

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Fisica e Astronomia “Galileo Galilei”

Corso di Laurea in Fisica

Tesi di Laurea

Dalla dinamica del neurone alla modellizzazione dell'attività neurale di popolazione

Relatore

Prof. Samir Simon Suweis

Correlatore

Prof. Erra Ramon Mariano Guevara

Laureando

Gabriele Fiaschi

Anno Accademico 2022/2023

Indice

1	Introduzione	2
1.1	Struttura biologica	2
1.2	Modello fisico del neurone	4
2	Modelli Fisico-matematici sul singolo Neurone	10
2.1	Come è fatto il segnale	10
2.2	Integrate-fire Model	12
2.3	H.H Model	13
3	Modelli sulla popolazione di neuroni	18
3.1	Firing-rate Model	18
3.2	Modello di Wilson-Cowan	20
4	Appendice Matematica	22
4.1	equazione di Nernst	22
4.2	circuito RC	23
4.3	I-V relation	24
4.4	delta di Dirac	25
4.5	half-wave rectification	25
4.6	Sigmoide	25
4.7	probabilità di transizione α e β	26

Capitolo 1

Introduzione

La presente tesi si propone di esplorare la dinamica degli spike a livello del singolo neurone, inizialmente focalizzandosi sul celebre modello proposto da Hodgkin e Huxley [1] per il potenziale di azione neuronale. Questo modello fornisce una descrizione dettagliata e biologicamente significativa dei meccanismi che regolano l'attività elettrica del neurone, permettendo una comprensione approfondita della generazione di impulsi elettrici.

Successivamente, l'attenzione si sposterà verso la modellizzazione dell'attività neurale in popolazioni di neuroni [2], passando da modelli altamente dettagliati come quello di Hodgkin e Huxley a modelli più approssimati e a livello macroscopico. In particolare, ci concentreremo su modelli coarse grained, o mean field, che trattano l'attività media di neuroni eccitatori e inibitori [3]. In questo contesto, ci limiteremo a esaminare la dinamica deterministica, tralasciando la componente stocastica per concentrarci sulla rappresentazione più chiara dei processi.

L'obiettivo della tesi è quindi quello di introdurre una modellizzazione della dinamica a una scala "meso" o "macro", partendo dalla comprensione più fondamentale e "microscopica" dei singoli neuroni [3]. Questa prospettiva interdisciplinare permette di affrontare la complessità del sistema nervoso attraverso l'ottica della fisica statistica, contribuendo così a delineare una panoramica più completa della dinamica neuronale [4].

1.1 Struttura biologica

Il Neurone è una cellula nervosa formata da quattro regioni: corpo cellulare, definito soma (al cui interno si presenta il nucleo), dendriti, assoni ed infine le terminazioni presinaptiche.

Tutte le componenti sopra citate presentano una membrana semipermeabile che funge da perimetro in grado di isolare la cellula.

La membrana è formata da un bistrato di lipidi, che a loro volta, sono formate da una testa idrofila ed una coda idrofobica.[2]

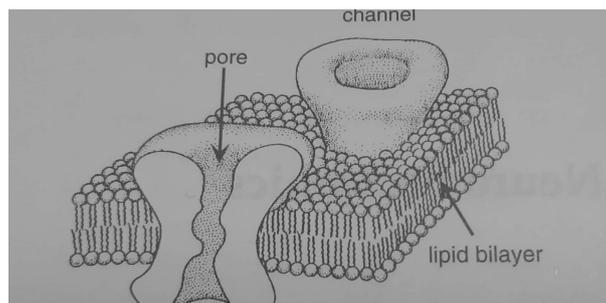


Figura 1.1: Struttura lipidica del neurone, [2]

La struttura neurale è descrivibile come una mappa stradale: si presentano strade secondarie, dendriti, per i collegamenti più "fini" in uscita dal neurone; vi sono strade principali, definite assoni, in cui scorrono ioni carichi, che a loro volta, sono deputati al trasporto del segnale elettrico verso altri neuroni, organi interni o muscoli.

Nell'infrastruttura descritta scorrono gli ioni Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} ciascuno avrà a disposizione un proprio canale in cui scorrere da un neurone ad un altro.

Per la descrizione della dinamica di questo sistema risulta fondamentale il **principio della polarizzazione dinamica**, ovvero il segnale viene trasmesso seguendo il percorso in modo asimmetrico cioè si presenta una direzione preferenziale per lo scorrimento degli ioni. Infatti il segnale si muove lungo l'assone in una determinata direzione.

Una Componente essenziale per l'infrastruttura neurale è la sinapsi, questo è un ponte chimico fra due dendriti, una situata come ingresso verso il neurone ed un' ulteriore locata come porta (gate) di uscita dall'assone.

Nel dettaglio tale ponte altro non è che una fessura (gap) fra dendriti, infatti altro nome della sinapsi chimica è *fessura sinaptica*,¹, nel caso più generale, in cui gli ioni di Cloro, Calcio, Azoto o Potassio (carichi) si muovono mediante un processo di diffusione.

In questa fase è importante ricordare che tutte le infrastrutture sono suddivise, a loro volta, in canali ognuno deputato al moto esclusivo di una tipologia di ione.

Nella regione sinaptica avverrà un rilascio non solo di ioni carichi dai diversi canali ma anche di una *vescicola* ovvero un contenitore che trasporta un diverso numero di neurotrasmettitori prodotti dalla stessa cellula nervosa [3].

Il neurotrasmettitore una volta rilasciato all'interno del ponte sinaptico svolge il seguente compito: può facilitare o ostacolare la trasmissione degli ioni da dendrite a dendrite in base alla natura del neurone, se il neurone è inibitore allora il neurotrasmettitore impedirà l'accesso agli ioni altrimenti lo faciliterà nel caso di neurone eccitatore.

Gli ioni, infine, scorreranno all'interno del canale ionico (Ion Channel).

Il processo che si va sviluppando in corrispondenza del ponte chimico è un processo di tipo diffusivo, infatti la distanza fra le dendriti è così ridotta tale da garantirne una transizione rapida come viene ricordato nel moto browniano in cui:

$$t \propto (\Delta x)^2 \quad (1.1)$$

Infine ciascun ione si immetterà nel proprio canale ionico per raggiungere la soma. Il canale ionico (Ion Channel), è un canale specifico per ciascuna tipologia di ione.

Alla base del funzionamento del processo di trasmissione del segnale elettrico vi sono due fenomeni: da un lato una diversa concentrazione di carica elettrica, gradiente di carica elettrica, fra l'interno della cellula (il cui potenziale a riposo è dell'ordine di -70 mV) ed l'esterno (convenzionalmente posto a potenziale nullo); dall'altro lato si presenta una concentrazione di ioni. Si forma così un gradiente di concentrazione di ioni carichi.

Lo scontro fra le due quantità è regolato dalla presenza di pompe ioniche in particolare la **pompa di sodio/potassio (ATP)** (Ion pumps). Per mantenere la differenza di potenziale vi sono dei

¹talvolta il ponte sinaptico si può individuare in prossimità di un assone e del corpo cellulare

”generatori” (definiti Ion pumps), il cui scopo principale è quello di mantenere la concentrazione normale di ioni carichi all’interno della cellula, in modo tale da ripristinare l’equilibrio extra ed intracellulare.

Tutta la dinamica si svolge grazie alla competizione fra i due fenomeni precedentemente descritti da un lato abbiamo l’ingresso o l’uscita di cariche all’interno della cellula, dall’altro abbiamo azione della pompa ionica, che mantiene la differenza di potenziale fra l’interno e l’esterno della cellula, così da garantire il moto degli ioni.

Quindi gli ioni nel momento in cui sono in prossimità delle dendriti entreranno all’interno della cellula a spese dell’energia termica:

$$E_T = K_B T \quad (1.2)$$

allora in base alla carica dello ione se positivo avremo un fenomeno di depolarizzazione della cellula, cioè il neurone che allo stato iniziale, a riposo, è dotato di una maggior concentrazione di cariche negative e ioni K^+ .

All’interno della cellula nervosa, mediante canali ionici, vengono iniettate ulteriori particelle di carica positiva (Ca^{2+} , Na^+) le quali sono la causa della modifica del potenziale di membrana, che diverrà meno negativo, è il fenomeno della depolarizzazione.

In questa fase nel momento in cui verrà superato un potenziale di soglia avremo emissione di un Potenziale di Azione (*Spike*).

In questa analisi abbiamo introdotto Potenziale della membrana, (*membrane potential*), nel momento in cui siamo in una configurazione di riposo, il valore di tale potenziale è così basso da permettere la transizione di ioni all’interno della cellula, è quindi possibile ricavare un intervallo approssimativo di valori su cui si assesta il potenziale della membrana, uguagliando le due forme di energia in gioco: la differenza di potenziale da un lato (fra dentro e fuori la cellula) e l’energia termica di una mole di ioni.

$$V_t = \frac{RT}{F} = \frac{K_b T}{q} \quad (1.3)$$

dove :

V_t è la differenza di potenziale

F è la costante di Faraday ²

In questo modo raggiungiamo valori dell’ordine di 24 – 27 mV; per condizioni standard (temperatura ambiente, pressioni standard).

