

# Neuroni e reti neurali

ref. (cap 11 di "Bioelectronics Handbook"  
M. Grattarola, G. Manobius, McGraw-Hill)

In una serie di articoli pubblicati nel 1952 A.C. Hodgkin e A.F. Huxley hanno fornito una dettagliata comprensione di come i segnali elettrofisiologici sono trasmessi all'interno del sistema nervoso. Il modello descritto in questi articoli è diventato una pietra miliare per tutti i successivi studi elettrofisiologici.

In anni più recenti si è accumulata una grande conoscenza sui meccanismi che governano la generazione del segnale a livello molecolare.

A partire dagli anni '80 del secolo scorso si è osservata una crescente convergenza fra studi di neurobiologia e in aree quali la matematica, la fisica e l'informatica. Tali studi hanno portato alla creazione di una nuova disciplina che ha preso il nome di "reti neurali (o neuronali)". Oggi questa disciplina è ampia e complessa ed è praticata da un grande numero di studiosi.

## 1. Breve rassegna della biologia del neurone

Il corpo umano contiene circa  $10^{13}$  cellule; di queste circa  $10^{11}$  sono neuroni.

Questi, insieme alle cellule gliali, sono le principali componenti cellulari del cervello, nel quale ciascun neurone forma, in media, da  $10^3$  a  $10^4$  contatti con altri neuroni.

Si possono classificare i neuroni che formano il sistema nervoso di un organismo in tre categorie principali:

- 1) neuroni che ricevono stimoli dall'ambiente esterno, neuroni sensoriali (in effetti ci sono anche quelli che ricevono stimoli dall'interno dell'organismo via interocettori.)
- 2) neuroni che controllano i movimenti degli organismi attraverso l'attivazione dei muscoli; motoneuroni (in effetti ci sono anche quelli che controllano le ghiandole)
- 3) neuroni che sono in contatto con altri neuroni e non con recettori o cellule muscolari, interneuroni

Anche se in maniera qualitativa si può affermare che il numero di interneuroni aumenta all'aumentare della complessità dell'organismo. Il cervello è

costituito in prevalenza da interneuroni.

Nei suoi tratti essenziali, ogni neurone è formato da tre parti: il corpo cellulare (soma) che contiene il nucleo e i vari organelli deputati alle principali funzioni cellulari; una <sup>o due</sup> ~~o più~~ lunghe arborizzazioni, detta assone, numerose arborizzazioni corte, dette dendriti.

I neuroni possono essere multipolari, bipolari, unipolari e pseudounipolari.

I neuroni multipolari costituiscono la maggior parte delle cellule nervose. Sono così chiamati perché possiedono molti dendriti che emergono da vari punti del corpo cellulare ed un unico assone. I neuroni bipolari hanno un solo dendrite e un assone che si dipartono dai lati opposti del corpo cellulare. I neuroni unipolari, provvisti del solo assone, sono molto rari. Una categoria a sé sono i neuroni pseudounipolari, cellule sensitive dei gangli cerebro-spinali; nell'embrione questi neuroni sono inizialmente bipolari; nel corso dello sviluppo, però, i due prolungamenti si fondono fra loro per formare un solo prolungamento che ben presto si divide a T in un ramo diretto alla periferia dove riceve gli stimoli sensitivi e in un ramo che



decorre in una radice dorsale (o sensitiva) di un nervo spinale per terminare nel sistema nervoso centrale

E' bene tener presente che un neurone all'interno del tessuto nervoso non e' una entita' isolata, ma e' densamente "impacchettato" con altri neuroni e cellule gliali (che sono da 5 a 10 volte piu' numerose dei neuroni). Le cellule gliali comprendono ~~le~~ microglia, astrociti, oligodendriti, e loro precursori. Originariamente ritenute solo cellule di supporto ai neuroni, oggi vengono attribuite loro non solo funzioni di "collante metabolico", ma, nel caso degli astrociti, dotate di un ruolo fondamentale anche nel processamento e gestione dei segnali neurali. Attraverso una attivita' sinergica con i neuroni, strutture specializzate, dette sinapsi, sono presenti sulle terminazioni delle arborizzazioni e sul soma e consentono la comunicazione intercellulare non solo con gli altri neuroni, ma anche con cellule muscolari e ghiandole. Le sinapsi possono essere elettriche o chimiche come vedremo in seguito.

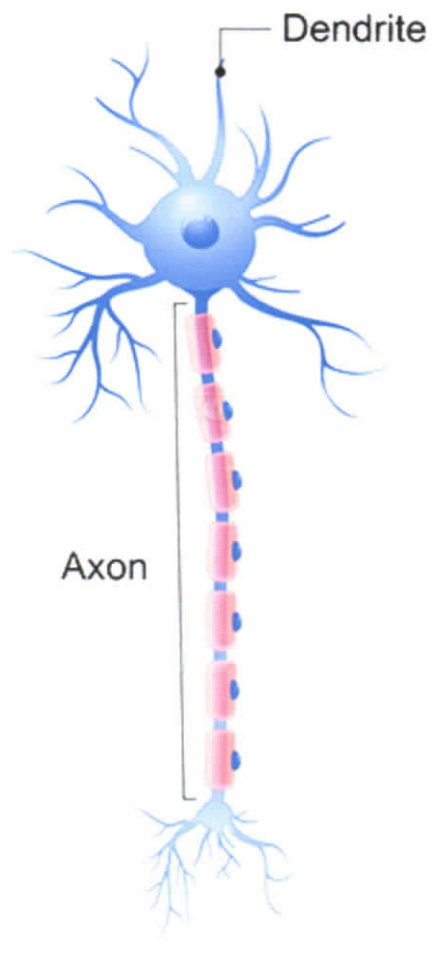
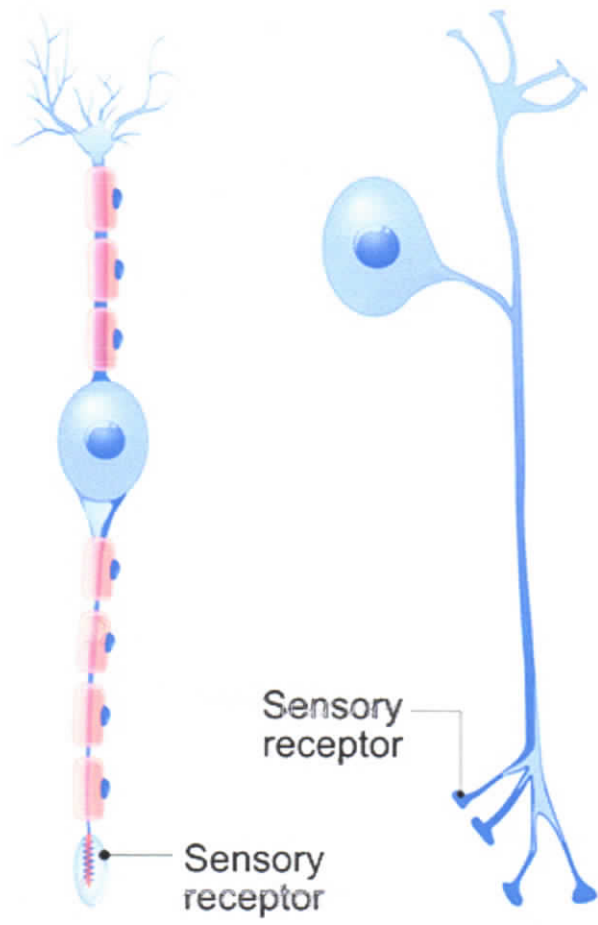
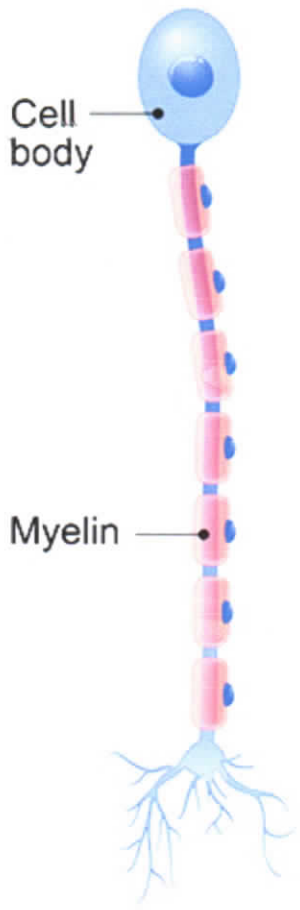
Alcuni neuroni (neuroni sensoriali d'attivo, neuroni ipocampali - ) sono rimpiazzati

# Unipolar

# Bipolar

# Pseudounipolar

# Multipolar



con una certa frequenza. Tuttavia la maggior parte dei neuroni vive quanto l'organismo stesso e, cui appartengono mantenendo stabili le loro proprietà elettrochimiche.

