Per l'unità della Scienza: Fisica e Biologia

LO SVILUPPO E LE APPLICAZIONI DEI MODELLI NEURALI

A. Bazzani*

Dipartimento di Fisica e Centro L.Galvani per la Bio-complessità , Università di Bologna
INFN Sezione di Bologna

e-mail **bazzani@bo.infn.it** internet site**www.physycom.unibo.it**

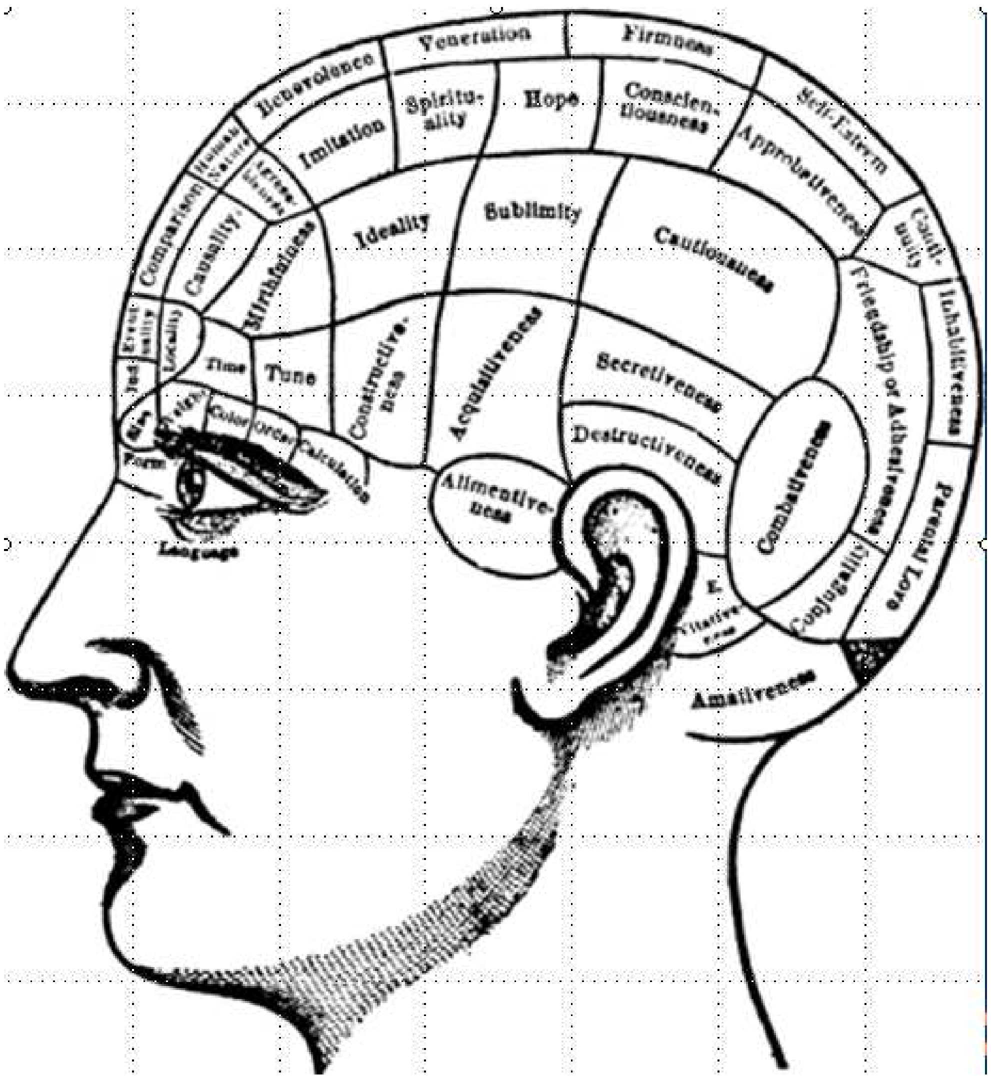
Sommario

1) Problematica biologica

2) Modellizzazione di sistemi neurali:
   a) modelli funzionali
   b) modelli dinamici

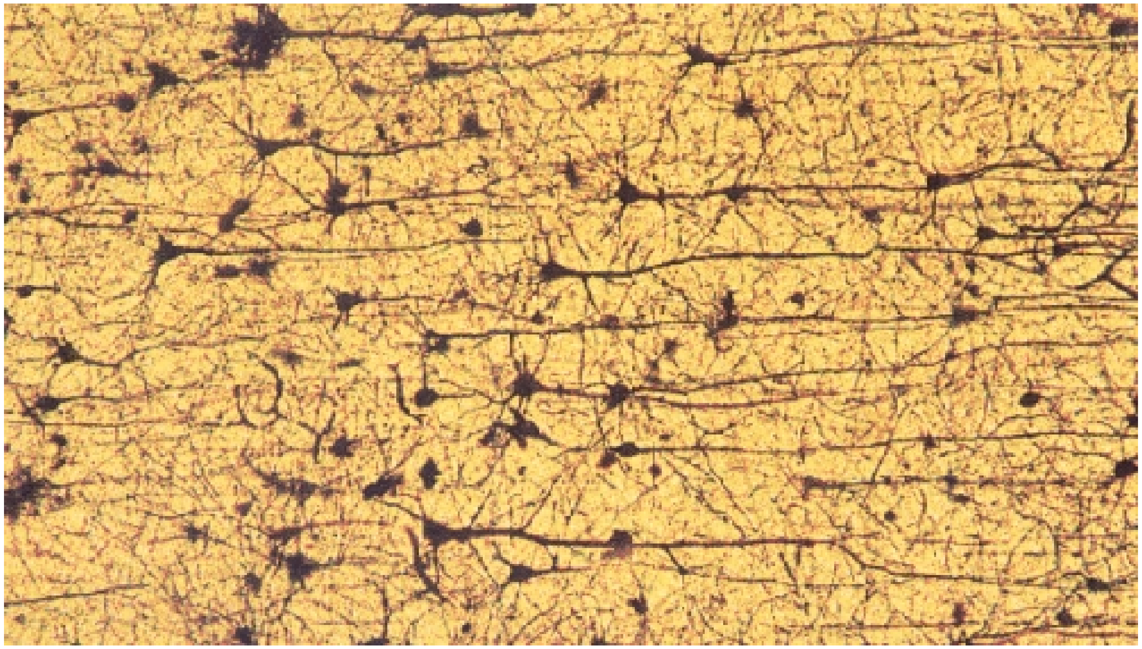
3) Analisi dei modelli
4) Applicazioni: esempi

