

Introducción al curso y conceptos básicos de Neurociencia

¿Quiénes somos?

¿Qué estamos haciendo?

¿Por qué estamos acá?

Objetivos del curso

Objetivos del curso

Aprender los principios básicos de los mecanismos celulares y moleculares responsables del comportamiento de neuronas biológicas, así como de la comunicación entre ellas.

Objetivos del curso

Aprender los principios básicos de los mecanismos celulares y moleculares responsables del comportamiento de neuronas biológicas, así como de la comunicación entre ellas.

Identificar herramientas técnicas y preparados biológicos para responder preguntas de investigación en neurociencias.

Objetivos del curso

Aprender los principios básicos de los mecanismos celulares y moleculares responsables del comportamiento de neuronas biológicas, así como de la comunicación entre ellas.

Identificar herramientas técnicas y preparados biológicos para responder preguntas de investigación en neurociencias.

Manejar los fundamentos de simulaciones computacionales, registros intracelulares de neuronas y medidas fluorométricas.

Objetivos del curso

Aprender los principios básicos de los mecanismos celulares y moleculares responsables del comportamiento de neuronas biológicas, así como de la comunicación entre ellas.

Identificar herramientas técnicas y preparados biológicos para responder preguntas de investigación en neurociencias.

Manejar los fundamentos de simulaciones computacionales, registros intracelulares de neuronas y medidas fluorométricas.

Comprender las características de señales electrofisiológicas neurales.

Objetivos del curso

Aprender los principios básicos de los mecanismos celulares y moleculares responsables del comportamiento de neuronas biológicas, así como de la comunicación entre ellas.

Identificar herramientas técnicas y preparados biológicos para responder preguntas de investigación en neurociencias.

Manejar los fundamentos de simulaciones computacionales, registros intracelulares de neuronas y medidas fluorométricas.

Comprender las características de señales electrofisiológicas neurales.

Familiarizarse con artículos académicos vinculados a la neurofisiología celular y molecular.

Aspectos administrativos

10 créditos.

Clases: martes y viernes, de 16:00 a 18:00.

2 laboratorios experimentales: Piso 1, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, de 14:00 a 19:00 (se puede ir desde la mañana).

Tolerancia de 3 inasistencias, excepto laboratorios experimentales.

Aprobación

Controles de lectura (presentación de papers y cuestionarios).

Presentación de datos experimentales.

Elaboración de una monografía final sobre el funcionamiento de un circuito neural.

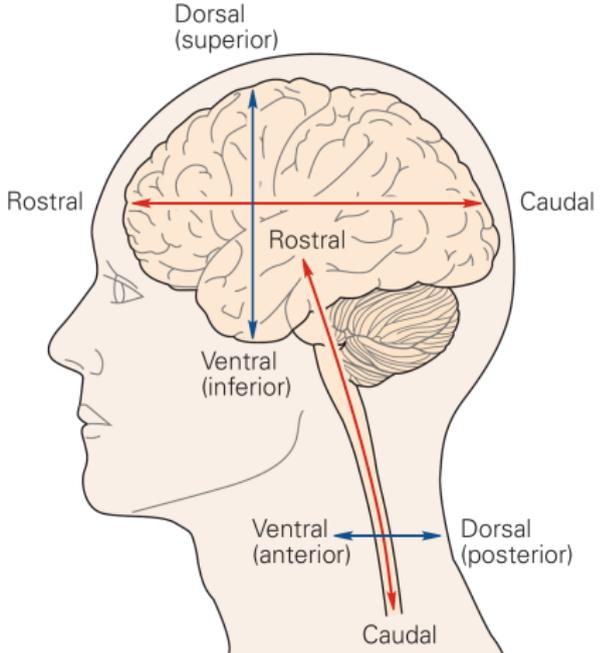
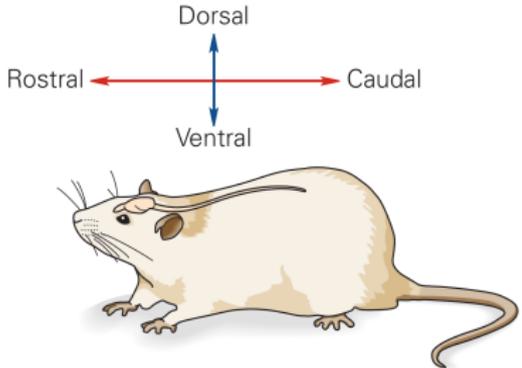
Cronograma

Definiciones básicas:

Ejes y planos empleados para describir el sistema nervioso

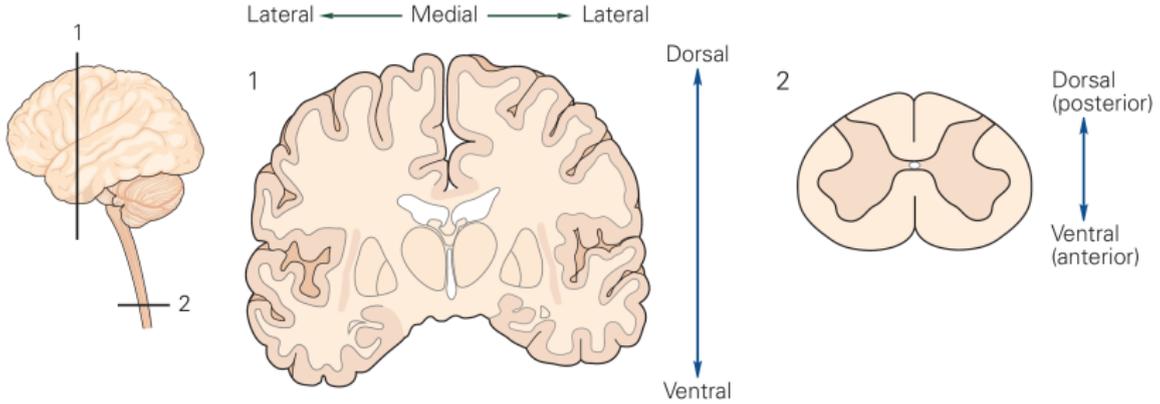
Ejes rostral-caudal y dorsal-ventral

Definiciones



Eje medial-lateral

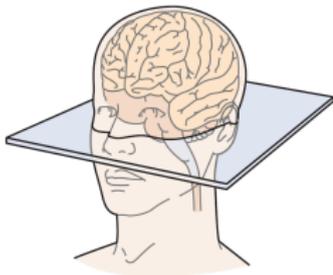
Definiciones



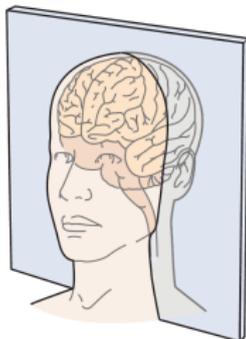
Planos de corte

Definiciones

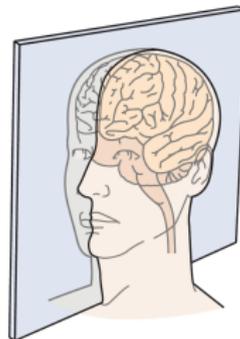
Horizontal plane



Coronal plane



Sagittal plane



¿Cuál es el vínculo cerebro-comportamiento?

Visión histórica

¿Cuál es el vínculo cerebro-comportamiento?

Visión histórica

Galeno (siglo II n. e.) propuso que los nervios llevan un fluido secretado por el cerebro y la médula espinal.

¿Cuál es el vínculo cerebro-comportamiento?

Visión histórica

Galeno (siglo II n. e.) propuso que los nervios llevan un fluido secretado por el cerebro y la médula espinal.

Descartes (siglo XVII) tenía una visión dualista, donde el cerebro (entidad material) mediaba la percepción, actos motores, memoria, etc., mientras que la mente (entidad espiritual) era responsable de la experiencia consciente. Ambas se comunicaban mediante la glándula pineal.

¿Cuál es el vínculo cerebro-comportamiento?

Visión histórica

Broca (mediados siglo XIX) correlacionó evidencia clínica de trastornos de lenguaje (afasia) con lesiones cerebrales descubiertas *post mortem*.

¿Cuál es el vínculo cerebro-comportamiento?

Visión histórica

Broca (mediados siglo XIX) correlacionó evidencia clínica de trastornos de lenguaje (afasia) con lesiones cerebrales descubiertas *post mortem*.

En 1861 describió un paciente, Leborgne, que no podía hablar a raíz de un accidente cerebrovascular, pero entendía perfectamente bien.

¿Cuál es el vínculo cerebro-comportamiento?

Visión histórica

Broca (mediados siglo XIX) correlacionó evidencia clínica de trastornos de lenguaje (afasia) con lesiones cerebrales descubiertas *post mortem*.

En 1861 describió un paciente, Leborgne, que no podía hablar a raíz de un accidente cerebrovascular, pero entendía perfectamente bien.

El paciente no tenía déficits motores en lengua, boca o cuerdas vocales.

¿Cuál es el vínculo cerebro-comportamiento?

Visión histórica

Broca (mediados siglo XIX) correlacionó evidencia clínica de trastornos de lenguaje (afasia) con lesiones cerebrales descubiertas *post mortem*.

En 1861 describió un paciente, Leborgne, que no podía hablar a raíz de un accidente cerebrovascular, pero entendía perfectamente bien.

