

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



A.A. 2020-2021

1/65

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



Sommario



Funzionamento sotto-soglia del neurone.

Generazione del potenziale d'azione.

I circuiti neurali.

A.A. 2020-2021

2/65



Brains cause minds (J. Searle)

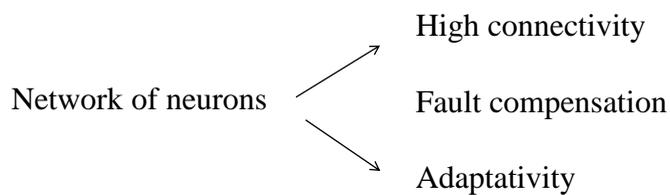
10^{11} Neuroni interconnessi per:

Vedere, parlare, muoverci.....

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



What is a brain?



A network of neurons inside a brain area implements simple functions. These are connected dynamically according to the complex function required.

Spiking networks

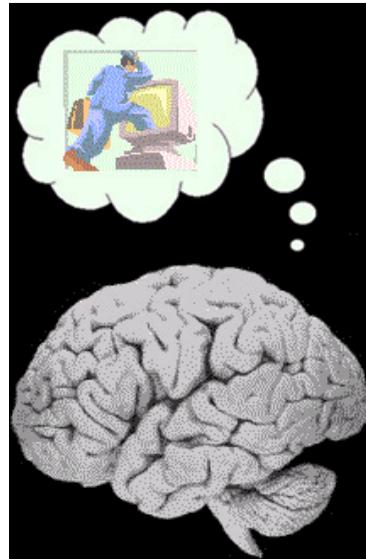


L'intelligenza biologica



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

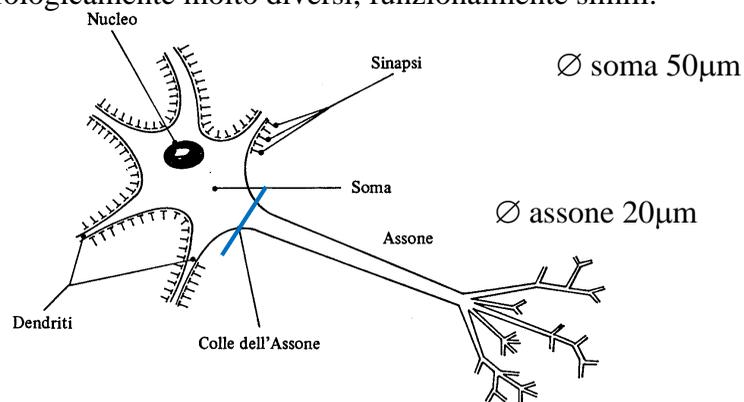
- I neuroni sono connessi tra loro in gruppi funzionali.
- Le connessioni sono in numero definito.
- Gruppi funzionali diversi danno origine a funzioni intellettive diverse.



La struttura del neurone



Morfologicamente molto diversi, funzionalmente simili.



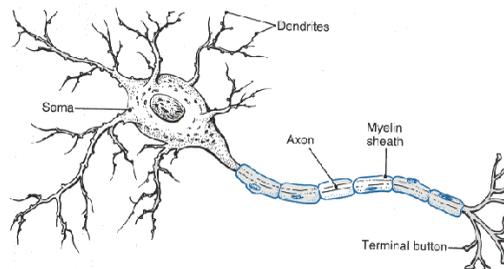
Dendriti: molti – input (da altri neuroni o recettori)

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



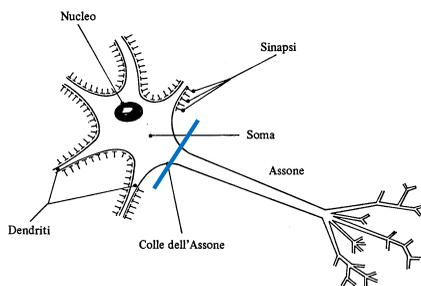
Le cellule gliali

- 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 (isolante per conduzione).
- Proteggono dai patogeni.
- Alcune cellule gliali servono per mantenere la pulizia, ad esempio in seguito a fuoriuscita di materiale.
- Sono probabilmente implicate nella plasticità neurale cioè nella formazione e cancellazione delle nuove connessioni.



Il neurone a riposo

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

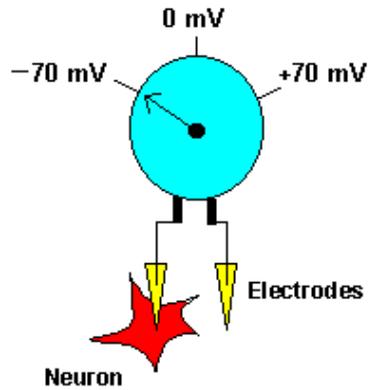
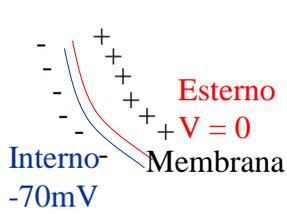


A regime si registra uno squilibrio di ioni (atomi con carica elettrica) tra interno ed esterno del soma, mantenuto dalla membrana.

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 del soma (condensatore)

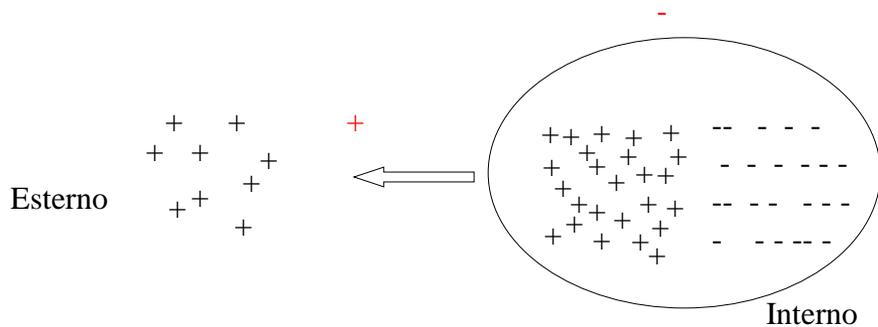


Meccanismi di funzionamento: il gradiente di concentrazione



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 perché per diffusione escono delle cariche positive.