Il Cervello

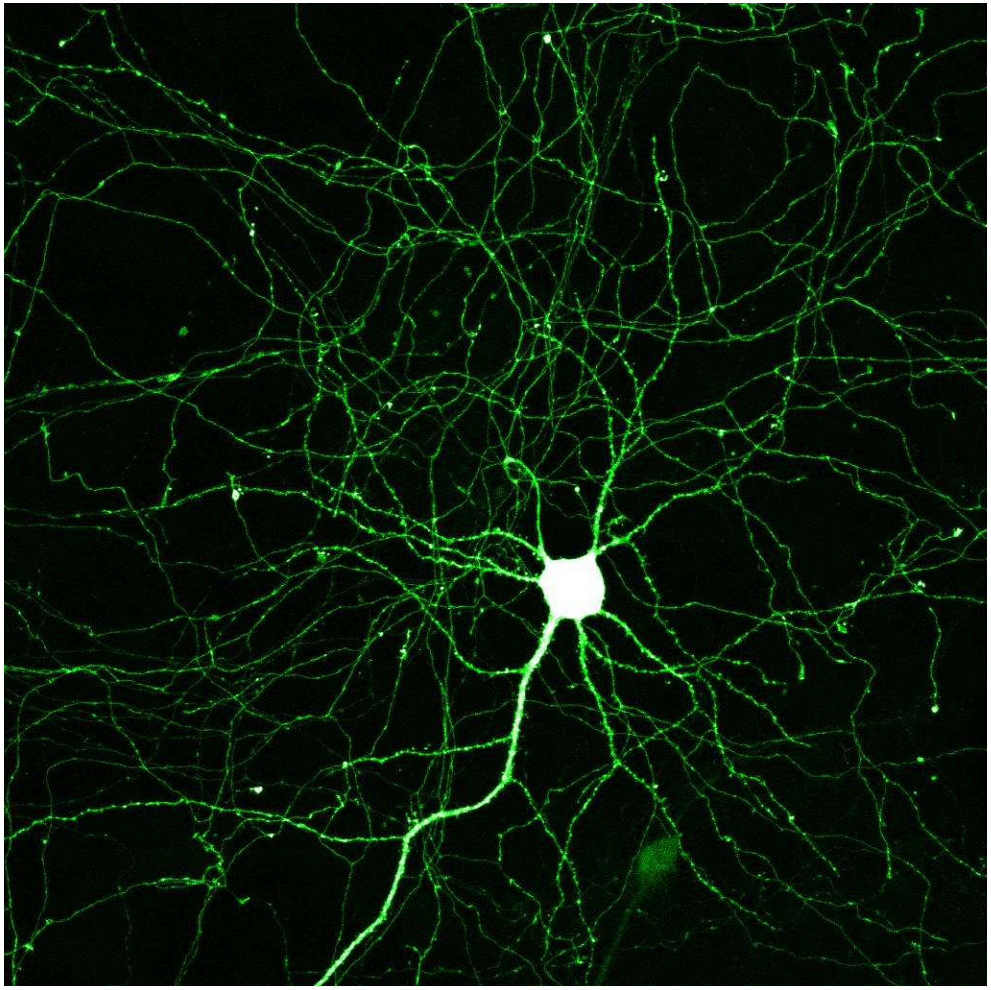

Veneration
Firmness
Benevolence
Spiritu-
ality
Hope
Conscien-
tiousness
Self-Esteem
Imitation
Approbativeness
Ideality
Sublimity
Cautiousness
Comparison
Causality
Mirthfulness
Friendship or Adhesiveness
Inhabitiveness
Time
Tune
Constructive-
ness
Acquisitiveness
Secretiveness
Destructiveness
Combativeness
Alimentive-
ness
Color
Order
Calculation
Form
Language
Parental Love
Conjugality
Amativeness

Il cervello come sistema complesso

Il cervello può essere descritto a varie scale spaziali e temporali che sono tra loro connesse da interazioni dal basso verso l'alto, ma anche dall'alto verso il basso.



reti neurali



neuroni

sinapsi

I circuiti neurali del cervello generano in continuazione patterns complessi di attività con una straordinaria ricchezza di strutture spazio-temporali e tuttavia rimangono estremamente sensibili agli input dall'ambiente esterno.
La comprensione di come i circuiti neurali generano questi patterns mantenendo una grande sensibilità agli stimoli esterni, è una sfida aperta per la scienza.

In particolare in questa presentazioni mi interesserò dei fenomeni legati alla capacità di apprendimento e memoria.

La Scienza della Complessità

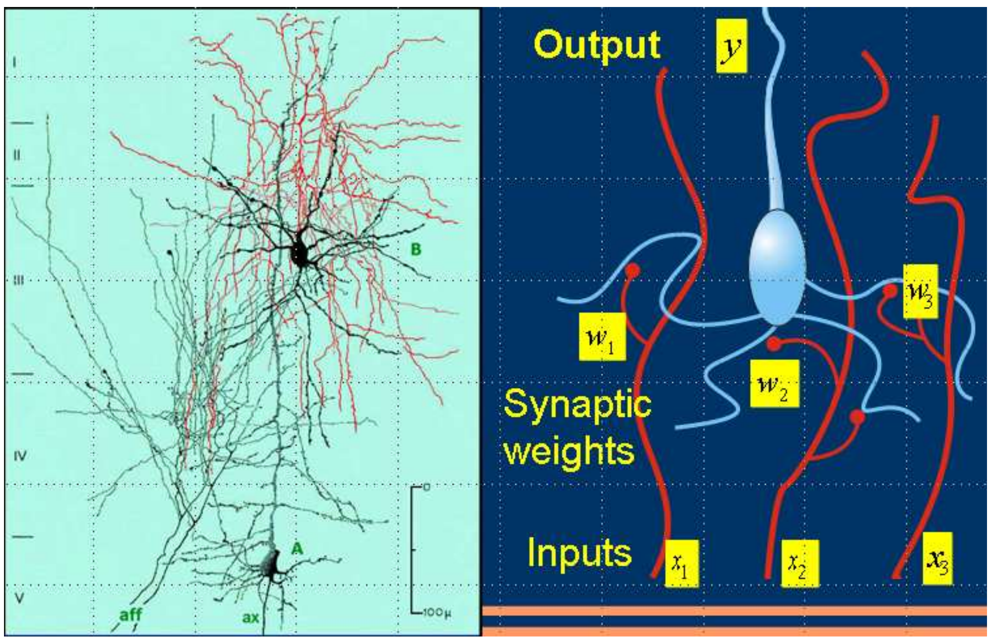
Il punto di vista di un fisico

La nascita della biologia molecolare aveva dato l'illusione che si potesse applicare alla Biologia le teorie riduzioniste e unificanti della Fisica. Questo non solo non è successo, ma anche si è cominciato ad interpretare i fenomeni biologici come qualcosa di nuovo rispetto ai fenomeni fisici (*proprietà emergenti*). Sotto questo punto di vista nasce la Scienza della Complessità che riunisce competenze multisciplinari. La Fisica dei Sistemi Complessi tenta di generalizzare la Meccanica Statistica per descrivere sistemi fortemente interagenti in non equilibrio. I modelli che si considerano devono comunque avere un carattere di genericità.