Questo implica che i canali ionici presenti nella membrana cellulare subiscono un ricambio delle proteine costituenti.

Nel corso della loro vita questi neuroni possono anche cambiare dimensioni e forme.

In ragione di ciò, lo studio del comportamento dei neuroni, quando viene effettuato su una scala temporale più lunga dei minuti, deve tenere conto della presenza di processi metabolici attivi nei vari compartimenti cellulari. D'altro canto, se siamo interessati soltanto alla generazione e propagazione dei segnali elettrochimici su tempi brevi, possiamo semplificare il nostro approccio focalizzando soltanto sulle proprietà della membrana cellulare.

## 2. Descrizione biofisica del potenziale d'azione.

In una sola frase riassuntiva possiamo dire che in un neurone, i dendriti e il soma ricevono ed elaborano l'informazione, mentre l'assone la propaga anche a lunga distanza.

(6)

(gli'assoni più lunghi nel corpo umano sono quelli che formano il nervo sciatico che parte dalla base della spina dorsale fino agli alluci di ciascun piede).

Il modo di propagazione per il quale l'assone è specializzato è attraverso il potenziale d'azione (detto spike), una rapida (alcuni millisecondi) variazione non-lineare del potenziale Transmembrana  $\phi$  di  $\sim 100$  mV.

Per descrivere le proprietà basilari dello spike cominciamo considerando un quadratino di  $1 \mu\text{m}$  di lato di membrana assonale.

A pH fisiologico ( $\sim 7.3$ ), l'interno del neurone contiene cariche fisse negative mentre la concentrazione intra ed extra cellulare degli ioni principali le cui variazioni generano il potenziale d'azione sono quelle in Tabella 1 sia per l'assone di calamaro (vedremo in seguito perché questo è così importante in questo contesto), sia per quello mammifero (quindi anche l'uomo).

TAB 1

	Concentrazione, mM		
	$K^+$	$Na^+$	$Cl^-$
Assone di calamaro			
Intra	400	50	40-60
Extra	20	440	560
Assone di mammifero			
Intra	140	5-15	5-15
Extra	5	145	110



(7)

Come si vede dai valori della TAB1 vi è un forte squilibrio nelle concentrazioni ioniche intra ed extracellulare nonostante la membrana sia permeabile a tutti e tre gli ioni.

Si potrebbe supporre che ciò sia il risultato del solo potenziale Donnan, così non è: una cellula vivente non è in uno stato di equilibrio e viene utilizzata energia metabolica attraverso meccanismi di trasporto attivo per mantenere uno stato stazionario fuori equilibrio.

Se le permeabilità dei diversi ioni sono note, si può calcolare il potenziale di riposo (cioè in assenza di stimoli soprasoglia)  $V_m$  utilizzando l'equazione di Goldman-Hodgkin-Katz (GHK). Trascurando lo ione cloruro che si trova presso all'equilibrio nerstiano e indicando con  $r$  la permeabilità al ~~sed~~  $\text{Na}^+$  diviso per la permeabilità allo ione  $\text{K}^+$  l'eq. GHK diventa

$$[1] \quad V_m = \frac{kT}{q} \ln \frac{[\text{K}^+]_e + r [\text{Na}^+]_e}{[\text{K}^+]_i + r [\text{Na}^+]_i}$$

Il valore di  $r$  reperibile in letteratura è  $r=0,04$ . Proviamo a calcolare  $V_m$  usando le concentrazioni ioniche dell'assoplama e dell'acqua di mare ( $\text{K}^+=10$ ,  $\text{Na}^+=460$ ,  $\text{Cl}^-=540 \text{ mM}$ )



Così si ottiene

$$[2] \quad V_m = -67 \text{ mV}$$

Questo valore non è corretto, non corrisponde a quello misurato.

A parte l'aver trascurato lo ione  $\text{Cl}^-$  (fatto non molto rilevante) la ragione della discrepanza tra il valore calcolato con l'eq. GHK e quello misurato è legata al fatto che l'equazione descrive un potenziale di diffusione generato dalle diverse permeabilità di  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  attraverso i canali ionoselettivi, ma non tiene conto della presenza nella membrana dell'assone di meccanismi di trasporto attivo (pompa sodio-potassio).

Al fine di tenere conto anche di questo meccanismo fondamentale nelle cellule eccitabili conviene fare riferimento al seguente circuito equivalente nel quale potenziali di equilibrio e condutture vengono utilizzati in luogo delle concentrazioni e delle permeabilità.

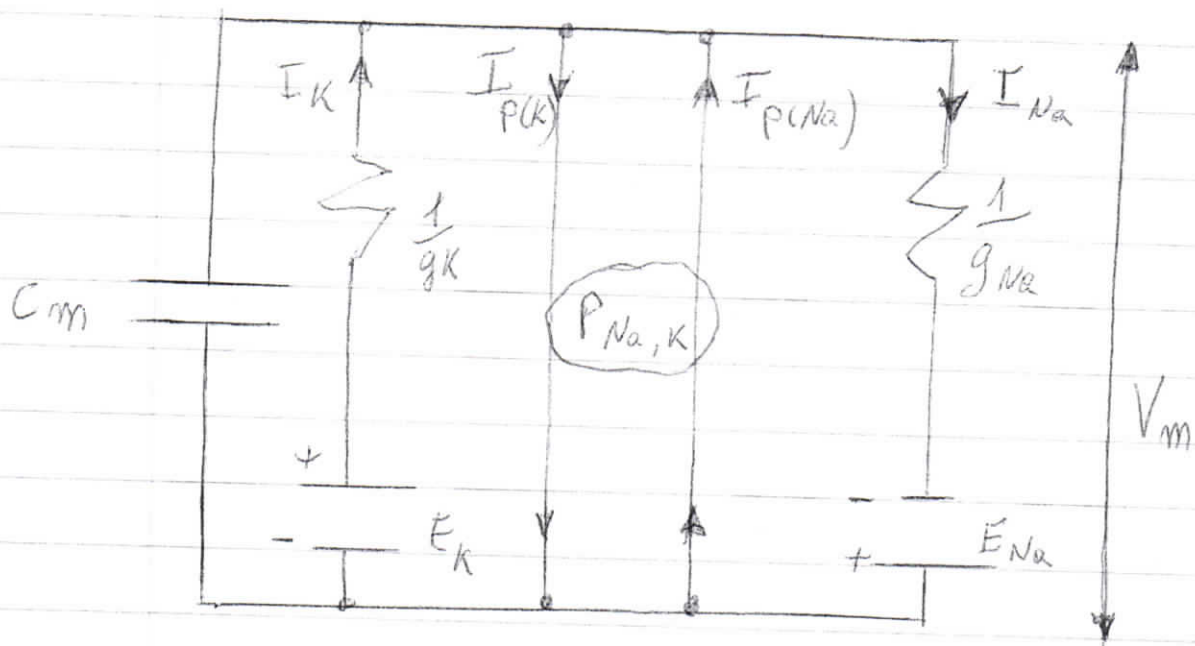
In tale circuito equivalente (che rappresenta una porzione di membrana neuronale)

$E_K$  e  $E_{\text{Na}}$  rappresentano i potenziali di Nernst

(9)

(equilibrio) dello ione  $K^+$  e  $Na^+$  rispettivamente e  $g_K$  e  $g_{Na}$  le loro conduttanze.

$I_K$  e  $I_{Na}$  sono le correnti generate dai rispettivi gradienti elettrochimici, mentre  $I_{P(K)}$  e  $I_{P(Na)}$  sono le correnti generate dalle pompe sodio-potassio.  $C_m$  è la capacità di membrana.



L'equazione che governa la corrente totale  $I_{Tot}$  che attraversa la porzione di membrana è:

$$[3] \quad I_{Tot} = C_m \frac{dV}{dt} + g_K (V - E_K) + g_{Na} (V - E_{Na}) + I_P$$

In condizioni stazionarie, con il potenziale di riposo della membrana fissato al suo valore

di riposo  $V_m$ , e senza correnti iniettate dall'esterno, la corrente totale  $I_{tot}$  è nulla e non sono presenti correnti capacitive.

$$[4] \quad -C_m \frac{dV}{dt} = g(V - E_K) + g_{Na}(V - E_{Na}) + I_p = 0$$

In questo caso le correnti generate dalla pompa attiva bilanciano esattamente quelle derivate dal gradiente elettrochimico.