El paciente no tenía déficits motores en lengua, boca o cuerdas vocales.

Análisis *post mortem* de éste y 8 pacientes similares mostraron lesiones en una región del hemisferio izquierdo: el área de Broca.

¿Cuál es el vínculo cerebro-comportamiento?

Visión histórica

En 1876, Wernicke describió otra afasia, que era *receptiva* y no *expresiva*.

¿Cuál es el vínculo cerebro-comportamiento?

Visión histórica

En 1876, Wernicke describió otra afasia, que era *receptiva* y no *expresiva*.

Sus pacientes podían armar palabras y frases gramaticalmente correctas, pero no entendían el lenguaje.

¿Cuál es el vínculo cerebro-comportamiento?

Visión histórica

En 1876, Wernicke describió otra afasia, que era *receptiva* y no *expresiva*.

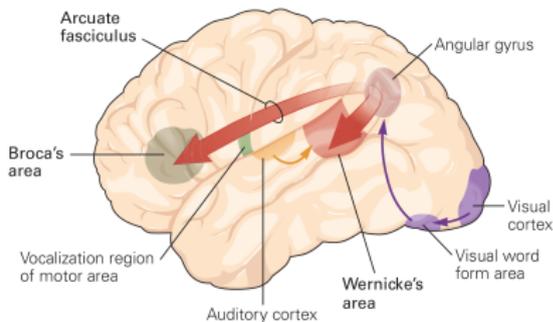
Sus pacientes podían armar palabras y frases gramaticalmente correctas, pero no entendían el lenguaje.

La causa era una lesión en otra área, en la parte posterior de la corteza cerebral: el área de Wernicke.

¿Cuál es el vínculo cerebro-comportamiento?

Visión histórica

Wernicke postuló el procesamiento distribuido de componentes de un mismo comportamiento.

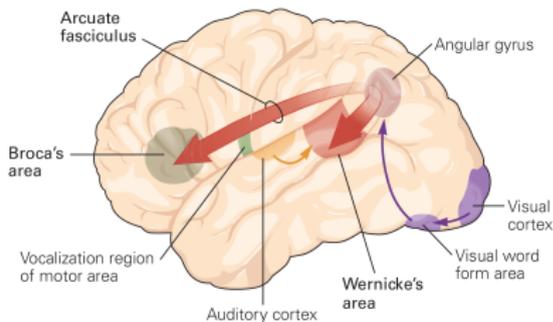


¿Cuál es el vínculo cerebro-comportamiento?

Visión histórica

Wernicke postuló el procesamiento distribuido de componentes de un mismo comportamiento.

Las funciones cognitivas más complejas surgen de interconexiones entre áreas funcionales.



¿Cuál es el vínculo cerebro-comportamiento?

Visión histórica

La teoría de Wernicke predecía un tercer tipo de afasia: de desconexión.

¿Cuál es el vínculo cerebro-comportamiento?

Visión histórica

La teoría de Wernicke predecía un tercer tipo de afasia: de desconexión.

Los pacientes entienden lo que leen y escuchan, y no tienen dificultades motoras cuando hablan.

¿Cuál es el vínculo cerebro-comportamiento?

Visión histórica

La teoría de Wernicke predecía un tercer tipo de afasia: de desconexión.

Los pacientes entienden lo que leen y escuchan, y no tienen dificultades motoras cuando hablan.

Sin embargo, son incapaces de hablar coherentemente, aunque son conscientes de sus errores.

¿Cuál es el vínculo cerebro-comportamiento?

Visión histórica

La teoría de Wernicke predecía un tercer tipo de afasia: de desconexión.

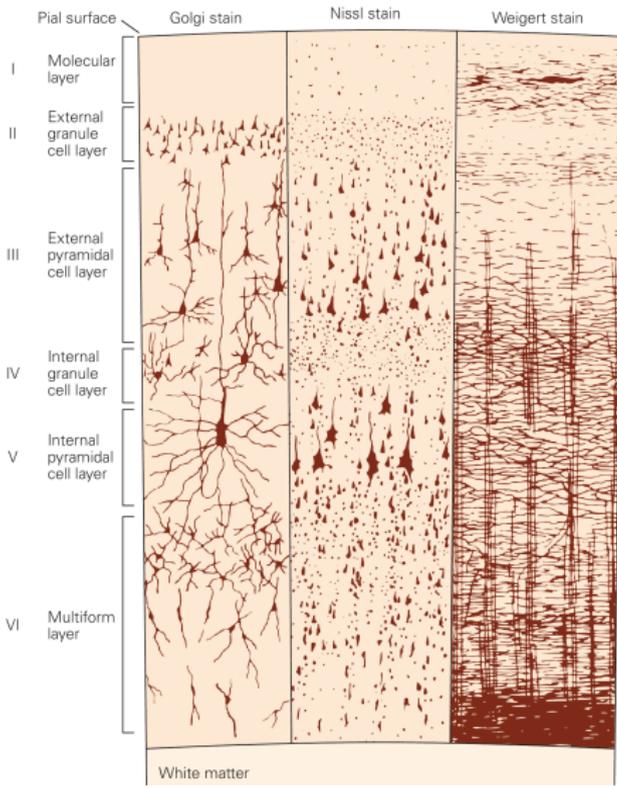
Los pacientes entienden lo que leen y escuchan, y no tienen dificultades motoras cuando hablan.

Sin embargo, son incapaces de hablar coherentemente, aunque son conscientes de sus errores.

Esta afasia ocurre cuando está destruido el *fascículo arqueado*: tracto de fibras (conjunto de axones neuronales) que une el área de Wernicke con la de Broca.

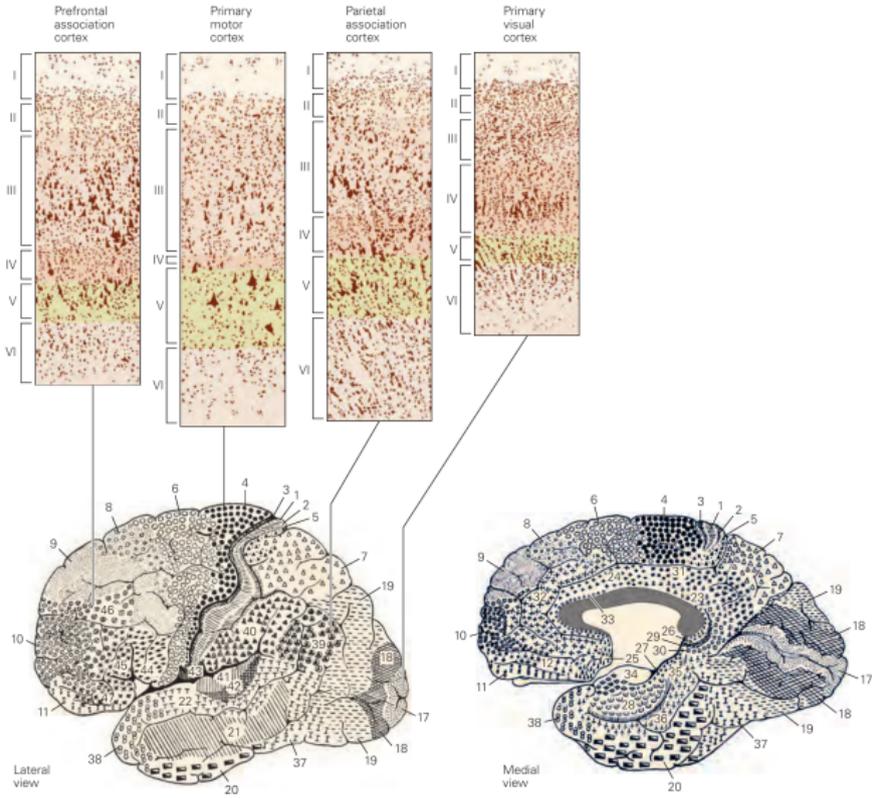
Desarrollo de técnicas histológicas

Fines siglo XIX



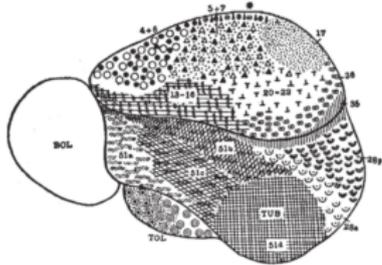
División histológica de la corteza

Citoarquitectura de Brodmann (1909)

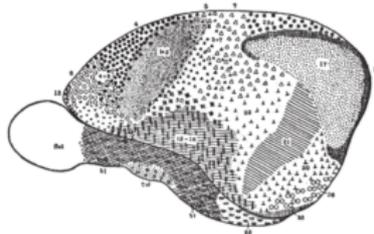


División histológica de la corteza

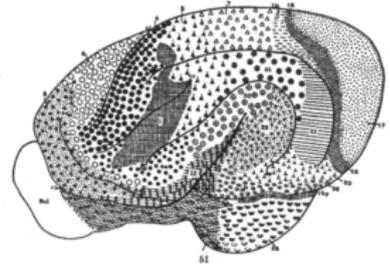
Citoarquitectura de Broadmann (1909)