Questo valore sarà la scala su cui verrà settato il potenziale di membrana.

1.2 Modello fisico del neurone

Fisicamente consideriamo una fase iniziale di accumulo di cariche elettriche all’interno della cellula ed una successiva scarica; tale processo avviene soltanto nel caso in cui venga superato il potenziale di soglia, il cui valore dipende dalla tipologia di ioni considerati, così il potenziale che otteniamo, risultato del fenomeno, viene definito Potenziale di Azione, cioè un cambiamento nel potenziale elettrico che può raggiungere picchi anche dell’ordine dei 100 mV trasmettendosi lungo l’infrastruttura neurale.

Nello specifico abbiamo evidenziato come il neurone contenga al suo interno delle cariche negative che sono isolate dal resto dell’ambiente esterno attraverso una membrana lipidica, cioè fisicamente abbiamo due diverse concentrazioni di carica fra l’interno del neurone e l’esterno.

²costante che descrive la carica di un numero di Avogadro di elettroni ed $F = 96485 \frac{C}{mol}$

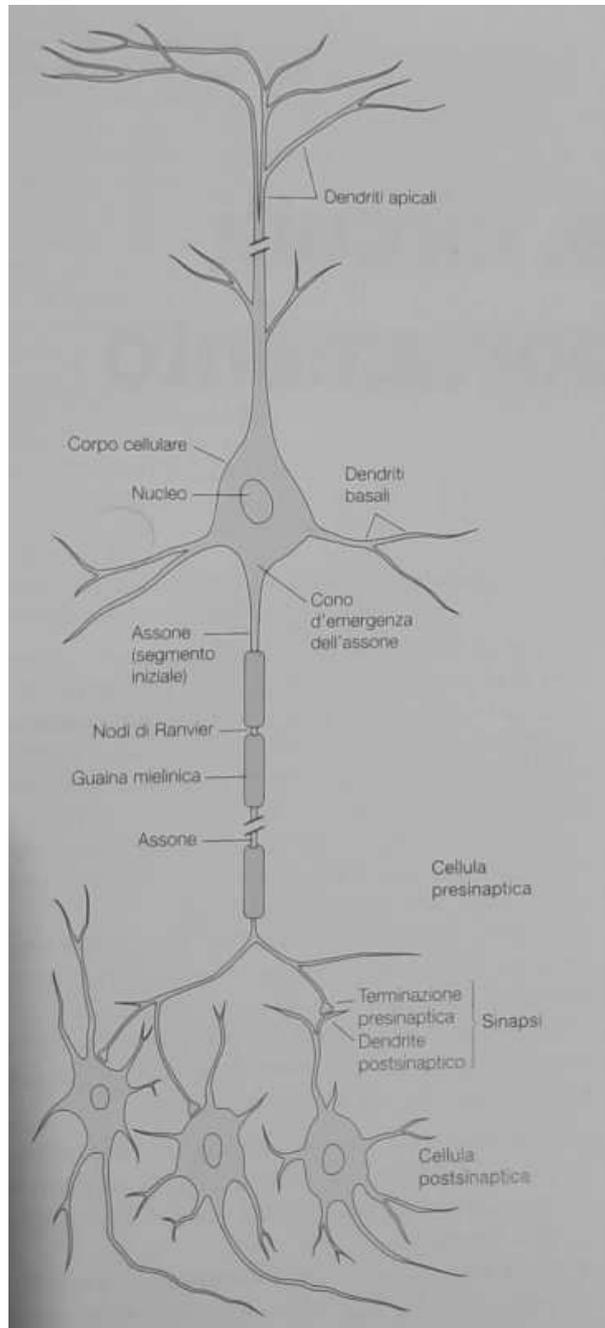


Figura 1.2: infrastruttura neurale [3]

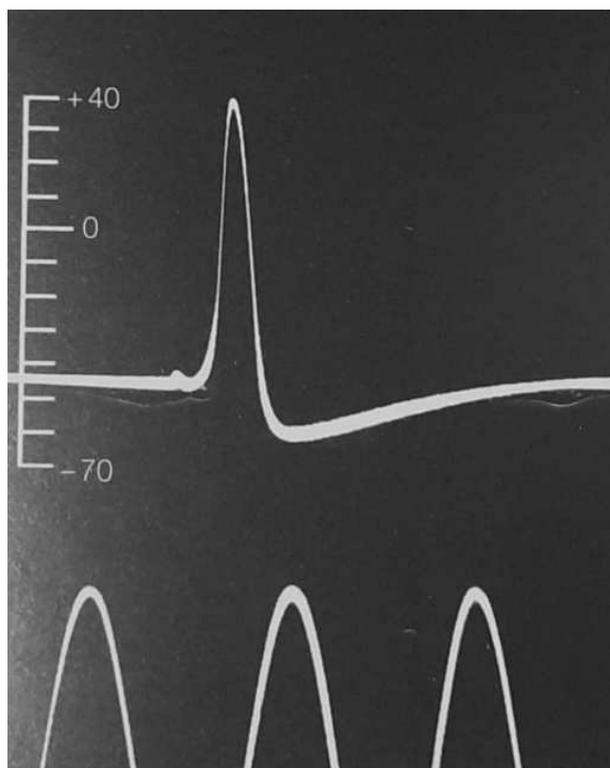


Figura 1.3: prima pubblicazione di una registrazione intracellulare del potenziale d'azione. Ottenuto nel 1939 da Hodgkin e Huxley dall'assone di un calamaro; vennero impiegati elettrodi capillari di vetro riempiti di acqua marina. Si nota nella figura in alto il potenziale di azione, in basso i potenziali periodici che si succedono ogni 2 msec. Infine una scala verticale ad indicare il potenziale dell'elettrodo interno in mV; l'acqua marina che riempiva i capillari fungeva da riferimento per il potenziale, di fatto presentava potenziale nullo, [3]

Questa configurazione ricorda una struttura tipica dei condensatori inoltre, il fatto che si presenti un lento accumulo di cariche iniziale ed una scarica rapida (dell'ordine msec) fornisce un ulteriore indizio di un comportamento riconducibile alla precedente componente circuitale.

Non sorprende, quindi, il fatto che da un punto di vista fisico il neurone venga schematizzato come un condensatore di capacità C .

Altra considerazione invece riguarda il ruolo svolto dalle dendriti e dagli assoni: questi, in analogia ad i fili conduttori di un circuito elettrico, sono schematizzabili come resistenze; infatti avremo dipendenze dalla lunghezza del cavo L , dal raggio a della sezione trasversale del cavo e dalla resistività elettrica, r_L ³ in formula:

$$R_L = \frac{r_L L}{\pi a^2} \quad (1.4)$$

In generale non sorprende il fatto che diminuendo la sezione del cavo la resistenza dello stesso tenda ad aumentare, come viene mostrato dalla formula (1.4).

Il moto quindi viene regolato dalla legge di Ohm, quindi dalla seguente equazione

$$I_L = \frac{\Delta V}{R_L} \quad (1.5)$$

dove ΔV è la differenza di potenziale ai capi del cavo, nel caso in questione della dendrite considerata.

³costante caratteristica del mezzo che quantifica la resistenza specifica di un determinato materiale durante l'attraversamento di cariche

Come descritto in precedenza la dendrite trasporta le cariche in prossimità del corpo cellulare, rilascia gli ioni all'interno del ponte sinaptico per poi raggiungere mediante diffusione l'ingresso (gate).

Ecco quindi che a livello fisico schematizzeremo il neurone come un **circuito RC**. Tale schematizzazione si deve principalmente al fatto che si presenta un deposito di cariche, generalmente, negativo all'interno del corpo cellulare ma positivo esternamente.

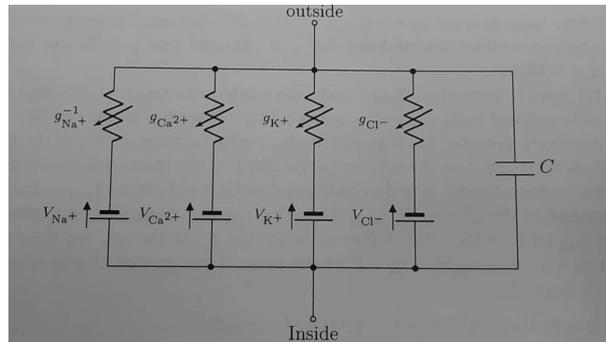


Figura 1.4: Circuito RC per il neurone [4]

In particolare possiamo concentrarci sulla variazione di carica all'interno del circuito che si accumula nel neurone secondo la legge :

$$Q = C_m V \quad (1.6)$$

dove C_m rappresenta la Capacità del neurone ad ospitare carica elettrica.

A sua volta tale quantità è legata alla superficie del neurone, A , (considereremo un condensatore di tipo sferico),

$$C_m = c_m A \quad (1.7)$$

dove c_m rappresenta la capacità intrinseca del neurone.

