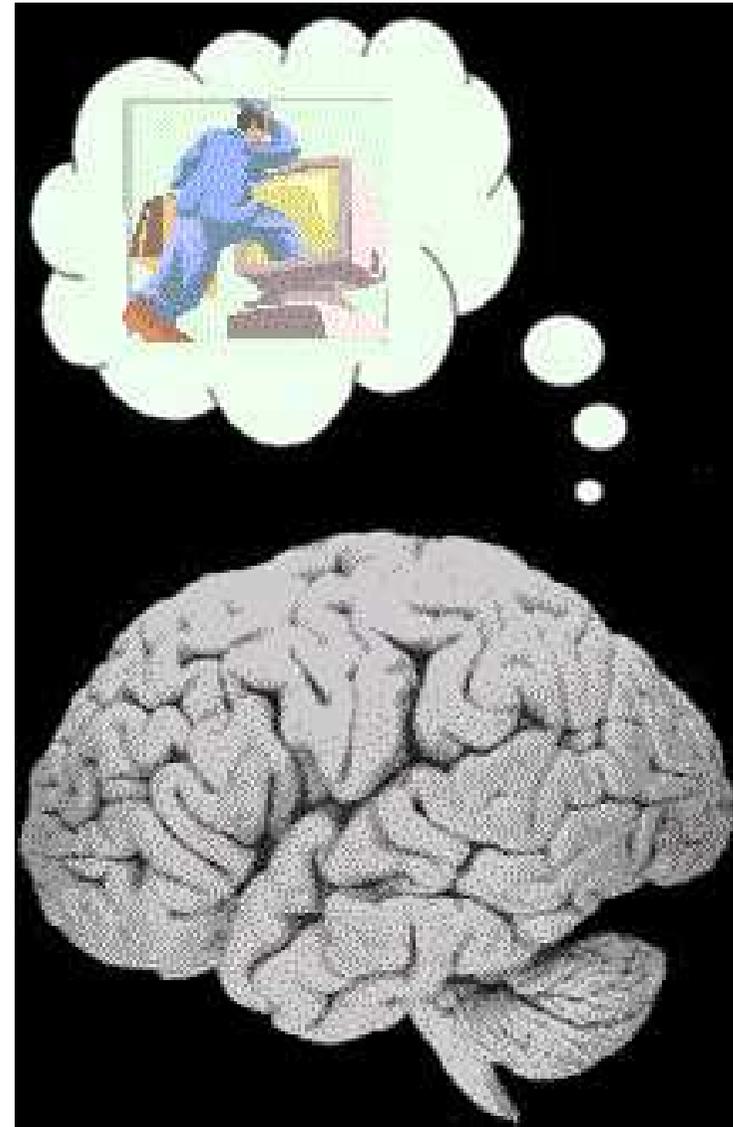


L'intelligenza biologica



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

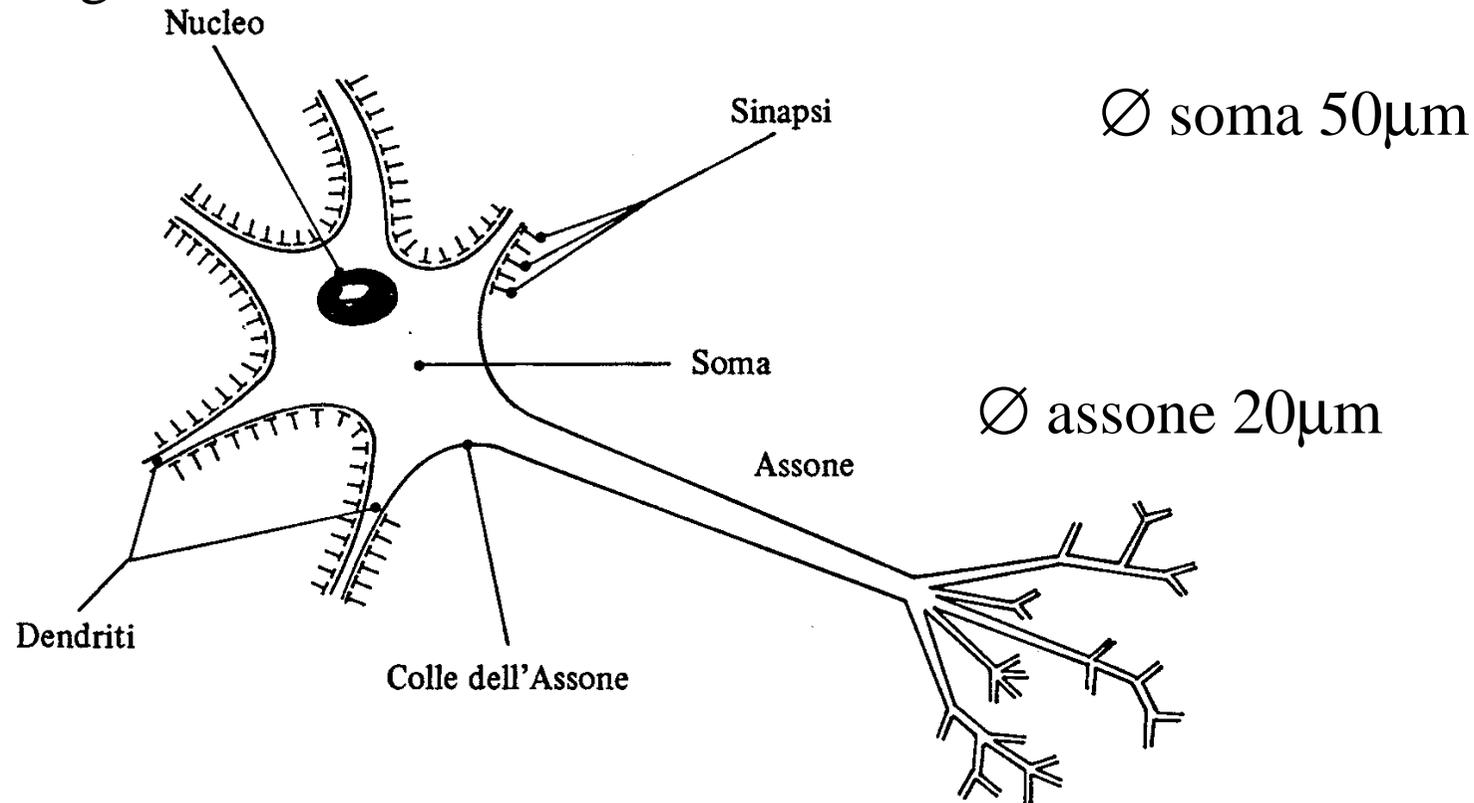
- I neuroni sono connessi tra loro in gruppi funzionali.
- Le connessioni sono in numero definito.
- Gruppi funzionali diversi danno origine a funzioni intellettive diverse.





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)



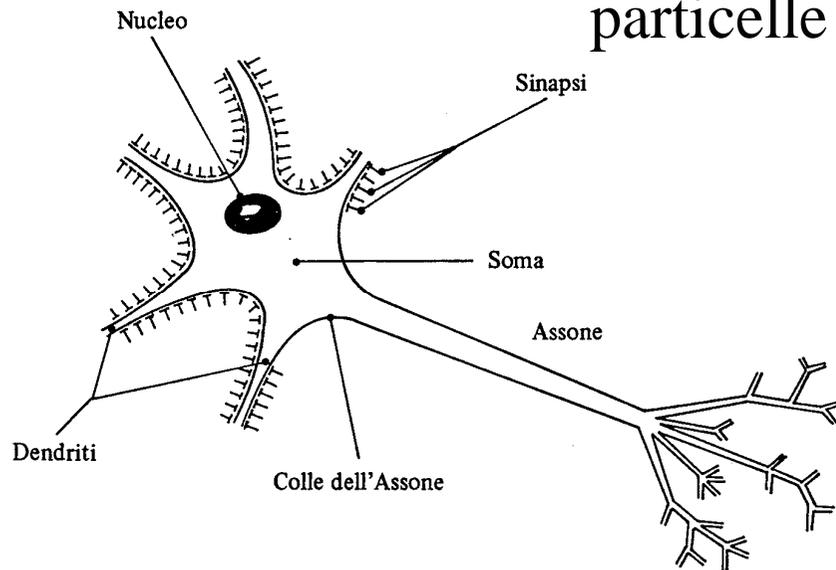
Le cellule gliali

- 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 fuoriscita di materiale.



Il neurone a riposo

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

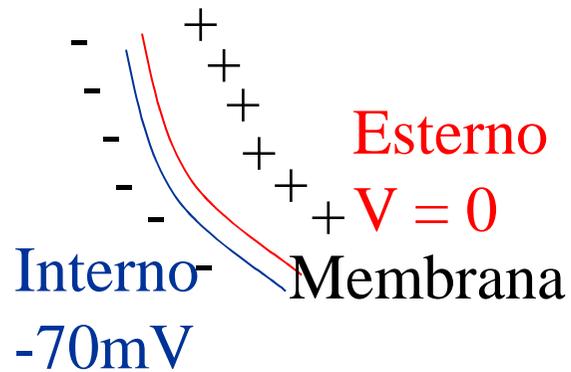


A regime si registra uno squilibrio di ioni (atomi con carica elettrica) tra interno ed esterno, mantenuto dalla membrana.

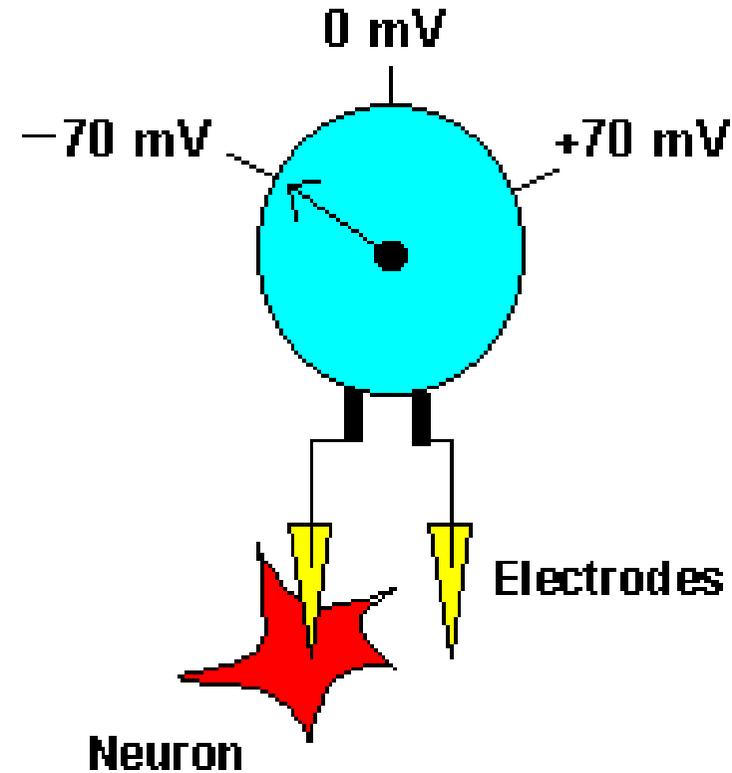
NB lo squilibrio si verifica solo localmente intorno alla membrana.