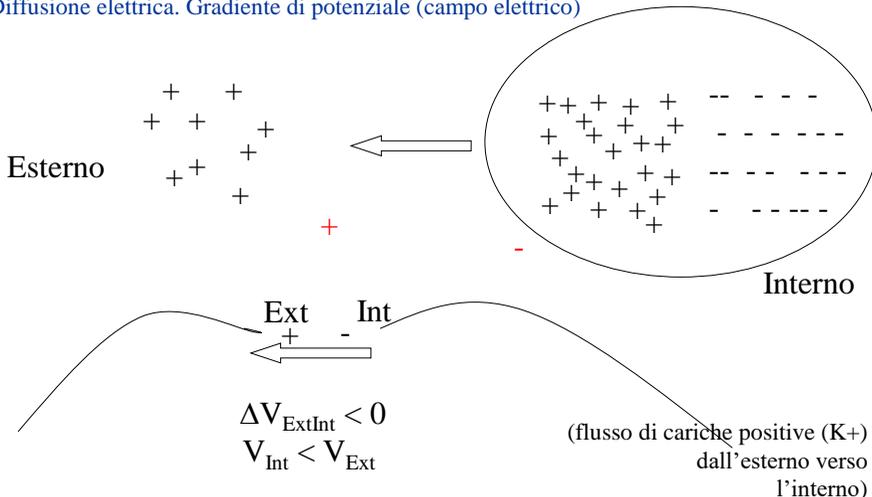


Meccanismi di funzionamento: il gradiente di potenziale



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.

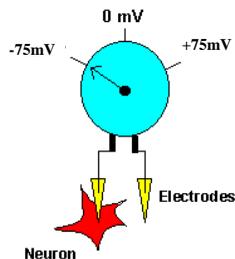
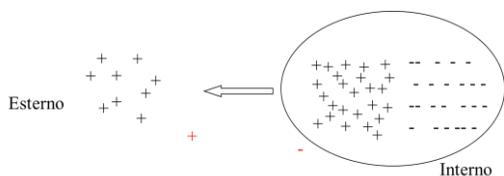
All'equilibrio:

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* (*pilotati o non pilotati dalla tensione*)

La membrana a riposo è (poco) permeabile al potassio e al sodio. 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⁺).

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

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.



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)

V Nernst +55mV

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

V Nernst -75mV

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

V 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



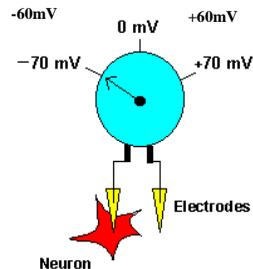
La quantità di sostanza che si muove secondo il gradiente di concentrazione dipende dal grado di permeabilità della membrana. La membrana è soprattutto permeabile agli ioni potassio a riposo.

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

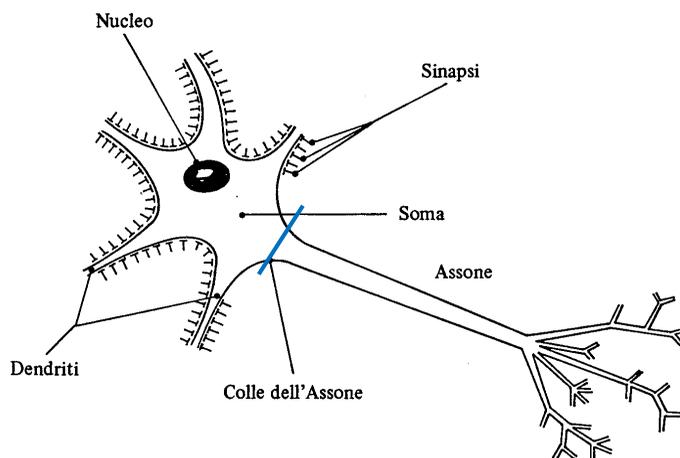
Una diminuzione ulteriore del potenziale di membrana è evitata dalla **pompa sodio-potassio**. E' un meccanismo **attivo** che richiede energia perchè l'equilibrio venga mantenuto.

Il potenziale di riposo è mantenuto perchè la pompa mantiene lo squilibrio di cariche e compensa la diffusione attraverso i pochi canali aperti.

Il cloro è in equilibrio a -60mV



Il neurone a riposo



NB lo squilibrio si verifica solo localmente intorno alla membrana. Che effetto ha sul neurone complessivo?



Sommario

Funzionamento sotto-soglia del neurone.

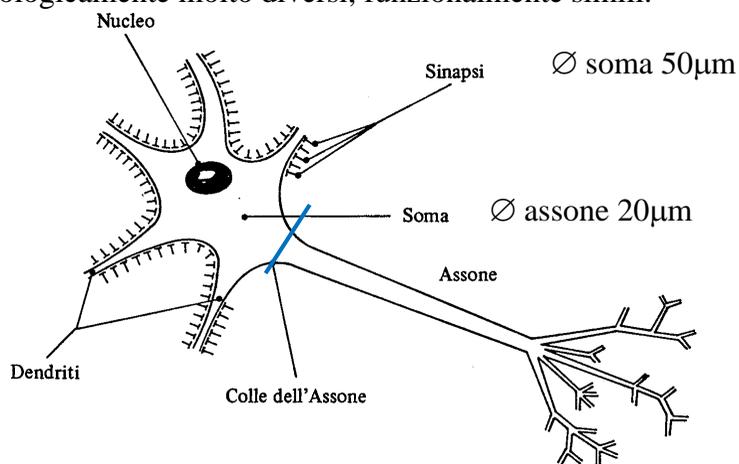
Generazione del potenziale d'azione.

I circuiti neurali.



La struttura del neurone

Morfologicamente molto diversi, funzionalmente simili.

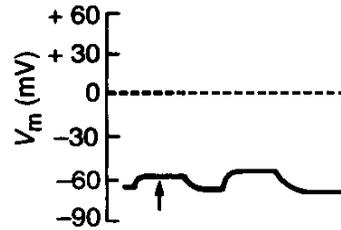
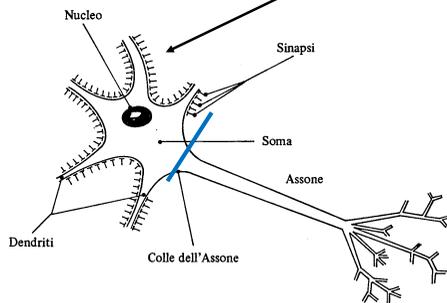




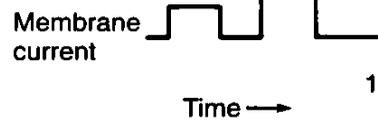
Il Funzionamento sottosoglia

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



Generazione del potenziale d'azione

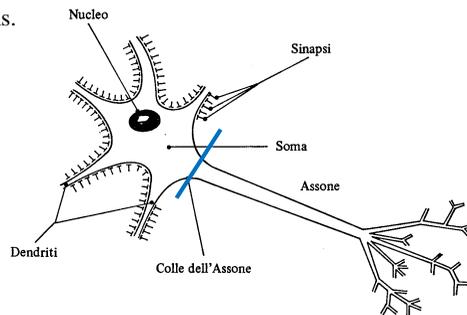
Generazione del potenziale d'azione (al colle dell'assone)

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

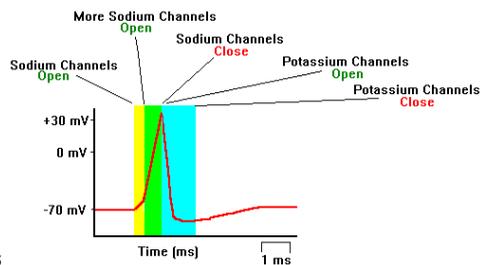


Quando la cellula viene depolarizzata oltre una certa soglia, si aprono canali sodio in grande quantità (*canali voltage-dependent*).