Infine ultimo componente utile alla descrizione circuitale è la pompa ionica (Ion Pumps), il cui scopo è quello di mantenere la differenza di potenziale fra l'interno e l'esterno della cellula grazie alla sua capacità di iniettare ioni all'interno del sistema.

Da un punto di vista circuitale, (*Ion pump*), viene descritto come un generatore di tensione, più comunemente la classica batteria.

Possiamo concentrare il nostro studio sulla variazione di corrente nel sistema in particolare vale la seguente equazione, conosciuta anche come legge di Ohm per i condensatori:

$$C_m \frac{dV}{dt} = \frac{dQ}{dt} \quad (1.8)$$

questa permette di stimare la corrente in ingresso o in uscita dal neurone.

Come evidenziato in precedenza gli ioni sono guidati da forze di tipo elettrico.

Il moto avviene grazie alla presenza di due gradienti (variazioni) di concentrazione rispettivamente di ioni e cariche, moti che avvengono fra l'interno ed l'esterno della cellula nervosa attraversando la membrana che separa il neurone dal particolare canale ionico addetto al trasporto di una singola tipologia di ioni.

Il processo dinamico avviene a spese dell'energia termica ma quantitativamente è descritto dall'equazione di Nernst:

$$V_{eq} = \frac{RT}{z_X F} \ln \frac{[X]_O}{[X]_i} \quad (1.9)$$

con:

Z_X : rappresenta la carica contenuta all'interno di ciascun ione (valenza).

R : rappresenta la costante universale dei gas

T : la temperatura assoluta misurata in Kelvin

infine gli argomenti del logaritmo che rappresentano le concentrazioni molari: esterna, X_o , interna X_i .

L'equazione di Nernst permette una descrizione dello stato di equilibrio dinamico.(4.1)

Possiamo indicare il potenziale di equilibrio per ciascuna tipologia di ione inserendo le diverse concentrazioni molari come spiegato nell'equazione (1.9).

Dopodiché siamo in grado di stabilire la direzione di propagazione degli ioni grazie ad un confronto con il potenziale di membrana che generalmente è diverso dal potenziale relativo a ciascun ione.

Infatti se:

$$V_m > V_X, eq \quad (1.10)$$

dove X indica il diverso ione fra quelli di (Ca, Na, Cl, K); otteniamo una corrente positiva in uscita dal neurone: sviluppiamo un processo di *iperpolarizzazione*⁴ del neurone.

Alternativamente avremo un effetto di *depolarizzazione*, cioè una corrente positiva in ingresso al neurone.

Tutto ciò purché vi sia potenziale di membrana diverso dal potenziale di equilibrio, altrimenti non avverrà alcun moto.

Da un punto di vista quantitativo :

$$C \frac{dV}{dt} = I - \sum_X g_X (V - V_X) \quad (1.11)$$

dove abbiamo introdotto una nuova grandezza, g_X , definita come *conduttanza*⁵.

Questa grandezza fisica, che viene misurata in Siemens, è definita come: $g = \frac{1}{R}$

X indica la diversa tipologia di ioni che vivono nel sistema in esame.

Il secondo membro invece, descrive una corrente, in particolare dato che V indica il potenziale della membrana, la differenza fra i due potenziali ci informa di una forza motrice, (driving force), in grado di spingere gli ioni all'interno o all'esterno del corpo cellulare.

Svolgendo la somma su tutte le tipologie di ioni a disposizione, convertiamo g_X in g_{inp} , ovvero una conduttanza totale che insiste sul neurone.

Così siamo in grado di descrivere l'equazione (1.11) come :

$$C \frac{dV}{dt} = I - g_{inp} (V - V_{inp}) \quad (1.12)$$

In quest'ultima equazione possiamo evidenziare che la corrente, I, è una corrente provocata da un input esterno come ad esempio un ulteriore neurone.

E' possibile sfruttare questa tipologia di struttura per stimare la corrente ionica, ovvero quella corrente dovuta alla transizione dei diversi ioni presenti all'interno del neurone; tale tecnica di misura viene definita **voltage clamp**.^[4]

Questa consiste in una procedura tipicamente termodinamica ovvero iniettiamo uno stimolo esterno sul nostro sistema, nel nostro caso agiremo con una corrente indotta o invasivamente

⁴rendiamo il potenziale della membrana ancor più negativo rispetto alla configurazione di partenza

⁵è costante caratteristica del mezzo che indica l'attitudine da parte del materiale nel permettere l'attraversamento da parte della corrente

inserita tramite elettrodo all'interno del neurone ed attendiamo una risposta da quest'ultimo; in particolare la funzione risposta che entra in gioco in questa configurazione fisica è la conduttanza ionica o totale.[2]

Analiticamente otteniamo:

$$C \frac{dV}{dt} = I_e - g_{inp}(V - V_{inp}) \quad (1.13)$$

dove:

$$I_e = -g_{inp}(V_c - V_s) \quad (1.14)$$

ovvero effettuiamo una transizione da un valore del potenziale iniziale, V_c , ad un ulteriore V_s .

In questo modo I_e si contrappone alla corrente ionica, grandezza fisica di nostro interesse.

Dalla risoluzione dell'equazione (1.13), otteniamo un valore per il potenziale, $V(t)$, tipico dei circuiti RC:

$$V(t) = \Theta(t)[V_s(1 - e^{-\frac{t}{\tau}}) + V_c e^{-\frac{t}{\tau}}] \quad (1.15)$$

dove $\Theta(t)$ indica la funzione di Heaviside e $\tau = \frac{C}{g_{inp}}$ la risoluzione circuito RC 4.2.

Infine, per $t \rightarrow \infty$ nella soluzione (1.15), da cui otteniamo $V(t \rightarrow \infty) = V_s$ arriviamo alla descrizione della **I-V relation**:

$$I_\infty = -g_{inp}V_s \quad (1.16)$$

Da un fit lineare possiamo ricavare così il valore di g_{inp} .

(vedere sezione (4.3) Infine il risultato finale, con dipendenza temporale dalla corrente in $I_e(t)$:

$$V(t) = I_e(t)[\Theta(t)\frac{1}{\tau}e^{-\frac{t}{\tau}}] \quad (1.17)$$

Capitolo 2

Modelli Fisico-matematici sul singolo Neurone

2.1 Come è fatto il segnale

Abbiamo modellato il neurone, da un punto di vista fisico, come un condensatore in cui cariche (ioni) si accumulano all'interno della cellula nervosa ed una volta che viene superato il potenziale di soglia abbiamo una forte oscillazione nel segnale definito come potenziale d'azione (*Spike*). Tale segnale da un punto di vista fisico viene descritto come una delta di Dirac, in particolare considerando un certo intervallo temporale, ΔT , otterremmo una sequenza di potenziali provenienti dal neurone.[4]

Questo treno di Spike, altro non sono che risposte provenienti da una determinata cellula dopo esser stata soggetta ad una serie di stimoli esterni.

In questa fase è possibile ricostruire la Funzione di risposta.

Cioè una funzione che permetta di schematizzare il segnale in uscita; ed è così costruita:

$$\rho(t) = \sum_{i=1}^{\infty} \delta(t - t_i) \quad (2.1)$$

Questa fornisce una prima schematizzazione del segnale come risposta ad un determinato stimolo.

Il segnale può essere captato da un punto di vista sperimentale attraverso metodi invasivi o meno.

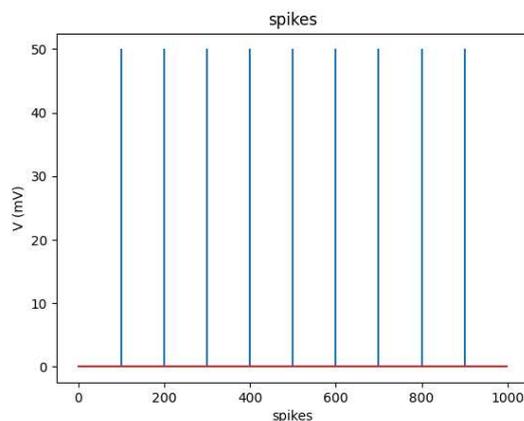


Figura 2.1: descrizione di un treno di spikes post stimolazione neurale

Descriviamo, in questo modo, il segnale come una sequenza di picchi o spikes.[2](descrizione della delta nella sezione matematica 4.4)

I passi successivi saranno quelli di rendere tale costruzione più maneggevole da un punto di vista matematico quindi si adottano metodi approssimati per raggiungere tale scopo. Il metodo migliore, nonché una prima approssimazione, per descrivere tali risposte sarà dettata dall'utilizzo di una *funzione finestra*, questa è in grado di "smussare" la sequenza degli spikes, in questo modo i potenziali d'azione risultano più maneggevoli da un punto di vista sperimentale e matematico. Quindi una prima approssimazione può essere svolta usando:

$$w(t) \begin{cases} \frac{1}{\Delta t} & \text{se } -\frac{\Delta t}{2} \leq t \leq \frac{\Delta t}{2} \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases}$$

In questo modo possiamo rendere il nostro segnale in una forma più simile a quella di un istogramma, dal momento in cui vi è il passaggio alla sommatoria sui diversi tempi di emissione dei potenziali d'azione t_i ovvero:

$$r = \sum_{i=1}^n w(t - t_i) \quad (2.2)$$

Il segnale che viene descritto nella precedente equazione presenta una struttura funzionale discontinua. Per bypassare tale discontinuità è possibile la generalizzazione di quanto visto sopra per raggiungere una forma integrale nel tempo e così è lecito definire:

$$r(t) = \int_t^{t+\Delta t} w(\tau)\rho(\tau)d\tau \quad (2.3)$$

Questa forma, che descrive un segnale continuo, viene definito come **filtro lineare**, la funzione w interna all'integrale prenderà il nome di filtro kernel.