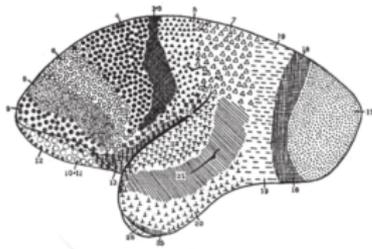
Hedgehog



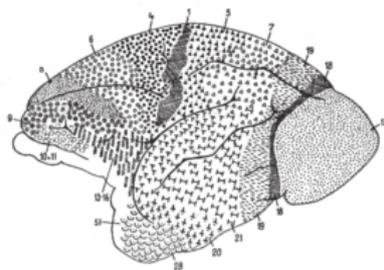
Rabbit



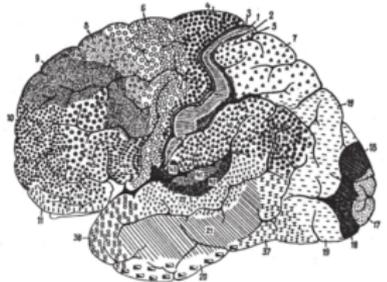
Kinkajou



Marmoset



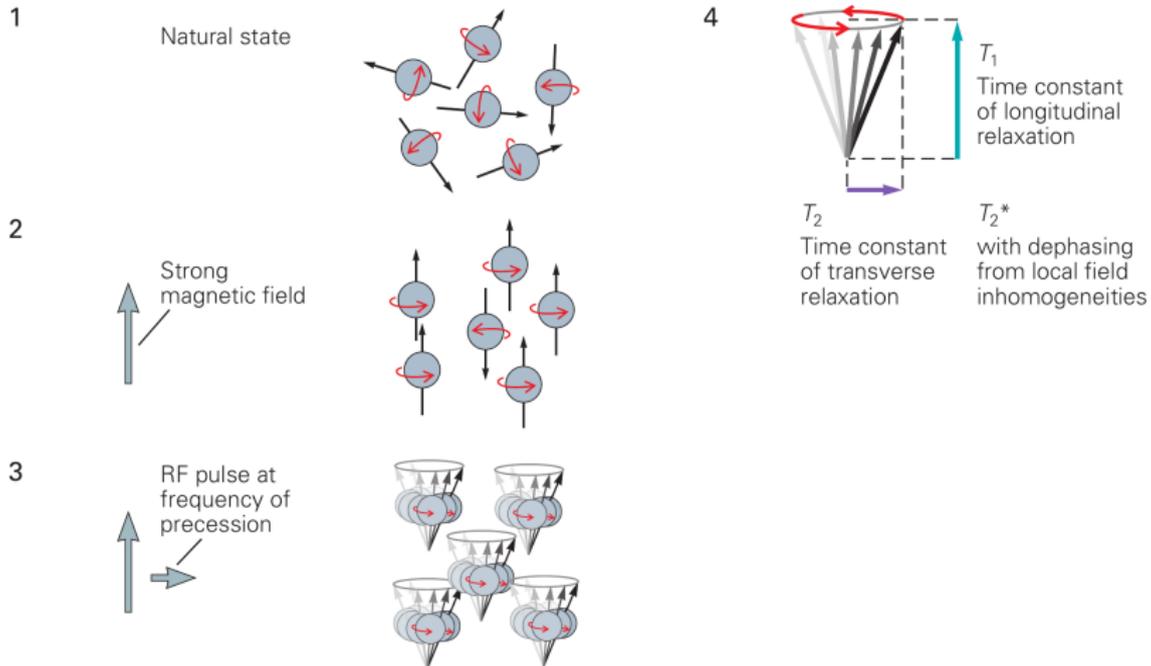
Lemur



Human

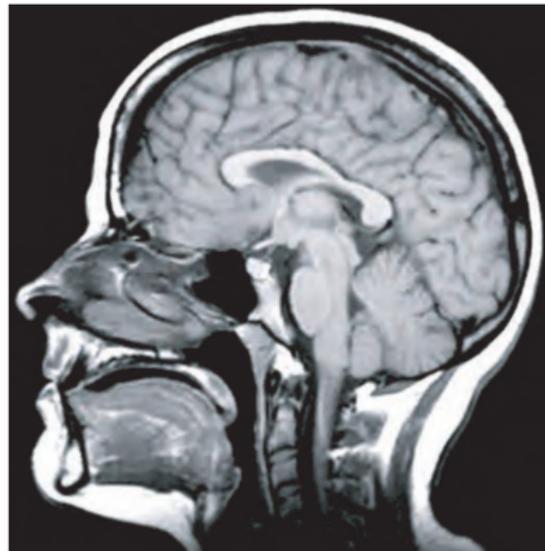
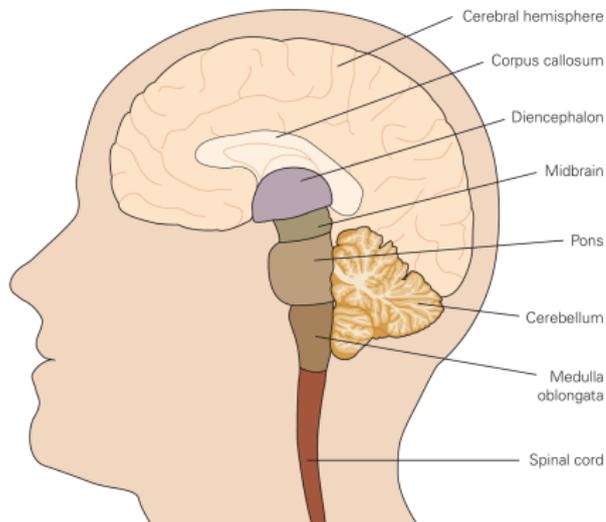
Imagenología de resonancia magnética (MRI)

Fines de siglo XX



Sistema nervioso central

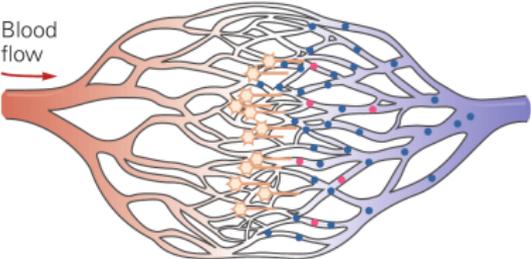
Divisiones principales: esquema e imagen de resonancia magnética estructural (MRI)



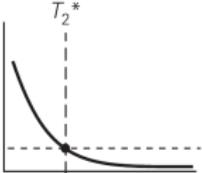
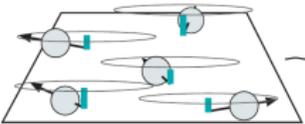
Imagenología de resonancia magnética funcional (fMRI)

Contraste BOLD (blood oxygenation level–dependent)

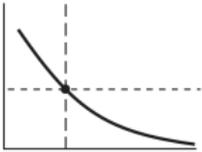
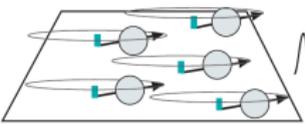
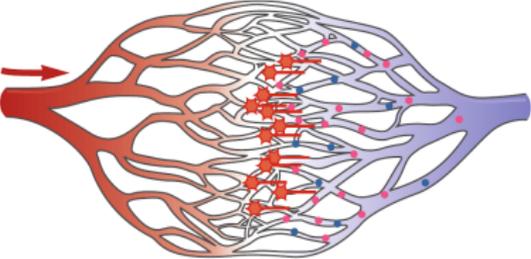
1 Baseline



••• Deoxygenated blood
••• Oxygenated blood



2 Neuronal activity

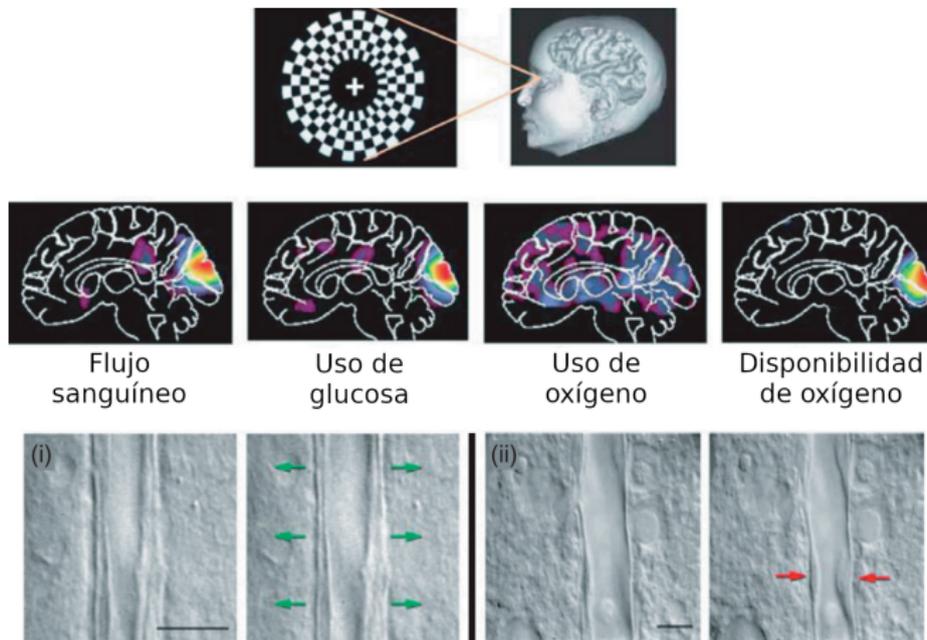


3 Oversupply of oxygenated blood lowers proportion of deoxygenated blood

4 Less dephasing of transverse magnetization leads to increased T_2^* signal or blood oxygenation level–dependent contrast (BOLD)

fMRI y tomografía por emisión de positrones (PET)