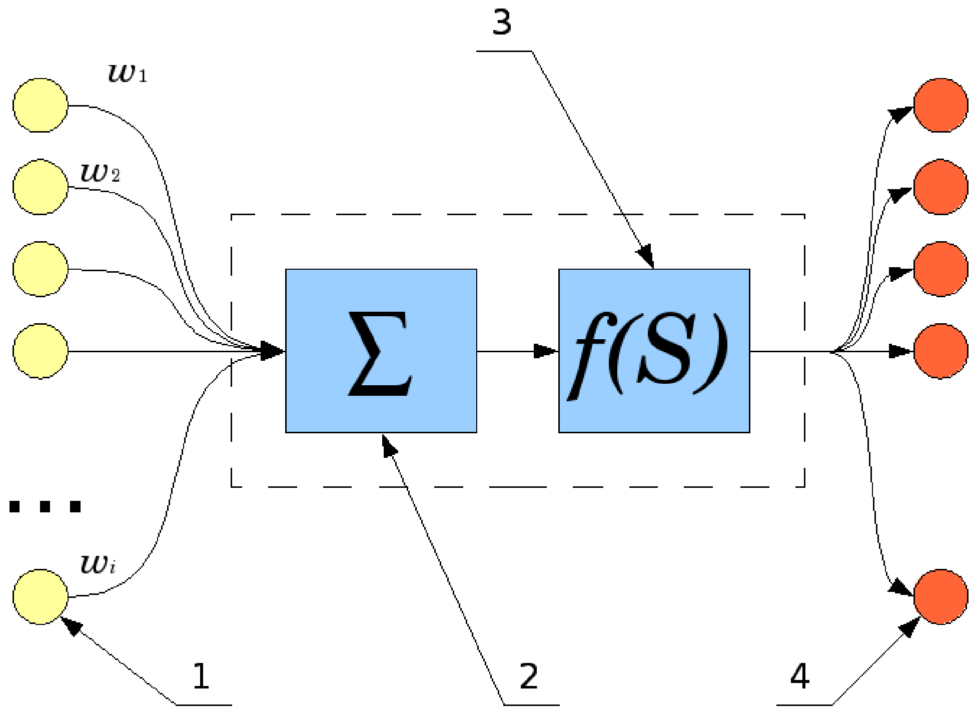
Costruire un Modello

Un modello è una rappresentazione semplificata della realtà, ma non troppo.....
Occorre tenere conte delle caratteristiche fondamentali del fenomeno considerato.

Schematizziamo il funzionamento di un neurone



Attività di signal processing:Modello funzionale (Hopfield $\simeq$ 1960)
si modellizza la capacità del neurone di attivarsi in funzione degli stimole esterni



Matematicamente possiamo scrivere

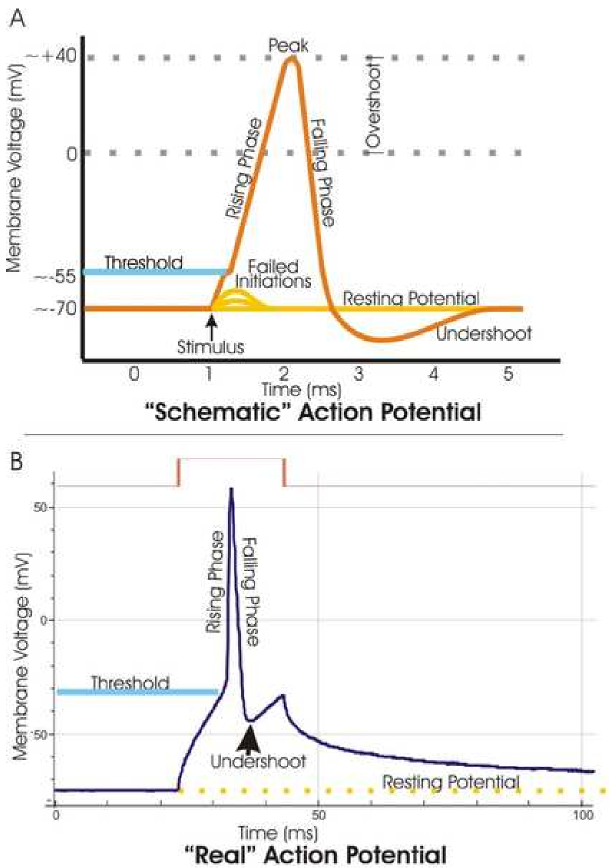
$$y = \Theta\left(\sum_i w_i x_i - \theta\right)$$

dove x_i sono gli stimoli esterni e θ una soglia per l'attivazione. La funzione $F(x)$ è definita

$$\Theta(x) = \begin{cases} 0 & \text{se} \quad x \leq 0 \\ 1 & \text{se} \quad x > 0 \end{cases}$$

Tale modellizzazione estremamente semplice ha consentito di studiare grandi reti neurali per varie applicazioni.

Formazione del potenziale d'azione:Modello dinamico (Lapicque 1907, Hodking Huxley 1952):