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).



A.A. 2020-2021

21/65



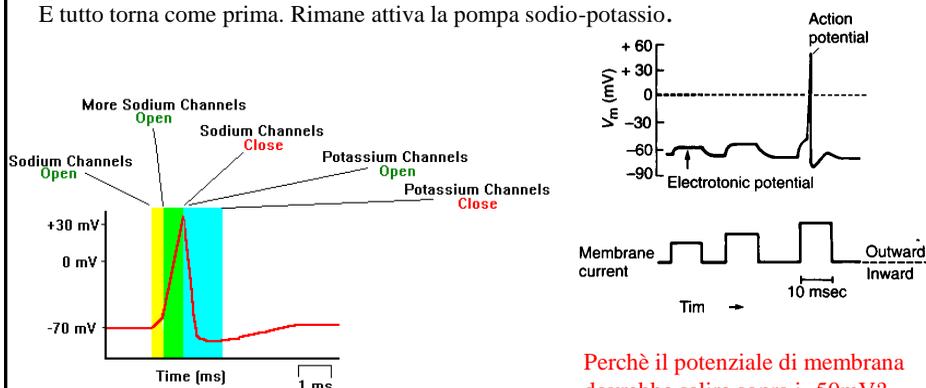
Potenziale d'azione: ripolarizzazione

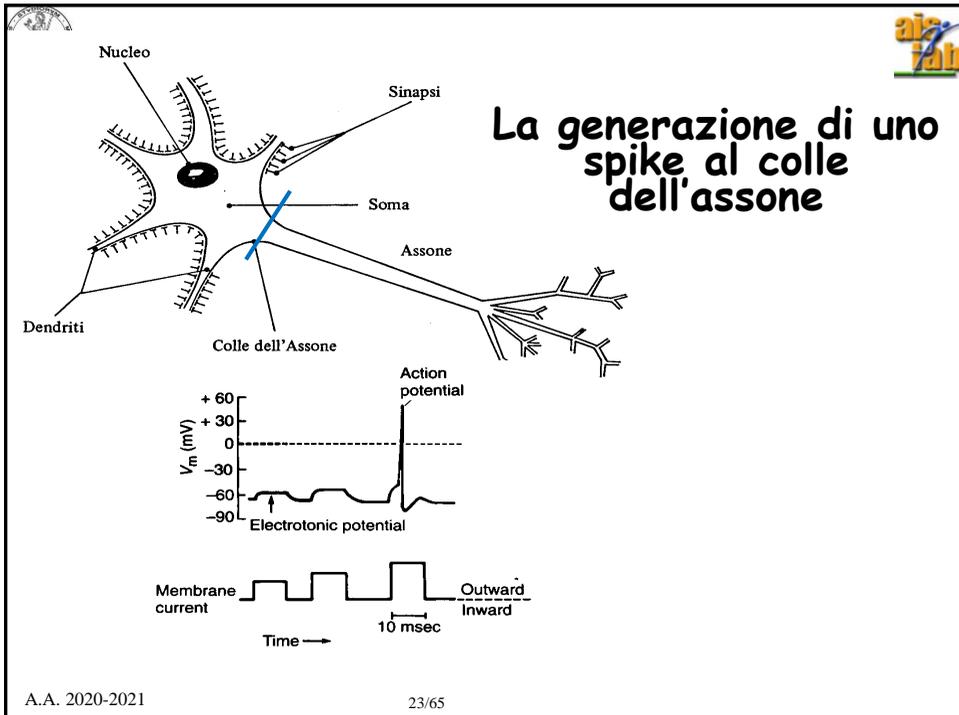


B) Ripolarizzazione.

- 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.





Requisiti sulla propagazione del segnale neurale

2 requisiti:

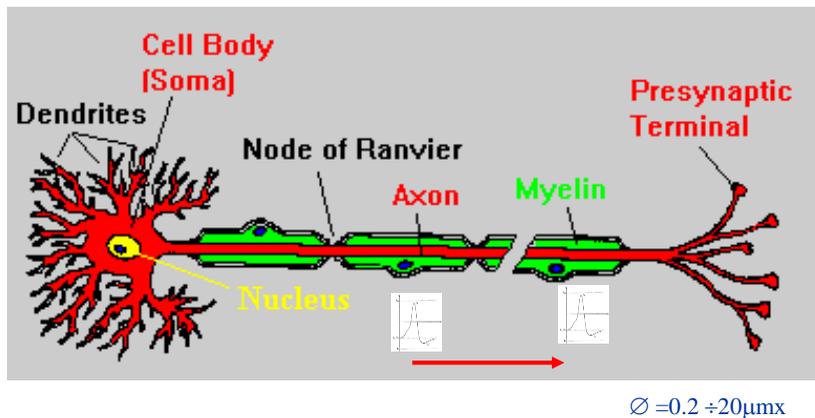
La generazione del potenziale d'azione richiede energia chimica.

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

A.A. 2020-2021 24/65



Propagazione del segnale neurale



Mielina. Protezione contro la dispersione (filtraggio limitato).

Ripetizione del segnale ad ogni Nodo di Ranvier.