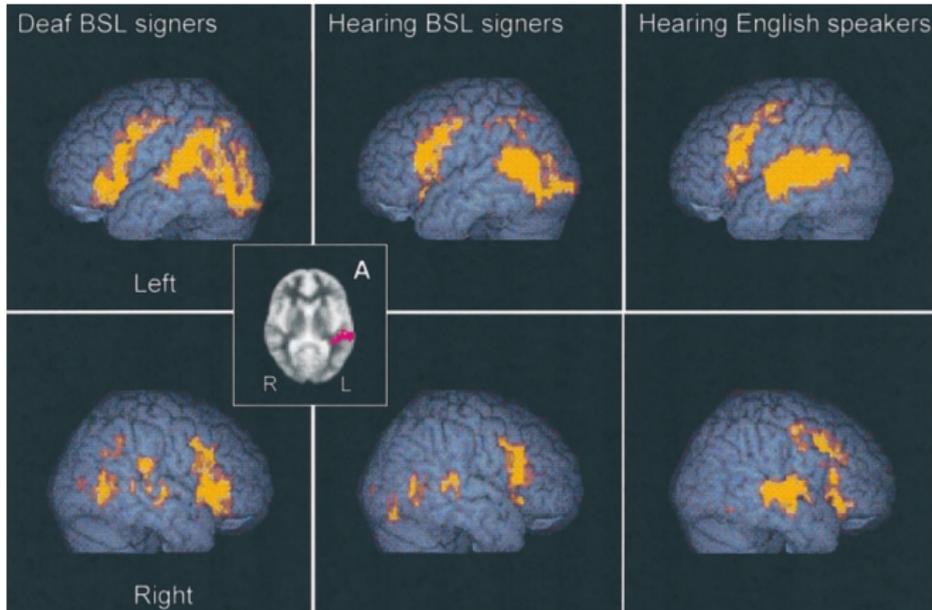
Técnicas



Actividad cortical durante el procesamiento del lenguaje

Imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI).

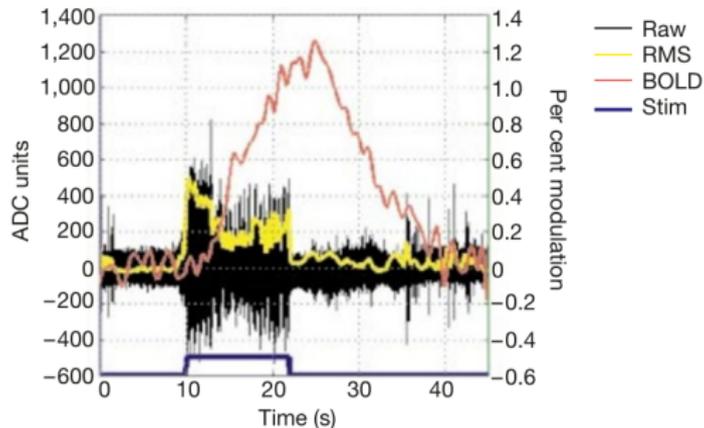
BSL: lenguaje de señas británico



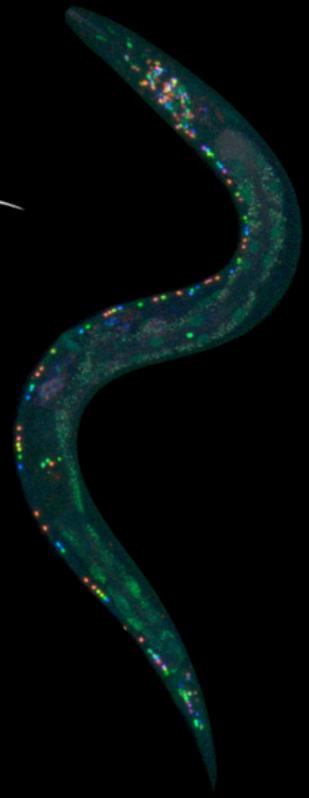
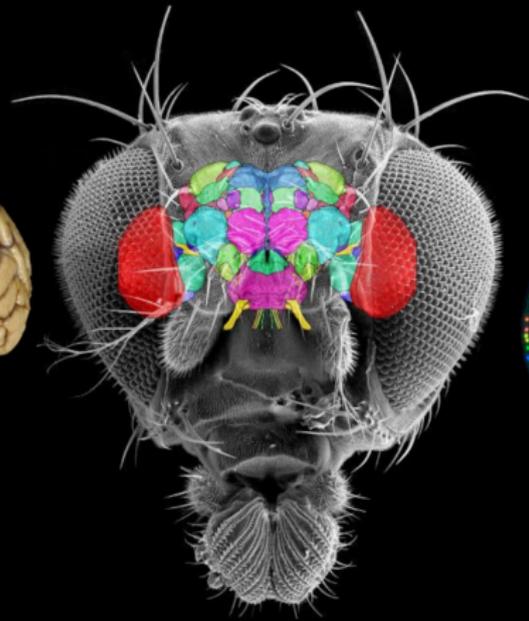
Limitaciones fMRI

Medición indirecta de actividad neuronal.

Baja resolución espacial y temporal.

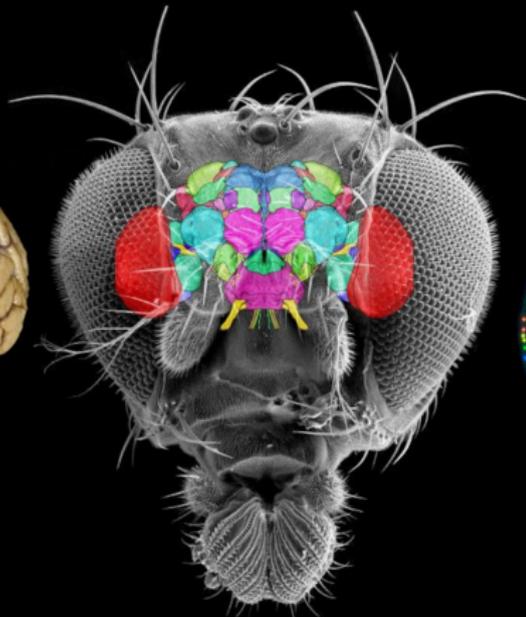


¿Para qué sirve tener un sistema nervioso?

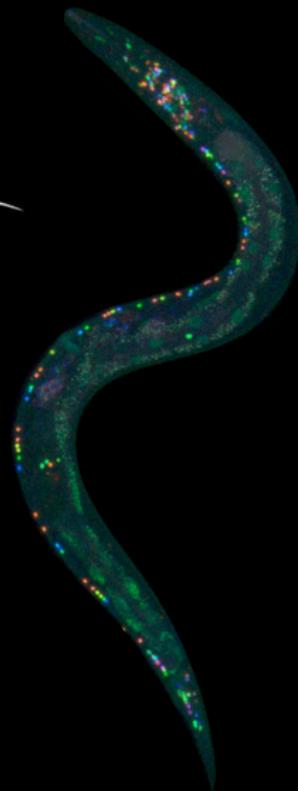




Ser humano
 1×10^{11} neuronas



Mosca de la fruta
 1×10^5 neuronas



C. Elegans
302 neuronas

¿Qué hace el sistema nervioso?

Regula el medio interno (mantiene la homeostasis)

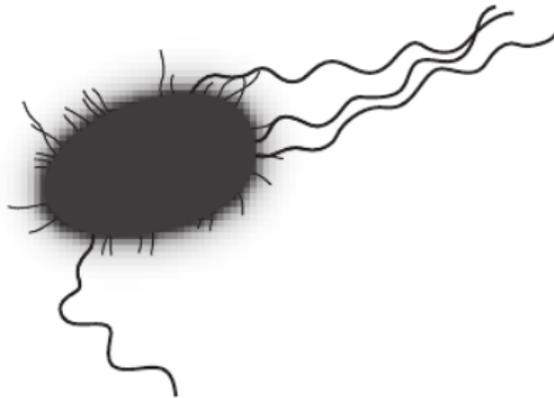
Ayuda al organismo a sobrevivir y reproducirse

¿Es necesario un sistema nervioso para cumplir esas funciones?

Escherichia coli

Bacteria de $1\ \mu\text{m} \times 3\ \mu\text{m}$

Forma parte de la microbiota del tracto gastrointestinal



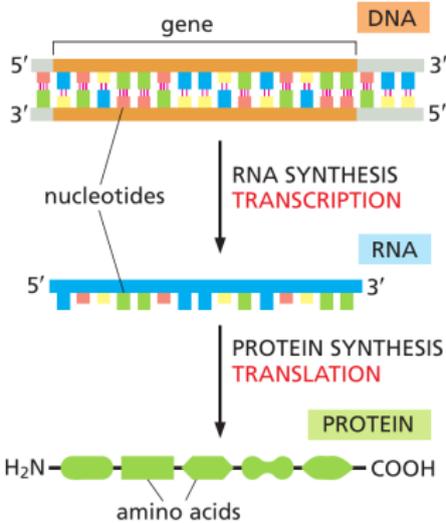
Escherichia coli

Tiene 5 tipos de receptores “gustativos” que se unen a atractores o repulsores.