Il potenziale di membrana



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



Polarizzazione della membrana

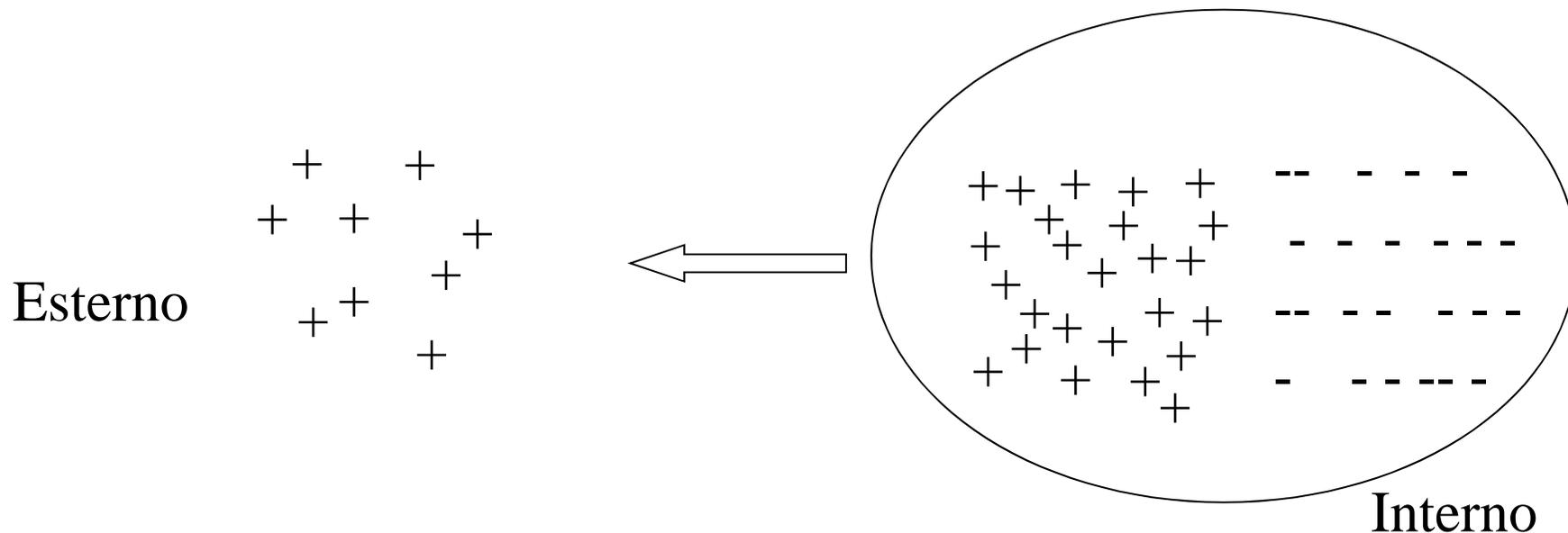


Meccanismi di funzionamento: il gradiente di concentrazione



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

Diffusione chimica. Gradiente di concentrazione.



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

L'interno si carica negativamente rispetto all'esterno.

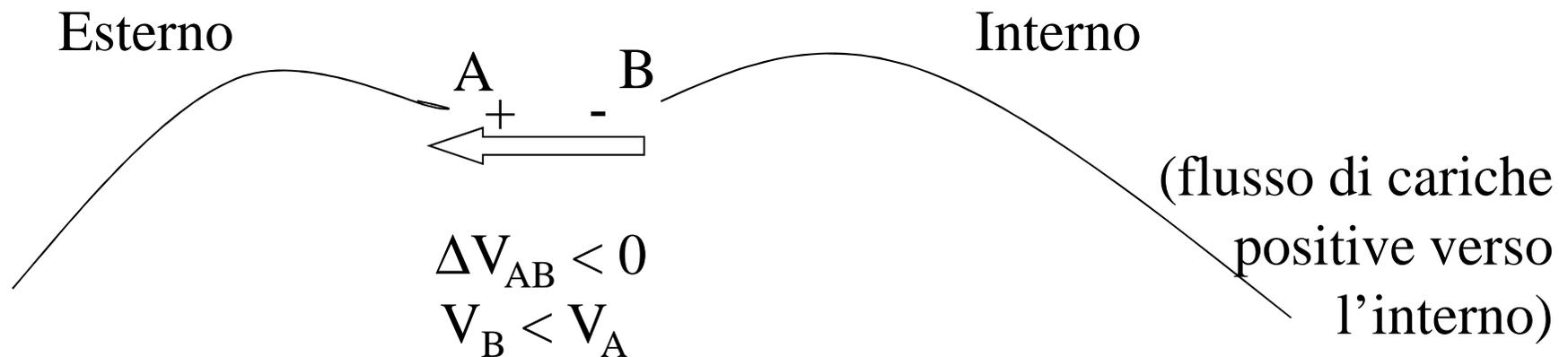


Meccanismi di funzionamento: il gradiente di potenziale



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

Diffusione elettrica. Gradiente di potenziale (campo elettrico)





Potenziale a riposo



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

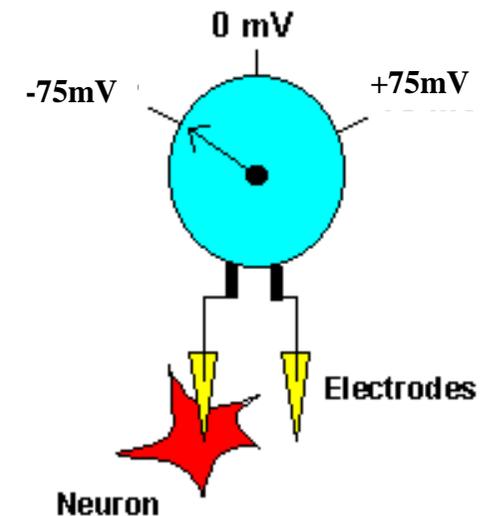
All'equilibri

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?





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⁺).

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

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.



Il neurone a riposo: gli altri attori



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?

Come mai ioni sodio e potassio non si bilanciano?



Ruolo della permeabilità

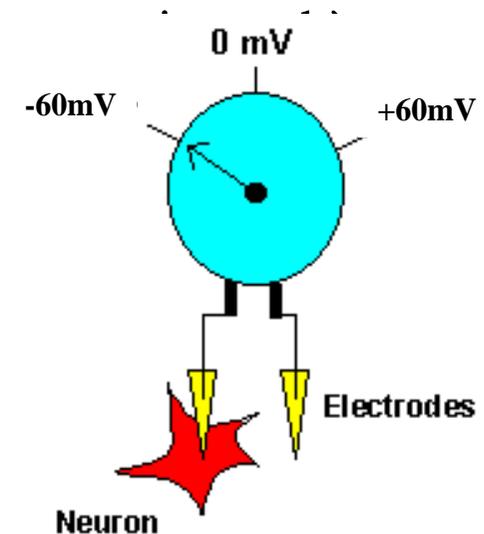


La quantità di sostanza che si muove secondo il gradiente di concentrazione dipende dal grado di permeabilità della membrana. La membrana è soprattutto permeabile agli ioni potassio a riposo.

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

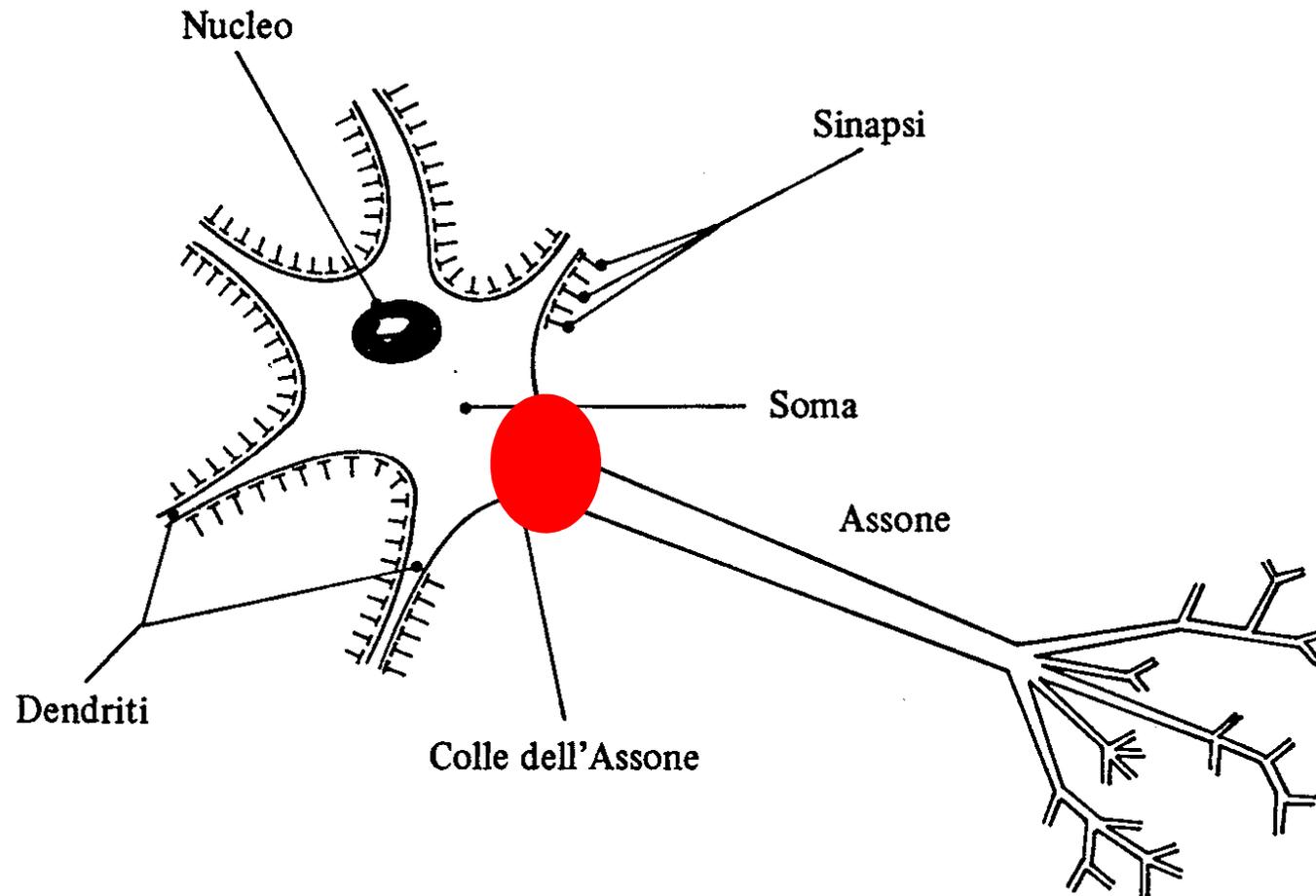
Una diminuzione ulteriore del potenziale di membrana è evitata dalla **pompa sodio-potassio**. E' un meccanismo **attivo** che richiede l'equilibrio venga mantenuto.

Il cloro è in equilibrio a -60mV





Il neurone a riposo



NB lo squilibrio si verifica solo localmente intorno alla membrana.



Sommario

Funzionamento sotto-soglia del neurone.