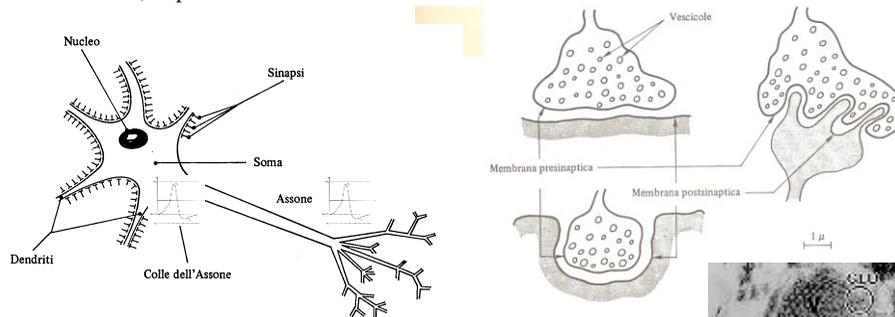
A.A. 2020-2021

25/65



Le sinapsi

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



- Lo spike genera il rilascio di mediatori chimici (noradrenalina, acetilcolina...).
- I mediatori chimici provocano una variazione di potenziale nella membrana post-sinaptica (variazione **anaogica**, graduale).
- Tempo di propagazione finito (0.5-1ms).

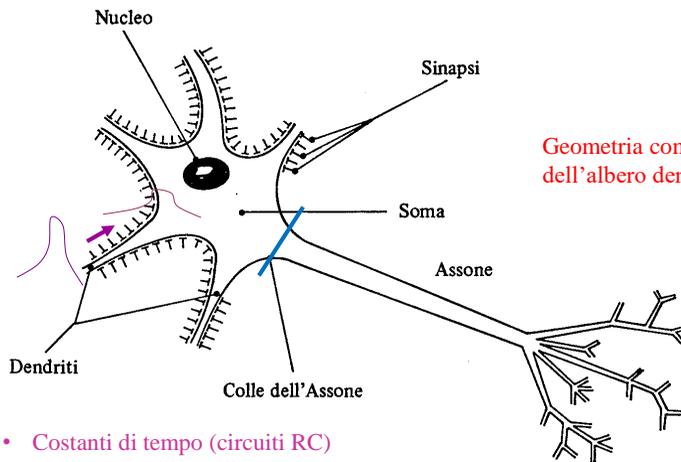
Dove può avvenire l'elaborazione dell'informazione?

A.A. 2020-2021

26/65



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.

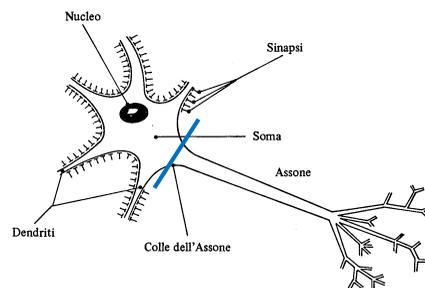


I dendriti

- Hanno una resistenza ed una capacità. 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.

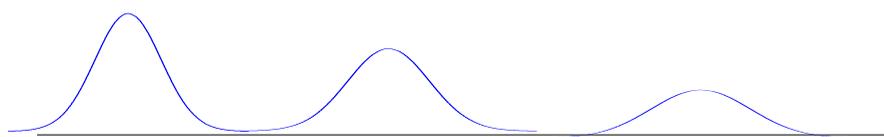
Le regole che definiscono la relazione tra I/O dei neuroni in modo che devono rispettare i principi di integrazione spaziale e temporale: **ruolo computazionale della geometria dell'albero dendritico.**

Il dendrita funziona come un grande integratore 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.

I modelli computazionali 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/>

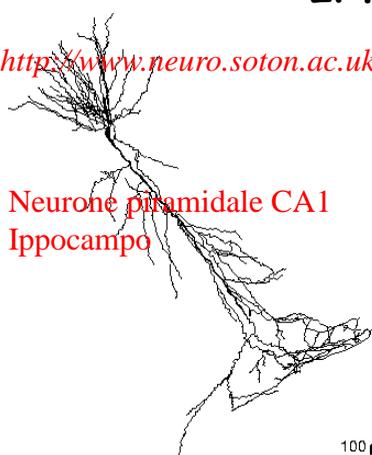
Software di simulazione:

Neuron: <https://neuron.yale.edu/neuron/>

GENESIS: <http://genesis-sim.org/GENESIS/>

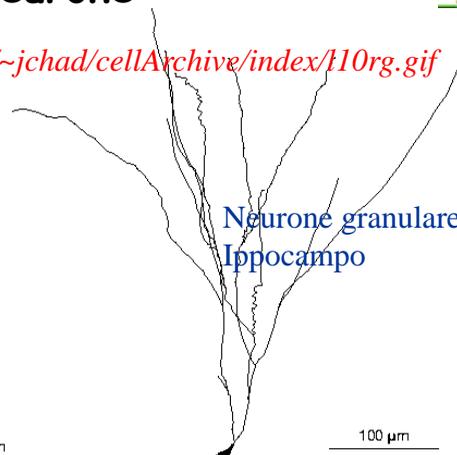
Il neurone

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



**Neurone piramidale CA1
Ippocampo**

100 μ m



**Neurone granulare
Ippocampo**

100 μ m

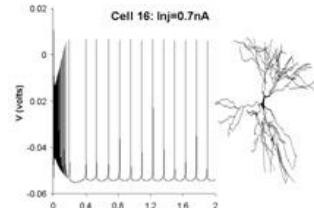
- Grande variabilità nella morfologia.
- Funzionamento stereo-tipato.
- Stazione elementare di elaborazione dell'informazione.

A.A. 2020-2021 31/65

Morfologia e funzionamento del neurone

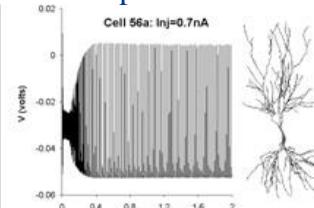
Spike mode

Cell 16: Inj=0.7nA



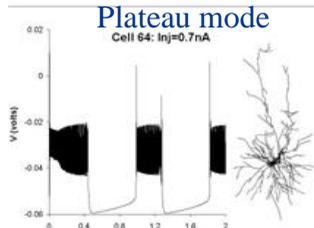
Spike mode

Cell 56a: Inj=0.7nA



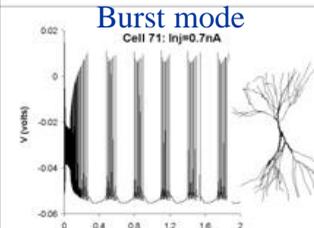
Plateau mode

Cell 64: Inj=0.7nA



Burst mode

Cell 71: Inj=0.7nA



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

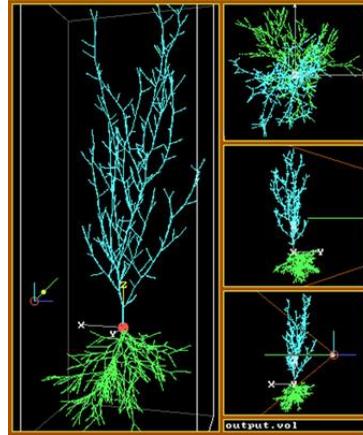
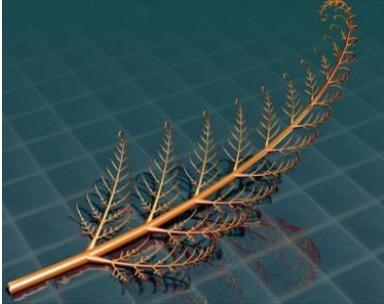
Parametri considerati (e.g.) Diminuzione del diametro del dendrita con la distanza dal soma.... Parametri ricavati da L-systems.