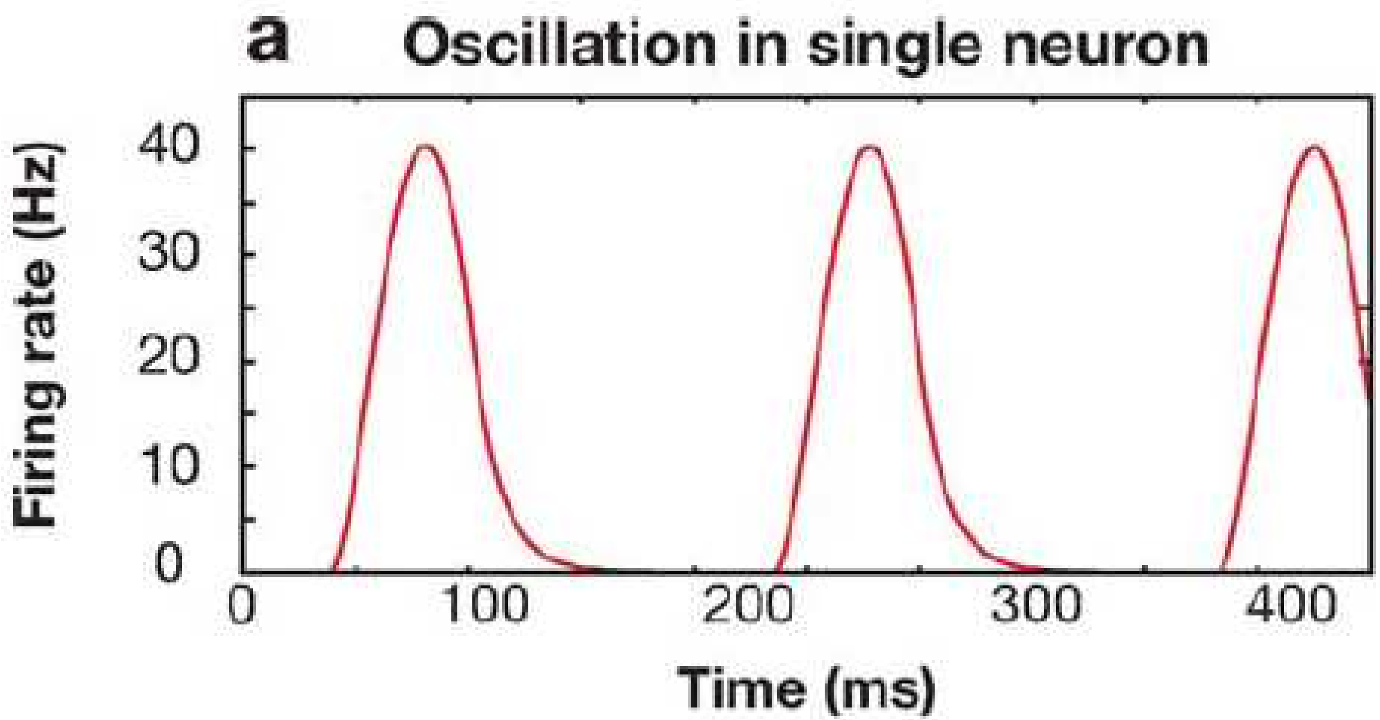
La descrizione in tal caso utilizza la teoria dei sistemi dinamici

$$\tau_m \frac{dV}{dt} = V_{rest} - V(t) + \theta + \sum_i w_i \sum_{t_i^a > t} f(t - t_i^a)$$

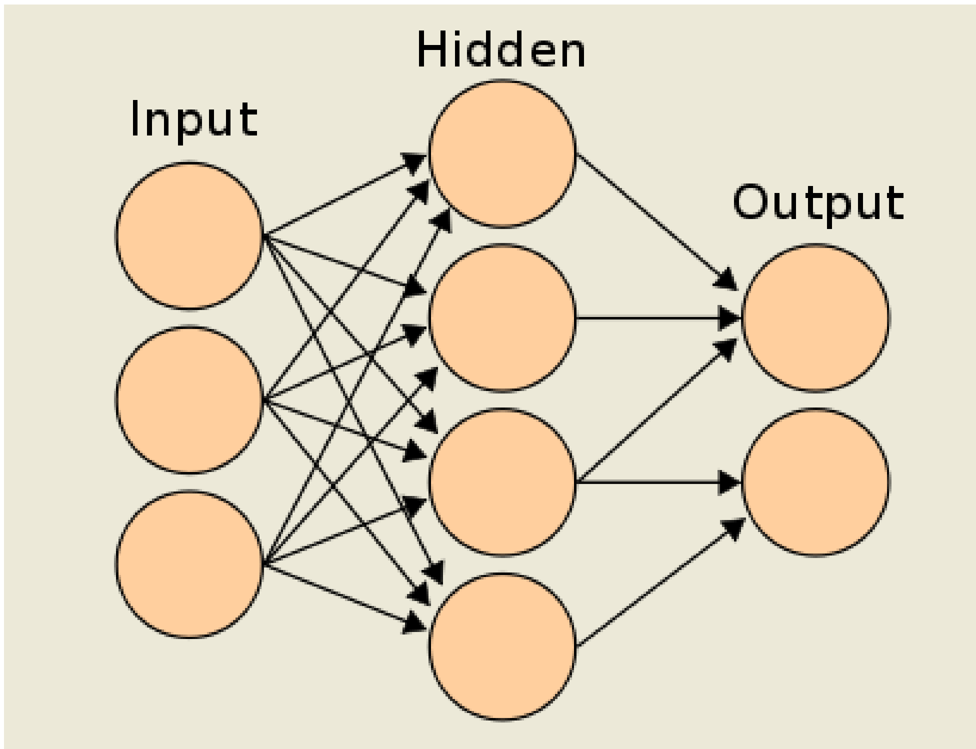
dove τ_m è il tempo di rilassamento, V_{rest} il potenziale di riposo e θ una corrente di bias. t_i^a sono i tempi di arrivo degli stimoli alla sinapsi i e $f(t)$ è una funzione del tipo

$$f(t) = \begin{cases} 0 \quad \text{se} \quad x < 0 \\ \exp(-t/\tau_s) \quad \text{se} \quad t \geq 0 \end{cases}$$

Il sistema precedente ha soluzioni della forma



La costruzione di una rete neurale consiste nel definire una matrice di connessione $\mathcal{F}_{ij}$ che stabilisce quali neuroni sono connessi tra loro. La rete più famosa è quella feed-forward



Tali reti risultano particolamente interessanti nel caso del modello di Hopfield

$$y_i = \sum_j \hat{w}_{ij} \Theta \left(\sum_k w_{jk} x_k - \theta_j \right)$$

In tal caso gli output della rete y_i sono una funzione degli input e definiscono una sorta di informazione estratta dal segnale in input.
In generale si può dimostrare che una rete a tre stati è in grado di riprodurre una classe estremamente generale di funzioni al variare dei pesi $\hat{w}$ e w.

Tale proprietà risulta particolarmente utile nelle applicazioni a problemi di classificazione: ovvero stabilire se un certo segnale x_i appartiene o no classe data.

Il problema si affronta variando i pesi sinaptici w e le soglie θ in modo da minimizzare una funzione di errore: supponiamo che x_a sia un segnale la cui corretta classificazione implicherebbe un output y_a poniamo

$$\mathcal{E} = \sum_{a \in A} (y(x_a) - y_a)^2$$

Se $\mathcal{E}$ è molto piccolo allora la rete classifica correttamente i segnali dell'insieme A. Si cercano quindi algoritmi efficienti per calcolare i pesi w in modo da minimizzare $\mathcal{E}$ (apprendimento supervisionato).

Rimane un problema fondamentale: una volta calcolati i pesi ottimali, se alla rete viene prensentato un segnale x_b che non ha mai visto riuscirà a classificarlo?
In molti casi ciò risulta vero se il campione A iniziale è abbastanza generale (proprietà di generalizzazione delle reti neurali).