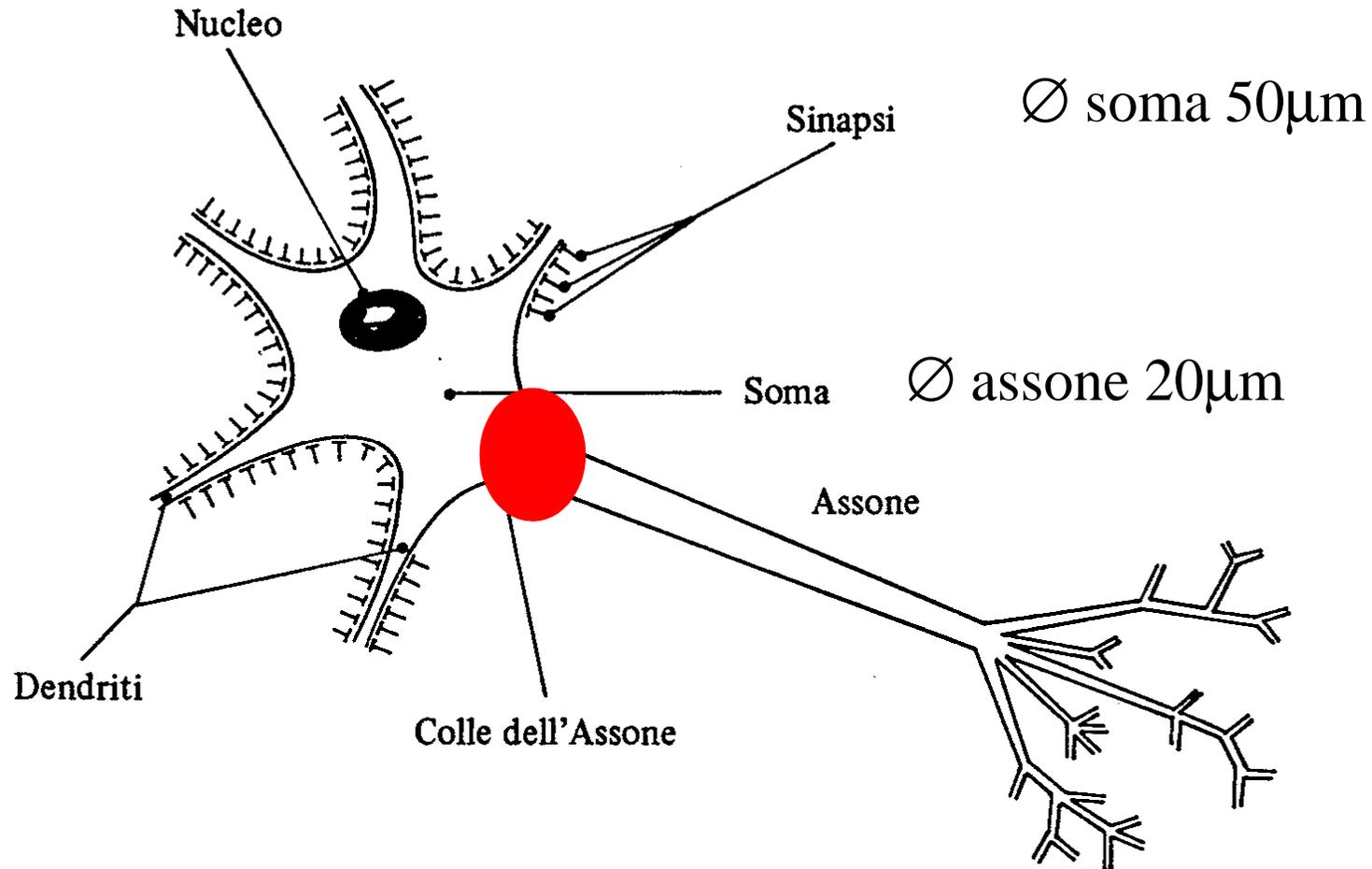
Generazione del potenziale d'azione.

I circuiti neurali.



La struttura del neurone

Morfologicamente molto diversi, funzionalmente simili.



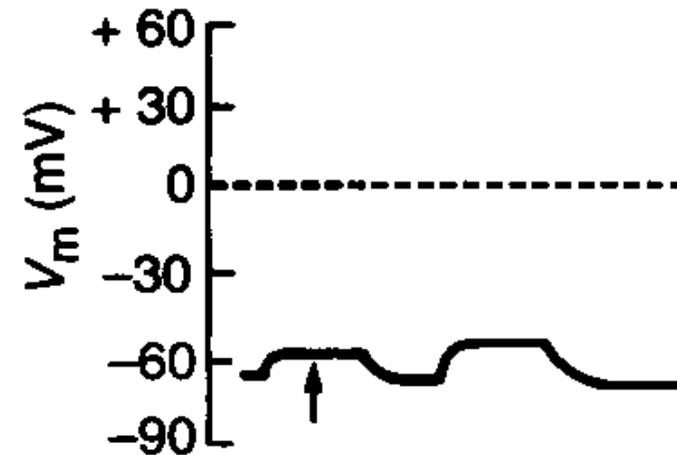


Il Funzionamento sottosoglia

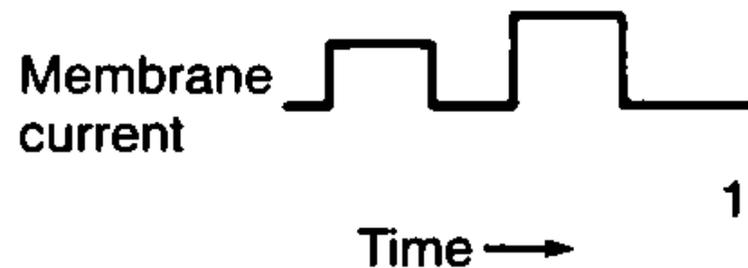


Iniettando corrente (cariche positive), nei dendriti o nel soma, il potenziale di membrana varia seguendo la corrente. Varia la concentrazione degli ioni potassio e sodio all'interno ed all'esterno della cellula.

Chi inietta le cariche?



Potenziale di membrana





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?

Come mai ioni sodio e potassio non si bilanciano?



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



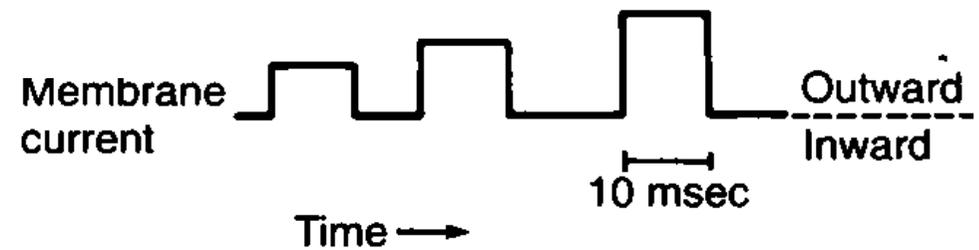
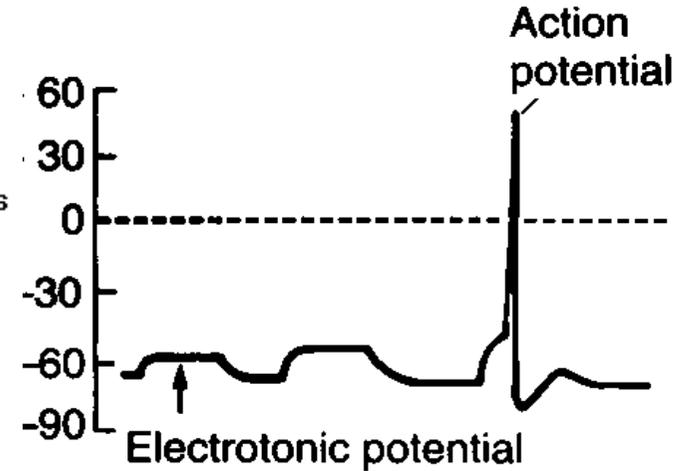
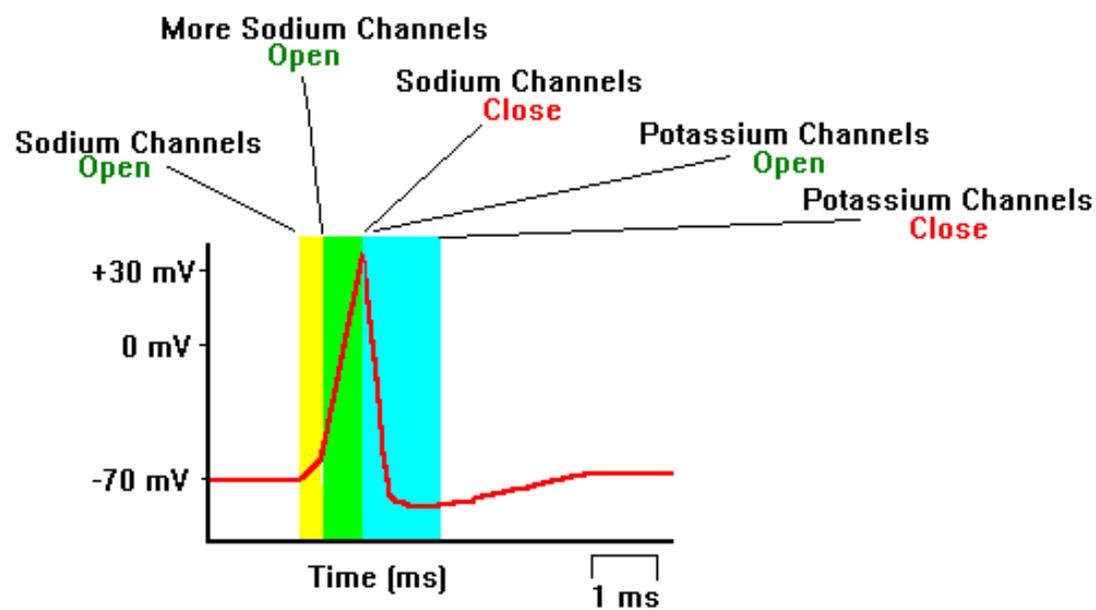
B) Ripolarizzazione.

- 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.

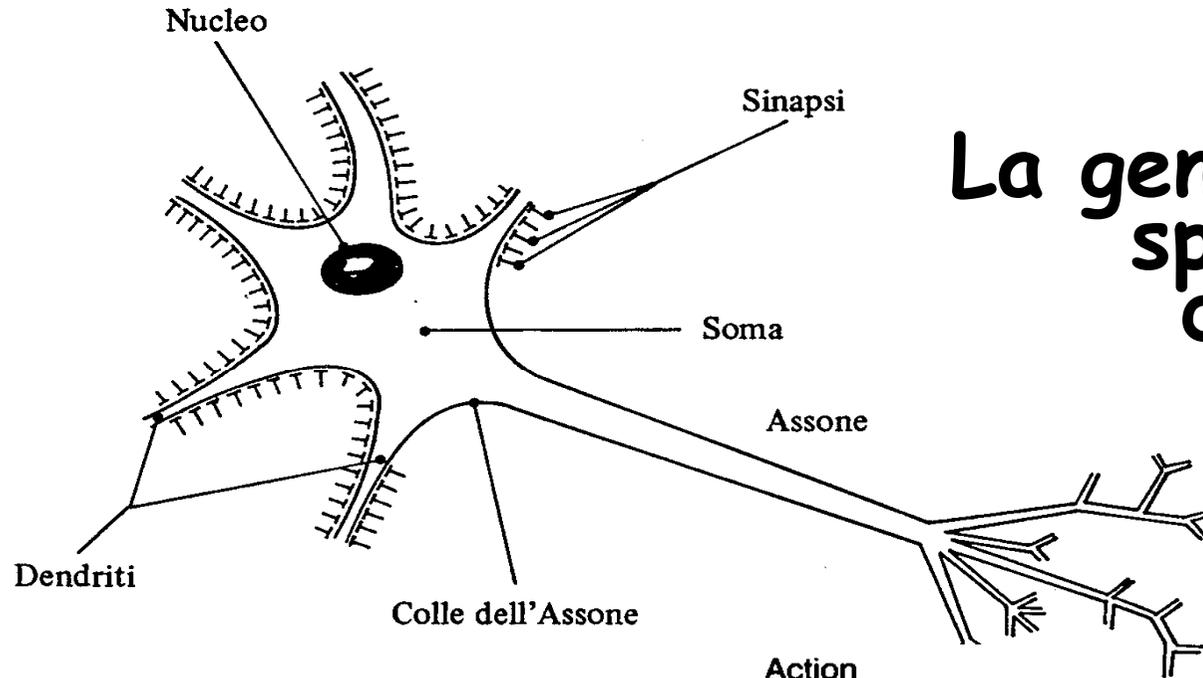
E tutto torna come prima. Rimane attiva la pompa sodio-potassio.