La scelta, in termini funzionali, di $w(t)$ è essenziale in quanto permette una miglior approssimazione del segnale.

Una scelta comune è quella di considerare una forma gaussiana, anche se , non sono disprezzate, per il mantenimento della causalità forme in cui $w(t)$ viene descritta attraverso una funzione definita in inglese *half-wave rectification*(nota matematica, 4.5)

Finora la concentrazione è stata posta sullo studio della forma funzionale di un potenziale di azione, una sua successiva generalizzazione, così da avere un treno di potenziali per poi raggiungere, mediante una serie di approssimazioni, una trasformazione del potenziale d'azione in una forma funzionale più maneggevole dal punto di vista matematico. Adesso la concentrazione viene deviata verso la risposta del neurone ad un determinato stimolo, quindi definendo lo stimolo come s è possibile la costruzione di una curva, definita **neural function tuning curve**.

Tale curva è legata alla media del firing rate ovvero definendo

$$\langle r \rangle = \frac{\text{numero - spikes}}{\Delta t} \quad (2.4)$$

in cui Δt indica per quanto tempo è avvenuta l'osservazione sperimentale.

Esiste un legame fra la funzione f , $f(s)$, ed la media del firing rate appena descritto ovvero vale la seguente relazione:

$$\langle r \rangle = f(s) \quad (2.5)$$

, ovvero è possibile la descrizione del firing rate¹(la cui dimensione è quella di Hz) mediante uno stimolo iniziale, s_i .

¹sequenza di emissione di potenziali d'azione in un certo intervallo temporale

La forma funzionale f varia in base alla convenzione adottata ma ancora tale curva ha le dimensioni del Hz.

Infatti a livello sperimentale vi sono varie curve che meglio descrivono l'andamento dei dati raccolti, circa la risposta neurale ad uno stimolo esterno.

Negli anni sono stati svolti vari esperimenti, su animali, con lo scopo ultimo di arrivare a costruire la tuning curve la cui struttura varia in base agli stimoli di tipo visivi o motori.

In particolare è emblematico l'esperimento svolto sulla corteccia visuale primitiva primaria di una scimmia. Tale esperimento consisteva nella stimolazione visiva del soggetto mediante barre luminose, in grado di ruotare. Grazie agli elettrodi posizionati sul soggetto, gli scienziati sono stati in grado di acquisire i dati e verificare l'andamento funzionale della curva.

$$f(s) = r_{max} e^{-\frac{(s-s_{max})^2}{2\sigma^2}} \quad (2.6)$$

Nel caso di esperimenti con stimoli visivi sono state adottate barre luminose in grado di ruotare. Si è evidenziato che la risposta maggiore da parte dei neuroni della scimmia, soggetto dell'esperimento, avveniva in corrispondenza di un angolo di rotazione pari ad 0° . Questa descrizione è soltanto una fra le possibili costruzioni per la neural function tuning curve tuttavia ne esistono di altre tipologie, le quali variano in base alla stimolazione come ad esempio le **sigmoidi** (vedere sezione, 4.6). In questo caso la curva risposta in funzione dello stimolo è pari ad 2.2

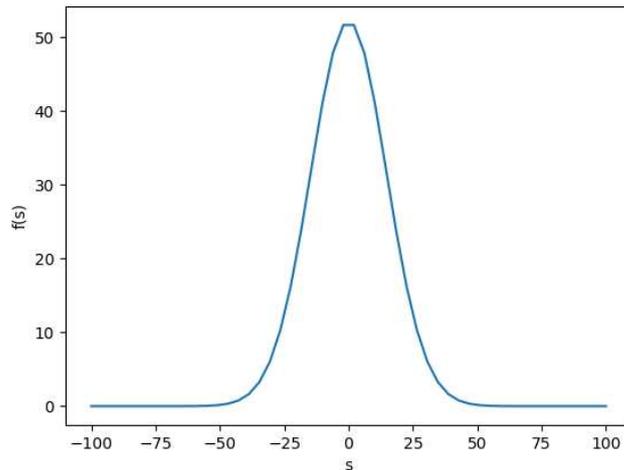


Figura 2.2: tuning curve riferita all'equazione (2.6), con i seguenti valori: $r_{max} = 52.14$ Hz $s_{max} = 0^\circ$ $\sigma = 14.73^\circ$

2.2 Integrate-fire Model

Già con la tecnica del **Voltage clamp** abbiamo dato una descrizione della dinamica per il singolo neurone, evidenziando, in particolare, che il comportamento del neurone segue, a livello fisico, una schematizzazione del tutto analoga ad un circuito **RC**. [4]

Adesso il nostro interesse si sofferma sulla schematizzazione del comportamento della cellula durante un intervallo temporale, τ , dentro il quale potrebbe esservi uno o più potenziali d'azione (spikes).

Infatti si ricorda che in base alla tipologia di neurone esiste una regione indicativa nella quale possiamo individuare il potenziale di soglia, V_{Th} , che non è assoluto.

Gli ioni, durante il processo, potrebbero essere iniettati all'interno della cellula superare il potenziale di soglia ma ancora non portare ad alcuna emissione, tutto ciò a causa della non assolutezza

del potenziale di soglia, bensì dell'esistenza di un intervallo di valori entro i quali può verificarsi il fenomeno di emissione.

Quindi inizialmente il neurone si ritrova in uno stato di riposo, con: $V(0) = V_{rest}$. In questa fase, che viene definita come fase di "Integrazione" da parte della *soma*, otteniamo un processo di accumulo. Come evidenziato in precedenza, soltanto nel momento in cui il potenziale della membrana cresce fino a superare il dominio di interesse si verificherà lo sparo .

In formula:

$$V(t_{sp}) = V_{rest} + R_{inp}I_e(1 - e^{-\frac{t_{sp}}{\tau}}) \quad (2.7)$$

Una volta avvenuta l'emissione dello spike il potenziale si assesterà ad un potenziale di riposo come nello stato iniziale.[2]

Il modello fin qua descritto considera esclusivamente il fenomeno di emissione dello spike per superamento della soglia ma questo non avviene per tutti i neuroni, di fatto ne esistono alcuni che riportano un fenomeno particolare cioè reagiscono maggiormente a certe frequenze.

Questi particolari neuroni basano il meccanismo di sparo sulla risonanza.

Il modello a singolo neurone al momento non presenta particolari complicazioni ma nella descrizione fatta abbiamo trascurato un fenomeno essenziale: la Refrattarietà.

Nelle equazioni precedenti, infatti, non è stato considerato tale fenomeno pertanto è necessaria una modifica dell'equazione che descrive la variazione del potenziale all'interno della cellula, modifica che incontriamo nel termine aggiuntivo :

$$\tau \frac{dV}{dt} = g_{inp}(V_{rest} - V) - g_{sra}(t)(V_{th} - V) + R_{inp} \quad (2.8)$$

dove si presenta un termine aggiuntivo a discapito della iniziale equazione:

$g_{sra}(t)(V_{th} - V)$

quest'ultimo descrive il fenomeno della **Spike Rate Adaptation**.

Contestualmente deve valere anche la seconda equazione:

$$\tau^* \frac{dg_{sra}}{dt} = -g_{sra} + \sum_{ti} \Delta g_{sra} \quad (2.9)$$

qua verifichiamo un cambiamento nella conduttanza per mettere in evidenza il fenomeno della refrattarietà.

Quindi, riassumendo, il modello appena descritto è un modello di tipo fenomenologico, dove avviene una fase di accumulo iniziale, in cui si raccolgono i segnali provenienti da neuroni presinaptici e una volta che viene superato il livello di soglia allora il neurone bersaglio emette uno o più potenziali di azione.

2.3 H.H Model

La dinamica precedentemente descritta in cui il neurone viene associato ad un circuito elettrico **RC**, ha portato ad una descrizione deterministica della dinamica.

Infatti l'equazione differenziale che descrive l'intero processo è quella di un circuito **RC**, con la eventuale considerazione dell'effetto di Refrattarietà, ovvero un intervallo di tempo dopo l'emissione di uno o più potenziali d'azione in cui il neurone si assesta ad un potenziale di riposo, V_{rest} .