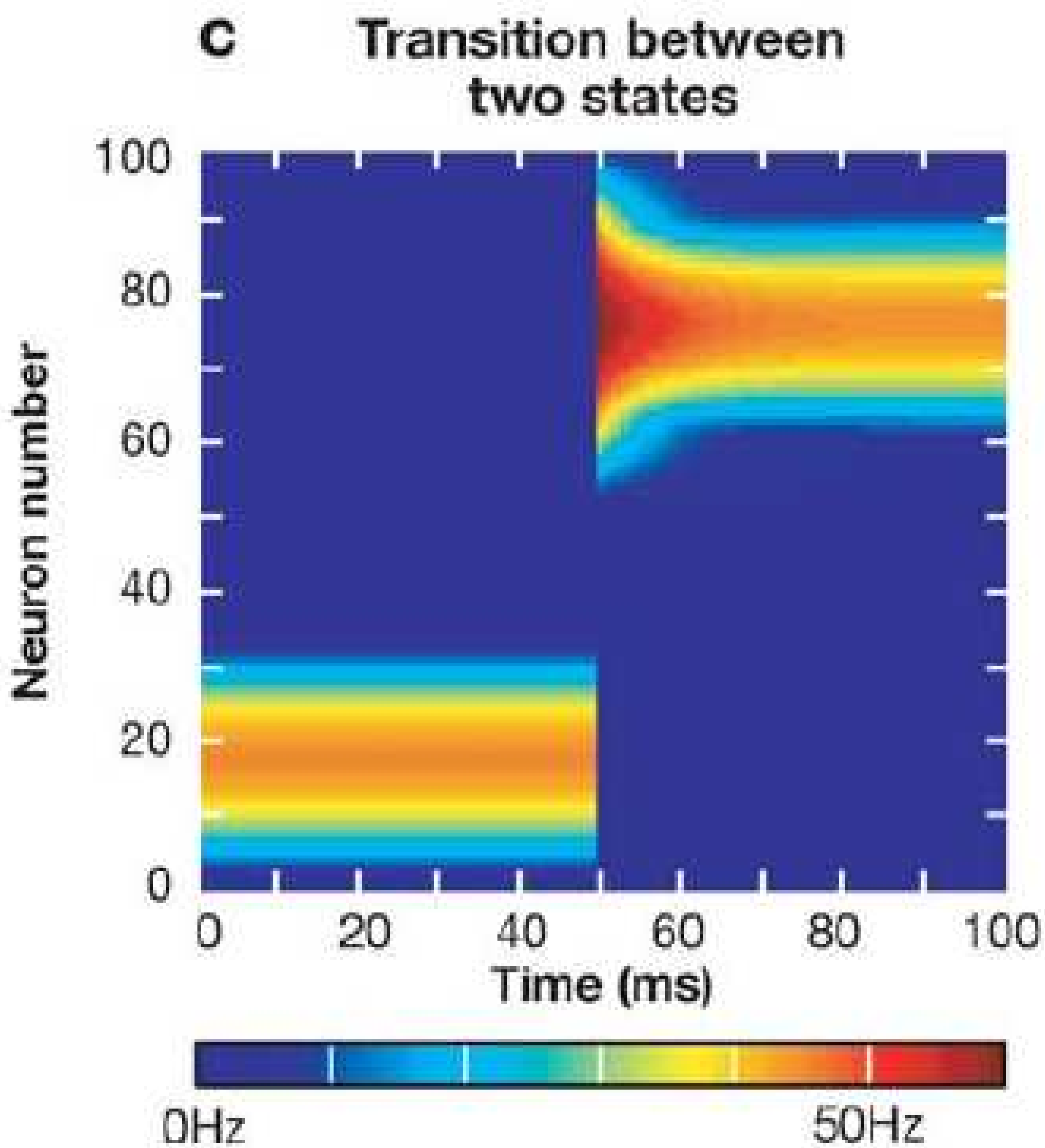
Reti Dinamiche

Le reti dinamiche sono generalmente costruite utilizzando i modelli dinamici di neurone e hanno lo scopo di riprodurre alcuni fenomeni osservati sperimentalmente nelle reti neuronali

$$\tau_m \frac{dV_i}{dt} = V_{rest} - V_i(t) + \theta + I_i(t) + \sum_j w_{ij} \sum_{t_j^a > t} f(t - t_j^a)$$

La matrice di connessione $w_i j$ definisce la proprietià delle rete introducendo interazioni eccitanti $w_{ij} > 0$ o inibenti $w_{ij} < 0$.
I fenomeni che si riescono a riprodurre sono:

1) fenomeni di sincronizzazione;
2) esistenza di stati periodici o quasi-periodici;
3) esistenza di stati caotici del sistema;
4) fenomeni transienti legati alla propagazione di un segnale.



C
Transition between two states
100
80
60
40
20
0
Neuron number
0
20
40
60
80
100
Time (ms)
0Hz
50Hz

Apprendimento a Memoria

Nei neuroni sono stati osservati sperimentalmente due fenomeni fondamentali:

Long Term Potentiation:ovvero un rafforzamento delle connessioni sinaptiche dei neuroni che vengono eccitati per un certo tempo.

Long Term Depotentiation:ovvero una diminuzione delle connessioni sinaptiche dei neuroni che non vengono eccitati per lungo tempo.

Tali fenomeni sono alla base della plasticità sinaptica che si pensa responsabile dell'apprendimento e della memoria.
Nel caso precedente l'apprendimento era imposto dall'esterno, ma si sono considerati modelli che riproducono un'apprendimento non supervisionato basato su LTP ed LTD.

Il modello di Hebb

Nel 1949 Hebb propose un modello di variazione dei pesi sinaptici secondo lo schema

$$\frac{dw_i}{dt} = \theta x_i y \qquad y = \sum_i w_i x_i$$

Applicando una teoria di campo medio: ovvero mediando sugli input x_i considerati con processi random si può dimostrare che tale modello è instabile:

$$\frac{dw_i}{dt} = \theta \sigma_{ij} w_j \qquad \text{con} \quad \sigma_{ij} =< x_i x_j >$$