Supponiamo ora di iniettare una corrente ionica  $I_{ext}$  all'interno della cellula attraverso la membrana. In questo caso possiamo considerare trascurabile il contributo delle correnti di pompa  $I_p$  e scrivere:

$$[5] \quad I_{ext} = C_m \frac{dV}{dt} + g_K(V - E_K) + g_{Na}(V - E_{Na})$$

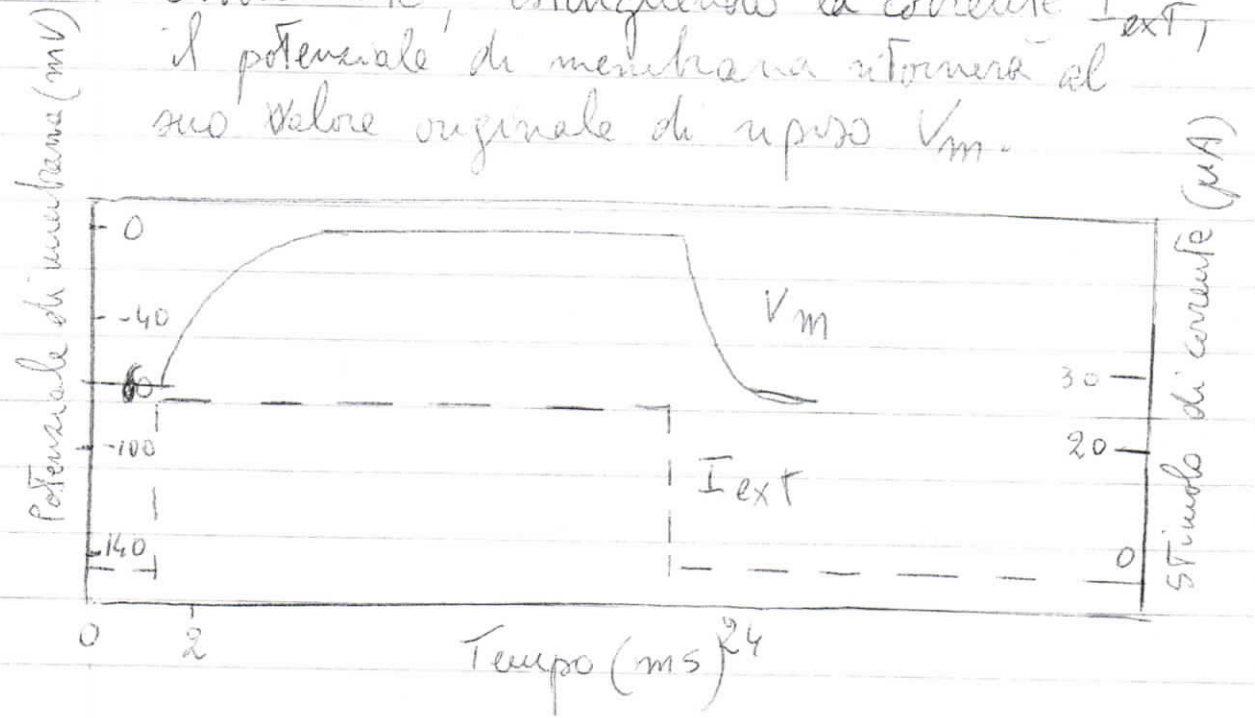
riarrangiando

$$[6] \quad C_m \frac{dV}{dt} = -g_K(V - E_K) - g_{Na}(V - E_{Na}) + I_{ext}$$

L'applicazione di una corrente costante  $I_{ext}$  per un breve tempo  $\Delta t$  sposterà il potenziale ad un nuovo valore stazionario  $V_m^*$

$$[7] \quad V_m^* = \frac{E_K + NK E_{Na}}{1 + NK} + \frac{I_{ext}}{g_K + g_{Na}}$$

dove  $NK$  è il rapporto fra la conduttanza del sodio e quella del potassio  
 Ovviamente, estinguendo la corrente  $I_{ext}$ , il potenziale di membrana ritorna al suo valore originale di riposo  $V_m$ .



Questo comportamento è quello previsto dai meccanismi e dal circuito equivalente descritti in precedenza. Tuttavia già a partire dagli anni 40' del secolo passato era noto che, sotto appropriate condizioni dello stimolo  $I_{ext}$ , la risposta della membrana assonica era ben diversa e manifestava il fenomeno del potenziale di azione.



(12)



Quello che muta drasticamente il comportamento e di cui non si è tenuto conto in precedenza è il fatto che le conduttanze  $g_{Na}$  e  $g_K$ , considerate costanti, dipendono invece fortemente sia dal potenziale di membrana che dal tempo.

Come suggerito da Hodgkin e Huxley (1952) le conduttanze originano dalla presenza nella membrana di canali "non selettivi" per il sodio e per il potassio che possono trovarsi in uno stato aperto o chiuso.

Attraverso i famosi esperimenti di "voltage clamp" effettuati su asse gigante di calamaro (diametro fino a 1 mm rispetto al piccolo diametro di quelli umani  $\leq 20 \mu m$ ) H-H sono riusciti (vedi appunti sul "Nervo") a ricavare per via sperimentale  $g_{Na}(V, t)$  e  $g_K(V, t)$

La dipendenza di  $g_{Na}$  e  $g_K$  dalla potenziale di membrana e dal tempo porta attraverso le seguenti relazioni

[8]  $g_K(V, t) = \bar{g}_K n_K^4(V, t)$

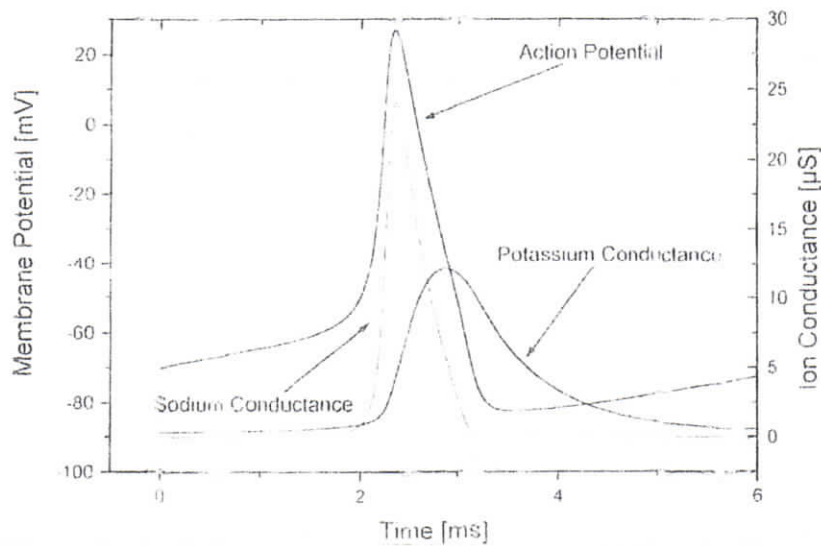
[9]  $g_{Na}(V, t) = \bar{g}_{Na} n_{NaA}^3(V, t) \cdot n_{NaD}(V, t)$

mentre per gli ioni negativi (largamente ioni  $Cl^-$ ) la conduttanza resta un valore costante ed è detta conduttanza di leakage (perdite)

$n_K$ ,  $n_{NaA}$  e  $n_{NaD}$  sono da interpretarsi come frazioni di canali aperti rispettivamente per il potassio, per il sodio nella fase Ascendente e per il sodio nella fase discendente del potenziale di membrana (vedi in seguito)

Nella figura seguente sono riportati gli andamenti temporali del potenziale d'azione e delle corrispondenti variazioni delle conduttanze del sodio e del potassio come predette dalle equazioni di H-H.

Nel caso del ~~potassio~~ sodio  $n_{NaA}^3$  da conto del processo di apertura dei canali (fase ascendente del potenziale d'azione) mentre  $n_{NaD}$  da conto del processo ritardato della loro chiusura.



Nel caso del potassio la quantità  $n_k^4$  è introdotta per descrivere l'effetto (minore) di iperpolarizzazione dovuto all'apertura ritardata dei canali del potassio stesso.

L'elevato valore della conduttanza del potassio accompagnato dalla discesa della conduttanza del sodio da cento del periodo refrattario che si osserva durante la fase discendente del potenziale d'azione e durante i successivi millisecondi.

