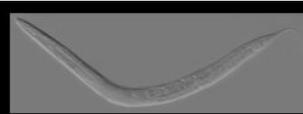
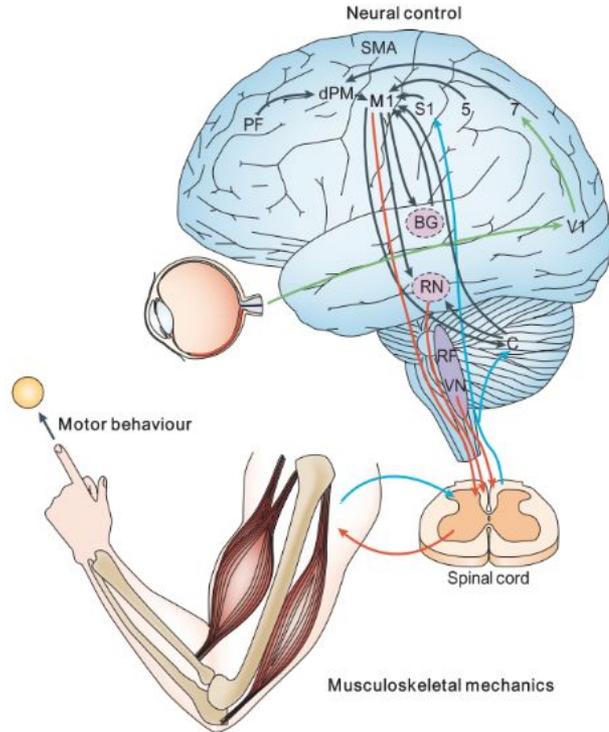


Modelado del sistema nervioso

1. Fisiología de la neurona, potenciales de acción

El sistema nervioso es un dispositivo de procesamiento de información



C. elegans: 302 neurons, 19,735 genes

D. melanogaster: 100,000 neurons, 15,016 genes



Mus Musculus: 100 million neurons, 23,786 genes

Homo sapiens: 100 billion neurons, 25,947 genes



Escalas del sistema nervioso

Canales iónicos <> Sinapsis <> Neuronas <> Redes neuronales <> Cerebro
10-100 nm <> 1-5 μm <> 100 μm <> 1mm <> 10cm

-> **Múltiples escalas para analizar y modelar el sistema nervioso**

Anatomía del sistema nervioso

FIGURE 1.7

The basic anatomical subdivisions of the nervous system. The nervous system consists of two divisions, the central nervous system (CNS) and the peripheral nervous system (PNS). The CNS consists of the brain and spinal cord. The three major parts of the brain are the cerebrum, the cerebellum, and the brain stem. The PNS consists of the nerves and nerve cells that lie outside the brain and spinal cord.

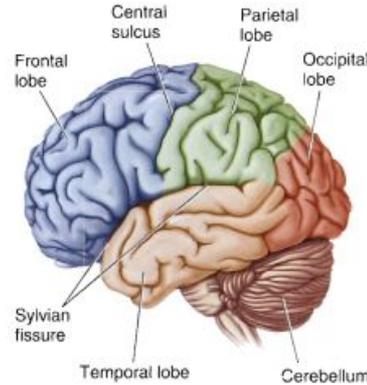
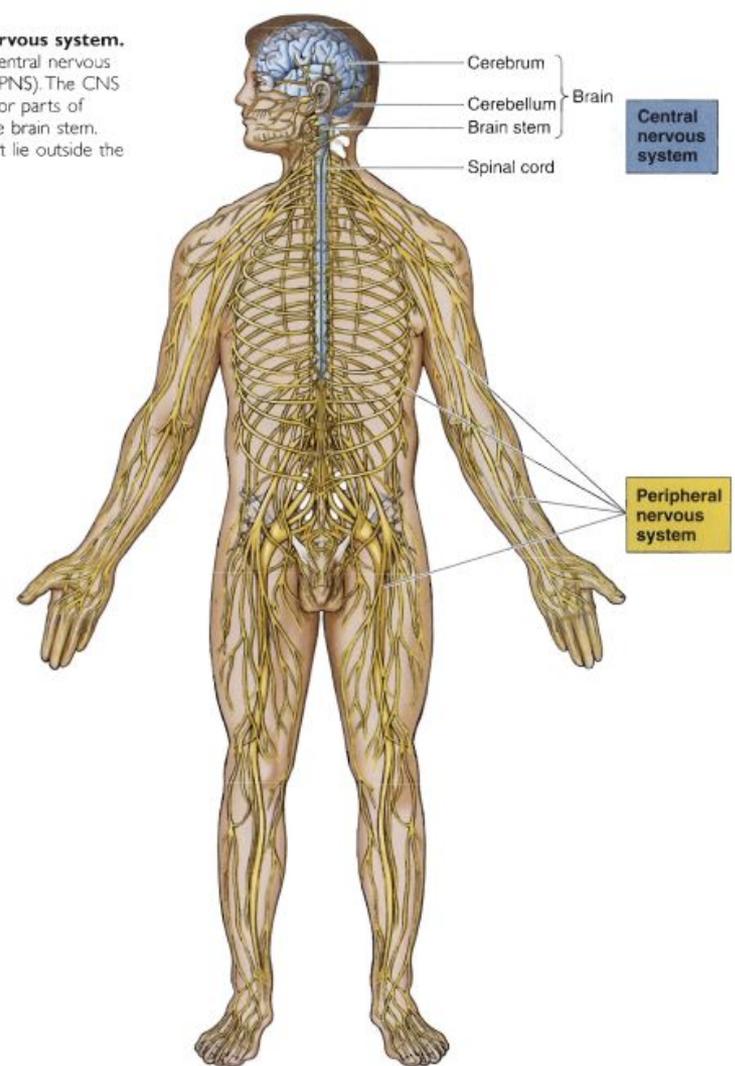


FIGURE 1.8

The lobes of the cerebrum. Notice the deep Sylvian fissure, dividing the frontal lobe from the temporal lobe, and the central sulcus, dividing the frontal lobe from the parietal lobe. The occipital lobe lies at the back of the brain. These landmarks can be found on all human brains.

La neurona: unidad funcional del sistema nervioso

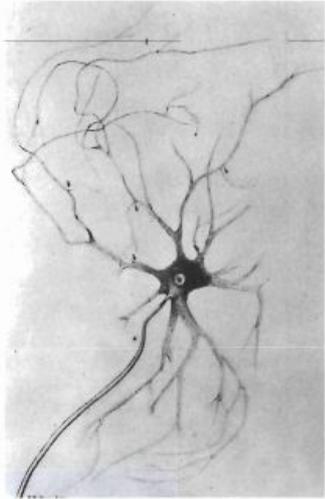


FIGURE 1.15

An early depiction of a nerve cell.

Published in 1865, this drawing by German anatomist Otto Deiters shows a nerve cell, or neuron, and its many projections, called neurites. For a time it was thought that the neurites from different neurons might fuse together like the blood vessels of the circulatory system. We now know that neurons are distinct entities that communicate using chemical and electrical signals. (Source: Clarke and O'Malley, 1968, Fig. 16.)