Cada nutriente necesita una proteína especial (permeasa) y enzimas específicas.

Es costoso energéticamente mantener altos niveles de todas las permeasas y enzimas: se sintetizan a demanda.

Dogma central de la biología molecular



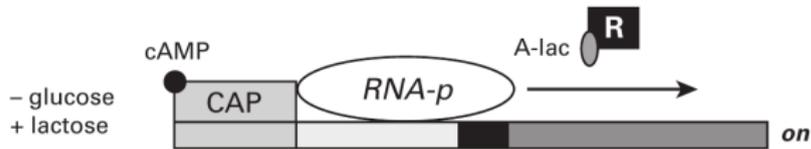
Síntesis proteica de permeasa y enzima para la lactosa

RNA-P: ARN polimerasa

R: represor

A-lac: alolactasa

CAP: proteína activadora de catabolitos



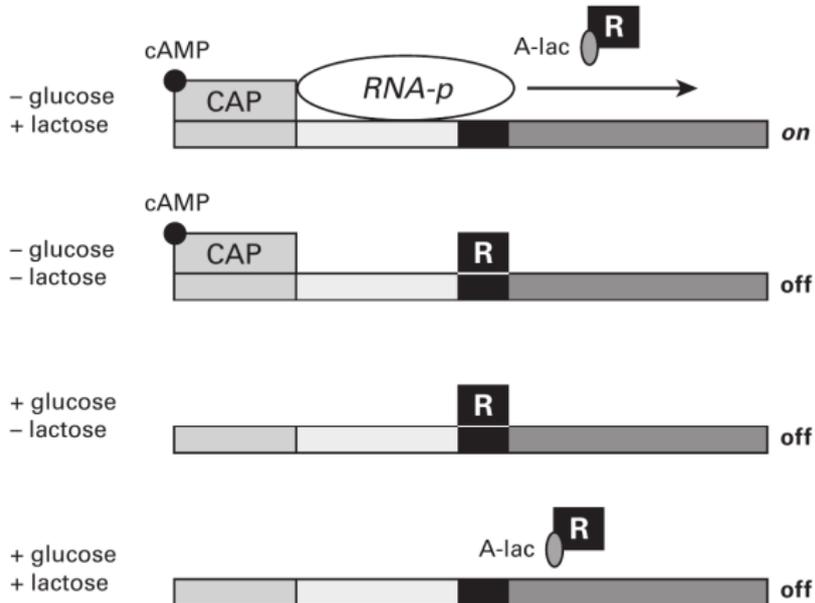
Control de la síntesis proteica por el operón Lac

RNA-P: ARN polimerasa

R: represor

A-lac: alolactasa

CAP: proteína activadora de catabolitos



Control de la síntesis proteica por el operón Lac

Seudocódigo

IF glucosa:

no sintetizar permeasa ni enzima para lactosa
[hacer cosas relativas a la glucosa]

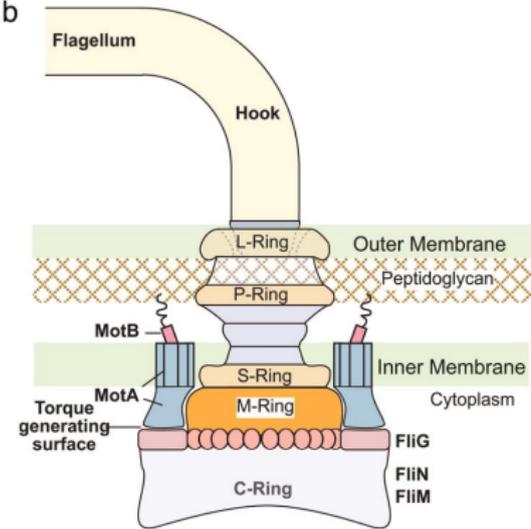
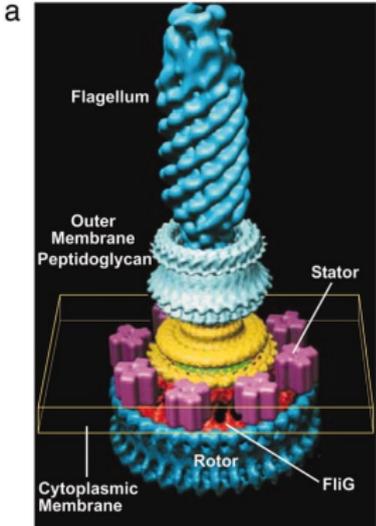
ELIF lactosa:

sintetizar permeasa y enzima para lactosa

Nanomotor bacteriano

45 nm de diámetro aprox.

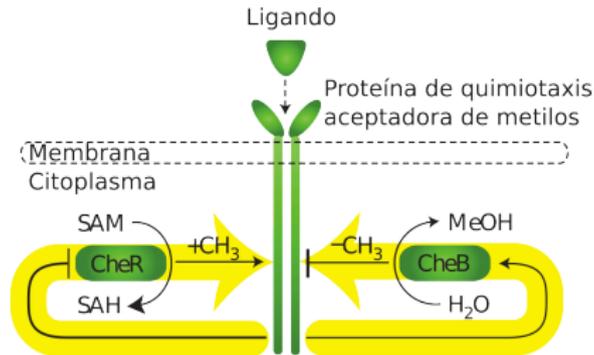
6.000 revoluciones por minuto



Eppur si muove

Videos

E. coli tiene una memoria “gustativa” de 1 segundo



Limitaciones de *E. coli*

Sus dimensiones implican que se mueve en un medio de alta viscosidad.

Limitaciones de *E. coli*

Sus dimensiones implican que se mueve en un medio de alta viscosidad.

El número de Reynolds para su desplazamiento en agua es $Re = 3 \times 10^{-5}$, mientras que para un humano nadando es de $Re = 1 \times 10^6$.

Limitaciones de *E. coli*

Sus dimensiones implican que se mueve en un medio de alta viscosidad.

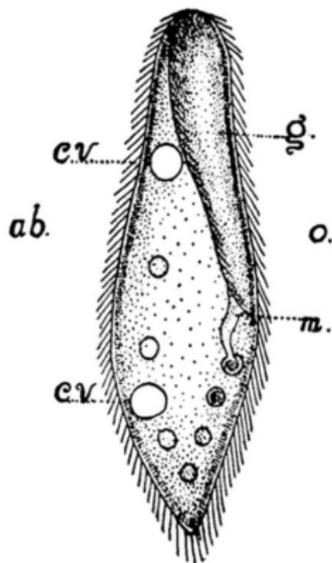
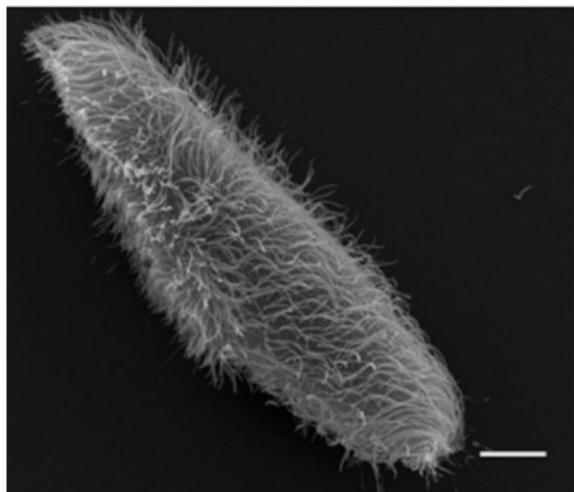
El número de Reynolds para su desplazamiento en agua es $Re = 3 \times 10^{-5}$, mientras que para un humano nadando es de $Re = 1 \times 10^6$.

No se puede mover activamente muy lejos, porque es muy costoso energéticamente.

Paramecio

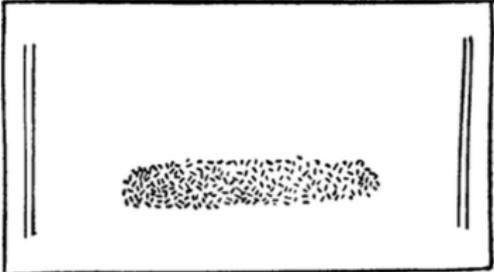
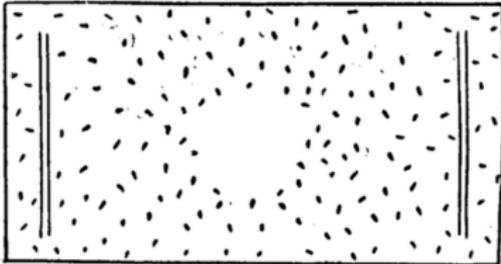
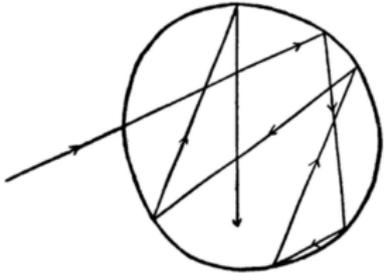
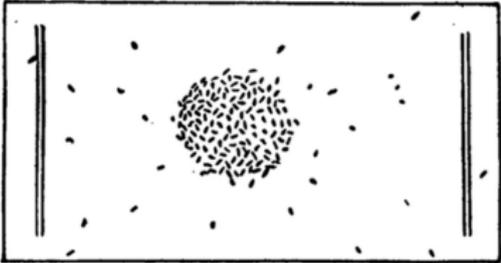
Protista ciliado (eucariota unicelular) de $50 \mu\text{m} \times 350 \mu\text{m}$ ($Re = 0.2$).