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

A.A. 2020-2021 32/65



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.



Computazione nel SNC



- Parallelizzazione
- Suddivisione dei task in moduli seriali / paralleli.
- Network che collega in serie / parallelo i vari moduli.
- Network dinamici.

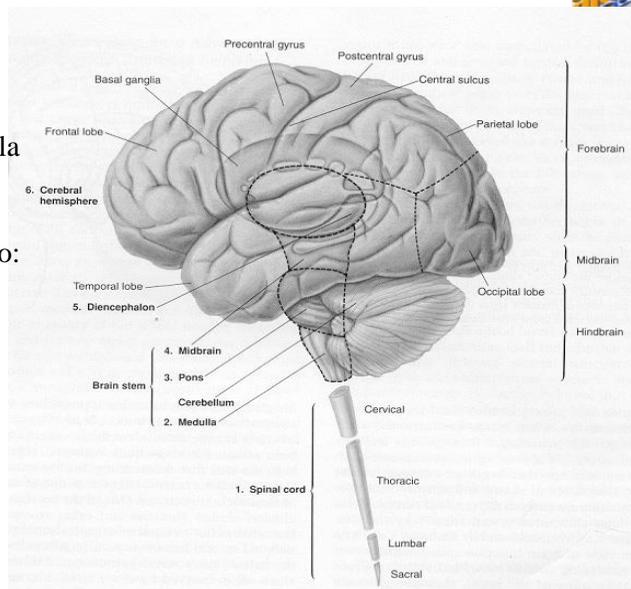
Questi principi sono sposati dal “deep learning”.



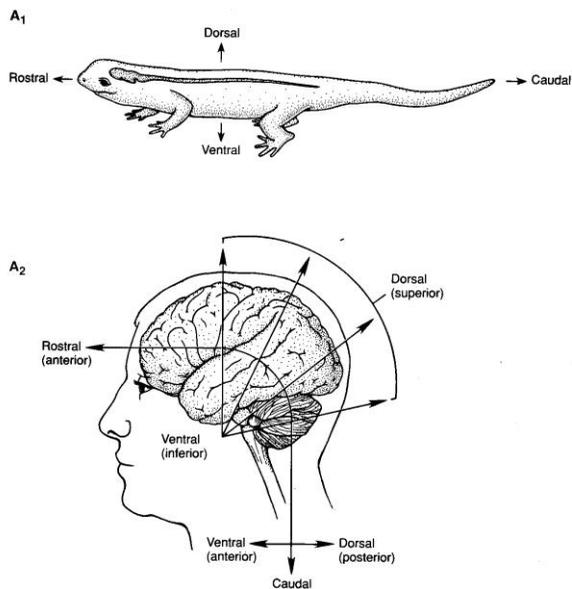
Sistema nervoso centrale:
nella scatola cranica e nella
spina dorsale.

Sistema nervoso periferico:
nervi e gangli; parte
somatica ed autonoma.

*Parallel,
Distributed
processing.*



Struttura del Sistema Nervoso



I punti cardinali del SNC

A.A. 2020-2021

37/65



La spina dorsale

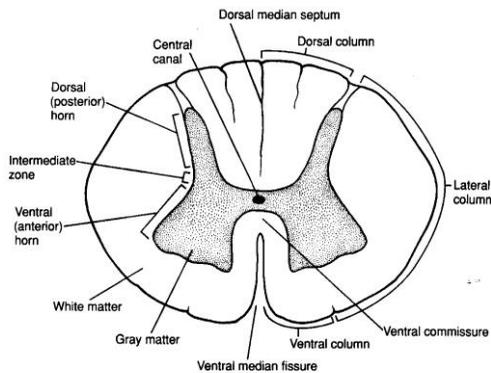
Spina dorsale: Controlla il movimento degli arti e del tronco e riceve informazioni sensoriali dagli stessi distretti anatomici.

Si dipartono 31 paia di *nervi spinali*.

Contiene stazioni di elaborazione elementari e soprattutto assoni.

E' suddivisa in una parte ventrale (motoria) ed una parte dorsale (sensoriale).

Al suo interno contiene inter-neuroni che operano elaborazioni locali.



A.A. 2020-2021

38/65



I 2 emisferi cerebrali

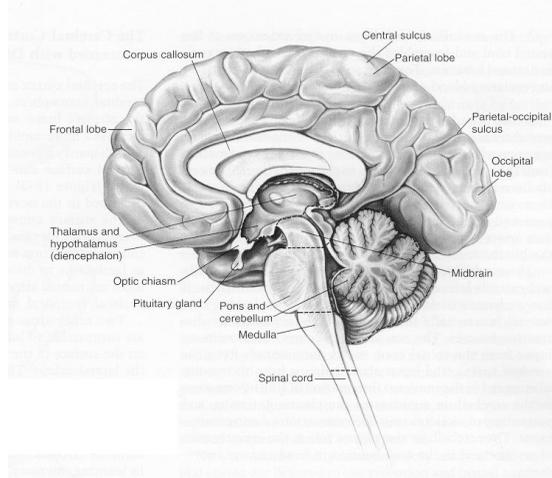


Emisferi simmetrici bilateralmente.

Ciascun emisfero ha competenza per la parte contro-laterale.

Le fibre neurali subiscono una decussazione.

Il corpo calloso è un fascio di fibre che connette i due emisferi.



Le convoluzioni cerebrali.

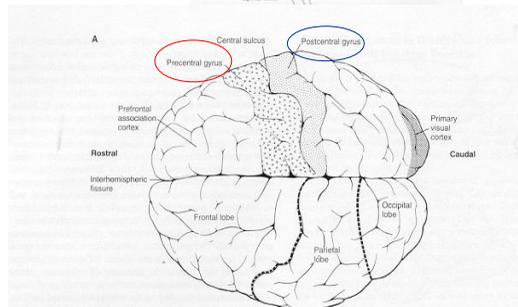
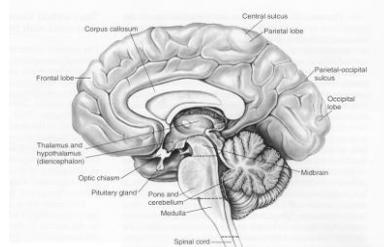


Struttura convoluta sotto la pressione dell'evoluzione.