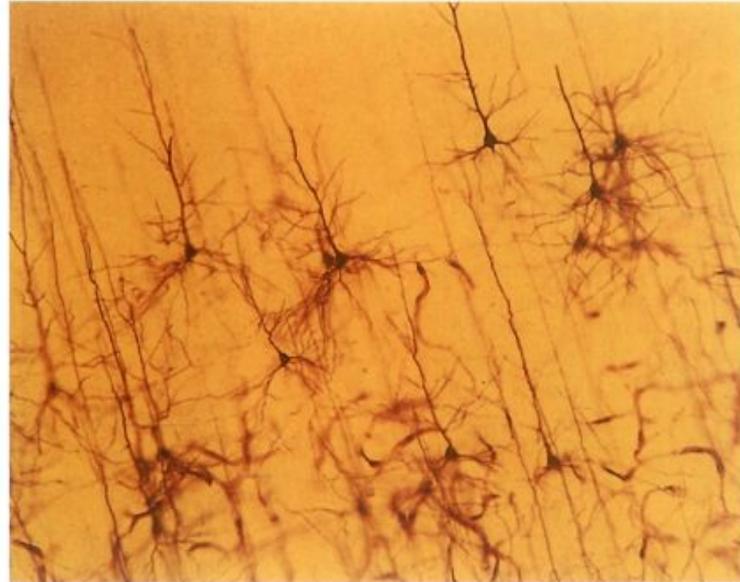


FIGURE 2.3

Golgi-stained neurons. (Source: Hubel, 1988, p. 126.)

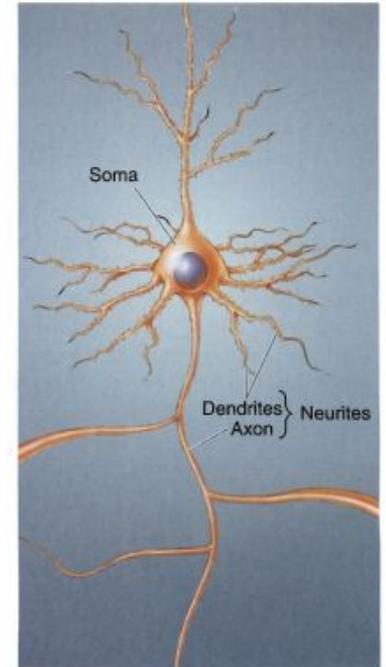


FIGURE 2.4

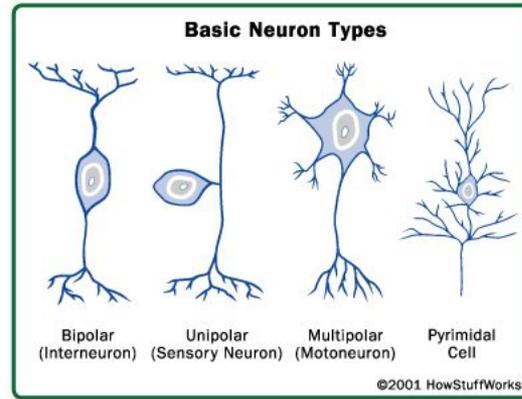
The basic parts of a neuron.

Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd Ed.

Tejido glial

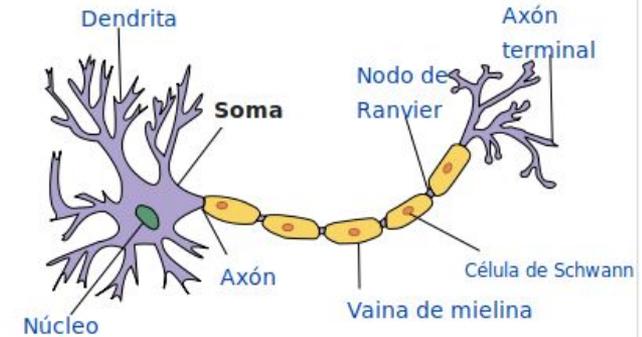
- Células gliales superan 10 a 1 en cantidad a las neuronas
- Se cree que su rol es fundamentalmente de soporte a las neuronas (soporte estructural y funcional). 'glia' = del griego, 'que pega', 'cascola'
 - Esta creencia sea posiblemente muy simplista y puede reflejar más nuestro desconocimiento sobre las células gliales que la realidad de su función.

Fisiología de la neurona



Tres partes principales:

- **Soma/cuerpo:** donde se encuentra el núcleo y ocurren las funciones tradicionales de una célula.
- **El axón:** estructura única de las neuronas. Propaga potenciales de acción (es un 'cable' de transmisión).
- **Dendritas:** estructura de sensado ('antenas') sensibles a una variedad de neurotransmisores.



El axón

- No tiene síntesis de proteínas propia.
- Composición de membrana diferente a la del soma.
- Especializado para la transmisión de impulsos eléctricos a objetivos distantes.
- Largo desde mm hasta ~1m! (en el cuerpo humano)
- Tres partes:
 - El tallo axonal ('axon hillock')
 - El axon propiamente dicho
 - La terminal axonal o botón terminal.

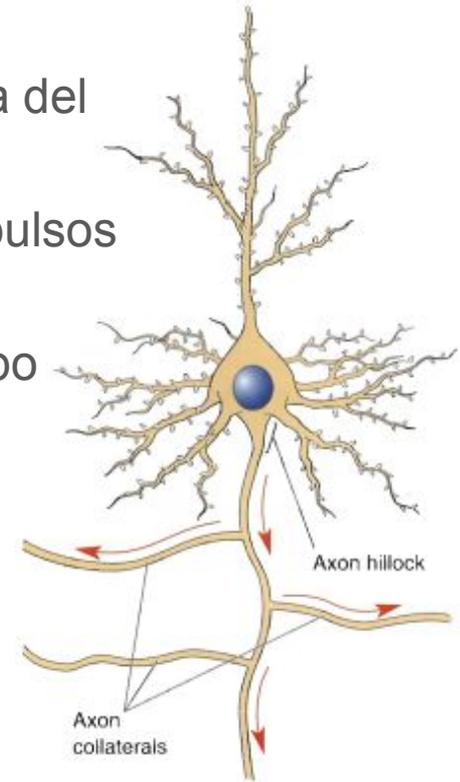
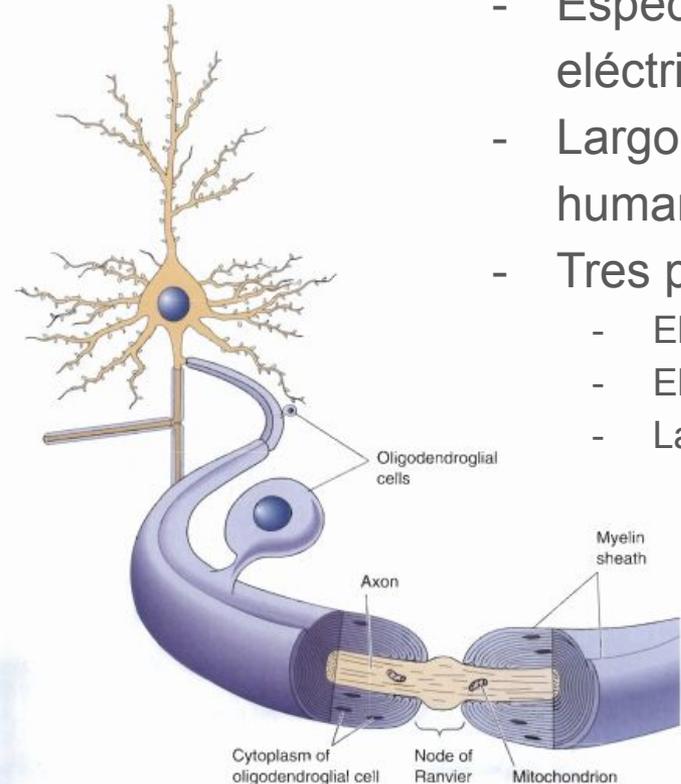