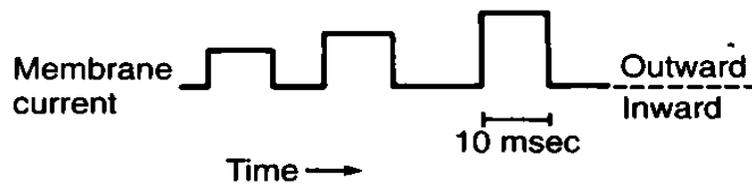
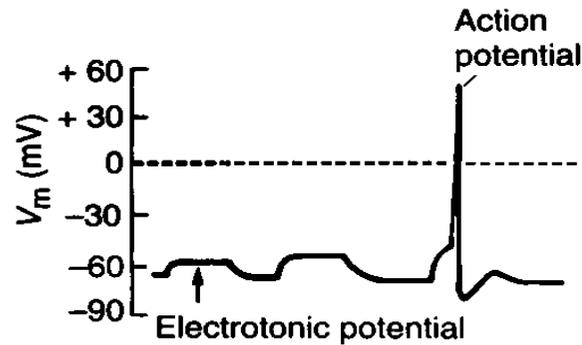
Il potenziale d'azione



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



La generazione di uno spike al colle dell'assone





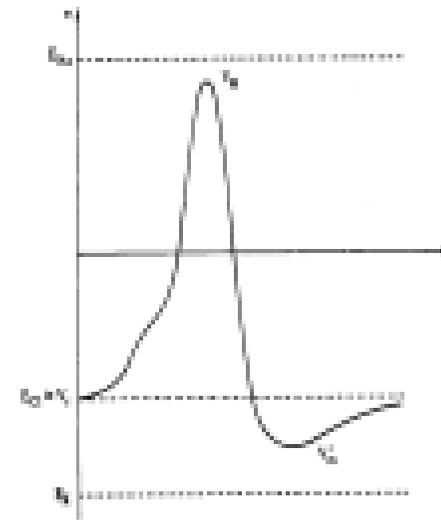
Requisiti sulla propagazione del segnale neurale



2 requisiti:

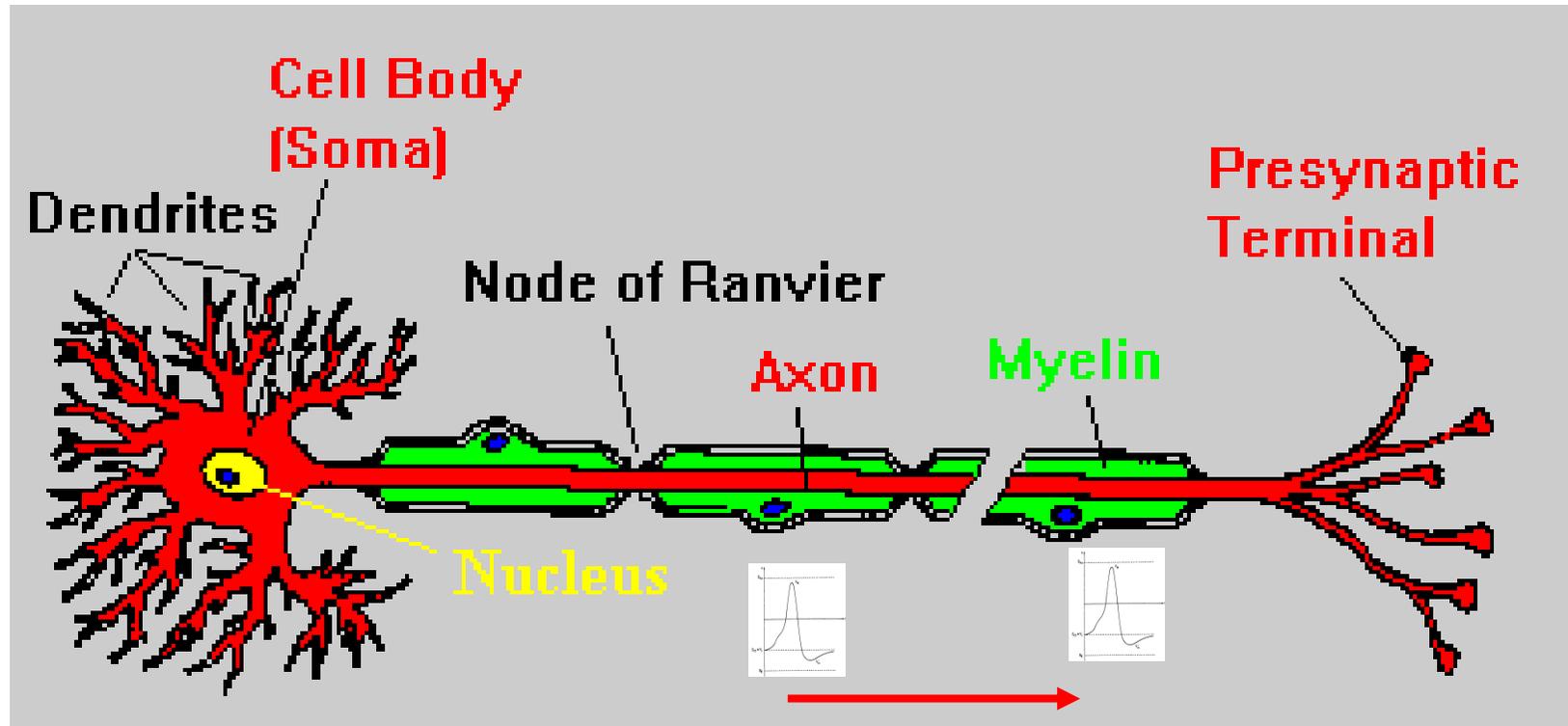
La generazione del potenziale d'azione richiede energia chimica.

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





Propagazione del segnale neurale



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

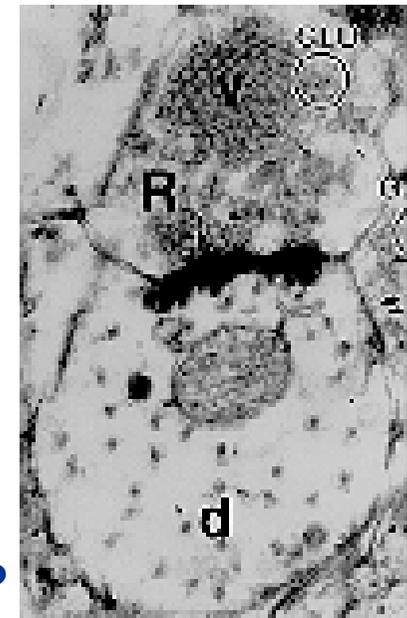
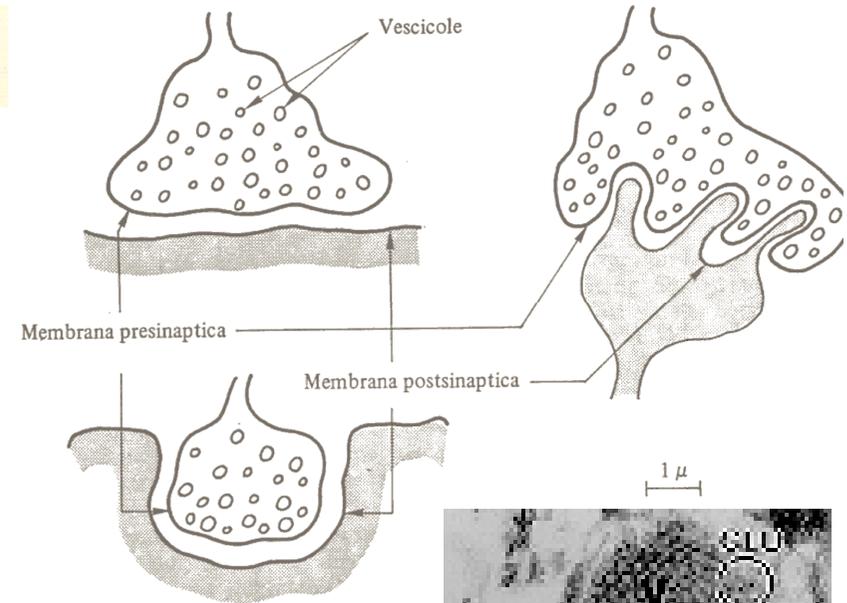
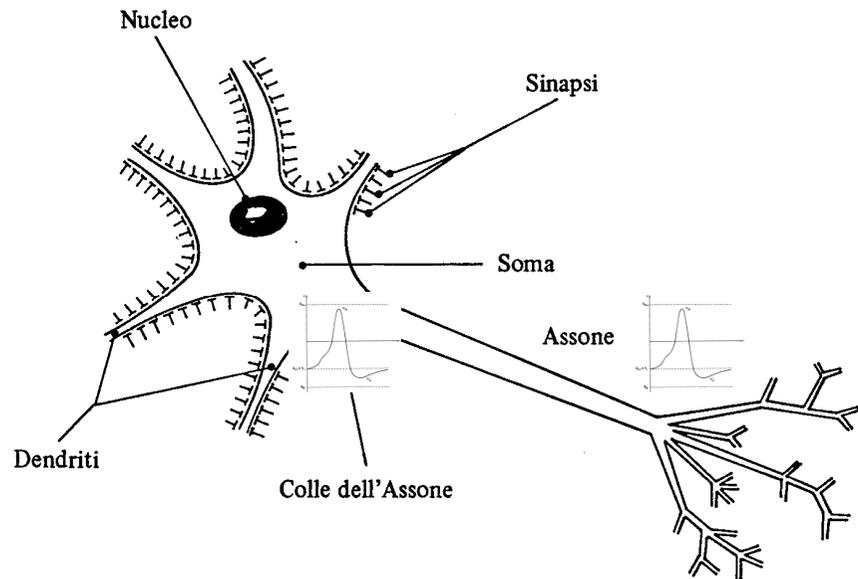
Mielina. Protezione contro la dispersione (filtraggio limitato).

Ripetizione del segnale ad ogni Nodo di Ranvier.