Gyri e sulci.

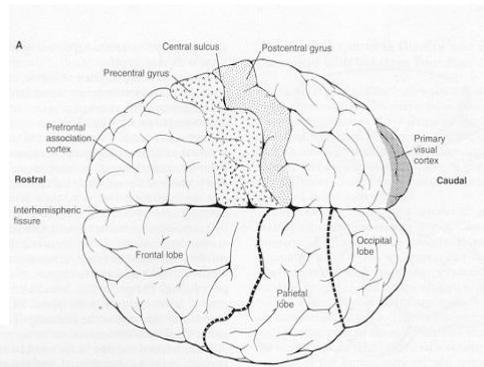
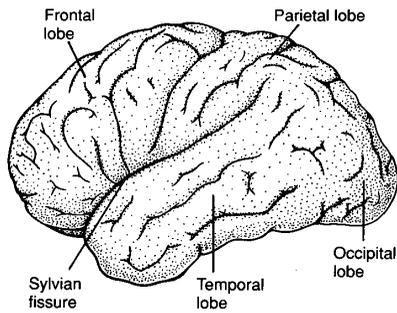
Alcuni solchi sono elementi di contrassegno.

Cellule nervose con soma (sostanza grigia) sulla superficie della corteccia, assoni diretti verso l'interno, sostanza bianca = assoni.

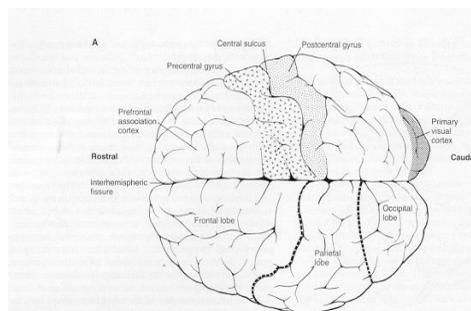
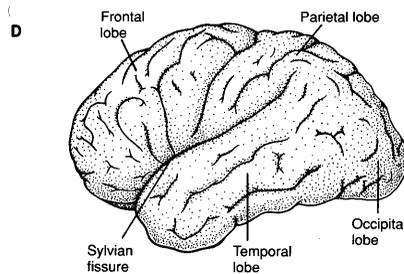




I lobi cerebrali



+ **limbic lobe**. Cintura di corteccia posta sopra il brain stem ed il diencefalo. Ruolo fondamentale nell'apprendimento, nella memoria e nelle emozioni.



I 4 lobi cerebrali classici



I lobi cerebrali



Lobo frontale: pianificazione dell'attività, rappresentazione delle azioni.

Lobo parietale: organizzazione spaziale delle informazioni sensoriali (spaziali), e rappresentazione (spaziale) del corpo umano (Body schema).

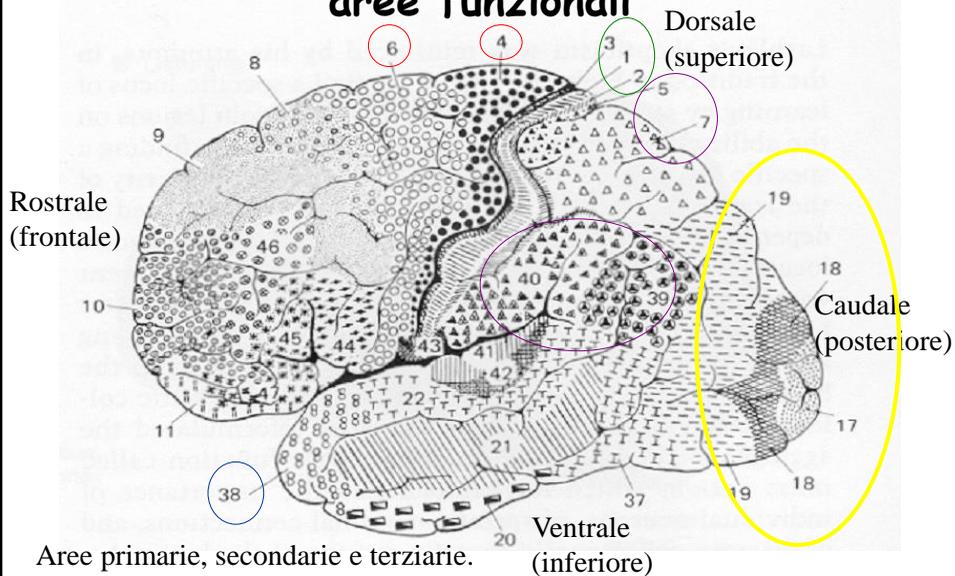
Lobo occipitale: visione.

Lobo temporale: udito, apprendimento, riconoscimento (memoria), rappresentazioni ed emozioni.

Competenza contro-laterale dei due emisferi.
Lateralizzazione di alcune funzioni.



Suddivisione cito-architetturale in aree funzionali



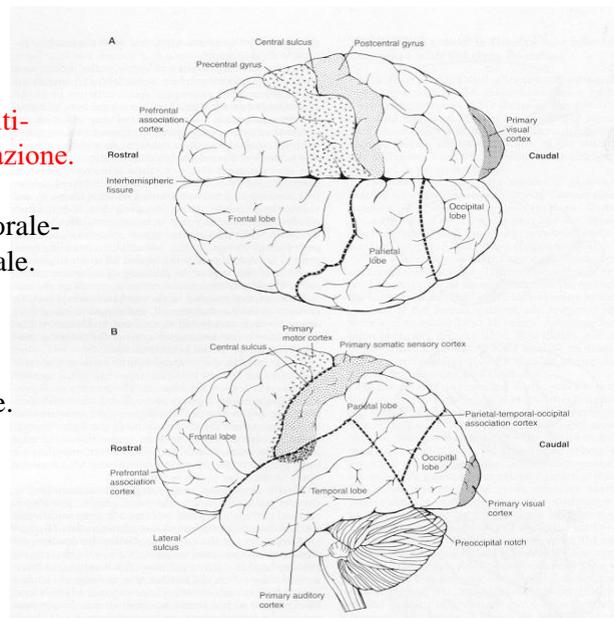


Integrazione multi-sensoriale per l'azione.