FIGURE 2.14

The axon and axon collaterals. The axon functions like a telegraph wire to send electrical impulses to distant sites in the nervous system. The arrows indicate the direction of information flow.

'Materia blanca': tractos axonales

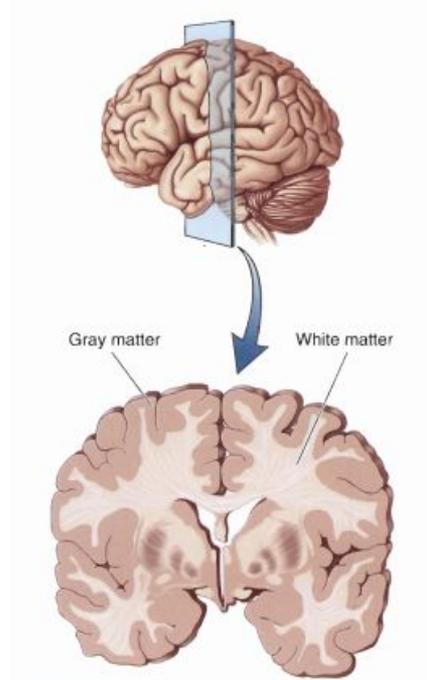
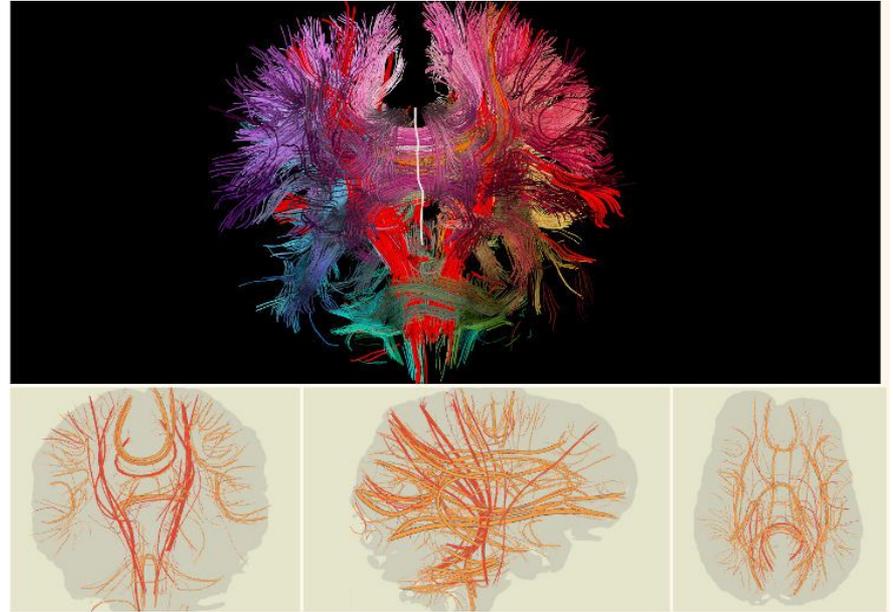


FIGURE 1.6
White matter and gray matter.
The brain has been cut open to reveal these two types of tissue.



Dendritas

‘Dendrita’: del griego *dendros* = árbol

Se caracterizan por una abundancia de espinas dendríticas, donde se encuentran los receptores de los neurotransmisores.

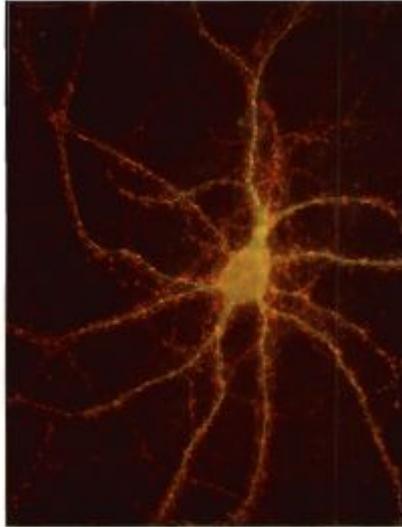
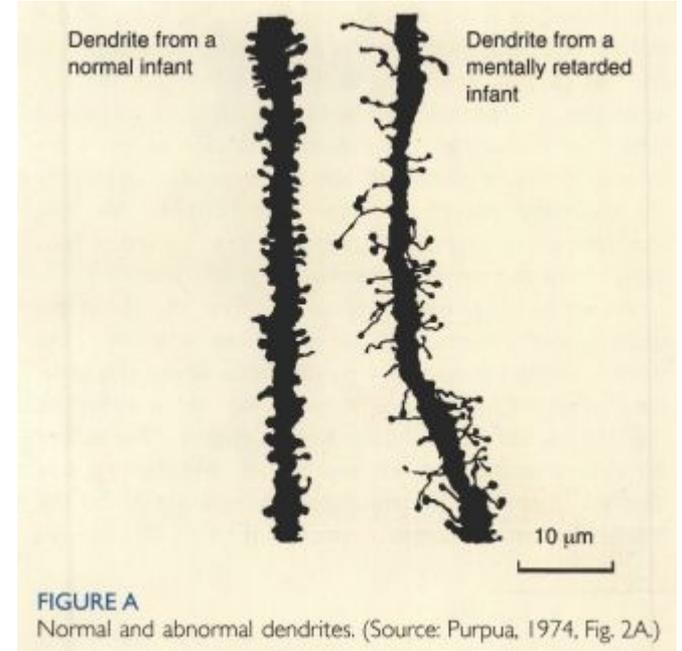


FIGURE 2.17
Dendrites receiving synaptic inputs from axon terminals. A neuron has been made to fluoresce green, using a method that reveals the distribution of a microtubule-associated protein. Axon terminals have been made to fluoresce orange-red, using a method to reveal the distribution of synaptic vesicles. The axons and cell bodies that contribute these axon terminals are not visible in this photomicrograph. (Source: *Neuron* 10 [Suppl.], 1993, cover image.)