Le sinapsi

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

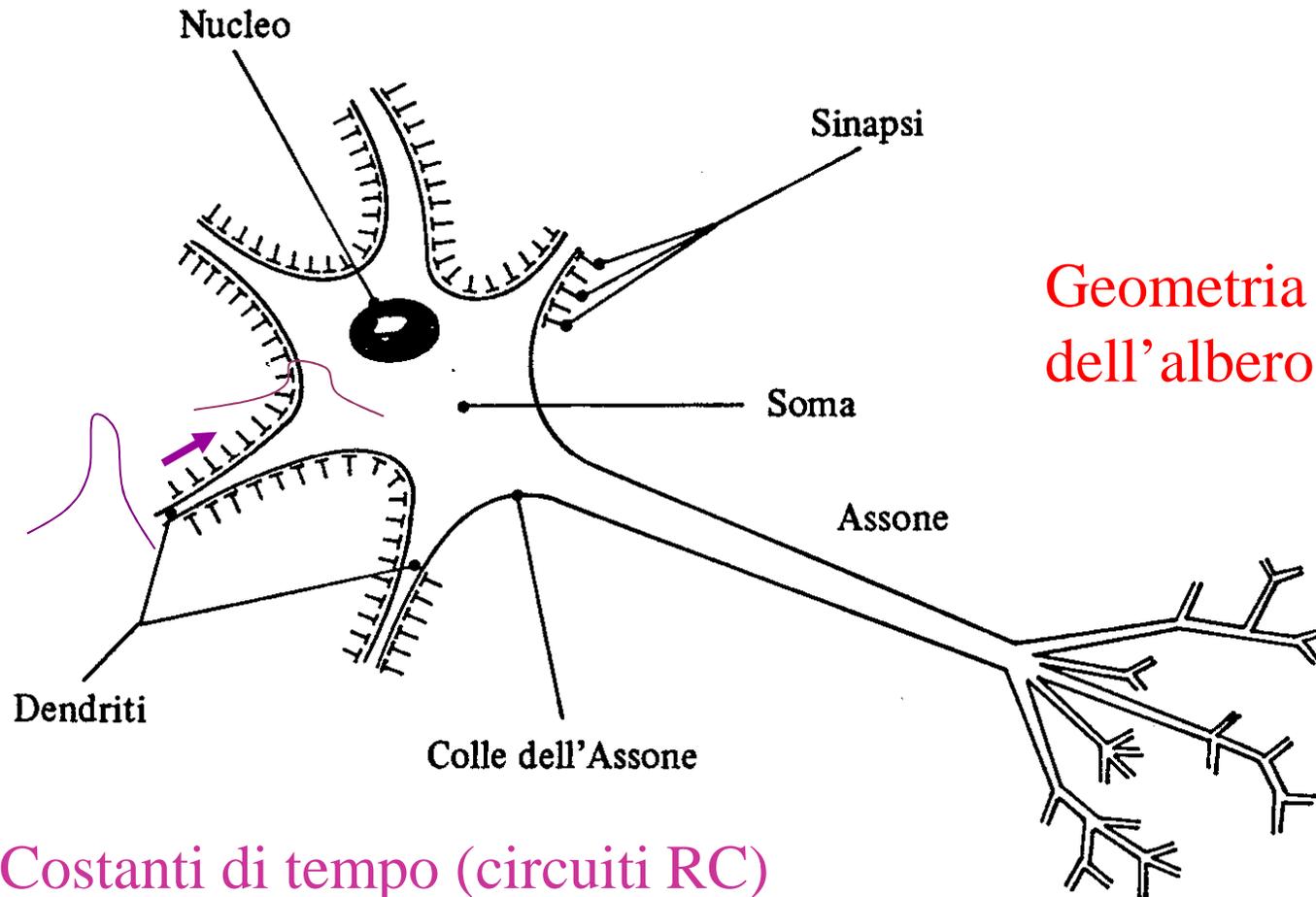


- Lo spike genera il rilascio di mediatori chimici.
- I mediatori chimici provocano una variazione di potenziale nella membrana post-sinaptica (variazione continua).
- Tempo di propagazione finito (0.5-1ms).

Dove può avvenire l'elaborazione dell'informazione?



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.



I dendriti



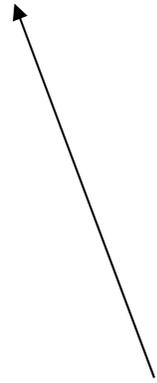
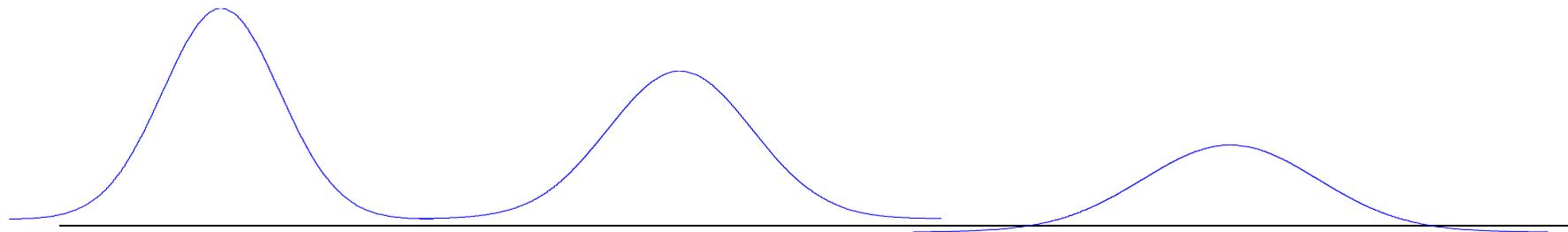
- Hanno una resistenza ed una capacita'. Serie di circuiti RC.
Risultato:
- 1) Il segnale si attenua,
- 2) la curva del potenziale d'azione si spampana (spread temporale),
- 3) viene introdotto un ritardo temporale a livello di soma.

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.



Post-synaptic potential propagation



Synaptic site

Filtering effects:

Attenuation with space
(with distance) and time.

Increase of the peak spread.



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/>

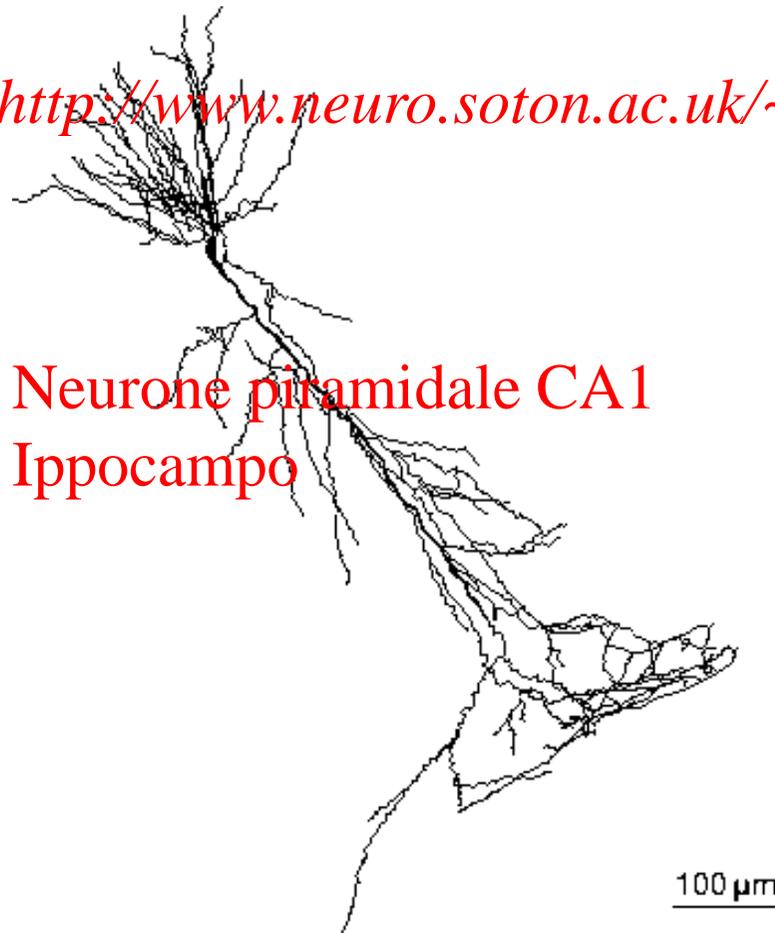


Il neurone



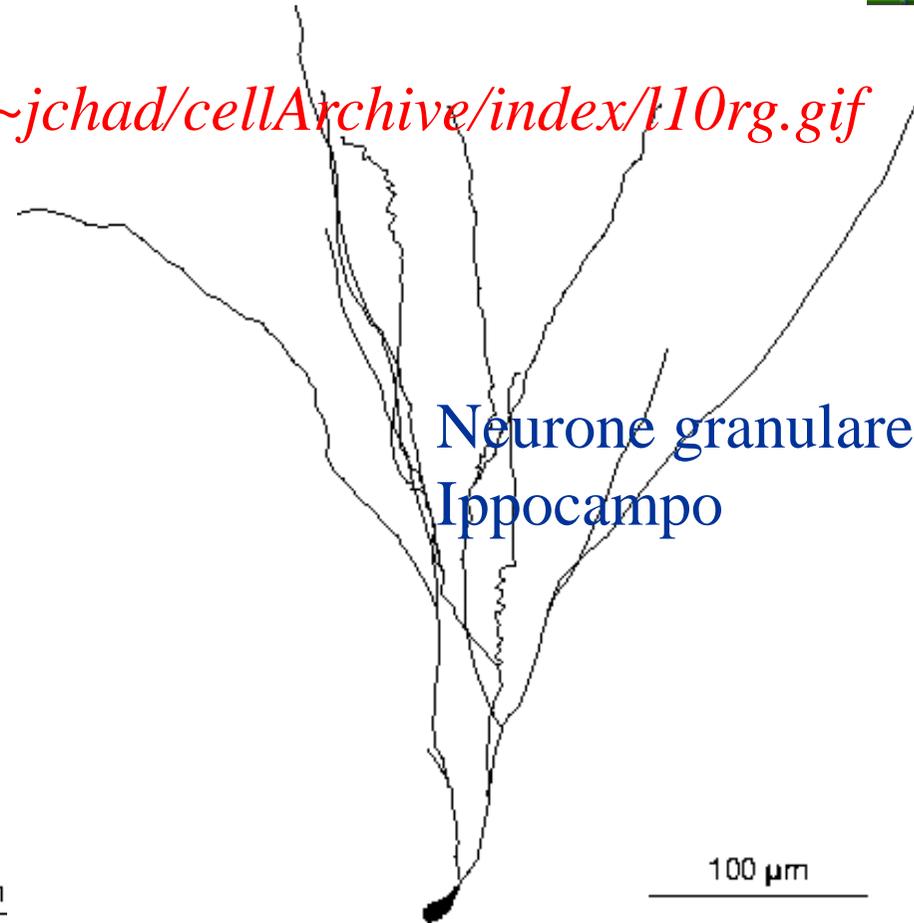
<http://www.neuro.soton.ac.uk/~jchad/cellArchive/index/t10rg.gif>

Neurone piramidale CA1
Ippocampo



100 μm

Neurone granulare
Ippocampo



100 μm

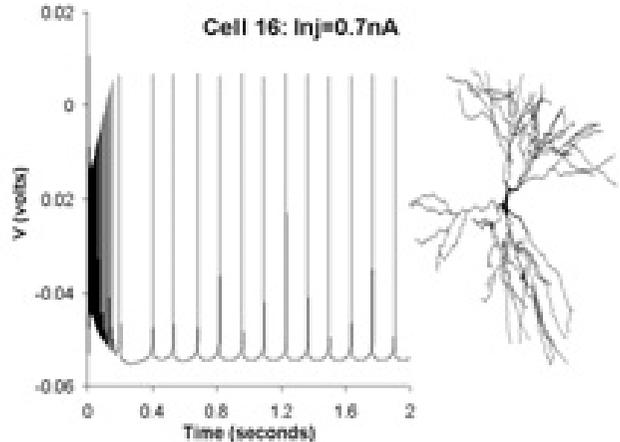
- Grande variabilità nella morfologia.
- Funzionamento stereo-tipato.
- Stazione elementare di elaborazione dell'informazione.