Va comunque tenuto presente che il significato delle frazioni aperte e chiuse dei canali è del tutto "didattico" e non vi è alcuna osservazione microscopica di ciò (almeno in H-H). Tutto è ricavato tramite opportune dipendenze funzionali ricavate da "best fitting" coi dati sperimentali.

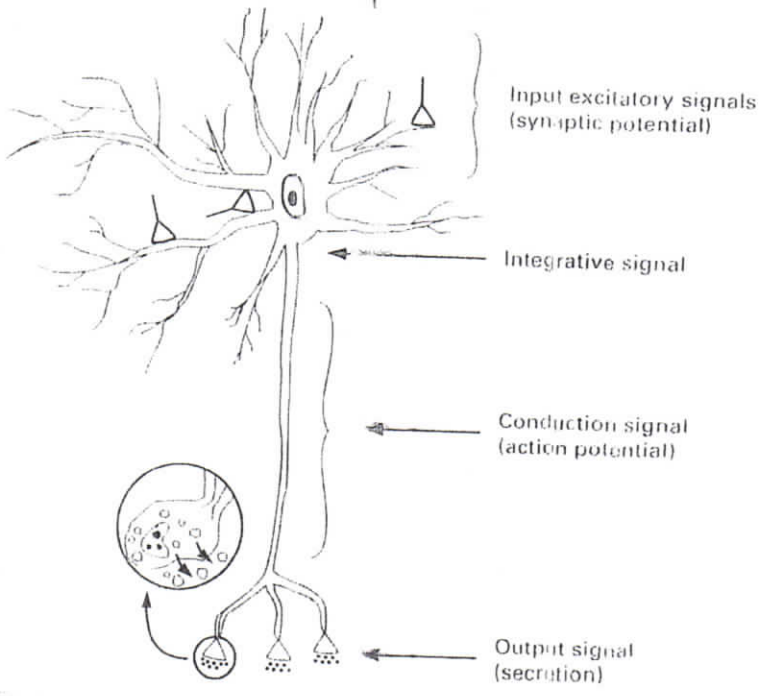
A questo punto la equazione del modello completo di H-H per l'assone è

$$[10] I_{ext} = C_m \frac{dV}{dt} + \bar{g}_{Na} \frac{n^3}{n_{\infty}^3} n \left( V - E_{Na} \right) + \bar{g}_K \frac{n^4}{n_{\infty}^4} \left( V - E_K \right) + \bar{g}_l \left( V - E_l \right)$$

Successivamente la struttura di questa equazione è stata utilizzata con piccole modifiche per descrivere l'attività elettrofisiologica dei neuroni (includi quelli umani), delle cellule muscolari e delle cellule B pancreatiche. L'equazione è una descrizione ormai appropriata del potenziale d'azione generato da una qualunque porzione della membrana eccitabile.

Una volta generato, il potenziale d'azione si propaga lungo l'assone per arrivare poi all'apparato sinaptico dove viene rilasciato il

neurotrasmettitore





16

Come sintetizza graficamente la figura precedente un neurone "tipico" è costituito da un soma, molti dendriti e un assone che termina con apparati sinaptici. Tipicamente i potenziali d'azione sono generati nel segmento dell'assone direttamente connesso al soma. Il soma ha la capacità di generare potenziali d'azione, ma il potenziale di soglia che deve essere raggiunto è molto maggiore di quello del segmento iniziale dell'assone dove vi è una elevata densità di canali del sodio sensibili al voltaggio.

Nei motoneuroni e negli interneuroni i segnali in ingresso arrivano nella forma di correnti ioniche ( $I_{ext}$ ) iniettate nei dendriti e nel soma attraverso le sinapsi avviate da altri neuroni.

I neuroni sensoriali ricevono i segnali in ingresso dai recettori o terminazioni nervose libere.

I segnali in ingresso subiscono un processo di integrazione e di conseguenza il potenziale dell'intero neurone cambia nel tempo.

Se il cambiamento è appropriato sia in termini di segno che di intensità supera la soglia di potenziale e si genera un potenziale d'azione che l'assone propaga fino alle terminazioni sinaptiche dove avviene il rilascio (secrezione) del neurotrasmettitore.

l'equazione [10] descrive la generazione del potenziale d'azione.

La propagazione è ricavata da H-H (vedi capitolo sul nervo) ed è espressa come:

$$\begin{aligned}
 [11] \quad \frac{1}{2\pi a_m r_i} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} &= c_m \frac{dV}{dt} + \bar{g}_{Na} \frac{n^3}{n_{\infty A}} \frac{n}{n_{\infty D}} (V - V_{Na}) + \\
 &+ \bar{g}_K \frac{n^4}{n_K} (V - V_K) + \bar{g}_l (V - V_l)
 \end{aligned}$$

dove  $a_m$  è il raggio dell'assone e  $r_i$  è la resistenza per unità di lunghezza dell'assoplasma.

Se si assume che, durante la propagazione, la velocità ~~si~~ con cui viaggia il potenziale d'azione ( $V$ ) non cambi si può scrivere:

$$[12] \quad \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = \frac{1}{v^2} \frac{\partial^2 V}{\partial t^2}$$

Sostituendo nella [11] si ha anche in questa forma il termine di propagazione:

$$\begin{aligned}
 [13] \quad \frac{1}{2\pi a_m r_i v^2} \frac{\partial^2 V}{\partial t^2} &= c_m \frac{dV}{dt} + \bar{g}_{Na} \frac{n^3}{n_{\infty A}} \frac{n}{n_{\infty D}} (V - V_{Na}) + \\
 &+ \bar{g}_K \frac{n^4}{n_K} (V - V_K) + \bar{g}_l (V - V_l)
 \end{aligned}$$

Nel proseguo vedremo anche come  
na possibile la formulazione matematica  
dei processi di secrezione attivata dal potenziale  
d'azione nella sinapsi chimica.

Una ulteriore osservazione relativa al modello  
H-H è relativa al fatto che esso non  
include alcun meccanismo per il riequilibrio  
delle concentrazioni ioniche nel neurone  
alterato dal potenziale d'azione.

In effetti si potrebbe pensare che una variazione  
di circa 100 mV (dal potenziale a riposo, ~~quasi~~  
~ -70 mV a quasi +40 mV) possa avere  
effetti drammatici nello sbilanciamento delle  
concentrazioni. In effetti non è così.

~~Se~~ Consideriamo una porzione di membrana  
con una area di  $1 \mu\text{m}^2$  sottoposta ad una  
variazione di potenziale di 100 mV.

La relazione fra la variazione di potenziale  
 $\Delta V$  e la variazione della quantità di carica  
 $\Delta Q$  che la genera è legata alla capacità  
di membrana  $C_m$  da

$$[14] \quad C_m = \frac{\Delta Q}{\Delta V}$$

Un valore approssimato della ~~capacità~~ ~~per~~ capacità  
di membrana per unità di area è  $0,01 \text{ F}/\mu\text{m}^2$

Dalla [14] si ricava  $\Delta Q = 0,001 \text{ pC}$   
 Ricordando che la carica elementare  
 vale  $\sim 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ C}$ , si vede che  $\Delta Q$   
 è generata dallo spostamento di circa  
 6000 ioni monovalenti, quali  $\text{Na}^+$  o  $\text{K}^+$ .

Se consideriamo la fase ascendente del  
 potenziale d'azione questi 6000 ioni  
 sono ioni  $\text{Na}^+$  che entrano nell'assone.

Dalla TAB.1 vediamo che la concentrazione  
 di  $\text{Na}^+$  nell'assoplasma dell'assone di  
 calamaro vale  $0,05 \text{ M}$ ; ricordando  
 il numero di Avogadro  $N_A \equiv 6 \cdot 10^{23}$   
 si calcola che in  $1 \mu\text{m}^3$  di assoplasma  
 che confina con la porzione di  $1 \mu\text{m}^2$  di  
 membrana vi sono circa  $3 \cdot 10^7$  ioni  $\text{Na}^+$ .