Questo rappresenta nella descrizione della dinamica, il modello più complesso che ci descrive il comportamento del neurone e della membrana di potenziale.[2]

La situazione reale, però, non è così semplice, infatti basta pensare al fatto che per ogni canale ionico vi scorrono diverse tipologie di ioni ed in ciascuno dei canali vi sono porte che

permettono o meno l'accesso dello specifico ione.

Quello che si evidenzia è un grado di complessità maggiore nella descrizione di tutto il processo dinamico ovvero l'ingresso al neurone è regolamentata dall'apertura o meno della porta, che a sua volta dipende dal potenziale della membrana.

In questo modo dato l'elevato numero di canali ionici, ciascuno dei quali dotato di numerose porte (gate) si vede necessario una descrizione di tipo probabilistica ed è su tale principio che si basa il modello ideato da Hodgkin e Huxley.

Il primo passo prima di giungere al core del modello consiste nella descrizione del processo del moto del singolo ione da un punto di vista probabilistico.

Quindi la descrizione del processo avviene considerando la massima conduttanza ed la frazione di canali aperti, in particolare tale frazione è equivalente alla probabilità che i canali siano effettivamente aperti pertanto possiamo descrivere la conduttanza come :

$$g_i = \bar{g}_i * P_i \quad (2.10)$$

g_i è la conduttanza² relativa all' i-esimo canale

P_i probabilità di trovare il canale i aperto

\bar{g}_i è una conduttanza su area³

In questo modo abbiamo descritto la conduttanza come dotato di un termine probabilistico ma la dinamica, che verrà descritta dal modello H.H pone l'attenzione ad nuove quantità che sono definite come *Tasso di Transizione* (transition rate) ovvero delle quantità stocastiche che permettono la descrizione dell'apertura o meno della porta.[2]

Il tutto avviene mediante una transizione da uno stato di chiusura della porta verso uno di apertura o viceversa. In particolare è stata posta attenzione a due tipologie di conduttanze: Persistenza, transistenza.

La cui differenza sta nella specificità dello ione considerato, la prima fa riferimento ad il passaggio dello ione K^+ mentre la seconda fa riferimento ad Na^+ .

Soffermandosi sul primo caso, individuiamo una struttura del canale ionico dotata di un unica porta, considerando ancora un modello semplificato per la descrizione del fenomeno.

Per tale analisi, nel caso della conduttanza nel canale ionico relativo ad K^+ , è fondamentale sfruttare una struttura stocastica, infatti ricordando che tale canale è dotato di quattro sotto-unità, è possibile la definizione di una probabilità, P_k , data come probabilità di apertura della porta, n^4 , elevato alla k, cioè la cardinalità delle porte a disposizione, ciò perché ciascun possibile passaggio avverrebbe con probabilità, n, ma essendo K eventi indipendenti otteniamo:

$$P_k = n^k \quad (2.11)$$

Quindi grazie a questa descrizione attraverso fit grafici Hodgkin e Huxley furono in grado di stabilire il valore per k che meglio descriveva i dati sperimentali cioè:

$$k = 4$$

Quindi il modello ideato dai due scienziati concentra le proprie attenzioni su una quantità e la sua evoluzione temporale, n:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \quad (2.12)$$

dove abbiamo l'intervento delle probabilità di transizione:

²che si misura in Siemens, S,

³in questo caso stabiliamo un range dell'ordine del $\frac{\mu S}{mm^2} \div \frac{mS}{mm^2}$

⁴ $n \in (0, 1)$

$\alpha_n(v)$ transizione dallo stato della porta da chiuso verso aperto.
 $\beta_n(v)$ che descrive il fenomeno opposto.

Da notare il fatto che la porta (gate) è dipendente dal voltaggio, non è una novità poiché tutta la dinamica inizialmente descritta si basa su ciò.
 (vedere sezione 4.7)

Infine maggior semplificazione si ottiene dividendo e ridefinendo alcune quantità per arrivare alla seguente struttura:

$$\tau_n \frac{dn}{dt} = n_\infty - n \quad (2.13)$$

dove definiamo:

$$n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n} \quad (2.14)$$

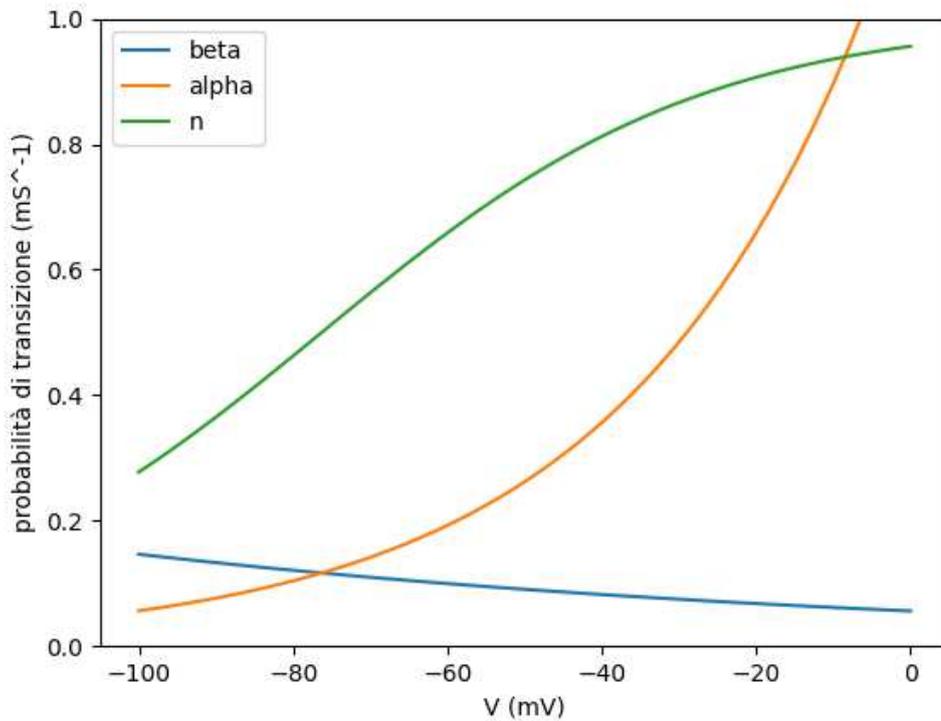


Figura 2.3: Probabilità di transizione dei gate, definiti dalle equazioni associate ad α ed β confrontata con n_∞

Le funzioni utilizzate per la ricerca dei valori di k sono basate sulle seguenti equazioni:

$$\alpha_n = \frac{0.1(V + 55)}{1 - e^{(-0.1(V+55))}} \quad (2.15)$$

$$\beta_n = (0.125)e^{-0.0125(V+65)} \quad (2.16)$$

α_n e β_n si esprimono in unità di $\frac{1}{ms}$;
 V dell'ordine di mV.

Tale analisi venne effettuata da Hodgkin ed Huxley per il moto dello ione K^+ .

L'analisi non si sofferma esclusivamente su questa tipologia di conduttanza, in cui abbiamo una sola porta che gestisce il passaggio dello ione, ma si presenta, come evidenziato in precedenza, un'ulteriore tipologia definita in inglese *Transient conductance*.

Tale conduttanza risulta descritta da due porte entrambe legate al potenziale di membrana ma con dipendenze opposte in segno.

Ancora Hodgkin e Huxley descrissero il comportamento del moto dello ione Na^+ che rispetta una struttura del canale ionico come proposta in precedenza quindi, seguendo le procedure del caso precedente, notando che in questa configurazione si introduce una complicazione nella descrizione della probabilità.

Indicando con m la probabilità di apertura della porta e con h quella di non trovare chiusa la seconda riusciamo a descrivere la probabilità come :

$$P_k = m^k h \quad (2.17)$$

Ancora grazie ad i fit grafici basati sulle equazioni:

$$\alpha_m = \frac{0.1(V + 40)}{1 - e^{-0.1(V+40)}} \quad (2.18)$$

$$\beta_m = 4e^{-0.556(V+65)} \quad (2.19)$$

$$\alpha_h = 0.07e^{-0.05(V+65)} \quad (2.20)$$

$$\beta_h = \frac{1}{1 + e^{-0.1(V+35)}} \quad (2.21)$$

quest'ultime descrivono al meglio l'andamento dei dati sperimentali e si ricava un valore per k :
 $k = 3$

La particolarità del fenomeno del *conduttanza di transizione*(transcient conductance) sta nel fatto che soltanto quando entrambe le porte sono aperte siamo in grado di evidenziare il passaggio dello ione, ma l'attivazione del processo segue una procedura particolare.

In precedenza è stato anticipato che le porte (gate) sono dipendenti dal potenziale della membrana in particolare la prima ne è legata positivamente mentre la seconda negativamente; quindi, con un processo di depolarizzazione si verifica una facilitazione nell'apertura della prima porta, ovvero la probabilità m tende a crescere.

Se da un lato abbiamo tale facilitazione, dall'altro, grazie al legame con il potenziale alla seconda porta, si facilita una chiusura del secondo accesso ovvero la probabilità h tende a decrescere.