Se alimenta de microorganismos (algas, bacterias, levaduras).

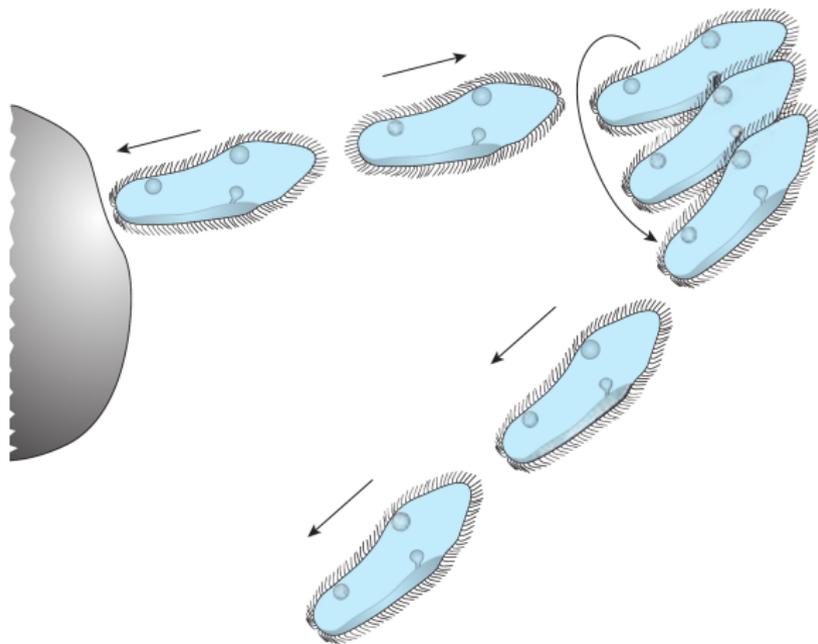


Videos

Paramecio: quimiotaxis y comportamiento social



Paramecio: reacción de evasión



Paramecio: reacción de evasión

Coordinación de la respuesta (movimiento de las cilias)

Tiempo de difusión de señales químicas dentro de *E. coli* ~ 4
ms $\propto L^2$.

Paramecio: reacción de evasión

Coordinación de la respuesta (movimiento de las cilias)

Tiempo de difusión de señales químicas dentro de *E. coli* ~ 4 ms $\propto L^2$.

El paramecio es 100 veces más grande que *E. coli*.

Paramecio: reacción de evasión

Coordinación de la respuesta (movimiento de las cilias)

Tiempo de difusión de señales químicas dentro de *E. coli* ~ 4 ms $\propto L^2$.

El paramecio es 100 veces más grande que *E. coli*.

\Rightarrow Tiempo de difusión: 10.000 veces más lento (~ 40 s).

Paramecio: reacción de evasión

Coordinación de la respuesta (movimiento de las cilias)

Solución: señalización **eléctrica**.

Paramecio: reacción de evasión

Coordinación de la respuesta (movimiento de las ciliias)

Solución: señalización **eléctrica**.

Mecanorreceptores en la “cabeza” inducen un potencial de acción dependiente de calcio (Ca^{2+}).

Paramecio: reacción de evasión

Coordinación de la respuesta (movimiento de las cilias)

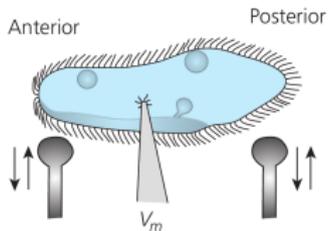
Solución: señalización **eléctrica**.

Mecanorreceptores en la “cabeza” inducen un potencial de acción dependiente de calcio (Ca^{2+}).

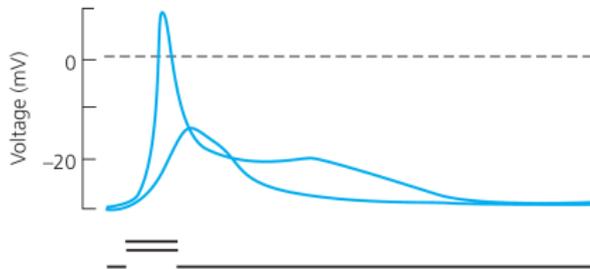
El aumento del Ca^{2+} intracelular produce el cambio de dirección del movimiento de las cilias.

Paramecio: reacción de evasión

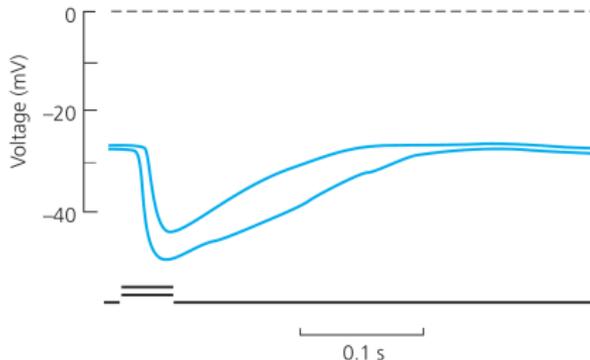
Experimentos de estimulación mecánica y registro de potencial eléctrico de membrana



Anterior stimulation



Posterior stimulation



Multicelularidad

La multicelularidad emerge cuando el organismo se vuelve más grande ($\gtrsim 1$ mm) y vive más tiempo (\gtrsim días).

Las células se especializan y algunas asumen el rol de “coordinadoras”.

Caenorhabditis elegans

Nemátodo de 1 mm x 0.1 mm

Tiene 959 células, de las cuales 302 son neuronas y 56 glías.

Puede desplazarse sobre superficies húmedas y nadar.

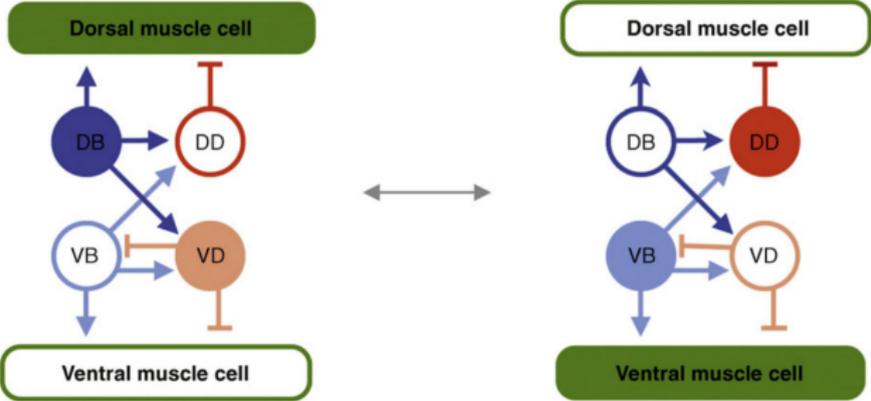
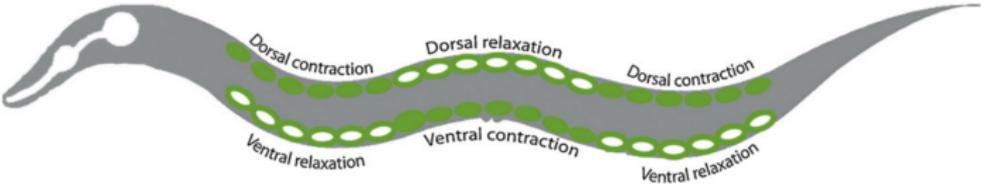
Caenorhabditis elegans

Locomoción

Video

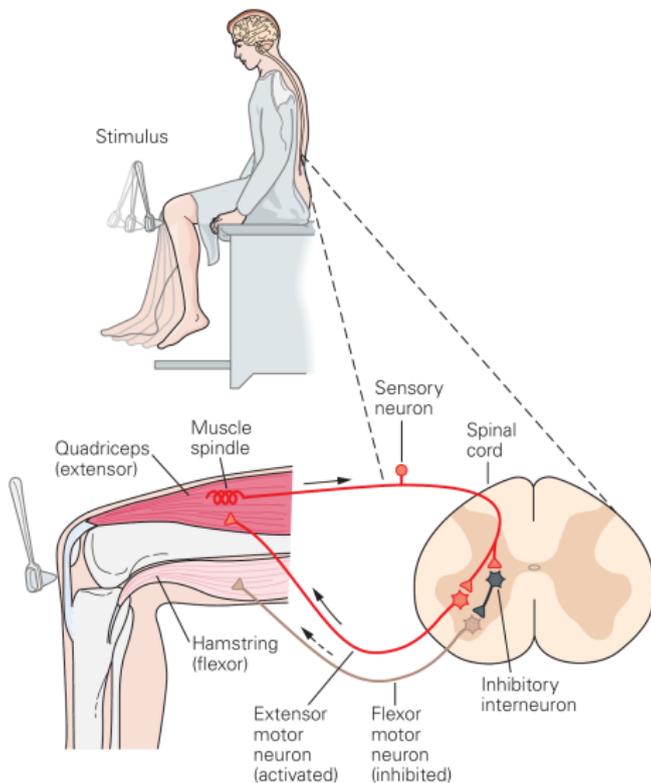
Inhibición recíproca

Locomoción de *Caenorhabditis elegans*



Inhibición recíproca

Reflejo rotuliano en el humano



¿Por qué no estudiamos Neurociencia en humanos únicamente?