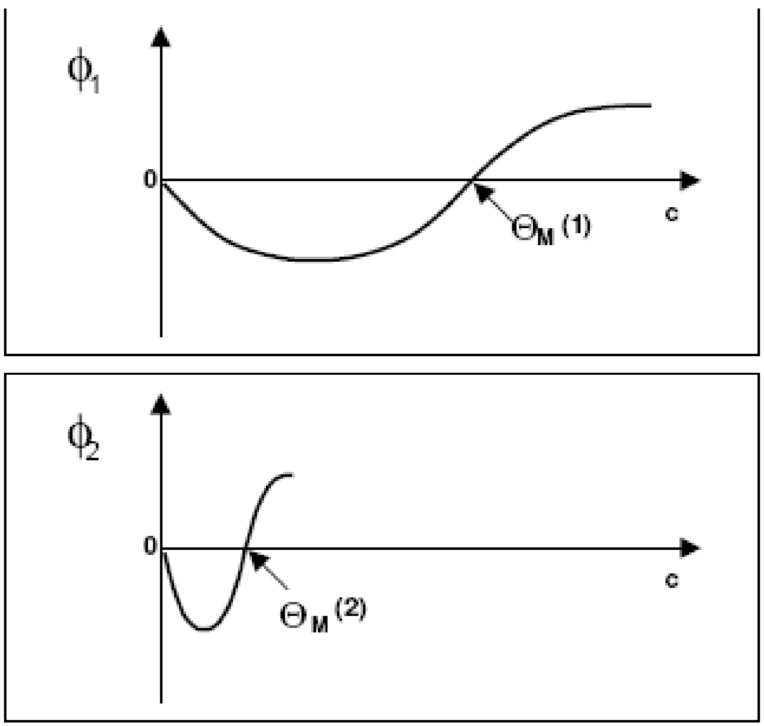
da cui si deduce che w crescono indefinitamente se $\theta > 0$ o decrescono sempre se $\theta < 0$.

Modello BCM

Tale modello è stato proprosto negli anni '80 basandosi sull'assunzione che

$$\frac{dw_i}{dt} = x_i \phi(y, \theta)$$

La funzione ϕ deve avere le proprietà di avere una bistabilità



Se la soglia θ e costante tale modello risulta comunque instabile, allora si è proposto di legare la θ ad una memoria neurale

$$\theta(t) = \theta_0 + \int_0^t e^{-s/\tau} |y(t-s)|^k d\, s \simeq \theta_0 + < |y|^k >$$

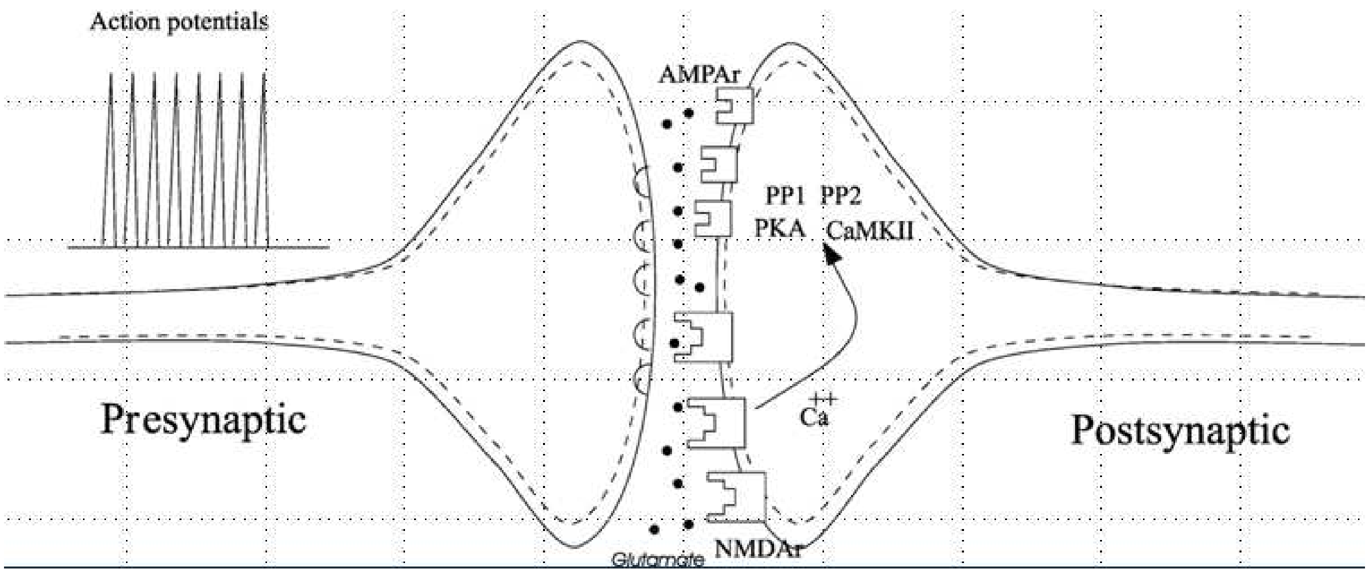
se τ è sufficientemente lungo. La memoria consente:

1) stabilizzazione delle equazioni di evoluzione dei pesi ($k > 1$);
2) introduzione di un fenomeno di selettività del neurone all'ambiente esterno;
3) proprietá statistiche *non banali* del neurone BCM legate alla minimizzazione di una funzione *Energia*:

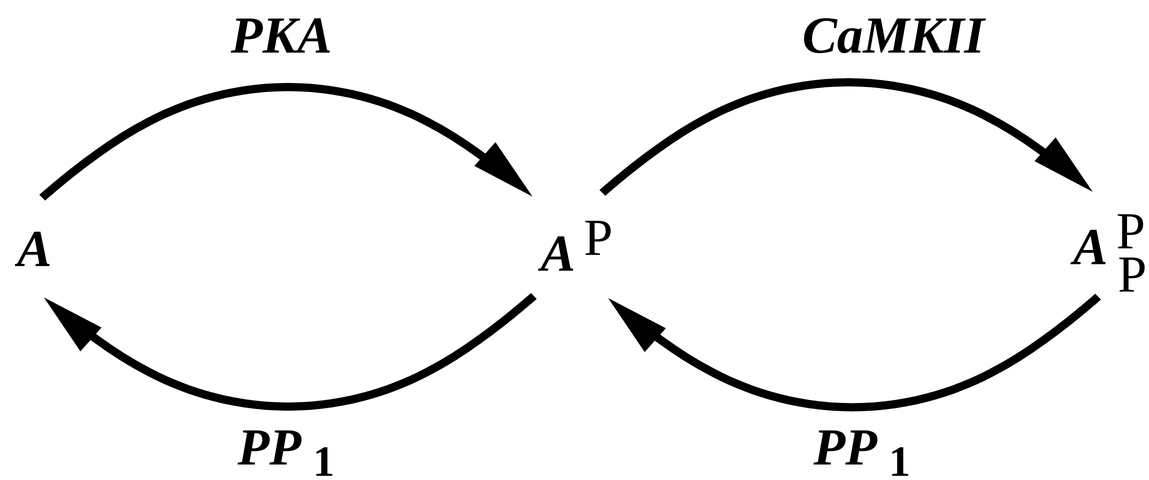
$$\mathcal{E} = w^3 \frac{< x^3 >}{3} - \left(w^2 \frac{< x^2 >}{4} \right)^2$$

Ritorno alla Biologia

È possibile giustificare il modello BCM?