E' possibile riuscire ad aprire entrambe le porte eseguendo una procedura in cui prima effettuiamo un'iperpolarizzazione per poi depolarizzare lo stesso neurone in questo modo otteniamo una massimizzazione della probabilità.

Una volta avvenuta la descrizione stocastica del moto del singolo ione, secondo le due possibili conduttanze si giunge infine alla descrizione complessiva del modello di Hodgkin e Huxley cioè un set di equazioni per l'evoluzione temporale della probabilità da un lato accompagnate dal recupero del modello fisico sulla struttura del singolo neurone, ricordando che era descritto come un condensatore quindi descritto dalla seguente equazione:

$$C \frac{dV}{dt} = -I_m + I_e \quad (2.22)$$

La forza del modello H.H si riscontra nella costruzione della corrente di membrana, I_m , in cui trovano spazio termini di corrente di dispersione (leakage current), corrente ionica K^+ e Na^+ .

$$I_m = \bar{g}_l(V - E_l) + \bar{g}_k n^4(V - E_K) + \bar{g}_{Na} m^3(V - E_{Na}) \quad (2.23)$$

di cui sono note i potenziali: E_K, E_l, E_{Na} .

Oltre alle rispettive conduttanze massime.

In questo modo otteniamo la descrizione completa del processo di emissione del potenziale di azione grazie all'insieme delle equazioni relative all'andamento temporale della probabilità di n, m, h che fornisce una descrizione dei processi di apertura delle porte.

Altra grandezza fondamentale alla descrizione del modello è la struttura fisica del neurone, ovvero la sua descrizione in termini di condensatore e relativa dinamica a cui è soggetto il potenziale, come ricordato in equazione (2.22).

In conclusione il modello di Hodgkin Huxley, consiste nell'insieme delle seguenti equazioni:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_k n^4(V - V_k) - g_{Na} m^3 h(V - V_{Na}) - g_L(V - V_L) + I_e \quad (2.24)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V_m)(1 - n) - \beta_n(V_m)n \quad (2.25)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V_m)(1 - m) - \beta_m(V_m)m \quad (2.26)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V_m)(1 - h) - \beta_h(V_m)h \quad (2.27)$$

In cui si presentano: 3 equazioni che regolano l'evoluzione della probabilità (m, h, n) ed una della dinamica, ricordando una struttura fisica del neurone come condensatore. [4]

Capitolo 3

Modelli sulla popolazione di neuroni

3.1 Firing-rate Model

Il primo modello che prende in analisi il comportamento dinamico di una popolazione di neuroni prende il nome di Firing rate model.[2]

La costruzione di tale modello avviene basandosi su due step fondamentali: un primo passo consiste nella costruzione di un input sinaptico totale legato al firing rate del neurone presinaptico. Un secondo passo consiste, invece, nello stabilire come il firing rate del neurone post-sinaptico sia legato all'input sinaptico totale.

Tale costruzione prevede una prima generalizzazione del modello a neurone singolo, infatti nei precedenti capitoli abbiamo analizzato la dinamica del singolo neurone fino all'emissione del potenziale d'azione.

In questa fase consideriamo che, ad un singolo neurone, possano giungere molteplici potenziali d'azione, allora possiamo descrivere un vettore di input composto da N_u componenti; infine è lecito definire tale vettore come \mathbf{u} , che rappresenta il firing rate legato ad uno specifico neurone.

Se tutto ciò rappresenta un vettore di input generato da un neurone presinaptico possiamo definire un ulteriore vettore, \mathbf{v} , che descrive un firing rate che colpirà un neurone postsinaptico. Adesso concentrandosi sulla dinamica possiamo definire una corrente presinaptica, scaturita dal firing rate del neurone presinaptico, definita come $I_s(t)$.

Tale corrente presenta una struttura del tipo:

$$I_s(t) = w_b K_s(t) \quad (3.1)$$

in cui ci siamo concentrati sul neurone b ed indichiamo:

w_b peso, adimensionale, che stabilisce se il neurone è eccitatore ($w_b > 0$) o inibitore in cui ($w_b < 0$).

$K_s(t)$ viene definita come kernel sinaptico e descrive la dinamica della conduzione sinaptica (sinaptic conductance); che si basa sul tempo impiegato dalla corrente postsinaptica ad aprire una determinata tipologia di conduttanza in relazione allo ione di interesse, cioè una funzione che racchiude al suo interno la dinamica.

Scelta comune per $K_s(t)$ è data da:

$$K_s(t) = \frac{1}{\tau} e^{-\frac{t}{\tau}} \quad (3.2)$$

Alla base della dinamica troviamo:

$$i_b = w_b \int dt K_s(t - t_i) \rho(t) \quad (3.3)$$

In cui abbiamo costruito la corrente come conseguenza di una funzione risposta del neurone, infatti si ricorda che: $\rho(t) = \sum_{t_i} \delta(t - t_i)$.

Per la configurazione più generale risulta essere una buona approssimazione, nel momento in cui consideriamo più neuroni:

$$I(t) = \sum_{b=1}^N w_b \int dt K_s(t - t_i) u(t) \quad (3.4)$$

Infine si considera come vari la corrente all'interno della cellula dato da:

$$\tau_s \frac{dI}{dt} = -I_s + \sum_{b=1}^N w_b u_b \quad (3.5)$$

Per quanto evidenziato finora abbiamo ricostruito due fenomeni fisici un input proveniente da un neurone presinaptico cioè la formazione di una corrente che influenza il firing rate del neurone postsinaptico.

L'attenzione, per la descrizione completa del modello quindi, va posta sull'evolvere nel tempo del segnale in output del neurone postsinaptico.

$$\tau_r \frac{dv}{dt} = -v + f(I_s) \quad (3.6)$$

in cui fanno la loro apparizione nuove grandezze fisiche:

τ_r che rappresenta il tempo caratteristico al fine di raggiungere lo stato di riposo.

Altra grandezza fisica che entra in gioco è $f(I_s)$ ¹quest'ultima rappresenta la funzione di attivazione del processo ed è legata alla corrente in arrivo alla soma descritta in equazione precedente.

Possiamo individuare il valore di I_s nel caso *time-independent* è ricavabile dalla configurazione statica dell'equazione (3.5) da cui:

$$I_s^* = \mathbf{w} \cdot \mathbf{u} \quad (3.7)$$

Tale valore permetterà di ricostruire il processo di firing rate proveniente dal neurone postsinaptico dato dalla equazione (3.6).

Soltanto grazie alla cooperazione delle due equazioni possiamo definire quello che è il modello di firing rate, basandosi sul processo di Integrate-fire model già evidenziato nei capitoli precedenti. Inoltre l'uso delle due equazioni dipende dalle costanti caratteristiche temporali, che permettono di sopprimere l'equazione corrispondente alla costante più piccola.

Il tutto funziona anche nel caso di **dipendenza temporale** (*time-dependent*) con la relativa modifica a livello della corrente sinaptica e la aggiunta di resistenza della membrana e del potenziale della membrana, in cui è possibile evidenziare che v si comporta come una versione di **filtro passa basso** di I_s , [2] (nota matematica, 4.3).

Interessante dal punto di vista applicativo è la dinamica analizzando un singolo neurone a cui arrivano input da ulteriori neuroni presinaptici; in questa fase di studio entriamo in contatto con neuroni di tipo eccitatori o inibitori.

Le cellule nervose rispondono alla **legge di Dale**: un neurone non è in grado di eccitare un neurone postsinaptico e, allo stesso tempo, inibirle un ulteriore, [4].

Quindi possiamo descrivere la dinamica similmente alle equazioni di Lotka Volterra:

$$\begin{cases} \tau_e \frac{dv_e}{dt} = -v_e + f(h_e + M_{ei}v_i + M_{ee}v_e) \\ \tau_i \frac{dv_i}{dt} = -v_i + f(h_i + M_{ie}v_e + M_{ii}v_i) \end{cases}$$

In cui vengono introdotte nuove quantità quali:

M matrice delle interazioni di tipo eccitatore o inibitore fra neuroni.

¹questa funzione viene descritta a livello matematico mediante l'utilizzo di una Half-wave ractification, implementandone una soglia, γ : $f(I_s) = [\gamma - I_s]_+$ da notare, inoltre, la dimensione sia di γ che di I_s : Hz

h quantità in input esterno.

Questa è la descrizione del firing rate in uscita dal neurone, dove la corrente viene iniettata esternamente ed è costituita da una componente costante ed una oscillante come in equazione:

$$I = I_0 + I_1 \cos \omega t \quad (3.8)$$

Grazie a questa è possibile evidenziare che in base al superamento del potenziale di soglia avviene l'emissione di potenziali d'azione la cui quantità dipende dal grado di superamento della soglia.

3.2 Modello di Wilson-Cowan

Nella descrizione del firing rate model abbiamo considerato l'interazione fra due neuroni differenziandoli come pre o postsinaptici.

Adesso la generalizzazione che viene effettuata parte dall'ipotesi di avere varie interazioni fra neuroni e quindi la necessità di una rappresentazione secondo modelli più generali pertanto viene ad introdursi il modello di Wilson-Cowan.