Uno spike ~~che~~ è generato da  $\sim 6000$  ioni  $\text{Na}^+$   
 che alterano la concentrazione interna di

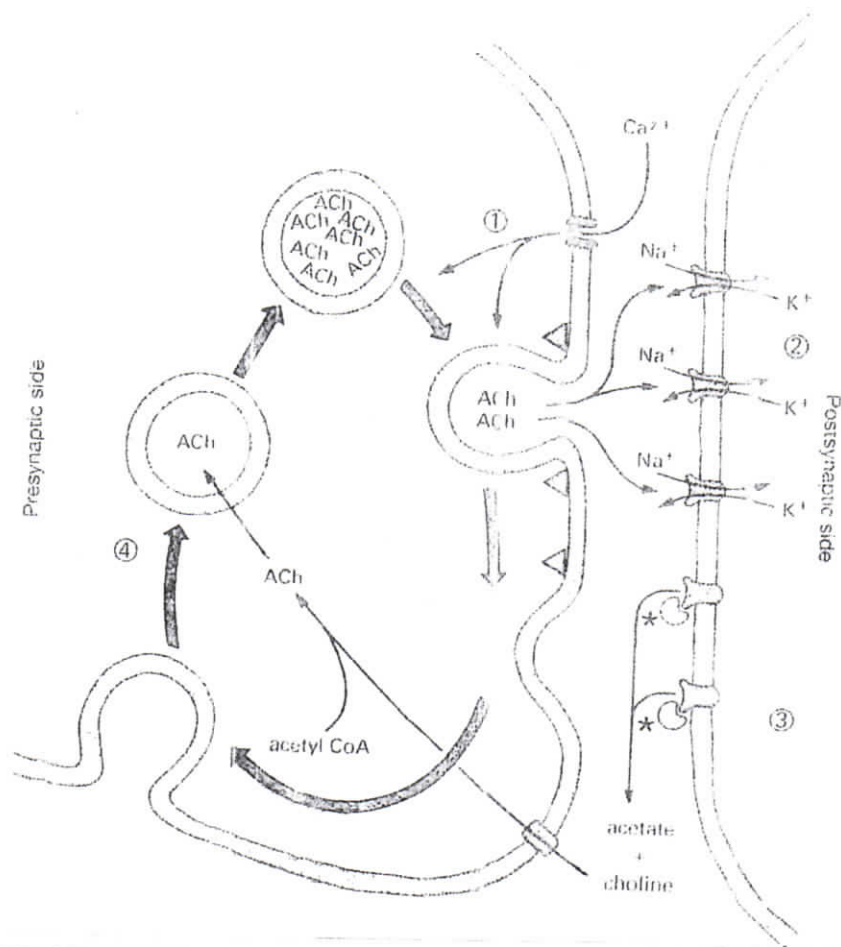
$$\frac{6 \cdot 10^3}{3 \cdot 10^7} = 2 \cdot 10^{-4} = 0,02 \%$$

Una variazione veramente minima e non  
 perturbante



### 3. La sinapsi chimica e la sua rappresentazione matematica

I segnali neuronali sono trasmessi da una cellula presinaptica ad una postsinaptica attraverso strutture di contatto specializzate dette appunto sinapsi. Esistono sinapsi elettriche e chimiche; di particolare importanza è la sinapsi chimica che usa come mediatore chimico l'acetilcolina (vedi figura)



Le Terminazioni delle due cellule sono ~~apparente~~ separate da una regione molto sottile (20-30 nm) di liquido extracellulare nota come vello sinaptico.

Quando un potenziale d'azione che si propaga nella cellula presinaptica raggiunge la sinapsi provoca l'apertura di canali del  $Ca^{++}$  sulla membrana presinaptica con conseguente ingresso di ioni  $Ca^{++}$  provenienti dal liquido extracellulare. Questi ioni attivano una complessa serie di meccanismi intracellulari che portano al rilascio nel vello sinaptico di molecole di neurotrasmettitore (in questo caso acetilcolina) fino allora contenute in vescicole intracellulari. Il neurotrasmettitore diffonde nel vello fino a raggiungere e a ~~legarsi~~ legarsi attivandoli con canali ionici presenti sulla membrana della cellula postsinaptica. Questo processo è molto rapido ( $\sim 1$  ms); dopodiché il neurotrasmettitore è rapidamente rimosso attraverso demolizione enzimatica in colina e acetato.

Come risultato del legame col neurotrasmettitore canali ionici vengono transitoriamente aperti sulla membrana postsinaptica con conseguenti cambiamenti di permeabilità e quindi di potenziali di membrana che sono direttamente legati.

alle quantità di neurotrasmettore rilasciato e alla sua persistenza nel sito di legame del canale.

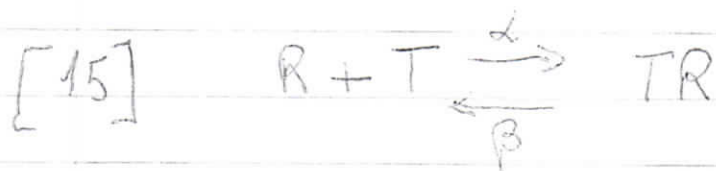
Se la variazione di potenziale è tale da depolarizzare la membrana si genera un potenziale d'azione nel neurone postsinaptico.

Naturalmente, le variazioni del potenziale di membrana possono essere depolarizzanti (di segno positivo) o iperpolarizzanti (di segno negativo) a seconda del segno delle correnti ioniche indotte.

Le sinapsi che inducono depolarizzazione sono dette eccitatorie, mentre quelle che inducono iperpolarizzazione sono dette inibitorie.

Nel caso della sinapsi acetilcolinica della giunzione neuromuscolare abbiamo una depolarizzazione della cellula muscolare.

La formulazione ~~di~~ di un modello matematico della sinapsi chimica parte da considerazioni cinetiche sull'interazione neurotrasmettore-recettore.



dove R, TR e T rappresentano rispettivamente

la forma non-legata e legata del recettore postsinaptico e il neurotrasmettitore  $\alpha$  e  $\beta$  sono le costanti di reazione diretta e inverse. Consideriamo costante la concentrazione del recettore postsinaptico  $[R_T]$

$$[16] \quad [R] + [TR] = [R_T]$$

Definiamo  $r$  la frazione di recettori legati rispetto a quelli totali ( $\sigma$ , equivalentemente ai canali aperti)

$$[17] \quad r = \frac{[TR]}{[R_T]}$$

La variazione nel tempo di  $r$  è data da:

$$[18] \quad \frac{dr}{dt} = \alpha [T] (1-r) - \beta r$$

Supponiamo ora che la concentrazione del neurotrasmettitore  $[T]$  vari nella forma di un impulso temporale rettangolare  $\Delta t = t_1 - t_0$

$$[19] \quad [T](t) = [T]_{\max} [u(t-t_0) - u(t-t_1)]$$

dove  $u$  è la funzione di Heaviside



La soluzione analitica dell'eq. [18],  
nella quale è stata inserita l'eq. [19] è:

$$[20] \quad r(t) = \begin{cases} \text{per } t_0 < t < t_1 & \left[ r(t_0) - r_\infty \right] e^{-\frac{(t-t_0)}{\tau_r}} + r_\infty \\ \text{per } t > t_1 & r(t_1) e^{-\beta(t-t_1)} \end{cases}$$

dove  $r_\infty = \frac{\alpha T_{max}}{\alpha T_{max} + \beta}$

$$\tau_r = \frac{1}{\alpha T_{max} + \beta}$$

I dettagli della risoluzione dell'eq. [18] sono riportati in App. 1  
 Se il legame fra neurotrasmettitore e  
 recettore postsinaptico risulta nell'apertura  
 di un canale ionico, allora la conduttanza  
 Totale di tutti i canali  $G(t)$  è data da:

$$G(t) = \bar{g}_{\text{sin}} \cdot r(t)$$

dove  $\bar{g}_{\text{sin}}$  è la conduttanza massima della

sinapsi,

La corrente sinaptica  $I_{sin}$  che risulta da questo processo è:

[21]  $I_{sin} = \bar{g}_{sin} \cdot z(t) (E_{X} - V)$

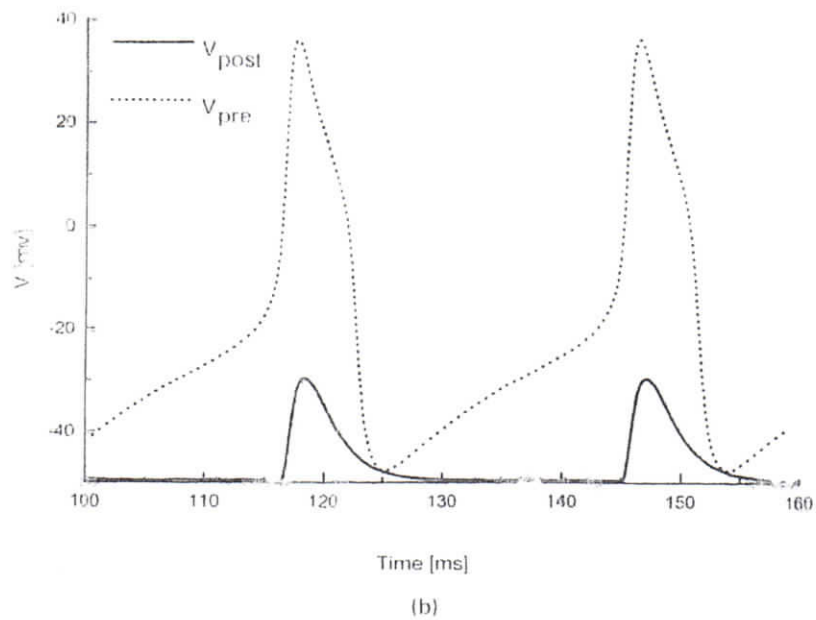
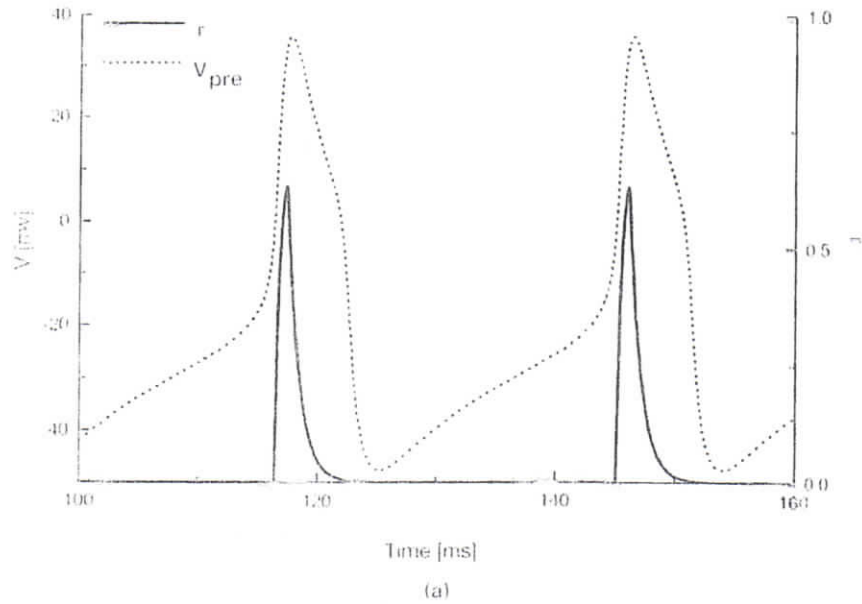
dove V è il potenziale di membrana della cellula postsinaptica e  $E_{X}$  è il potenziale sinaptico di inversione (reversal)

**Potenziale di inversione**

In ogni sinapsi chimica rapida una o più specie di ioni trasferisce corrente attraverso la membrana postsinaptica e la variazione del potenziale di membrana che ne consegue determina se la sinapsi è eccitatoria o inibitoria. Se prendiamo come riferimento una sinapsi in cui solo una specie ionica, X, conduce la corrente sinaptica, vedremo che man mano che il potenziale di membrana, Vm, si sposta verso il potenziale di equilibrio, Ex, la forza motrice agente su X (Vm-Ex) diminuirà. Quando Vm=Ex, il flusso di corrente transmembrana si annulla, anche se i canali continuano ad essere aperti, poiché è nulla la forza motrice agente sugli ioni X. Se ora regoliamo, sperimentalmente, il valore di Vm sull'altro lato rispetto a Ex, la corrente ricomincerà nuovamente a fluire, perché Vm-Ex sarà ancora diverso da zero, ma il segno risulta cambiato, indicando che la forza motrice è diretta ora in direzione opposta. Di conseguenza, X fluirà attraverso i canali in direzione opposta rispetto alla situazione precedente. Poiché la direzione della corrente ionica ed il segno del potenziale postsinaptico si invertono quando Vm passa da un lato all'altro di Ex, quest'ultimo è detto potenziale di inversione, Einv. Quando i canali sinaptici si aprono, la corrente sinaptica provoca lo spostamento di Vm verso Einv della corrente. Il potenziale di inversione è una proprietà che si è dimostrata molto utile per capire come gli ioni trasportino la corrente. Comunque, questo tipo di potenziale dipende dalle concentrazioni e dalla permeabilità relative di tutti gli ioni coinvolti. Detto questo, possiamo dire che ogni evento sinaptico che accresce la probabilità di innesco di un potenziale d'azione nella cellula postsinaptica viene detto potenziale postsinaptico eccitatorio (ppe); al contrario, ogni evento sinaptico che riduce la probabilità che un potenziale d'azione insorga nella cellula postsinaptica è un potenziale postsinaptico inibitorio (ppi). Se il potenziale di inversione di una corrente sinaptica è più positivo della soglia della cellula postsinaptica, allora quella sinapsi è eccitatoria. Se invece Einv è più negativo della soglia, la sinapsi è inibitoria. Nelle sinapsi chimiche rapide, le correnti eccitatorie fluiscono tipicamente attraverso i canali permeabili al Na+ o al Ca2+, mentre, le correnti sinaptiche inibitorie sono tipicamente riconducibili ai flussi ionici attraverso i canali per il K+ o per il Cl-. Si deve, comunque, notare che non vi è nulla di intrinsecamente eccitatorio o inibitorio in ogni particolare sostanza neurotrasmettitrice. Sono infatti le proprietà dei canali attivati dal neurotrasmettitore ed il tipo di ioni che fluiscono attraverso questi canali che determinano il tipo di risposta nella cellula postsinaptica. Per fare un esempio, l'acetilcolina è un neurotrasmettitore eccitatorio nella giunzione neuromuscolare dei vertebrati, dove determina l'apertura dei canali che determinano il passaggio per il sodio e il potassio. Al contrario, la stessa acetilcolina esercita un'azione inibitoria a livello delle terminazioni dei neuroni parasimpatici che innervano il cuore dei vertebrati, dove ad essere attivati sono i canali ionici selettivi per il K+.

di Domenico Azarnia Tehran

Nella figura che segue è riportato il risultato di una simulazione basata sull'uso delle equazioni precedenti.



Nella figura in alto (a) sono riportati due potenziali d'azione successivi ( $V_{pre}$ ) generati dal

neurone preinaptico superposti alla fase  
o (c) di recettori attivati sul neurone postinaptico  
dai potenziali d'azione stessi.

Nella figura in basso (b) i due potenziali  
d'azione preinaptici sono superposti a  
i due potenziali d'azione postinaptici a cui  
cui danno origine.



# Appendice 1

Consideriamo l'equazione differenziale data da

$$\frac{dr}{dt} = \alpha[T](1-r) - \beta r \quad (1)$$

l) per  $t_0 < t < t_1$

$$[T] = T_{max}$$

quindi l'equazione (1) diviene l'equazione differenziale del primo ordine a coefficienti costanti seguente

$$\frac{dr}{dt} = \alpha T_{max}(1-r) - \beta r$$

che può essere scritta in questo modo

$$\frac{dr}{dt} + (\beta + \alpha T_{max})r = \alpha T_{max}$$

l'equazione omogenea è la seguente

$$\frac{dr}{dt} + (\beta + \alpha T_{max})r = 0$$

La sua equazione caratteristica è  $\lambda + (\beta + \alpha T_{max}) = 0$ , per cui l'equazione omogenea ha come soluzione

$$\bar{r}(t - t_0) = C e^{\lambda(t-t_0)} = C e^{-(\beta + \alpha T_{max})(t-t_0)} = C e^{-\frac{(t-t_0)}{\tau_r}}$$

$$\text{con } \tau_r = \frac{1}{\beta + \alpha T_{max}}$$

La soluzione particolare, essendo il termine a destra di (1) costante, sarà del tipo

$$r^* = D \text{ con } D \text{ costante.}$$

Se sostituiamo la soluzione particolare nella (1) e tenuto conto del fatto che per tale soluzione vale  $\frac{dr^*}{dt} = 0$ , si ha

$$\text{quindi } r^*(t) = \frac{\alpha T_{max}}{\beta + \alpha T_{max}} \quad (\beta + \alpha T_{max})r^* = \alpha T_{max}$$

se uniamo la soluzione omogenea e la particolare si ha

$$r(t - t_0) = C e^{-\frac{(t-t_0)}{\tau_r}} + \frac{\alpha T_{max}}{\beta + \alpha T_{max}} \quad (2)$$

il valore  $\frac{\alpha T_{max}}{\beta + \alpha T_{max}}$  può essere visto come il valore limite, ovvero per  $t \rightarrow \infty$ , nel caso la concentrazione del trasmettitore rimanga costante e pari a  $[T] = T_{max}$  e possiamo indicarlo come

$$r_{\infty} = \frac{\alpha T_{max}}{\beta + \alpha T_{max}}$$

Mentre al tempo  $t_0$  si ha

$$r(0) = C e^{-\frac{(0)}{\tau_r}} + \frac{\alpha T_{max}}{\beta + \alpha T_{max}} = C + \frac{\alpha T_{max}}{\beta + \alpha T_{max}}$$

questo valore essendo la frazione di recettori legati al tempo  $t_0$  possiamo indicarlo come  $r(t_0)$

$$\text{per cui } C = r(t_0) - \frac{\alpha T_{max}}{\beta + \alpha T_{max}} = r(t_0) - r_{\infty}$$

infine sostituendo nella (2), si ha

$$\begin{aligned} r(t - t_0) &= \left( r(t_0) - \frac{\alpha T_{max}}{\beta + \alpha T_{max}} \right) e^{-\frac{(t-t_0)}{\tau_r}} + \frac{\alpha T_{max}}{\beta + \alpha T_{max}} = \\ &= (r(t_0) - r_{\infty}) e^{-\frac{(t-t_0)}{\tau_r}} + r_{\infty} \end{aligned}$$