Giunzione temporale-parietale-occipitale.

Area limbica.

Area pre-frontale.



Aree associative



Dal neurone al circuito



I neuroni possono essere classificati in 3 gruppi principali:

- Afferenti
- Efferenti o motori
- Interneuroni.

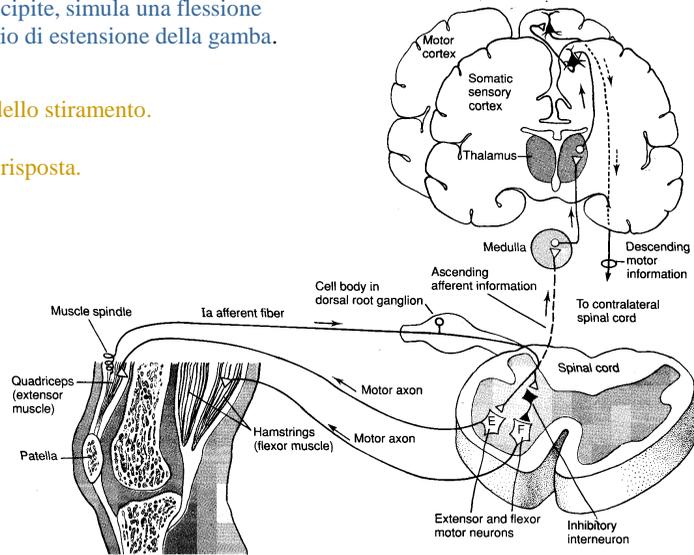


Esempio: il riflesso patellare



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

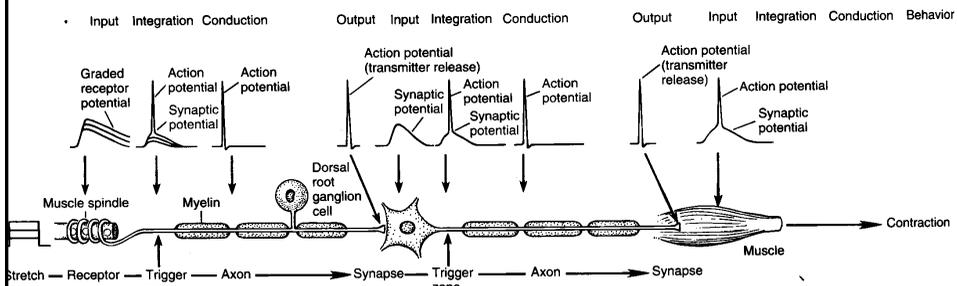
Velocità e ampiezza dello stiramento.
Risposta motoria.
Coordinamento della risposta.



A.A. 2020-2021



Il segnale neurale nel riflesso patellare



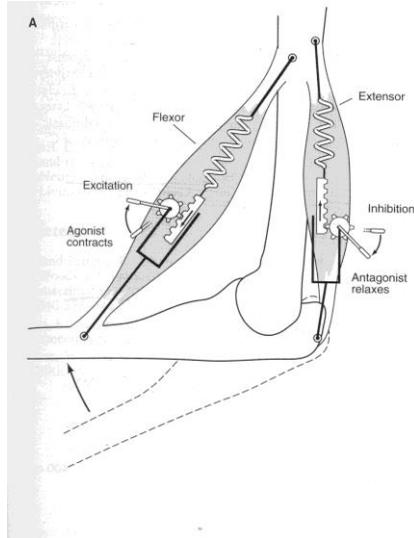
1. Potenziale recettoriale. Graduato nello spazio e nel tempo.
2. Potenziale d'azione generabile al primo nodo di Ranvier.
3. Propagazione attiva dello spike.
4. Generazione di un potenziale post-sinaptico (graduato in spazio/tempo)
5. Generazione di uno spike nell'assone del neurone motorio.
6. Trasformazione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