Conexiones entre neuronas: sinapsis

La comunicación entre neuronas ocurre a través de las sinapsis.

La mayoría de las sinapsis utilizan neurotransmisores: la terminal pre-sináptica descarga neurotransmisores al espacio sináptico, y estos se ligan a receptores en la dendrita post-sináptica. Comunicación UNIDIRECCIONAL.

Algunas sinapsis son acoplamientos iónicos (es decir eléctricos) directamente. BIDIRECCIONAL.

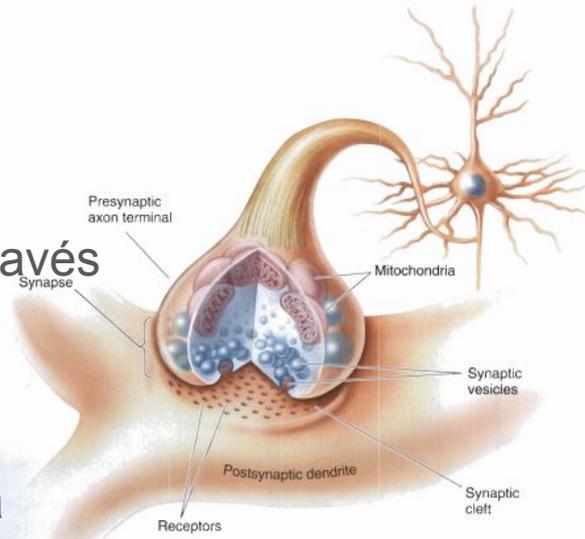


FIGURE 2.15
The axon terminal and the synapse. Axon terminals form synapses with the dendrites or somata of other neurons. When a nerve impulse arrives in the presynaptic axon terminal, neurotransmitter molecules are released from synaptic vesicles into the synaptic cleft. Neurotransmitter then binds to specific receptor proteins, causing the generation of electrical or chemical signals in the postsynaptic cell.

Típicamente, las conexiones son axo-dendríticas, pero existen sinapsis dendro-dendríticas, axo-axónicas e incluso dendro-axónicas!

La membrana neuronal

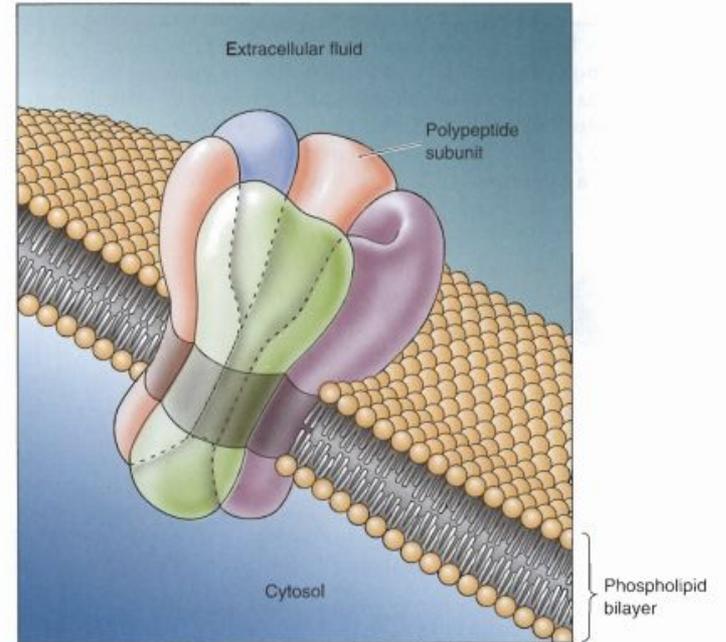
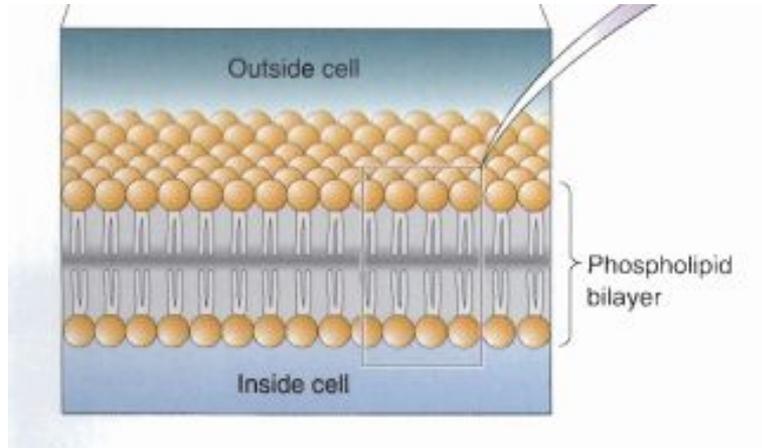


FIGURE 3.7

A membrane ion channel. Ion channels consist of membrane-spanning proteins that assemble to form a pore. In this example, the channel protein has five polypeptide subunits. Each subunit has a hydrophobic surface region (shaded) that readily associates with the phospholipid bilayer.

Diferencias de concentración a través de la membrana

Ion	Concentration outside (in mM)	Concentration inside (in mM)	Ratio Out : In	E_{ion} (at 37°C)
K^+	5	100	1 : 20	-80 mV
Na^+	150	15	10 : 1	62 mV
Ca^{2+}	2	0.0002	10,000 : 1	123 mV
Cl^-	150	13	11.5 : 1	-65 mV

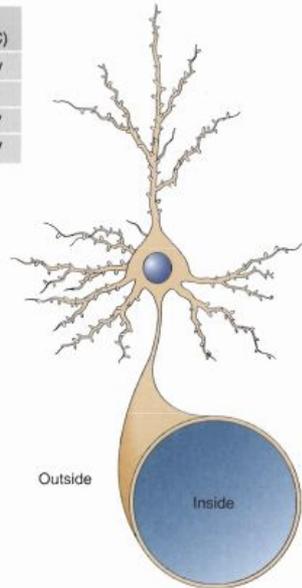


FIGURE 3.15

Approximate ion concentrations on either side of a neuronal membrane.

E_{ion} is the membrane potential that would be achieved (at body temperature) if the membrane were selectively permeable to that ion.

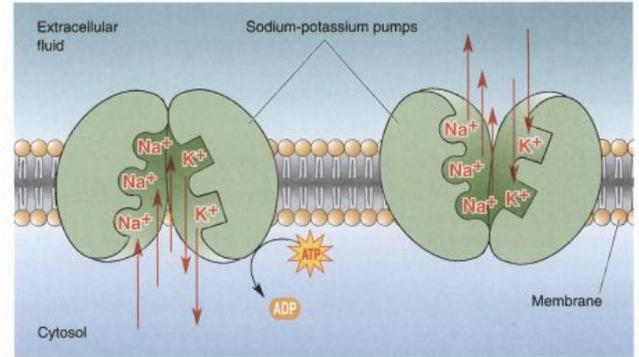


FIGURE 3.16

The sodium-potassium pump. This ion pump is a membrane-associated protein that transports ions across the membrane against their concentration gradients at the expense of metabolic energy.