Schema cinetico con le equazioni di Michelis Menten



$$\frac{dA}{dt} = v_2 - v_1$$
$$\frac{dA^P}{dt} = v_1 - v_2 + v_4 - v_3$$
$$\frac{dA_P^P}{dt} = v_3 - v_4$$

dove A, A^P, A_P^P danno le probabilità che il canale sia nei diversi stati di fosforilazione.

le velocità di transizione sono

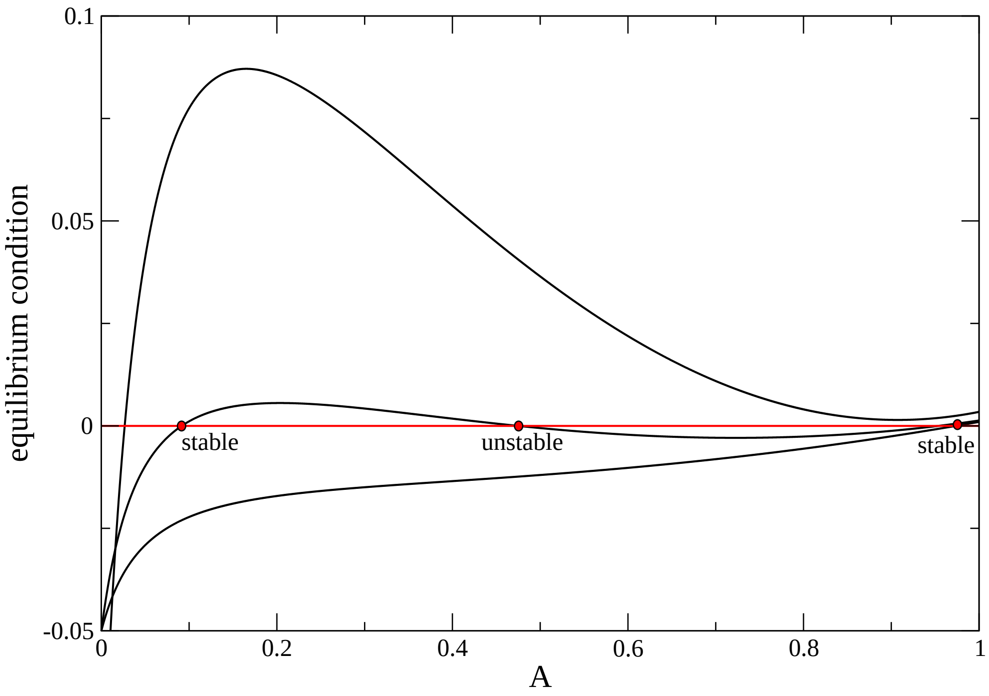
$$v_1 = \frac{k_1^c \cdot PKA_T \cdot A}{k_1^m + A}$$

$$v_2 = \frac{k_2^c \cdot k_4^m PP1_T \cdot A^P}{k_2^m k_4^m + k_4^m A^P + k_2^m A_P^P}$$

$$v_3 = \frac{k_3^c \cdot CaMKII_T \cdot A^P}{k_1^m + A}$$

$$v_4 = \frac{k_4^c \cdot k_2^m PP1_T \cdot A_P^P}{k_2^m k_4^m + k_4^m A^P + k_2^m A_P^P}$$

Si possono caratterizzare le soluzioni di equilibrio ed evidenziare un fenomeno di biforcazione

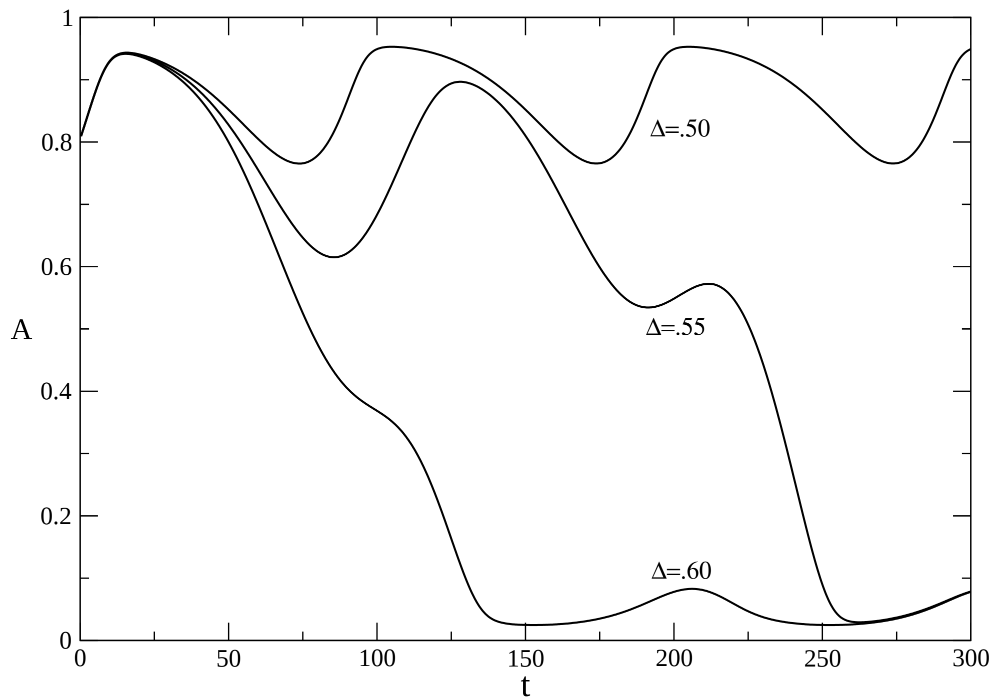


LTP

È possibile simulare un fenomeno di LTP supponendo che la concentrazione dell'enzima $CaMKII_T$ vari nel tempo

$$CaMKII_T(t) = CaMKII_T^0 + \Delta(1 - \cos \Omega t)$$

Se lo stato eccitato dura sufficientemente a lungo molti dei canali passano dallo stato non fosforilato a quello doppiamente fosforilato e rimangono in tale stato anche quando il segnale scompare.