A.A. 2020-2021

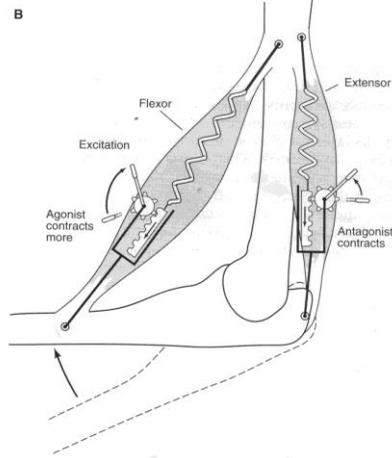
48/65



Muscoli antagonisti



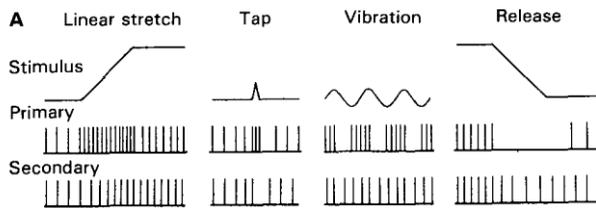
Reciprocal innervation



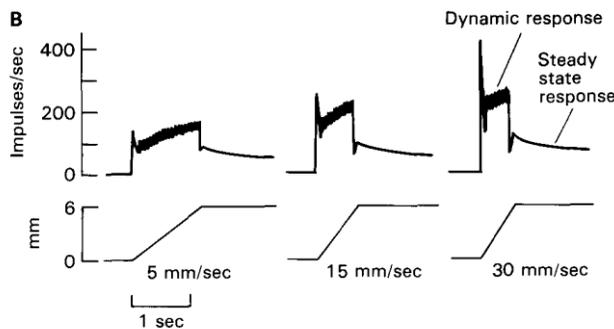
Co-contraction



Codifica in frequenza



Different role of endings of muscle spindles



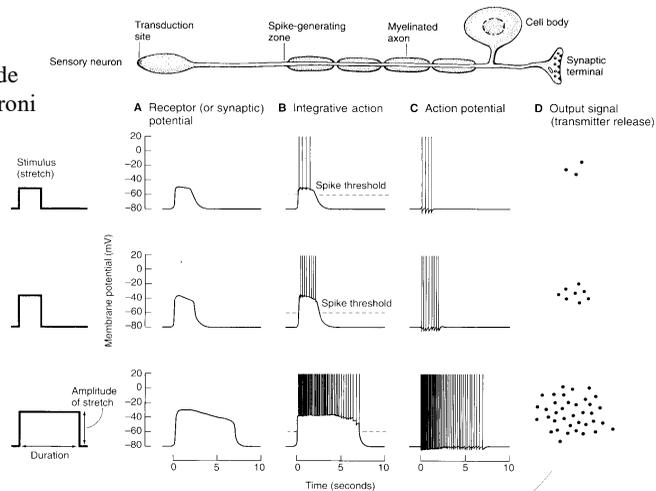
Primary endings of muscle spindles



Aspetto temporale dell'attivazione neurale



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



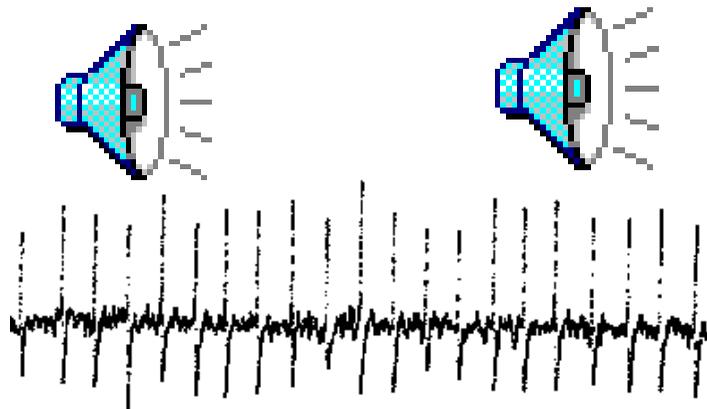
Frequenza di spike (spike/s) è la misura dell'attività di un neurone.

Codice di frequenza.

A.A. 2020-2021



Il suono del neurone



- Codice di frequenza.
- Periodo di refrattarietà.

A.A. 2020-2021

52/65



Sprouting and restoration



- **Sprouting** is the natural germination process by which seeds or spores put out shoots, plants produce new leaves or buds, or other newly developing parts experience further growth.
- Neuron sprouting is the growth of axons or dendrites from a damaged neuron or from an intact neuron that projects to an area denervated by damage and/or to other neurons.
- At the very first period of life, sprouting is **very intense**, and much more connections than those used in adult life are formed. This constitute a reservoir to restore connections after damage.
- Questi principi vengono sfruttati dalla Stimolazione Elettrica Funzionale (FES)



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





Chemico-electrical coordinated stimulation



G. Coutine lab. 14'23" video.



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 a un significato particolare?

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



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)



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



Pentium IV 1.5Ghz

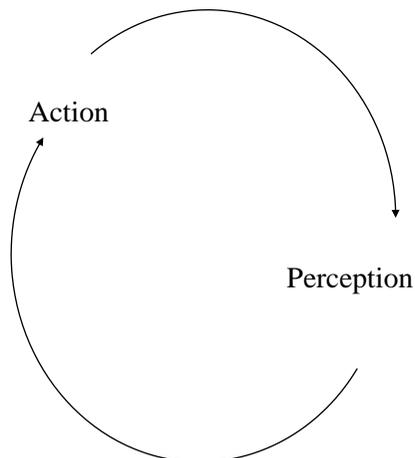


Number of transistors	4.2*10 ⁷
Power consumption	up to 55 Watts
Weight	0.1 kg cartridge w/o fans, 0.3 kg with fan/heatsink
Maximum firing frequency	1.5 GHz
Normal operating temperature	15-85°C
Sleep requirement	0 (if not overheated/overclocked)
Processing of complex stimuli	if can be done, takes a long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

From Vadim Gerasimov's slides



Piaget 1955



Circular reaction for learning in Humans.

Gestalt percettiva-esecutiva.

Rinforzo tra il dominio percettivo ed esecutivo.

“Apparato visuo-motorio” è di gran lunga il più importante del sistema nervoso centrale.

Apprendimento da esempi.

Johanson's experiments on moving dots (1973)



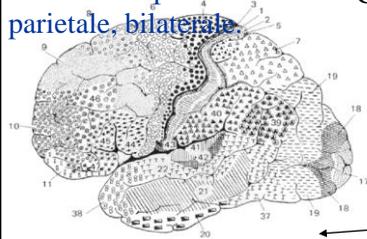
Mirror neurons and circuits



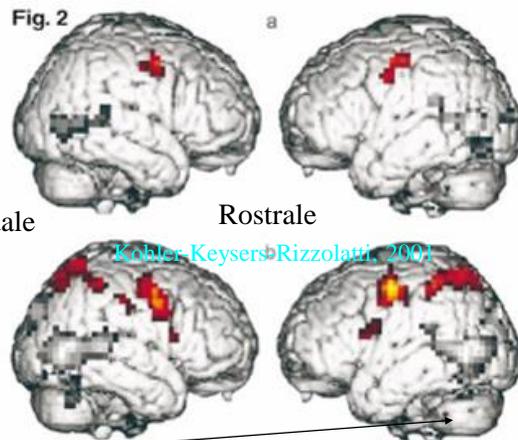
Aree prefrontali, attive sia nell'osservazione che nell'immaginazione che nell'esecuzione di movimenti.

Attivazione pre-motoria.

Attivazione pre-motoria + parietale, bilaterale.



Lo sperimentatore muove le mani senza oggetto.



Lo sperimentatore muove le mani con oggetto.



Mirror neurons - neuroni specchio



Video: "I Neuroni specchio" Durata: 9'14"





Hebbian learning



- The increase in synaptic efficacy arises from the presynaptic cell's repeated and persistent stimulation of the postsynaptic cell. **Joint firing increases the synapse:** “*Cells that fire together, wire together*”.
- From the point of view of artificial neurons and artificial neural networks, Hebb's principle can be described as a method of determining how to alter the weights between model neurons. The weight between two neurons increases if the two neurons activate simultaneously—and reduces if they activate separately. Nodes that tend to be either both positive or both negative at the same time have strong positive weights, while those that tend to be opposite have strong negative weights: $\Delta w_{ij} = k x_i y_j$.
- At the heart of learning in mirror neurons.



Social robotics



«Per definizione un robot sociale dovrebbe comunicare ed interagire con gli umani o con altri esseri viventi in situazioni che possono essere definite cooperative. Ma anche comportamenti non cooperativi possono essere considerati sociali in alcune situazioni. Il robot può, ad esempio, esibire un comportamento competitivo all'interno del contesto di un gioco. Il robot potrebbe anche interagire, in alcuni casi con nessuna o con una minima comunicazione. Potrebbe ad esempio consegnare strumenti ad un astronauta che lavori su una stazione spaziale» (Wikipedia).



Video on Qrio dancing salsa (41 sec)



Sommario



Funzionamento sotto-soglia del neurone.

Generazione del potenziale d'azione.

Struttura tipica di un neurone.

I circuiti neurali.