Quindi la generalizzazione si basa sulla presenza di una concentrazione di neuroni eccitatori, x , ed una di inibitori, y .

Inoltre per la generalizzazione delle equazioni del firing rate model si introducono dei fattori costanti, $\alpha_{E/I}$ che rappresenteranno le costanti di rilassamento.

L'approccio che viene sviluppato nel modello qua descritto si basa su un modello più generale detto a campo medio.

$$\frac{dx}{dt} = -\alpha_E x + f(S_{EI}) \quad (3.9)$$

dove ancora abbiamo la presenza di una funzione di attivazione, che nel caso considerato sarà una Sigmoide, $f(s) = \frac{1}{1+e^{-s}}$

$$\frac{dy}{dt} = -\alpha_I y + f(S_{IE}) \quad (3.10)$$

Avendo a disposizione un elevata popolazione di neuroni, ciò che viene implementato è uno studio delle equazioni che ne preveda il comportamento di una frazione della popolazione di neuroni ecco che pertanto avremo la definizione di:

$$x = \frac{n_x}{V}$$

$$y = \frac{n_y}{V}$$

dove si presenta il volume, V , di occupazione da parte della popolazione di neuroni, ovvero passiamo alla descrizione di un modello a variabili continue e non più discrete come descritte da $n_{x/y}$, [4].

Per descrivere il processo più generale che comprenda una dinamica di popolazione di neuroni si procede quindi ad un recupero della dinamica del firing rate model, ma, a differenza del modello precedente vengono introdotte le interazioni fra i network di neuroni, ovvero consideriamo una famiglia di neuroni che sono interconnessi fra loro e pertanto sono in grado di comunicare e scambiarsi informazioni mediante emissione di potenziali d'azione.

Le possibili interazioni fra le diverse famiglie di neuroni possono essere di due tipologie, si tratterà di **feedforward network** o **recurrent network**.

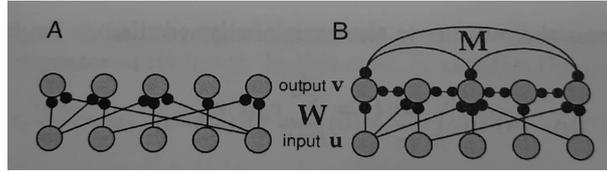


Figura 3.1: A indica Feedforward network invece B indica Recurrent Network [4]

Il primo modello di interazioni prevede che il segnale, schematizzato recuperando la descrizione del firing rate, venga assorbito da una famiglia di neuroni, scambiato all'interno del network relativo alla determinata famiglia ed infine riemesso sotto forma di output in segnale.

Questo primo modello, del tutto ideale, rappresenta una prima generalizzazione del modello a firing rate, infatti recuperiamo la descrizione del segnale e, successivamente, rimodelliamo gli oggetti in termini di vettori e matrici.

$$\tau_f \frac{d\mathbf{v}}{dt} = -\mathbf{v} + \mathbf{F}(\mathbf{W} * \mathbf{u}) \quad (3.11)$$

Dove si presenta \mathbf{W} come matrice che regola il grado di interazione fra le diverse popolazioni di neuroni.

Il secondo modello è ancor più generale rispetto al primo, prevede, di fatto, un ampliamento nelle interazioni fra le diverse famiglie di neuroni cioè rispetto alla prima casistica si presenta un segnale di output in uscita che soltanto in parte viene usato come segnale input verso un ulteriore famiglia di neuroni.

$$\tau_r \frac{d\mathbf{v}}{dt} = -\mathbf{v} + \mathbf{F}(\mathbf{W} * \mathbf{u} + \mathbf{M} * \mathbf{v}) \quad (3.12)$$

In quest'ultimo modello viene introdotta un ulteriore matrice che permette di quantificare il grado di interazione e networking fra le diverse popolazioni di neuroni, in particolare la matrice \mathbf{M} quantifica il grado di interazione nel riciclo del segnale in output da parte di una famiglia di neuroni; il cui utilizzo viene indirizzato verso un ulteriore popolazione. Altra particolarità si evince dalla funzione di attivazione del processo che non sarà rappresentata da una sola funzione ma da più.

Capitolo 4

Appendice Matematica

4.1 equazione di Nernst

evidenziato nei primi capitoli questa equazione viene a ricavarsi attraverso argomenti prettamente termodinamici.

Di fatto la dimostrazione si basa sulla seguente:

$$dU = TdS - PdV + \mu dN \quad (4.1)$$

dopodiché effettuiamo una trasformazione di *Legendre* per passare a trattare l'equazione termodinamica da un punto di vista di grandezze fisiche più facilmente controllabili quindi passiamo da una formulazione in termini di energia, U , ad il potenziale di Gibbs, G :

$$dG = -SdT + VdP + \mu dN \quad (4.2)$$

In questa fase valutando temperature e pressioni costanti possiamo ridurre l'equazione precedente ad:

$$dG = \mu dN \quad (4.3)$$

ricordando come definito G ovvero, $G = \mu N$.

e l'equazione dei gas ideali: $PV = nRT$, è possibile la seguente riformulazione introducendone la quantità: concentrazione ovvero:

$$x = \frac{n}{V} = \frac{P}{RT} \quad (4.4)$$

in questo modo, ritornando alla equazione (4.2) possiamo descrivere il tutto come :

$$dG = VdP \quad (4.5)$$

calcolandone tale quantità a diverse concentrazioni.

$$dG = \frac{nRTdP}{P} \quad (4.6)$$

dalla cui integrazione ricaviamo:

$$G = G_0 + nRT \ln\left(\frac{P_1}{P_0}\right) \quad (4.7)$$

dove $P_0 = 1$ atm come riferimento.

Infine ricordando come formulato G , $G = \mu N$ ed introducendo le concentrazioni, x . Giungiamo ad una equazione per il potenziale chimico, il cui confronto permette di ricostruire l'equazione di Nernst.

$$\mu = \mu_0 + RT \log x \quad (4.8)$$

ed infine

$$\mu_i = \mu_0 + RT \log x + Z_x V_i F \quad (4.9)$$

l'ultimo termine fa riferimento ad una nuova quantità: una mole di ioni soggetti al potenziale. Il confronto dei potenziali chimici interni ed esterni alla cellula permetterà di raggiungere l'equazione finale

$$\mu_i - \mu_o = Z_X F (V_i - V_o) = RT \ln\left(\frac{x_i}{x_o}\right) \quad (4.10)$$

definendo $V_i - V_o = V_m$ infine risolvendo l'equazione per V_m otteniamo l'equazione di Nernst [4].

4.2 circuito RC

Fra i circuiti più importanti che fanno la loro apparizione nel modello neurale rientra il modello qua citato. La soluzione di un circuito del genere si basa sulle leggi di Ohm e sulle leggi di

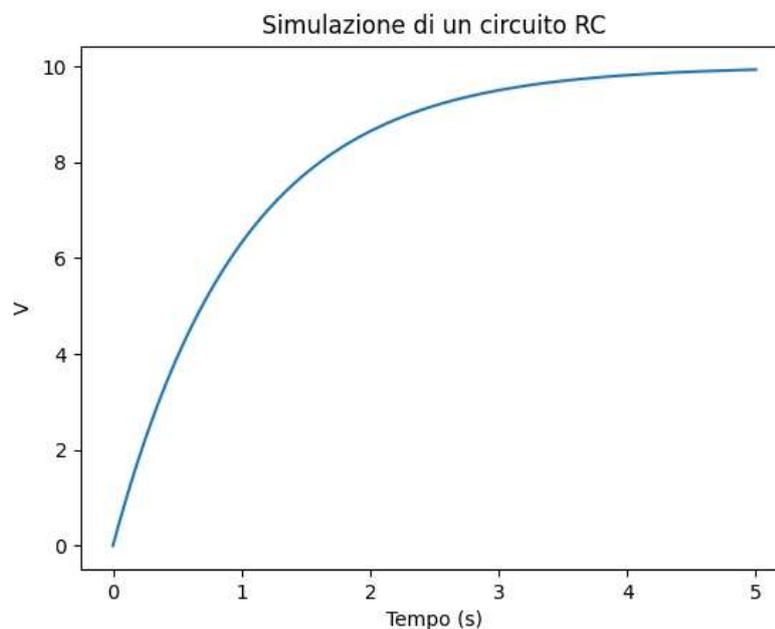


Figura 4.1: andamento della tensione in un circuito RC

Kirchoff; in particolare è utile ricordare la prima legge di Kirchoff:

$$\sum_k I_K = 0 \quad (4.11)$$

ovvero la somma totale delle k correnti entranti su un nodo, regione di incontro fra due o più rami del circuito elettrico, è uguale a 0.