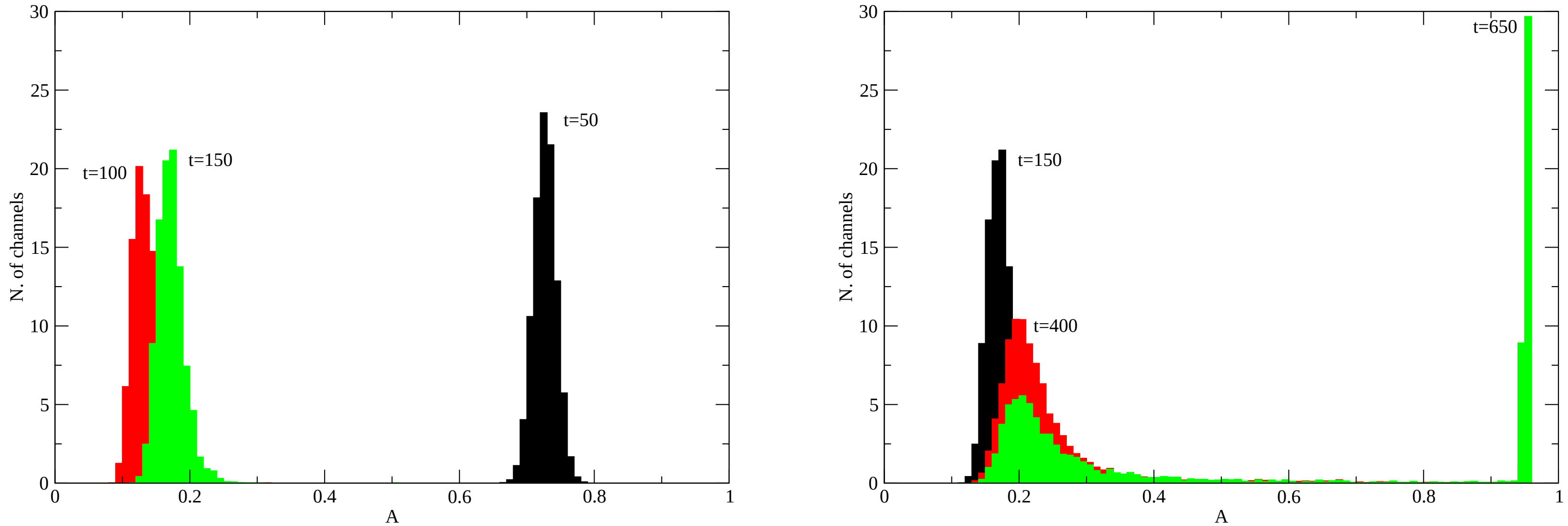
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
A
0
50
100
150
200
250
300
t
Δ=.50
Δ=.55
Δ=.60

LTD-LTP

Un comportarmento LTP-LTD diventa conseguenza della presenza di uno stimolo con un rumore

$$CaMKII_T(t) = (CaMKII_T^0 + \Delta(1 - \cos\Omega t))(1 + \epsilon\xi(t))$$

Quando la concentrazione di $CaMKII_T$ cresce osserviamo ancota un picco $A \ll 1$ che indica che quasi tutto i canali sono doppiamente fosforilati. Quando lo stimolo scompare le fluttuazioni causano un ritorno della distribuzione attorno allo stato non fosforilato

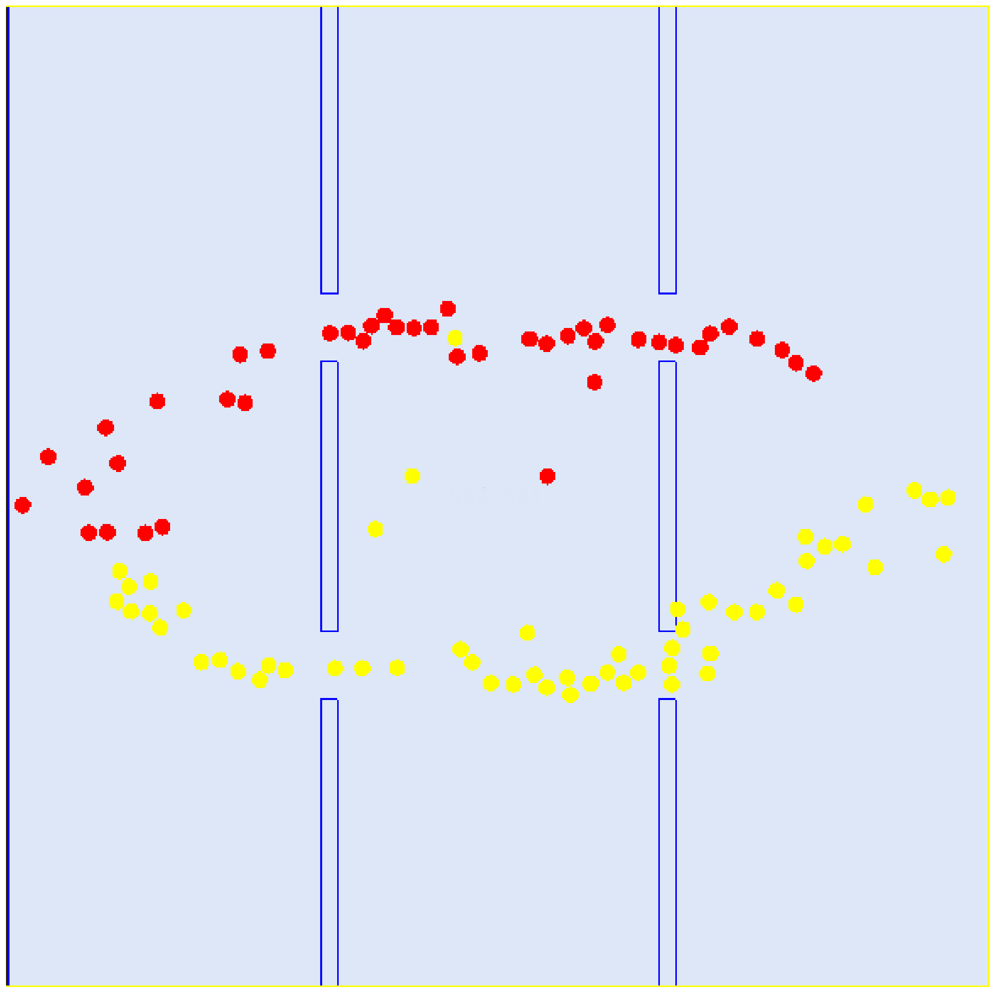


t=50
t=100
t=150
N. of channels
A
t=650
t=150
t=400
N. of channels
A

Applicazioni

Le reti neurali hanno molte applicazioni ai problemi di classificazione e di predizione. Vi sono applicazioni più recenti alla robotica per costruire automi intelligenti ad esempio che cooperano

Automi intelligenti



Conclusioni

"Every model, whether in the physical or biological or social sciences, distorts reality in that it oversimplifies. But if it is a good model, what is omitted is outweighted by the beam of light and understanding thrown over the diverse facts" PAUL A.SAMUELSON