II) per  $t_1 < t$

$$[T] = 0$$

e sostituendo nella (1) si ottiene l'equazione differenziale del primo ordine a coefficienti costanti seguente

$$\frac{dr}{dt} = -\beta r$$

ottenendo l'equazione omogenea

$$\frac{dr}{dt} + \beta r = 0$$

la sua equazione caratteristica è

$$\lambda + \beta = 0$$

Quindi la soluzione dell'equazione omogenea per  $t_1 < t$

$$r(t - t_1) = A e^{-\beta(t-t_1)}$$

possiamo scrivere  $r(0) = A e^{-\beta \cdot 0} = A$  è la frazione dei recettori legati al tempo  $t - t_1 = 0$  e possiamo indicarlo come  $r(t_1)$

quindi

$$r(t - t_1) = r(t_1) e^{-\beta(t-t_1)}$$

## Neuroni formali e sistemi connessionisti

Nel 1943 McCulloch e Pitts hanno sviluppato un modello computazionale basato su reti neurali formate da connessioni fra neuroni formali (artificiali).

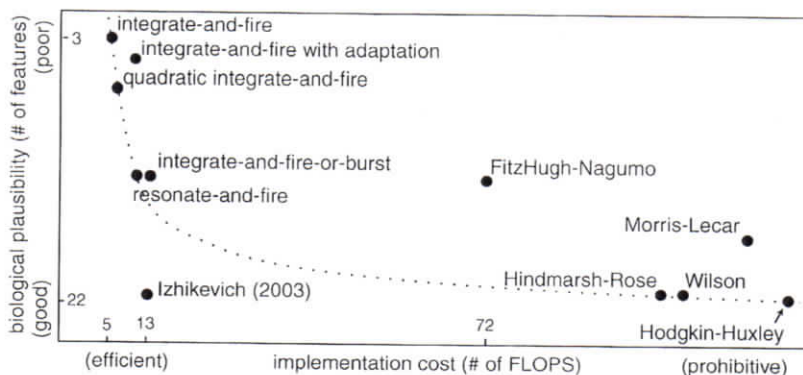
Attraverso varie vicissitudini scientifiche questo lavoro ha comunque aperto la via ad un campo di ricerca sempre più praticato che è quello delle reti neurali (sistemi connessionisti).

Questo campo si è suddiviso in due grandi filoni di ricerca: un primo filone si occupa di simulare processi biologici del cervello o di sue parti e più primariamente connettivi; il secondo filone è focalizzato sulla applicazione di reti neurali all'Intelligenza Artificiale.

Non entreremo qui in un settore delle neuroscienze computazionali con vasto e articolato: ci basta solo dire che una rete neurale artificiale (ANN) è basata su un insieme di unità connesse o nodi chiamati neuroni formali (artificiali). Ogni connessione (in analogia con la sinapsi biologica) fra neuroni artificiali può trasmettere un segnale fra un'unità e l'altra. Tipicamente queste unità

ingresso (analoghe a neuroni ricorrenti) dell'informazione, unita mescolata (in analogia con gli interneuroni) e unita di uscita.

Sono stati sviluppati in circa mezzo secolo di studi variisti modelli di neurone formale a partire da quello che deriva dalle equazioni H-H, fino a quello di Izhikevich (2003).



Models	biophysically meaningful	tonic spiking	phasic spiking	tonic bursting	phasic bursting	mixed mode	spike frequency adaptation	class 1 excitable	class 2 excitable	spike latency	subthreshold oscillations	resonator	integrator	rebound spike	rebound burst	threshold burst	bistability	DAP	accommodation	inhibition-induced spiking	inhibition-induced bursting	chaos	# of FLOPS
integrate-and-fire	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
integrate-and-fire with adapt.	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	10
integrate-and-fire-or-burst	-	+	+		+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	13
resonate-and-fire	-	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	-	10
quadratic integrate-and-fire	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	7
Izhikevich (2003)	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	13
FitzHugh-Nagumo	-	+	+	-		-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	72
Hindmarsh-Rose	-	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+		120
Morris-Lecar	+	+	+	-		-	+	+	+	+	+	+	+		+	+	-	+	+	-	-	-	600
Wilson	-	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+					180



Nella figura e nella Tabella alla pagina precedente sono riportati i principali modelli di neurone formale ad oggi disponibili per implementare reti neurali artificiali.

Vi sono tre aspetti essenziali per valutare quale modello adottare per l'implementazione:

- I° - significatività biologica
- II° - plausibilità biologica
- III° - carico computazionale

Il primo aspetto si riferisce alla fondatezza del modello adottato sulla base di dati sperimentali ~~che~~ di natura biofisica / biochimica. Dalla figura e dalla Tabella si vede come in questi termini, il modello di Hodgkin-Huxley e di seguito quello di Morris-Lecar sono i più fondati.

Il secondo aspetto si riferisce alla plausibilità biologica, intesa in termini di capacità di riprodurre caratteristiche tipiche dei neuroni biologici; in questi termini il modello H-H e quello di Izhikevich sono i più plausibili.

Il terzo aspetto, quantificabile in termini di FLOPS, è relativo al costo implementativo e alla capacità computazionale; in questi termini il neurone integrate-and-fire è quello di Izhikevich.

presenta un costo proibitivo.

La natura e la dimensione della rete condiziona quindi la scelta del modello da adottare.

Da un punto di vista matematico/computazionale le equazioni di Hodgkin-Huxley sono piuttosto complicate da manipolare e richiedono diversi processi di fitting di dati.

D'altro canto non è ancora chiaro quale è il dettaglio di fondatezza che si rende necessari nelle simulazioni. Dal lato opposto si può affermare che le proprietà base del potenziale d'azione altro non sono ~~altro~~ ~~proprie~~ che quelle proprie di un oscillatore non lineare.

Fitzhugh (1961) e Nagumo et al (1962) hanno derivato matematicamente una versione molto semplificata del modello H-H, ma che ne mantiene i tratti essenziali. Tale modello è espresso in termini di un sistema di equazioni differenziali ordinarie non lineari.

(Queste vengono riportate qui di seguito come esemplificative dei modelli di fatto puri di fondatezza biofisica.)

$$[22] \quad \begin{aligned} I &= f(V) + w \\ \frac{dw}{dt} &= \gamma \cdot \frac{f(V)}{w} \quad (\gamma > 0) \end{aligned}$$

Nelle equazioni precedenti vi è soltanto una variabile interna,  $w$ , che in qualche modo rimpiazza

le  $n_K$ ,  $n_{NaA}$  e  $n_{NaD}$  del modello H-H (vedi pg 13a). La funzione  $f(V)$  ha ~~funzione~~ proprietà autocatalitiche, come legata alla dipendenza della apertura dei canali  $Na^+$  dal voltaggio.

Svolgeremo invece con maggiore dettaglio l'approccio basato sul modello di Morris-Lecar dotato di elevata significatività biologica, ma di minor completezza rispetto ad H-H.

Sebbene il modello di Morris-Lecar sia stato concepito per descrivere le proprietà del muscolo gigante di ~~un~~ crostaceo marino (cirripede),

l'evoluzione temporale del potenziale di membrana è quella tipica di altre cellule eccitabili. In questo caso, tuttavia, il ruolo del  $Ca^{++}$  è quello che cogoverna il fenomeno e non lo ione  $Na^+$ .