El potencial de membrana

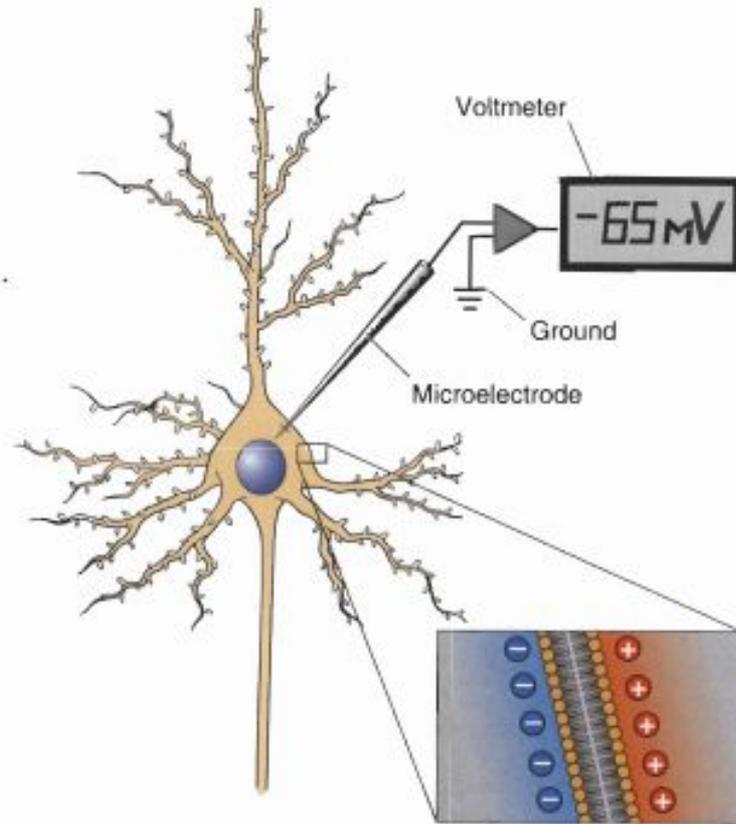


FIGURE 3.11

Measuring the resting membrane potential. A voltmeter measures the difference in electrical potential between the tip of a microelectrode inside the cell and a wire placed in the extracellular fluid. Typically, the inside of the neuron is about -65 mV with respect to the outside. This potential is caused by the uneven distribution of electrical charge across the membrane (enlargement).

Potenciales de equilibrio iónicos

- Cada ion está expuesto a dos fuerzas. El potencial de equilibrio es la diferencia de potencial en la membrana tal que las fuerzas sobre los iones se equilibran.
 - Fuerza de difusión: se debe al desequilibrio en las concentraciones interior y exterior de cada ion. La fuerza neta es igual a:

$$F = RT/F \ln [ion]_e/[ion]_i$$

Donde R= constante de los gases, F= constante de Faraday, T= temperatura, [ion] es la concentración iónica en el exterior (e) e interior (i) respectivamente.

- Fuerzas electrostáticas: los iones están cargados eléctricamente y la diferencia de potencial a través de la membrana genera una fuerza neta:

$$F = zE$$

Cálculo de potenciales de equilibrio

$R=8.31 \text{ J/K.mol}$, $T=310 \text{ K (37 C)}$, $F=96485.34 \text{ C/mol}$

$z = 1$ para Na, K, 2 para Ca, -1 para Cl

Ejemplo:

K tiene una relación de concentración 20:1 interior-exterior (ver tabla en diapositiva anterior).

$$E_k = - 80\text{mV}$$

Las concentraciones iónicas interior y exterior varían
MUY poco con las variaciones de potencial
eléctricas locales.

Potenciales de equilibrio de los distintos iones

$$E_{Na} = 62\text{mV}$$

$$E_{K} = -80\text{mV}$$

$$E_{Ca} = 123\text{mV}$$

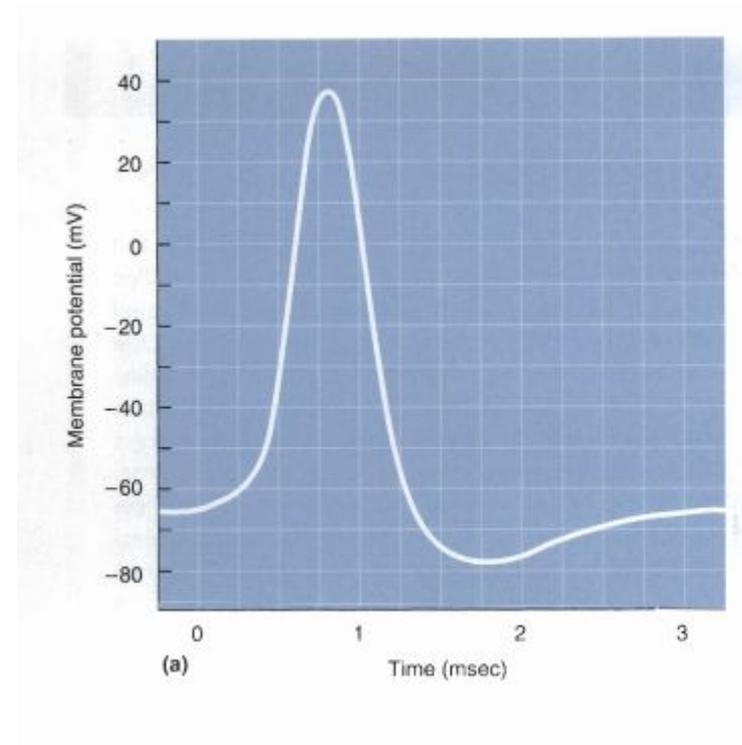
$$E_{Cl} = -65\text{ mV}$$

¿Por qué el potencial de membrana termina siendo -65mV? (es decir el equilibrio)

-> Distinta permeabilidad de la membrana a cada ion (ecuación de Goldman)

El potencial de acción (AP) o 'espiga neuronal'