Animales modelo

Más utilizados

Animales modelo

Más utilizados

Gusano (*Caenorhabditis melanogaster*)

Animales modelo

Más utilizados

Gusano (*Caenorhabditis melanogaster*)

Mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*)

Animales modelo

Más utilizados

Gusano (*Caenorhabditis melanogaster*)

Mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*)

Pez cebra (*Danio rerio*)

Animales modelo

Más utilizados

Gusano (*Caenorhabditis melanogaster*)

Mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*)

Pez cebra (*Danio rerio*)

Ratón (*Mus musculus*)

Animales modelo

Más utilizados

Gusano (*Caenorhabditis melanogaster*)

Mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*)

Pez cebra (*Danio rerio*)

Ratón (*Mus musculus*)

Rata (*Rattus norvergicus*)

Animales modelo

Más utilizados

Gusano (*Caenorhabditis melanogaster*)

Mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*)

Pez cebra (*Danio rerio*)

Ratón (*Mus musculus*)

Rata (*Rattus norvergicus*)

etc.

Animales modelo

Más específicos

Animales modelo

Más específicos

Mecanismos del potencial de acción: Axón gigante del calamar

Animales modelo

Más específicos

Mecanismos del potencial de acción: Axón gigante del calamar

Neuromodulación de circuitos neuronales: Ganglio estomastogástrico del cangrejo/langosta

Animales modelo

Más específicos

Mecanismos del potencial de acción: Axón gigante del calamar

Neuromodulación de circuitos neuronales: Ganglio estomastogástrico del cangrejo/langosta

Bases neuronales de la memoria: *Aplysia californica* (molusco)

Bases genéticas de la neuroetología: Topillos de las praderas (*Microtus ochrogaster*)

Animales modelo

Más específicos

Mecanismos del potencial de acción: Axón gigante del calamar

Neuromodulación de circuitos neuronales: Ganglio estomastogástrico del cangrejo/langosta

Bases neuronales de la memoria: *Aplysia californica* (molusco)

Bases genéticas de la neuroetología: Topillos de las praderas (*Microtus ochrogaster*)

Procesamiento auditivo: Lechuzas

Animales modelo

Más específicos

Mecanismos del potencial de acción: Axón gigante del calamar

Neuromodulación de circuitos neuronales: Ganglio estomastogástrico del cangrejo/langosta

Bases neuronales de la memoria: *Aplysia californica* (molusco)

Bases genéticas de la neuroetología: Topillos de las praderas (*Microtus ochrogaster*)

Procesamiento auditivo: Lechuzas

Neuroetología de la agresión: Peces eléctricos

Animales modelo

Más específicos

Mecanismos del potencial de acción: Axón gigante del calamar

Neuromodulación de circuitos neuronales: Ganglio estomastogástrico del cangrejo/langosta

Bases neuronales de la memoria: *Aplysia californica* (molusco)

Bases genéticas de la neuroetología: Topillos de las praderas (*Microtus ochrogaster*)

Procesamiento auditivo: Lechuzas

Neuroetología de la agresión: Peces eléctricos

Visión color: Ardillas

Animales modelo

Más específicos

Mecanismos del potencial de acción: Axón gigante del calamar

Neuromodulación de circuitos neuronales: Ganglio estomastogástrico del cangrejo/langosta

Bases neuronales de la memoria: *Aplysia californica* (molusco)

Bases genéticas de la neuroetología: Topillos de las praderas (*Microtus ochrogaster*)

Procesamiento auditivo: Lechuzas

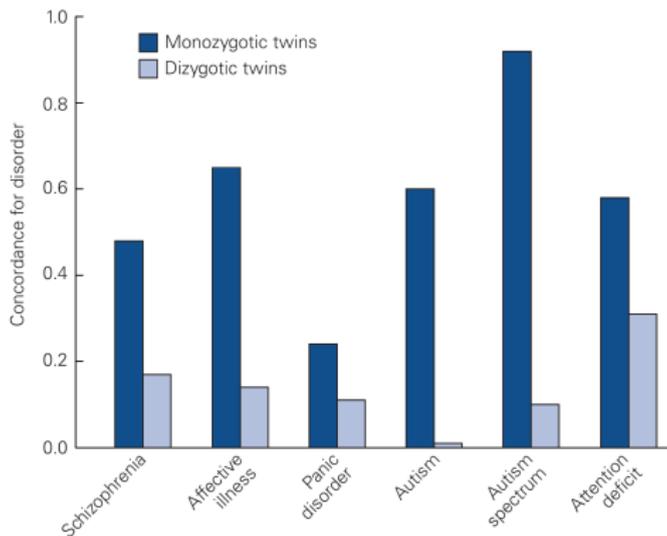
Neuroetología de la agresión: Peces eléctricos

Visión color: Ardillas

etc.

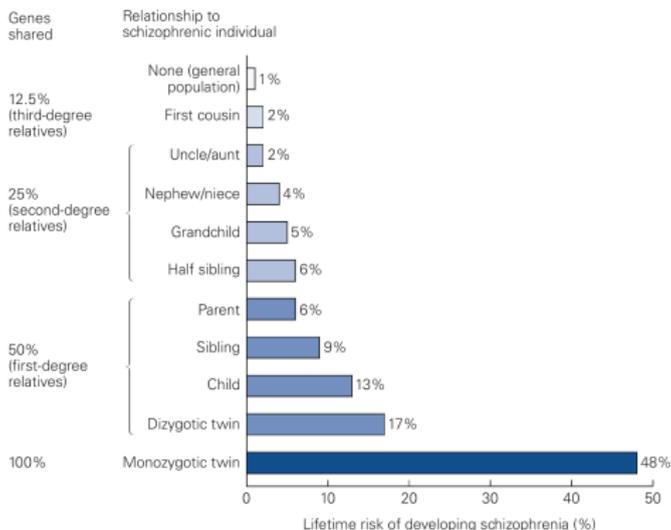
Bases genéticas del comportamiento

El riesgo familiar de desórdenes psiquiátricos es una evidencia de heredabilidad



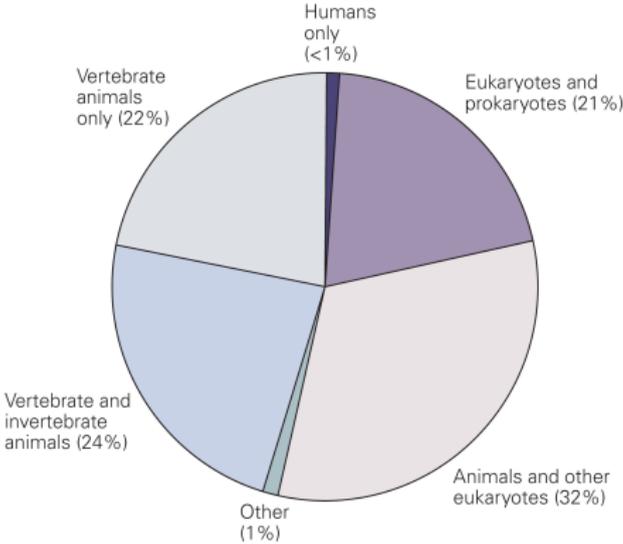
Bases genéticas del comportamiento

El riesgo familiar de desórdenes psiquiátricos es una evidencia de heredabilidad



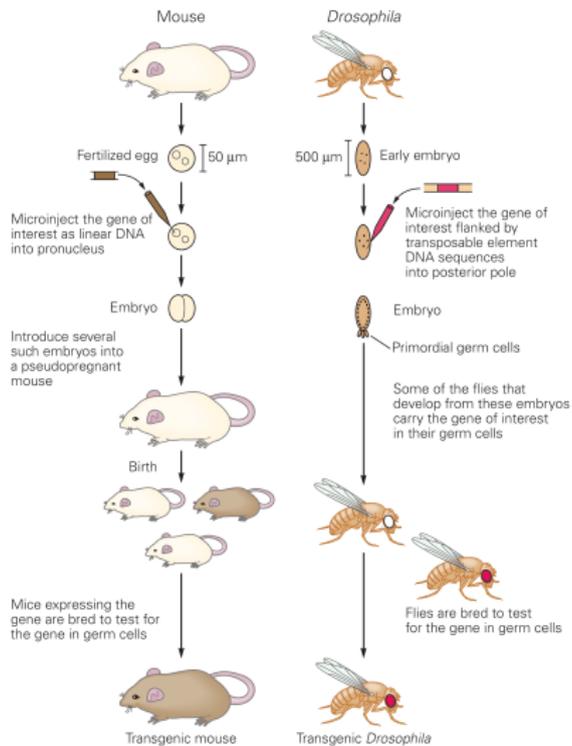
Genética y Evolución

La mayoría de los genes humanos están relacionados con genes en otras especies



Edición genética de animales modelo

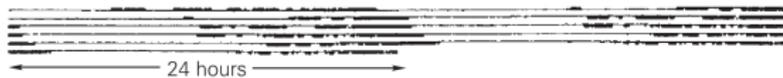
Estudio de mecanismos



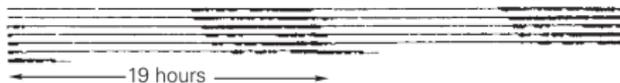
Edición genética de animales modelo

Mutaciones del gen *per* en *Drosophila melanogaster*

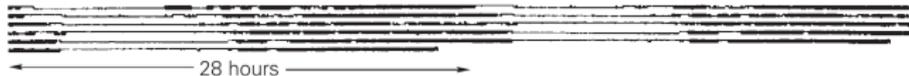
Normal



Short-day mutant



Long-day mutant



Arrhythmic mutant



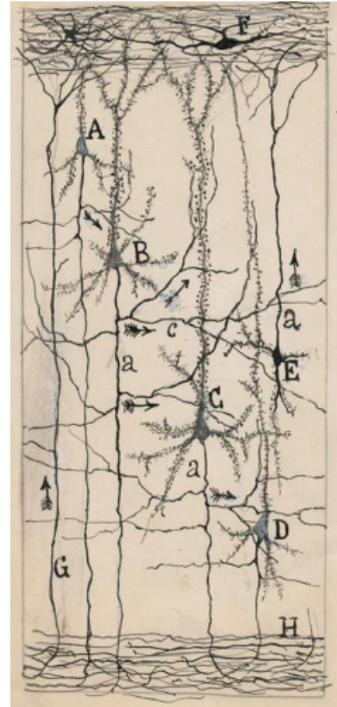
¿Qué es una neurona?