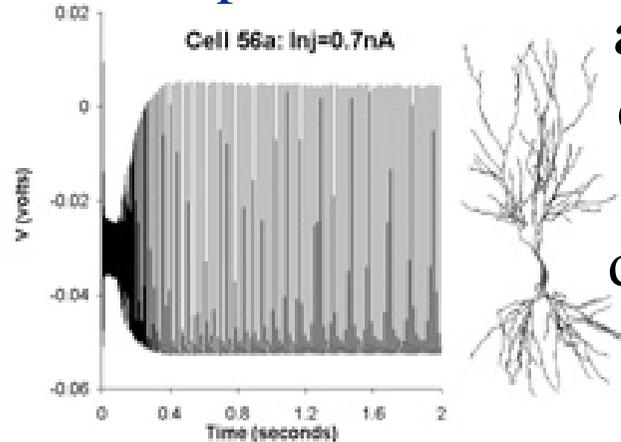
Morfologia e funzionamento del neurone



Spike mode

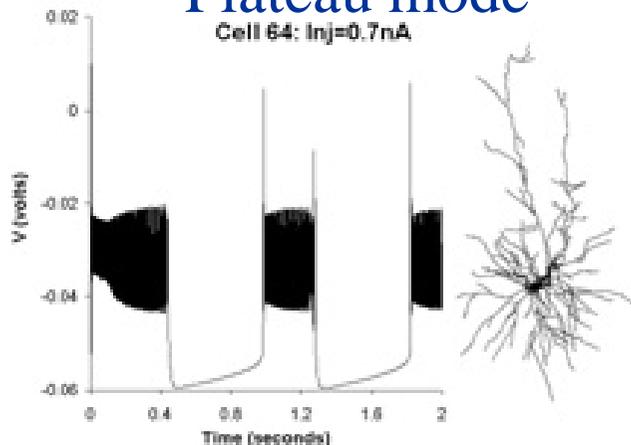


Spike mode

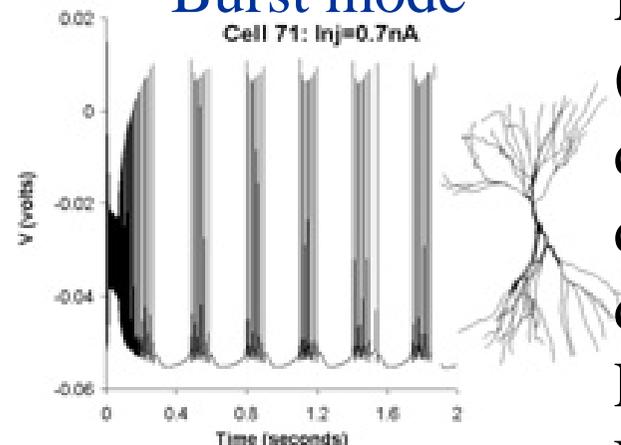


Il pattern di attivazione (tipologia e frequenza) dipende dalla topologia dell'albero dendritico.

Plateau mode



Burst mode

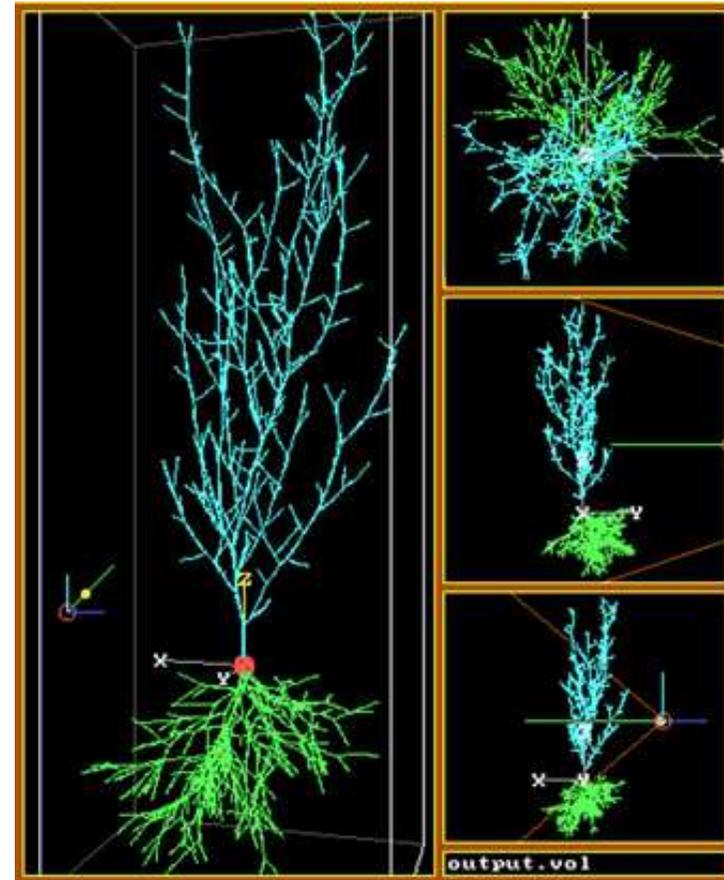
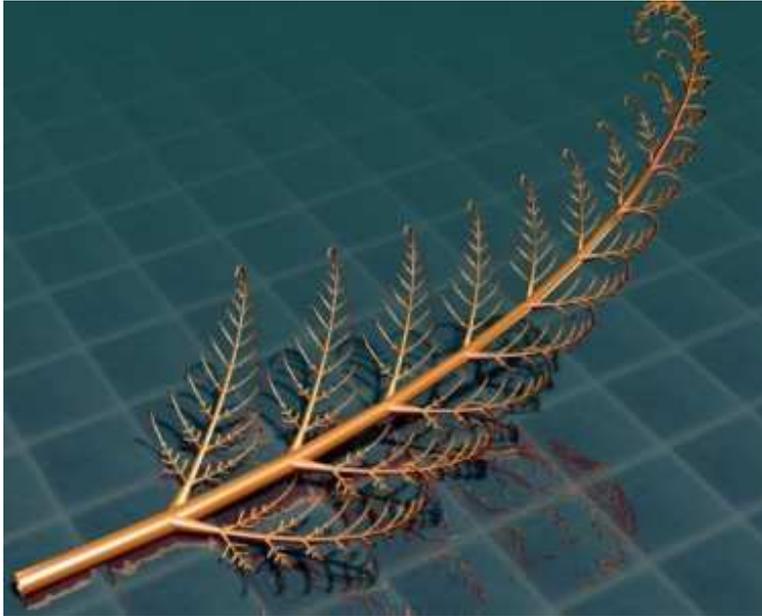


Parametri considerati (e.g.) Diminuzione del diametro del dendrita con la distanza dal soma.... Parametri ricavati da L-systems.

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



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.



Esempio: il riflesso patellare

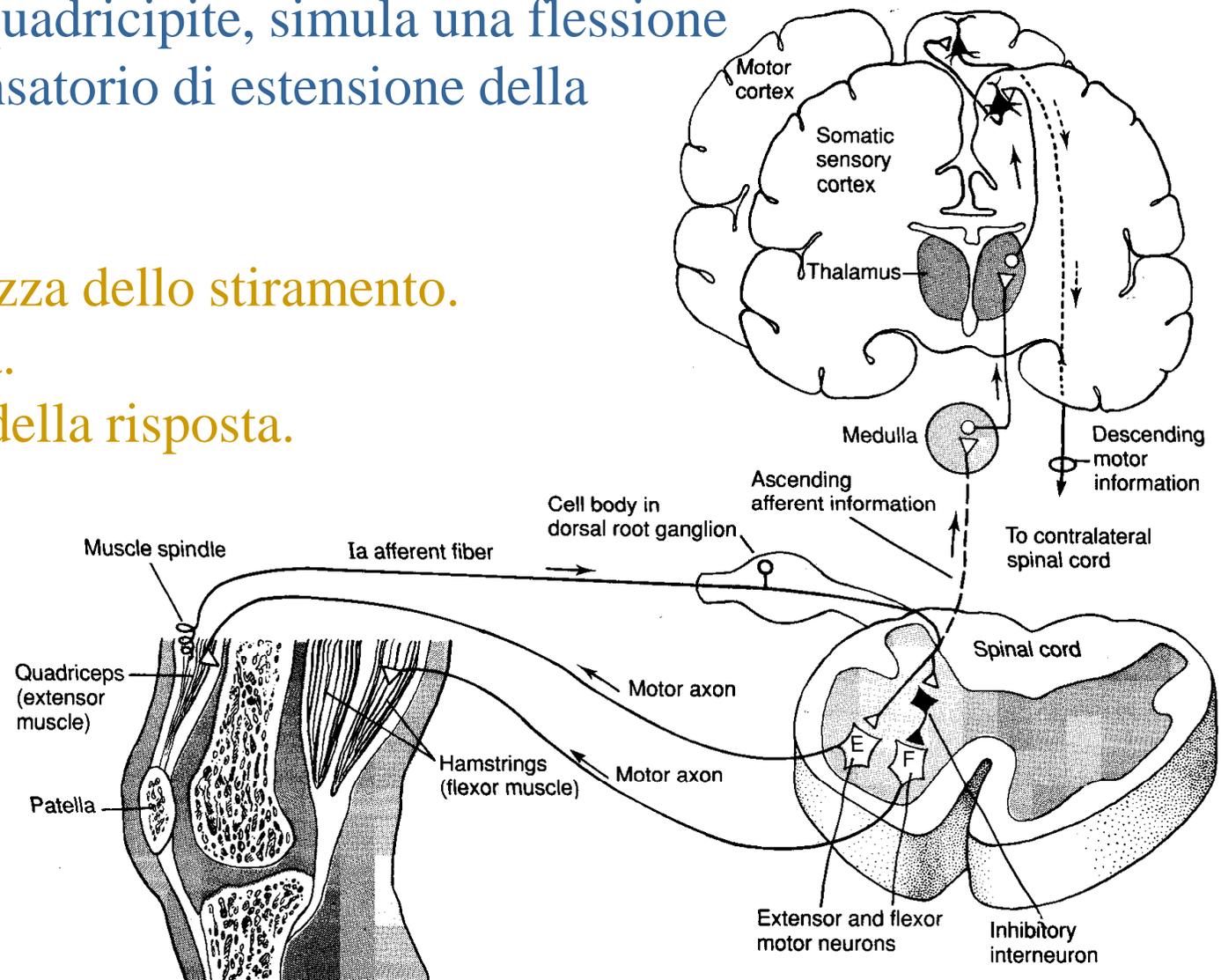


Stiramento del quadricipite, simula una flessione
Riflesso compensatorio di estensione della
gamba.

Velocità e ampiezza dello stiramento.

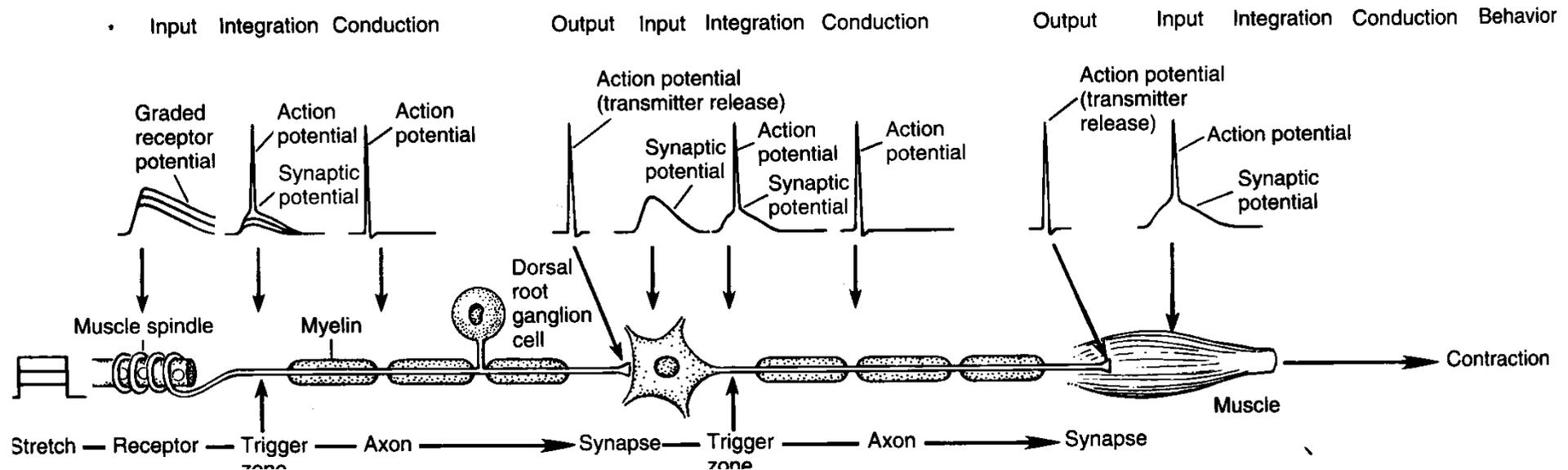
Risposta motoria.