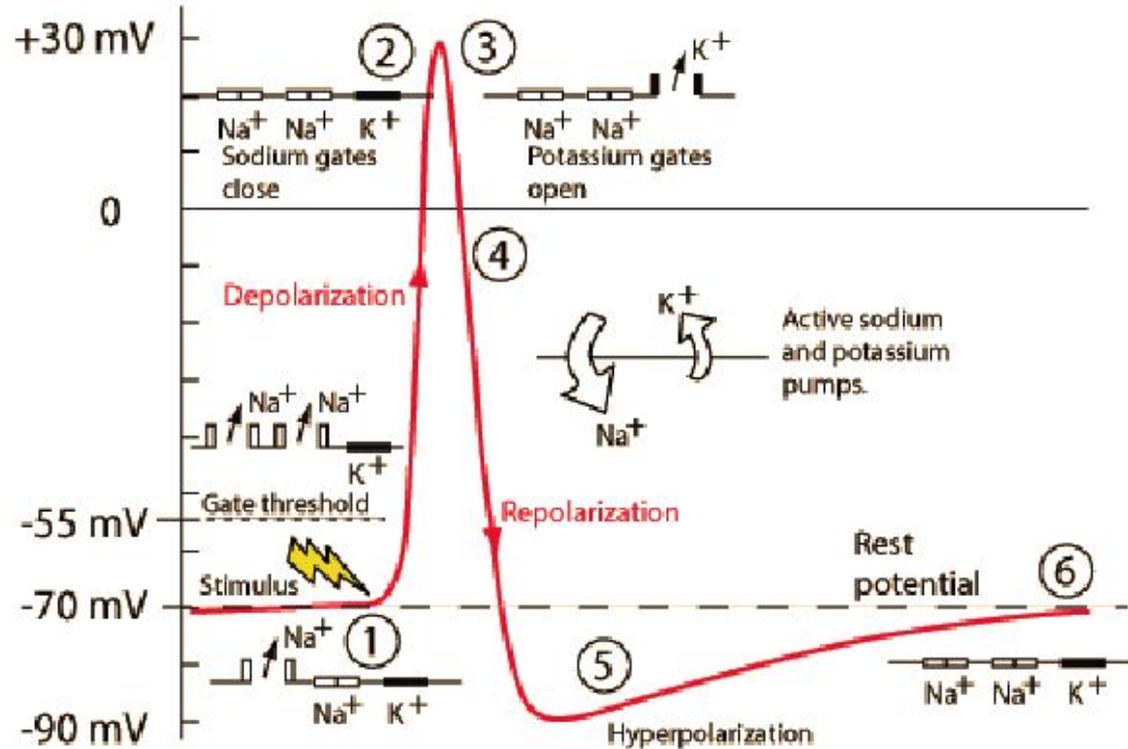
- Variación característica del potencial de membrana: rápida depolarización seguida por una rápida re-polarización.
- Misma forma (+/-) para todas las neuronas
 - Cada neurona presenta variaciones menores que pueden ser utilizadas para identificarlas.
- Se origina en el montículo axonal (*axon hillock*, interfaz entre soma y axón), se propaga a lo largo del axón hacia los terminales axonales, donde produce la liberación del neurotransmisor
- Es **TODO O NADA**: binario



Secuencia del potencial de acción (1)

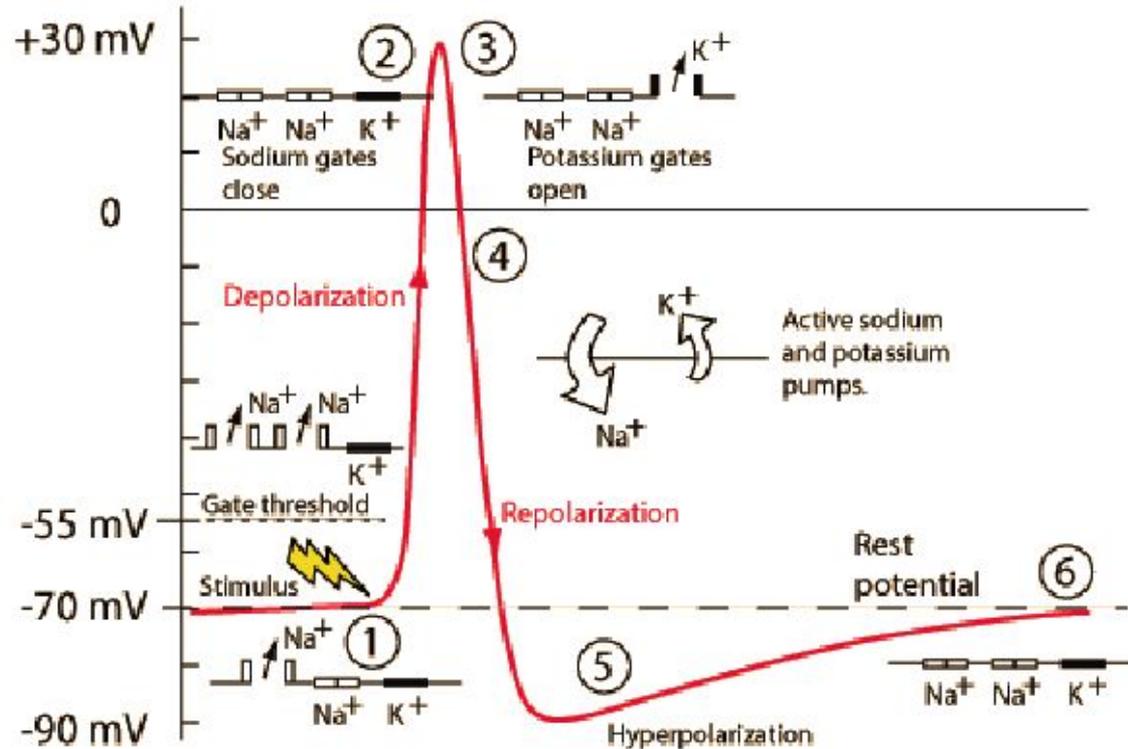
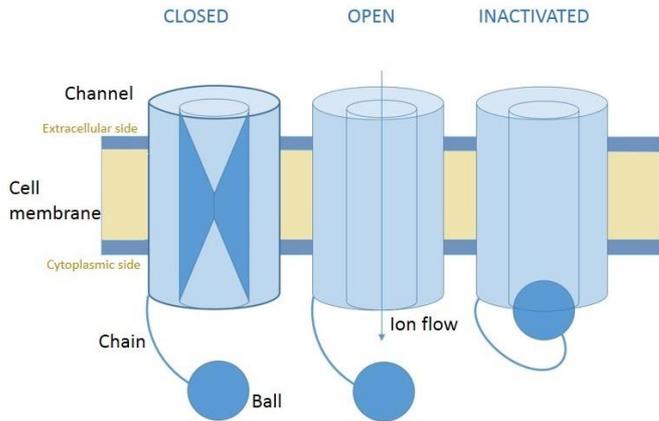
- 1) Potencial de membrana aumenta por alguna causa (e.g. ligamiento de neurotransmisores a receptores dendríticos que permite flujo iónico) hasta alcanzar el voltaje umbral que causa la apertura de canales de sodio (Na).