Le equazioni sono le seguenti:

$$[23] \quad C_m \frac{dV}{dt} = \bar{g}_{Ca} (E_{Ca} - V) + \bar{g}_{Ca} m (E_{Ca} - V) + \bar{g}_K (E_K - V) + I_{ext}$$

dove  $E_{Ca}$ ,  $E_{Ca}$  ed  $E_K$  sono i potenziali

e dove

$$\frac{dm}{dt} = \lambda_m(V) [M_{\infty}(V) - m]$$

$$\frac{dn}{dt} = \lambda_n(V) [N_{\infty}(V) - n]$$

I parametri  $\lambda_m$ ,  $\lambda_n$ ,  $M_{\infty}$  e  $N_{\infty}$  sono espressi come segue:

$$\lambda_m = \cosh\left(\frac{V - V_1}{2V_2}\right)$$

$$\lambda_n = \frac{1}{15} \cosh\left(\frac{V - V_3}{2V_4}\right)$$

$$M_{\infty} = \frac{1}{2} \left[ 1 + \tanh\left(\frac{V - V_1}{V_2}\right) \right]$$

$$N_{\infty} = \frac{1}{2} \left[ 1 + \tanh\left(\frac{V - V_3}{V_4}\right) \right]$$

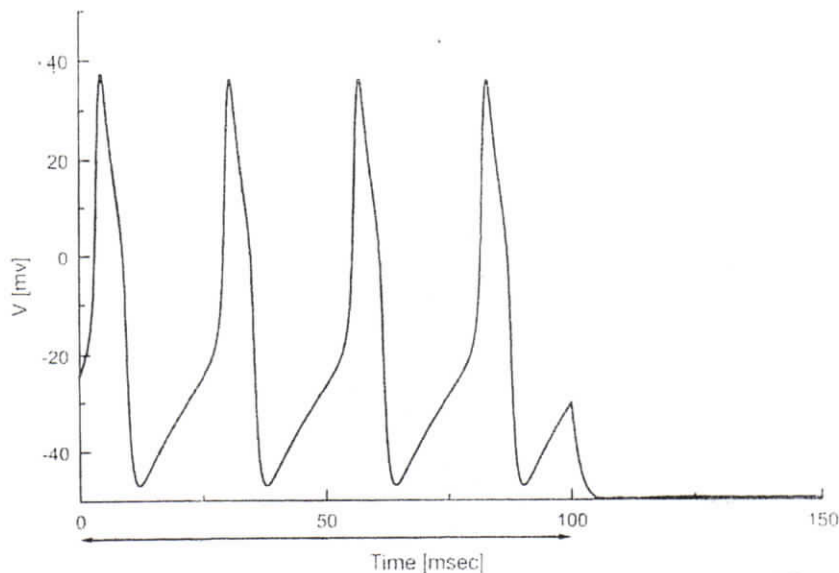
dove  $V_1 = -1 \text{ mV}$ ,  $V_2 = 15 \text{ mV}$ ,  $V_3 = 10 \text{ mV}$ ,  
 $V_4 = 14,5 \text{ mV}$ .

Nella figura che segue viene riportato il comportamento oscillatorio periodico del potenziale di membrana di un neurone formale



76

densità di corrente  $I_{ext} = 13 \mu A/cm^2$



Il modello così strutturato può essere tuttora, semplificato una dinamica "istantanea" per la variabile  $m$ . Tale semplificazione deriva dall'assumere che la conduttanza degli ioni  $Ca^{++}$  ~~varia~~ molto più rapidamente di quella degli ioni  $K^+$ , il che fa sì che  $g_{Ca}$  sia istantaneamente in stato stazionario in ogni istante. In questo caso

$$[24] \quad c_m \frac{dV}{dt} = \bar{g}_{Cl} (E_{Cl} - V) + \bar{g}_{Ca} M_{\infty} (E_{Ca} - V) + \bar{g}_K n (E_K - V) + I_{ext}$$

L'eq. [24] da conto delle proprietà di integrazione che tiene conto del termine capacitivo,

la generazione del potenziale d'azione e la presenza di un periodo refrattario sono contenute nell'evoluzione temporale e nella dipendenza da  $V$  del termine  $N$ .

Se si desidera mantenere tutte queste proprietà (integrazione, refrattarietà e forma del potenziale d'azione) non sono possibili ulteriori semplificazioni. Nel caso tuttavia che si consideri influente (e spero questo viene fatto) la forma d'onda del potenziale d'azione, si può preservare la struttura dell'eq. [24], ma imporre che il potenziale si resettasse istantaneamente al suo valore di riposo quando supera una certa soglia  $V_{th}$ .

$$[25] \quad c \frac{dV}{dt} = g (V_m - V) + I_{ext} \quad \text{per } V < V_{th}$$

$$V = V_m \quad \text{per } V \geq V_{th}$$

Le eq. [25] descrivono una classe di neuroni formati noti come neuroni integrate-and-fire che sono ampiamente utilizzati nel campo delle reti neurali. Sono "dispositivi" non lineari.

al loro potenziale di riposo ogni volta che  $I_{ext}$  raggiunge un valore opportuno.

Per completare il modello si deve ora inserire l'espressione che descrive  $I_{ext}$  quale corrente sinaptica in ingresso  $I_{in}$  proveniente da un neurone formale presinaptico.

La espressione di  $I_{in}$  è stata ricavata in precedenza (eq. [21]) ed è

$$I_{in} = \bar{g}_{sin} r(t) (E_{sin} - V)$$

La conduttanza totale  $G(t) = \bar{g}_{sin} r(t)$  è una funzione che è stata dimostrata soddisfare l'equazione

$$[26] \quad \frac{1}{\beta} \frac{dG}{dt} = -G + (G_{sat} - G) \frac{1}{\beta} \alpha Q S(t-t_0)$$

dove  $\alpha$  e  $\beta$  sono le costanti di reazione presenti in [15],  $G_{sat}$  è il valore a saturazione della conduttanza  $G$ ,  $\delta(t-t_0)$  è la funzione di Dirac e  $Q S(t-t_0)$  è la quantità di neurotrasmettitore rilasciata al tempo  $t$ .

106

Se si assume che il Tempo di salita della conduttanza  $G(t)$  in risposta ad uno spike in ingresso sia sufficientemente breve si può utilizzare per  $G(t)$  una dinamica lineare del primo ordine. Vale a dire

$$[27] \quad \tau_G \frac{dG}{dt} = -G(t) + G_{\text{sat}} W E(t)$$

dove

$$E(t) = \sum_k \delta(t - t_k)$$

La quantità  $E(t)$  rappresenta il treno di spikes che pilota la conduttanza  $G(t)$ . Il parametro  $W$  (che ha le dimensioni di un Tempo) rappresenta l'efficacia della sinapsi nel trasformare gli spikes in arrivo in variazioni della conduttanza.

La quantità  $\tau_G$  è la costante di Tempo del rilassamento esponenziale di  $G(t)$  in assenza di stimoli esterni. Nel caso di un singolo spike presinaptico la [27] diventa

$$\tau_G \frac{dG}{dt} = -G(t) + G_{\text{sat}} W \delta(t - t_0)$$

Infine, se consideriamo addirittura istantanea la dinamica Temporale di  $G(t)$ , l'equazione precedente si riduce a

$$[28] \quad G(t) = G_{\text{sat}} W \delta(t - t_0)$$



l'equazione [28] può essere quindi inserita 115

nell'eq. [25] (neurone integrate-and-fire post-sinaptico)

per ottenere:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -G_m V + V_{rev} G_{sat} W S(t-t_0)$$

dove

$C_m$  è la capacità della membrana,  $G_m$  la sua conduttanza.  $V_{rev}$  è una costante che semplifica drasticamente il termine  $(E_{syn} - V)$ .

Per finire, se il potenziale  $V(t)$  è ridotto ad una variabile adimensionale  $\tilde{v}(t)$

$$\tilde{v}(t) = \frac{V(t)}{V_{th}}$$

l'eq. [28] diventa

$$[29] \quad \frac{d\tilde{v}(t)}{dt} = \frac{G_m}{C_m} \tilde{v} + W^s S(t-t_0)$$

dove

$$W^s = \frac{V_{rev}}{V_{th}} \frac{W}{C_m} G_{sat}$$

l'eq. [29] rappresenta il modello classico di neurone formale utilizzato nello sviluppo di reti neurali.

# Unipolar

# Bipolar

# Pseudounipolar

# Multipolar