Coordinamento della risposta.





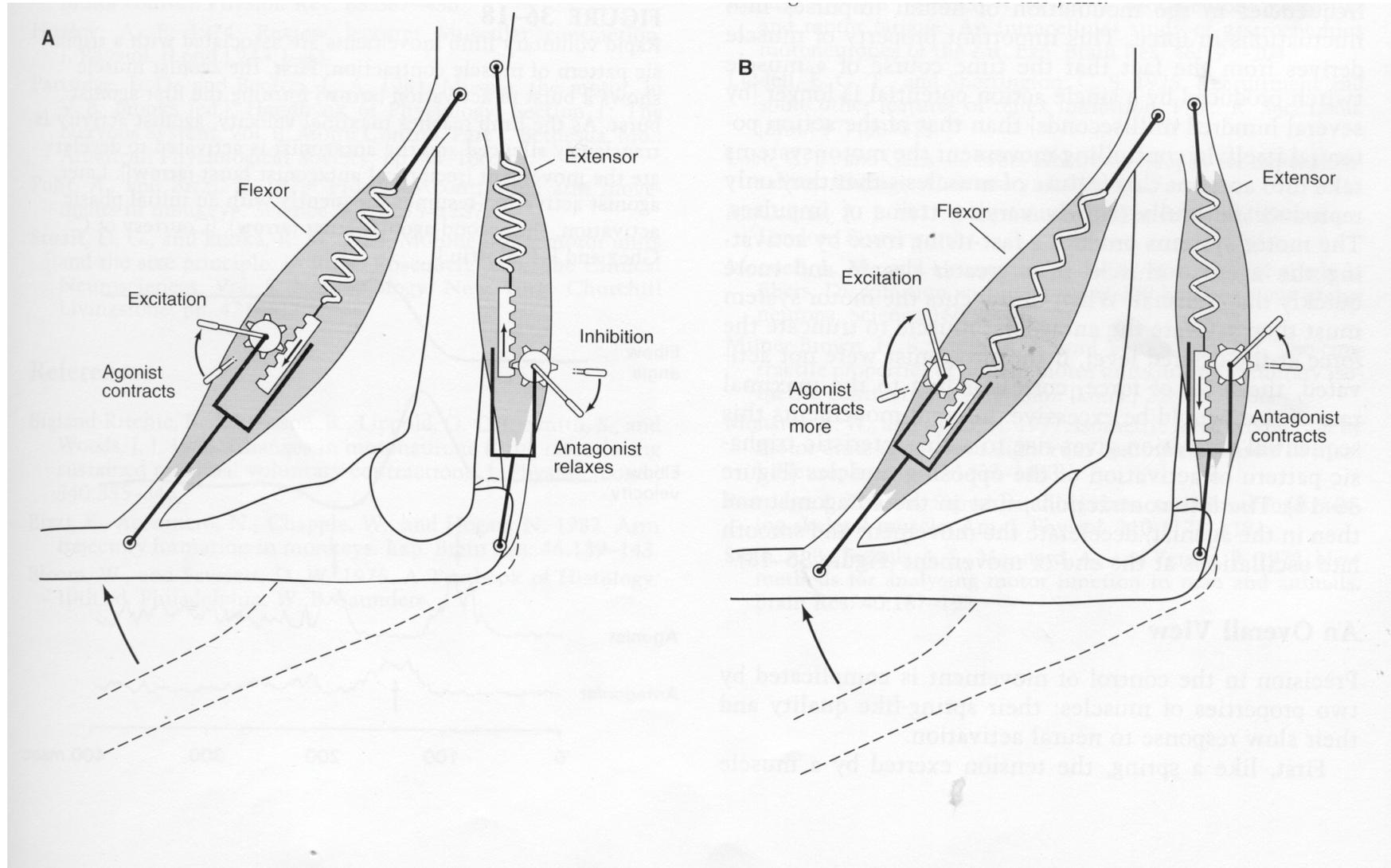
Il segnale neurale nel riflesso patellare



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.



Muscoli antagonisti



Reciprocal innervation

Co-contraction



FES: Stimolazione elettrica funzionale



“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

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

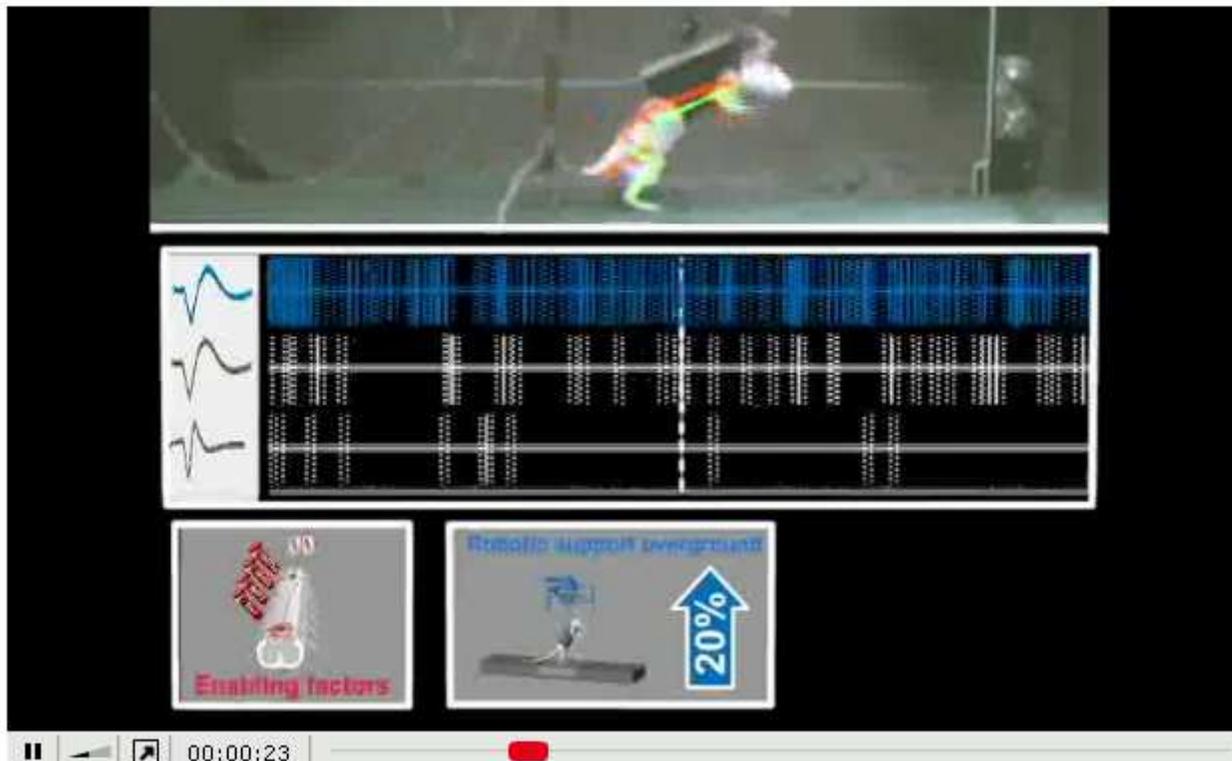


Chemico-electrical coordinated stimulation



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>



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.

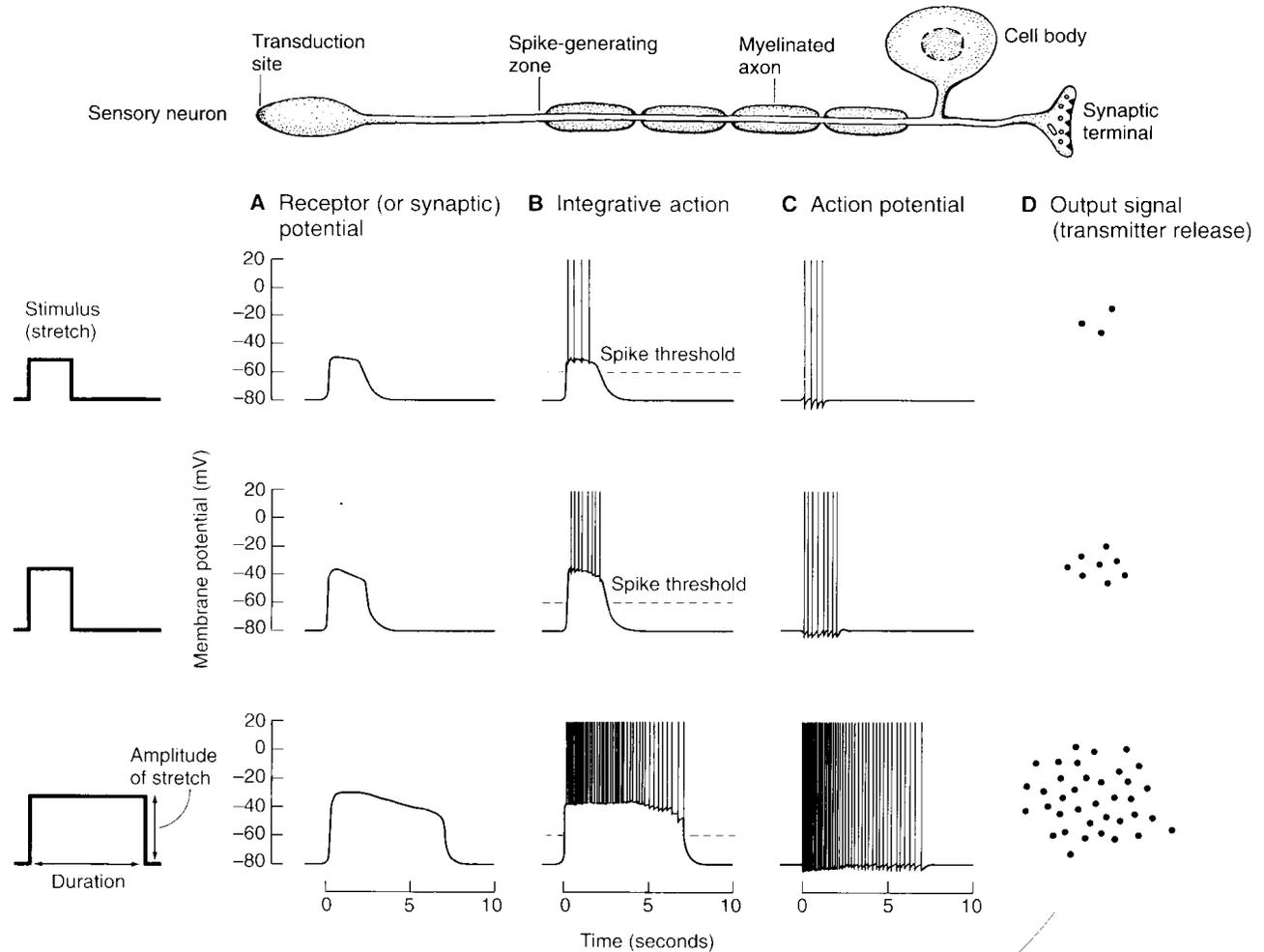
Consumo del SNC stimato in 90-100 Watts (2,000 kilocalorie/giorno)