Na fluye hacia el INTERIOR



Secuencia del potencial de acción (2)

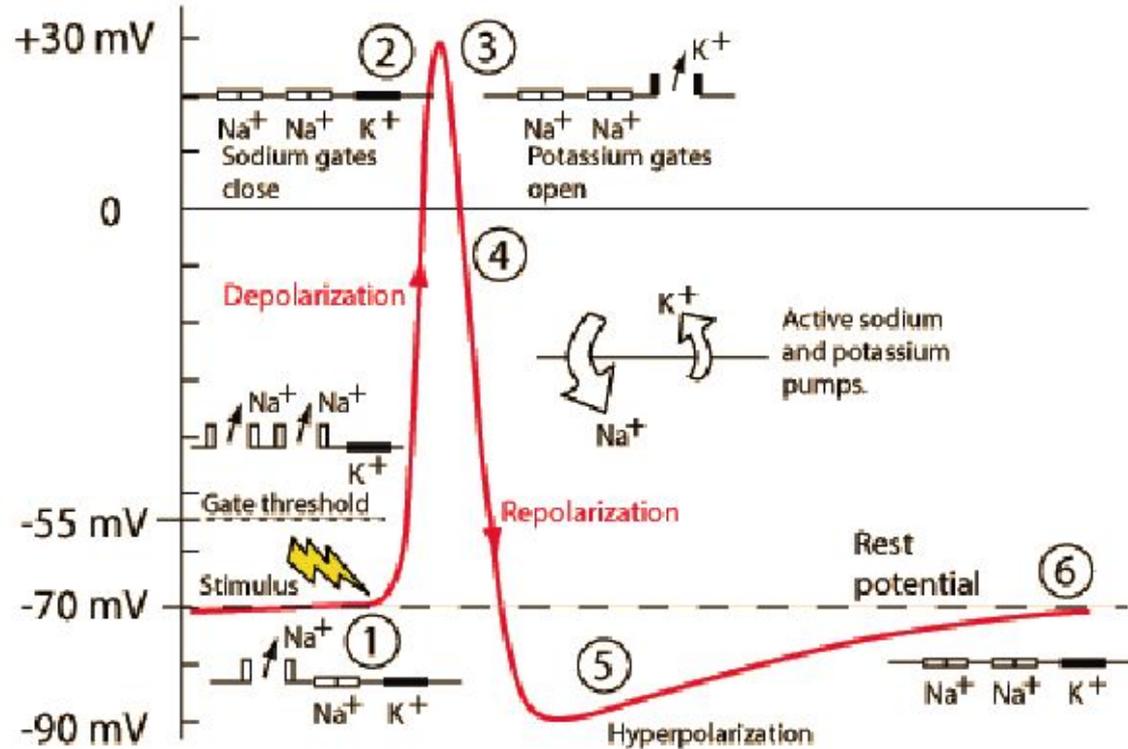
2) Los canales de sodio se inactivan por efecto ball-and-chain (bloqueo físico del poro conductor, ~30mV)



Secuencia del potencial de acción (3)

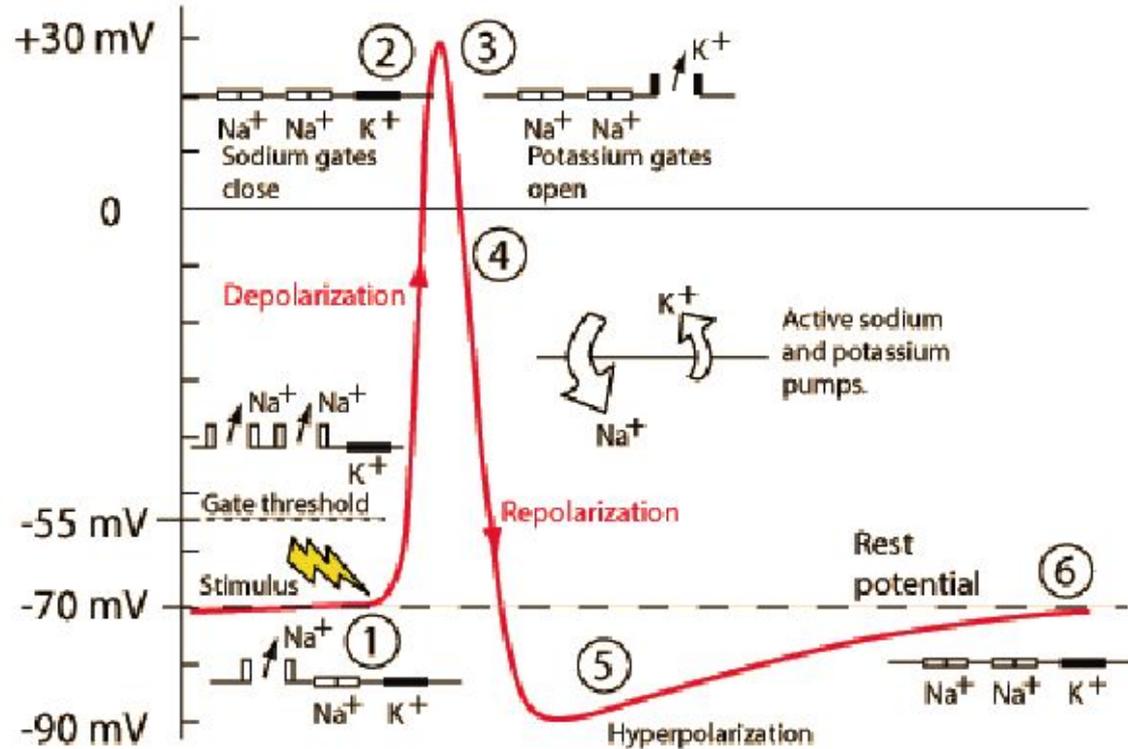
3) Apertura de canales de potasio (K) activados por voltaje (apertura lenta, por eso sucede después de la inactivación de canales de Na).

K fluye hacia el EXTERIOR



Secuencia del potencial de acción (4)

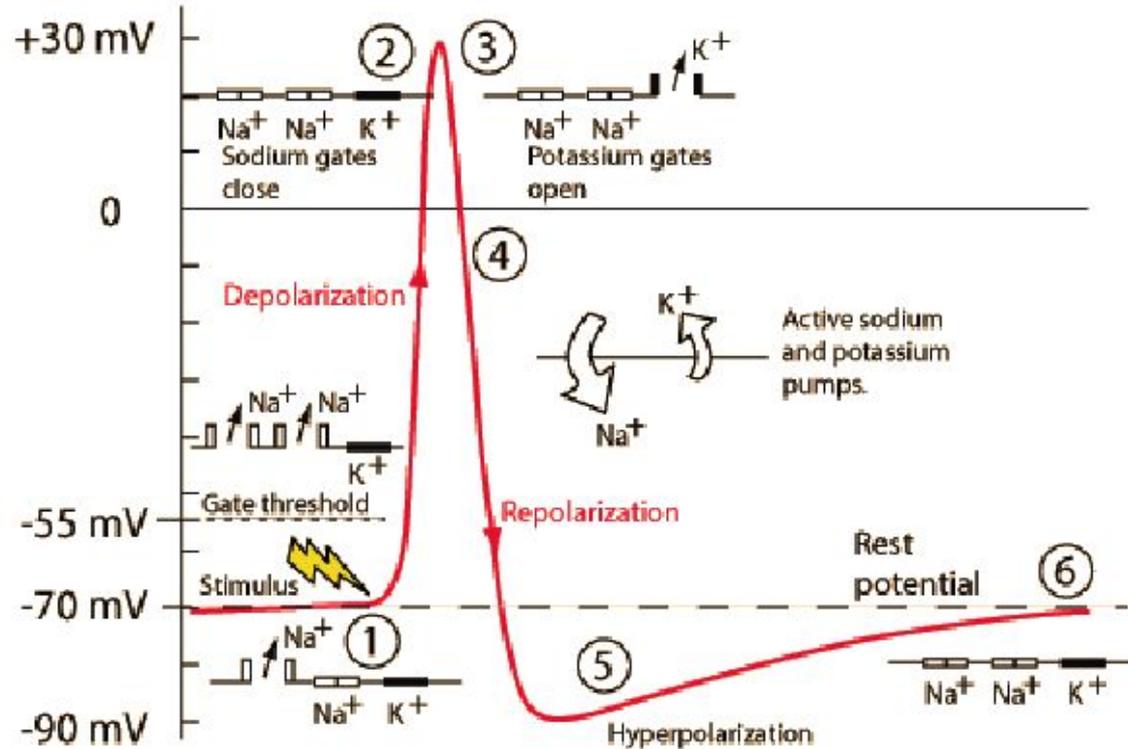
4) Bombas de sodio/potasio comienzan a re-establecer las concentraciones iónicas originales.