Altra legge utile alla sopravvivenza è data da:

$$V = I_R R \quad (4.12)$$

Quindi la risoluzione del circuito si otterrà ricordando che da un lato la corrente è ottenuta dalla legge che regola il riempimento del condensatore:

$$CV = Q \quad (4.13)$$

differenziando questa e ricavando dalla legge (4.12), la corrente :

$$C \frac{dV}{dt} = I_c = -\frac{V}{R} \quad (4.14)$$

con il segno meno proveniente dalla prima legge di Kirchoff, ovvero le correnti in gioco sul circuito in questione sono:

$$I_c = -I_R \quad (4.15)$$

così risolvendo l'equazione differenziale (4.14) considerando come condizione iniziale V_0 otteniamo :

$$V(t) = V_0 e^{-\frac{t}{RC}} \quad (4.16)$$

con $RC = \tau$ costante di rilassamento.

Ricordando tutto ciò possiamo adesso applicarlo al sistema in esame indicando così un circuito in cui si presentano: I_e , I_c , I_R correnti, costanti, di cui la prima è iniettata esternamente.

Ripetendo il procedimento appena descritto e risolvendo l'equazione differenziale per il sistema ricaviamo:

$$C \frac{dV}{dt} = \frac{E - V}{R} + I_e \quad (4.17)$$

la cui soluzione¹ è data da :

$$V(t) = V_\infty + (V_0 - V_\infty) e^{-\frac{t}{\tau}} \quad (4.18)$$

in cui $V_\infty = E + IR$.

Una particolarità della risoluzione di questa tipologia di circuiti è rappresentata dalla considerazione in cui la corrente I_e non sia costante come inizialmente ipotizzato ma sia oscillante:

$$I_e = I \cos \omega t \quad (4.19)$$

la soluzione in questo caso ha dipendenza da ω :

$$V(t) = E + \frac{RI \cos(\omega t - \phi)}{\sqrt{1 + \omega^2 t}} \quad (4.20)$$

in particolare questa configurazione permette il passaggio di basse frequenze tagliandone fuori le alte. Questa versione porta alla luce il fatto che il potenziale di membrana svolge un ruolo di **filtro passa basso**.

4.3 I-V relation

Alla base della risoluzione vi è:

$$C \frac{dV}{dt} = f(t) + \gamma V(t) \quad (4.21)$$

risolvendo per $f(t)$

$$C \frac{dV}{dt} - \gamma V(t) = f(t) \quad (4.22)$$

cioè passando dalla trasformata di Laplace ed integrando nella nuova variabile otteniamo:

$$\int ds e^{-\gamma s} \left[\frac{dV}{ds} - \gamma f(s) \right] \quad (4.23)$$

integrando per parti otteniamo:

$$e^{-\gamma t} V(t) = \int ds e^{-\gamma s} f(s) \quad (4.24)$$

ovvero otteniamo un valore per $V(t)$:

$$V(t) = \int_0^{+\infty} ds e^{-\gamma(s-t)} f(s) = \int_{-\infty}^{+\infty} \Theta(s-t) f(s) e^{-\gamma(s-t)} \quad (4.25)$$

l'ultima uguaglianza ricorda una forma tipica della convoluzione cioè :

$$\int h(t-s) f(s) ds$$

¹sfruttando la linearità delle equazioni differenziali

4.4 delta di Dirac

definiamo questo oggetto matematico come una distribuzione, cioè una generalizzazione delle funzioni con le seguenti proprietà:

1. $\int_{-\infty}^{+\infty} \delta(t) dt = 1$
2. $\delta(t) = 0 \forall t \neq t_0$
3. $\delta(t_0) = \infty$
4. $\int_{-\infty}^{+\infty} h(t - \tau) \delta(t_0) dt = h(t_0)$

la particolarità di questa entità matematica sta nel fatto che presenti un infinito in uno o più punti, ma integrabili.

4.5 half-wave rectification

forma funzionale sfruttata per garantire casualità nella approssimazione del firing rate, in particolare tale approssimazione prevede che vi sia annullamento degli spikes prima di un certo tempo t.

$$[z]_+ = \begin{cases} z & \text{se } z > 0 \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases}$$

4.6 Sigmoide

forma funzionale continua del tipo:

$$f(s) = \frac{1}{1 + e^{-s}} \quad (4.26)$$

il cui utilizzo avviene in esperimenti come la disparità della retina (retinal disparity), asimmetria nella visione di uno stimolo visivo. Presente anche nel modello firing rate come funzione di attivazione.

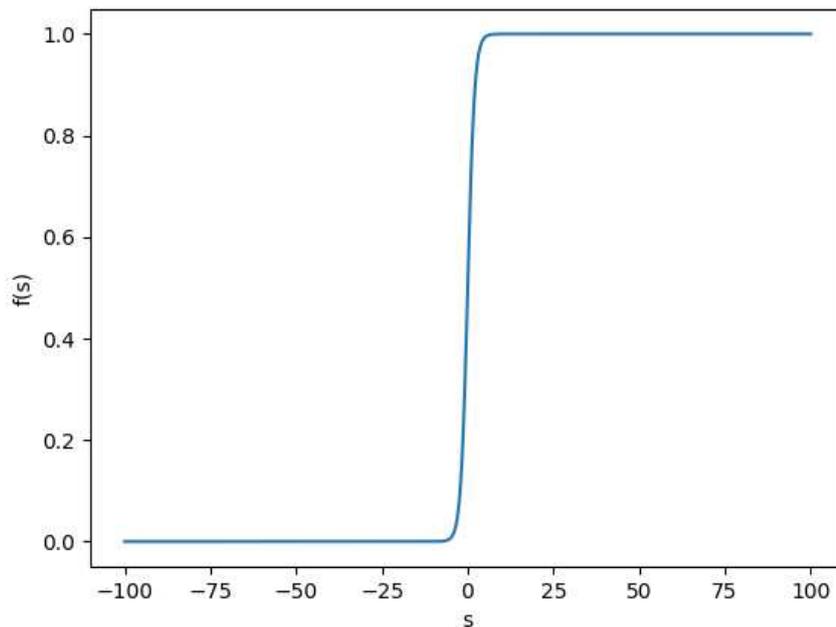


Figura 4.2: sigmoide

4.7 probabilità di transizione α e β

Nello studio dei processi di apertura e chiusura delle porte sono state introdotte delle quantità ovvero delle transizioni di probabilità, che sostanzialmente permettono l'apertura o la chiusura dei gate. In particolare lo studio si sofferma sullo stato di transizione di una effettiva quantità di carica, qB_α , dove B_α rappresenta una quantità di carica in moto e la distanza che ne viene percorsa. L'energia necessaria al processo di transizione sarà quindi pari ad: $qB_\alpha V$.

Inoltre il tutto è regolato da una distribuzione di Boltzmann, cioè una frazione di ioni carichi è in grado di effettuare tale transizione la struttura che descrive tale comportamento è quella descritta da Boltzmann ovvero siamo finalmente in grado di descrivere il comportamento funzionale delle transizioni di probabilità:

$$\alpha_n(V) = A_\alpha e^{-\frac{qB_\alpha V}{k_B T}} \quad (4.27)$$

dove si presentano le seguenti costanti:

$k_B = 1.38064852 * 10^{-23} \text{ JK}^{-1}$ costante di Boltzmann;

B_α positivo o negativo, nel caso in questione aspettandosi uno stato di apertura la quantità dovrà essere negativa.

A_α costante.

Altra funzione che permette la descrizione del fenomeno è la transizione verso uno stato di chiusura che garantisce il fenomeno opposto, cioè quello di portare lo stato di apertura della porta verso la chiusura.

Il fenomeno recupera ancora la struttura probabilistica di Boltzmann, ovvero la descrizione in termini di probabilità di occupazione di una certa quantità di particelle in base alla energia a disposizione.

$$\beta_n(V) = A_\beta e^{-\frac{qB_\beta V}{k_B T}} \quad (4.28)$$

dove si presenta la costante: B_β positiva così da descrivere un processo decrescente con il voltaggio a disposizione.

Le equazioni appena ricavate rappresentano transizioni di probabilità, tuttavia tali quantità riportano esclusivamente un andamento atteso da un punto di vista teorico.

L'effettivo andamento è stato ricavato da Hodgkin e Huxley attraverso fit raggiungendo così le equazioni 2.15 e 2.16

Bibliografia

1. **Titolo:** Resting and action potentials in single nerve fibres.
Autori: Hodgkin, A. L., & Huxley, A. F.
Journal: The Journal of physiology, 104(2), 176.
Anno: 1945
2. **Titolo:** Theoretical Neuroscience computational and mathematical modeling of neural systems.
Autori: Peter Dayan, L.F.Abbott
Casa editrice: The MIT Press
Anno: 2005
3. **Titolo:** Principi di neuroscienze
Autori: Sara H. Mack, Eric R. Kandel, Jhon D. Koester, Steven A. Siegelbaum
Casa Editrice: Casa Editrice Ambrosiana (cea). **Anno:** 2014
4. **Titolo:** Dispense del corso Physical Model of Living System tenuto da Prof. Samir Simon Suweis.
Autori: S.Suweis, G. Cataldi, F. Manzali e L. Rosset.
Anno: 2021