Aspetto temporale dell'attivazione neurale



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



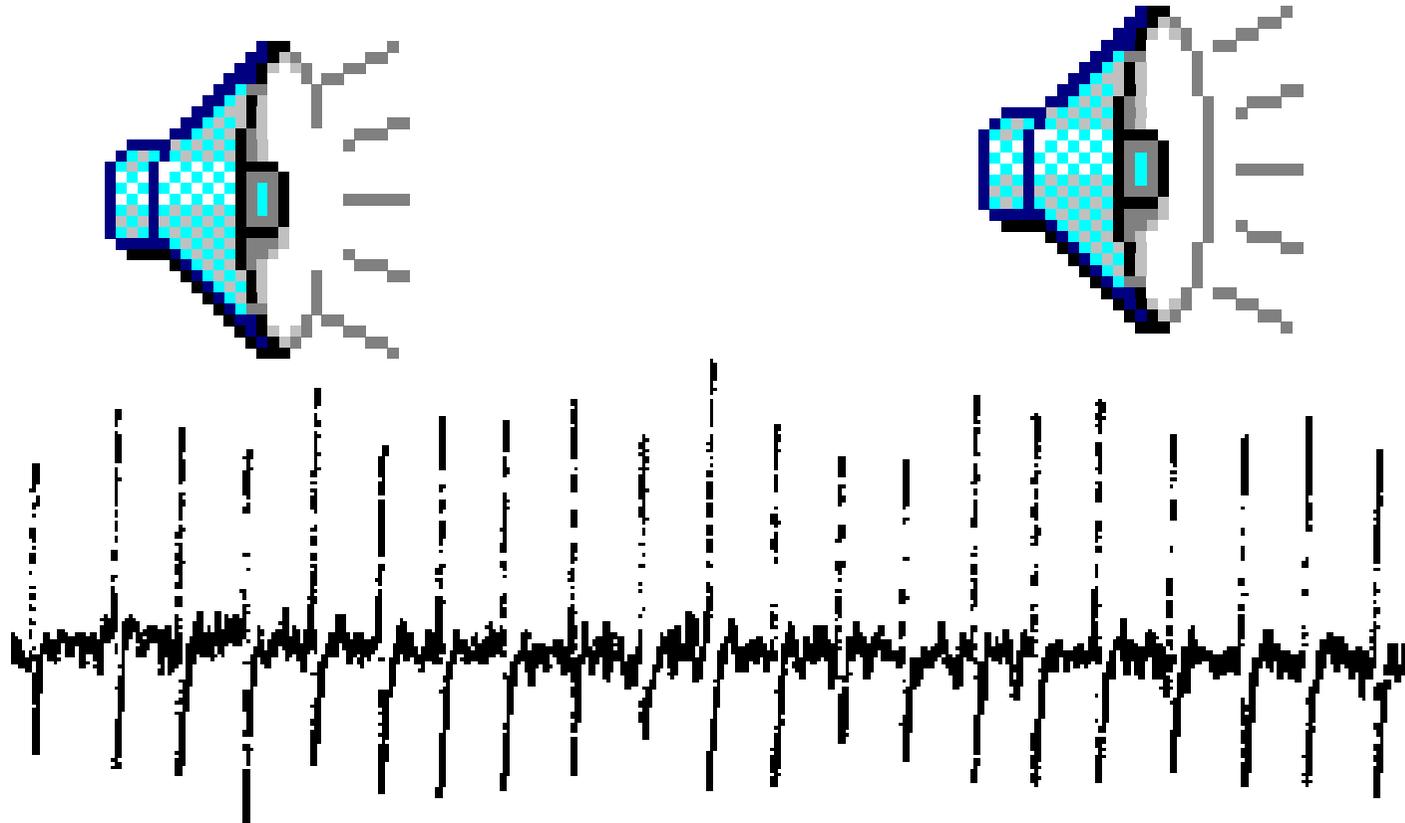
Frequenza di spike (spike/s) è la misura dell'attività di un neurone.

A.A

Codice di frequenza.



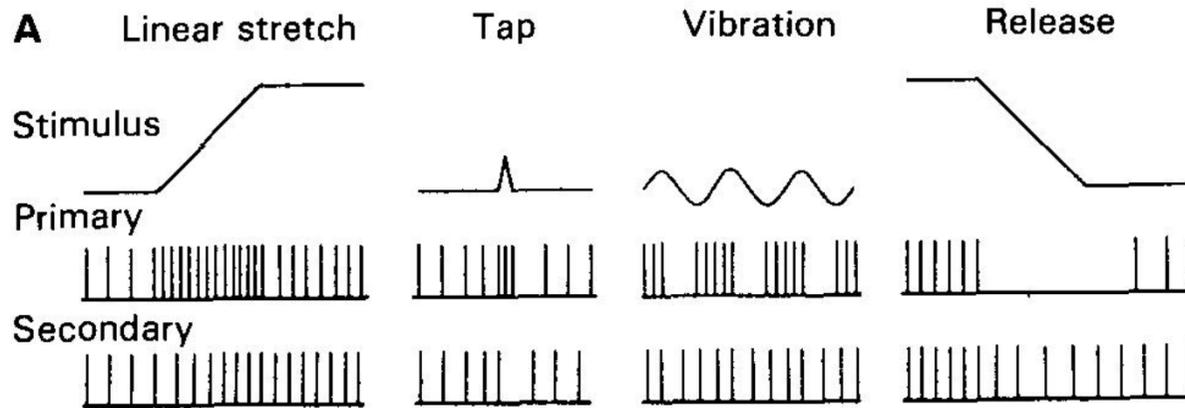
Il suono del neurone



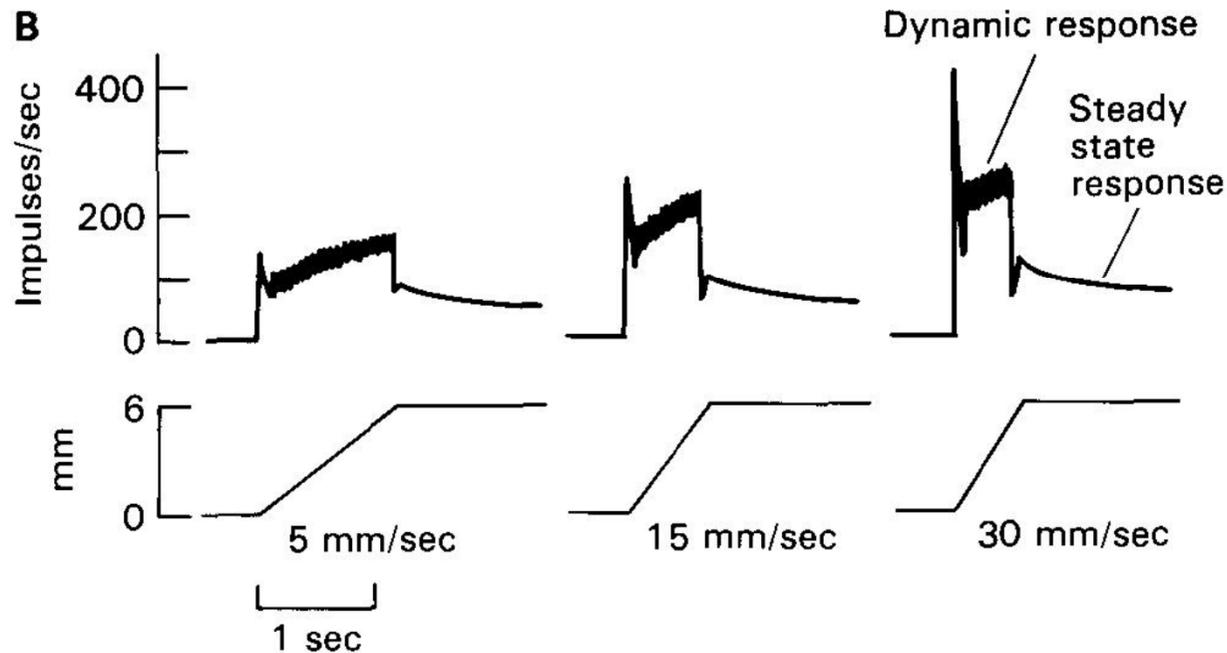
- Codice di frequenza.
- Periodo di refrattarietà.



Codifica in frequenza



Different role of endings of muscle spindles



Primary endings of muscle spindles



Significato del segnale neurale



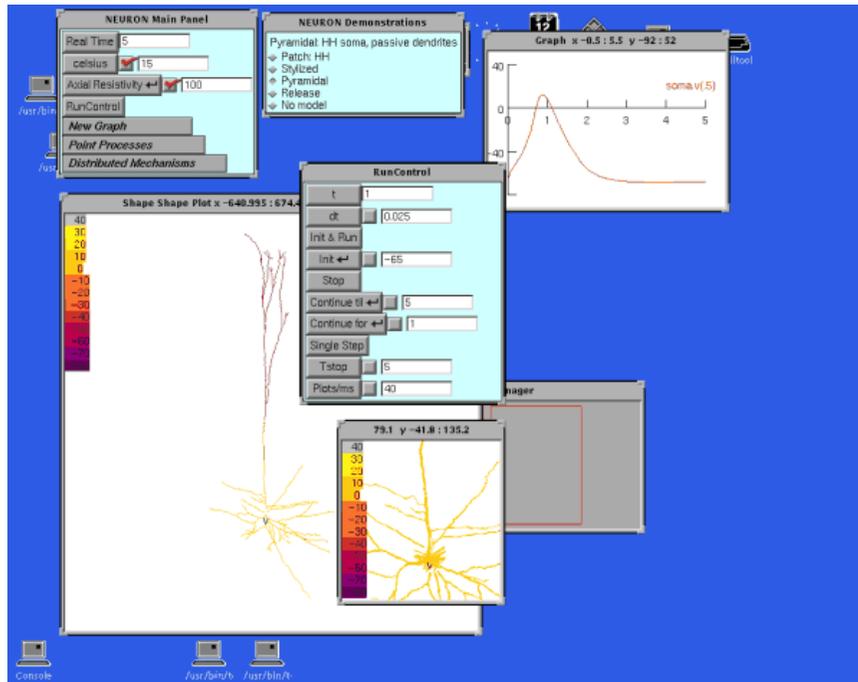
“... all impulses are very much alike, whether the message is destined to arouse the sensation of light, of touch, or of pain; if they are crowded together, the sensation is intense, if they are separated by long intervals, the sensation is correspondingly feeble” (Edgar Adrian, 1920).

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>



Brain characteristics



Number of neurons (adult)*	20,000,000,000 - 50,000,000,000
Number neurons in cerebral cortex (adult)	about 20,000,000,000 (some sources have incorrect number 8,000,000)
Number of synapses (adult)	10^{14} (2,000-5,000 per neuron)
Weight Birth	0.3 kg, 1 y/o 1 kg, puberty 1.3 kg, adult 1.5 kg
Power consumption (adult)	20-40 Watts (0.5-4 nW/neuron)
Percentage of body	2% weight, 0.04-0.07% cells, 20-44% power consumption
Genetic code influence	1 bit per 10,000-1,000,000 synapses
Atrophy/death of neurons	50,000 per day (between ages 20 and 75)
Sleep requirement (adult)	average 7.5 hours/day or 31%
Normal operating temperature	$37 \pm 2^\circ\text{C}$
Maximum firing frequency of neuron	250-2,000 Hz (0.5-4 ms intervals)
Signal propagation speed inside axon	90 m/s sheathed, <0.1 m/s unsheathed
Processing of complex stimuli	0.5s or 100-1,000 firings

From Vadim Gerasimov's slides



Pentium IV 1.5Ghz



Number of transistors	$4.2 \cdot 10^7$
Power consumption	up to 55 Watts
Weight	0.1 kg cartridge w/o fans, 0.3 kg with fan/heatsink
Maximum firing frequency	1.5 GHz
Normal operating temperature	15-85°C
Sleep requirement	0 (if not overheated/overclocked)
Processing of complex stimuli	if can be done, takes a long time

From Vadim Gerasimov's slides



Sommario

Funzionamento sotto-soglia del neurone.

Generazione del potenziale d'azione.

Struttura tipica di un neurone.

I circuiti neurali.