Secuencia del potencial de acción (5)

5) El proceso de repolarización termina con la desactivación de los canales de potasio.

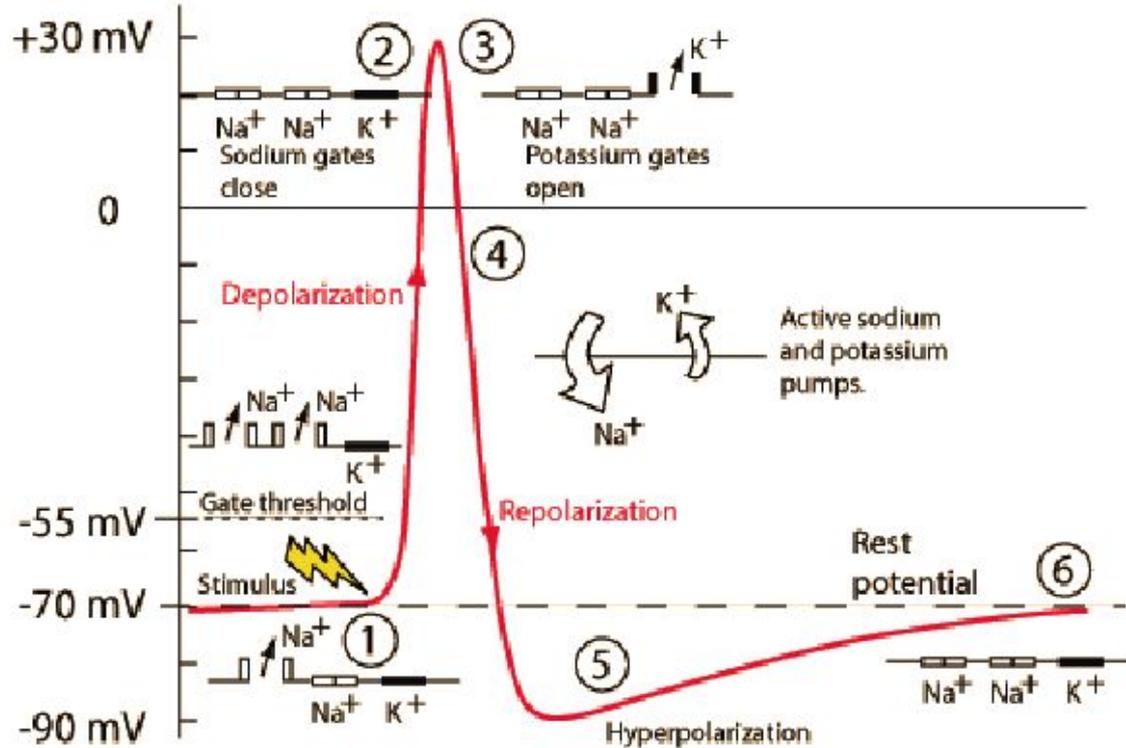
La membrana se hiperpolariza, alcanzando -90mV .



Secuencia del potencial de acción (6)

6) Las bombas de sodio/potasio reestablecen el potencial de membrana a su valor original.

Se des-inactivan los canales de sodio (necesario para poder re-activarse para APs futuros)



Conducción saltatoria es más rápida

Los potenciales de acción se propagan a lo largo del axón.

La conducción saltatoria ocurre en axones mielinizados y es más rápida que en axones sin mielinizar.

Ejemplos de patologías que afectan la mielinización:

- Esclerosis múltiple
- Síndrome de Guillain-Barré
- Deficiencia de vitamina B12

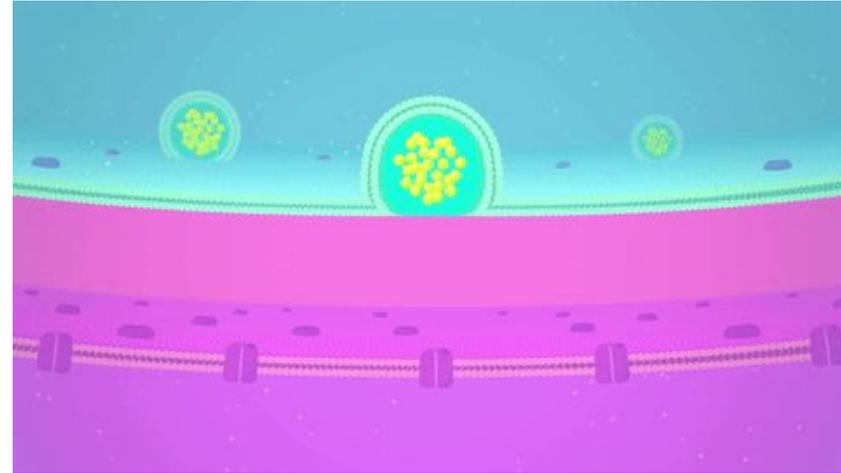


By Dr. Jana - <http://docjana.com/saltatory-conduction/> ;
<https://www.patreon.com/posts/4374048>, CC BY 4.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=46818964>

Efectos sinápticos sobre otras neuronas



1) Al llegar a la terminal axonal, el potencial de acción causa un flujo de calcio hacia el interior, que a su vez provoca el lanzamiento de neurotransmisores



2) Los neurotransmisores atraviesan el espacio inter-sináptico y se ligan a receptores post-sinápticos, pudiendo generar una variedad de efectos: inhibición (hiperpolarización), excitación (depolarización), contracción muscular, etc.

Ejemplo: potencial de membrana ante la inyección continua de corriente ('current clamp')

En este ejemplo, se inyecta un pulso de corriente continua que dura unos ~300ms.

La neurona produce un patrón cuasi-periódico de disparo.