Teoría reticularista vs doctrina de la neurona

Tinción argéntica de Golgi

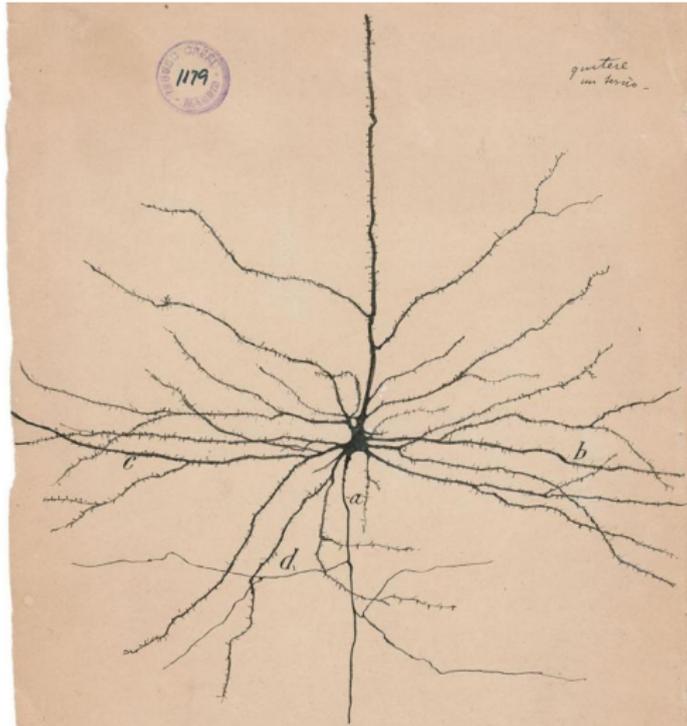
Golgi (1843-1926) proponía que las células nerviosas no eran independientes entre sí, sino formaban una red continua de tejido (sincitio).

Ramón y Cajal (1852-1934) observó que cada neurona tiene un cuerpo celular y dos tipos de prolongaciones: dendritas que se ramifican y un largo cable. Por tanto, las redes están formadas por neuronas discretas.

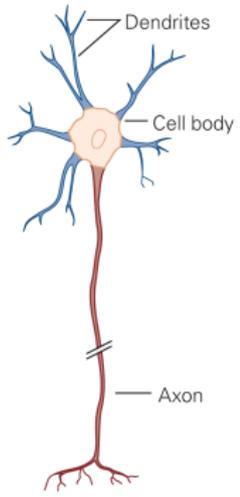


Neurona piramidal de la corteza

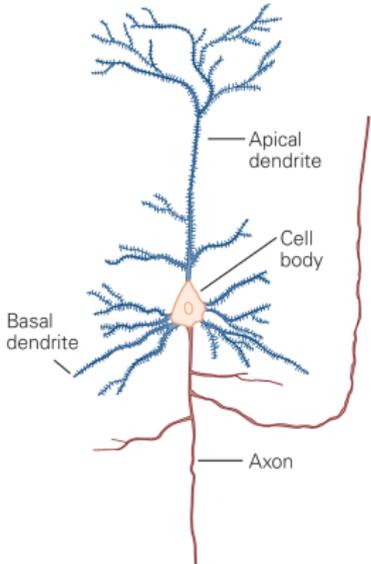
Tinción de Golgi



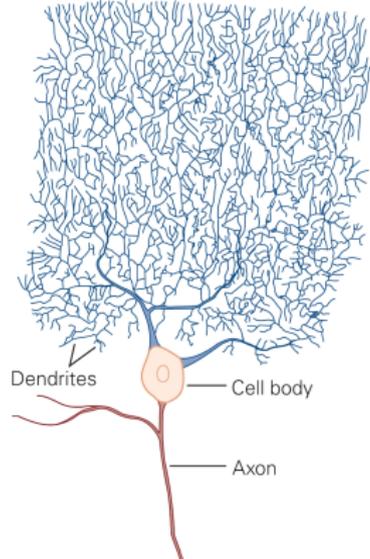
Diversidad morfológica neuronal



Motor neuron of spinal cord

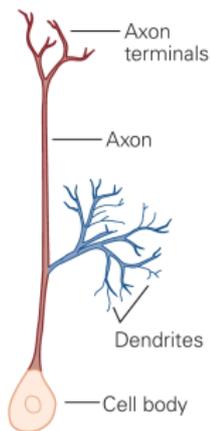


Pyramidal cell of hippocampus

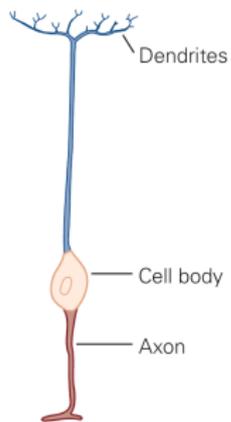


Purkinje cell of cerebellum

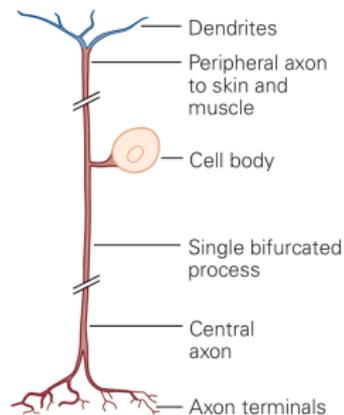
Diversidad morfológica neuronal



Invertebrate neuron

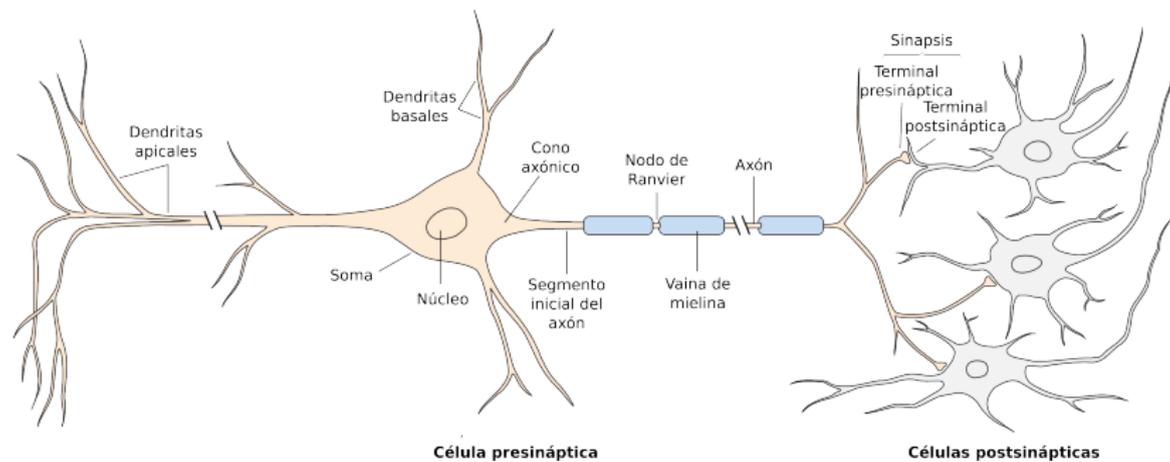


Bipolar cell of retina



Ganglion cell of dorsal root

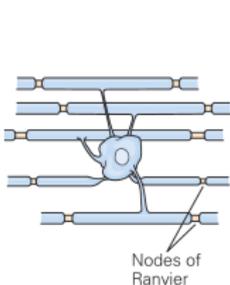
Teoría de la polarización dinámica



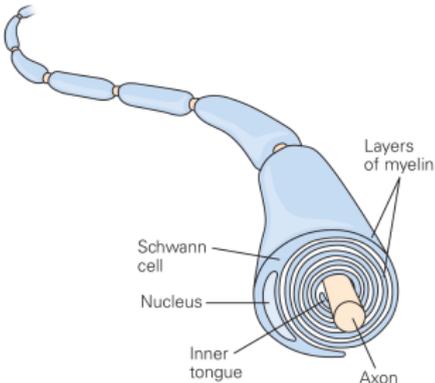
Células gliales

Neural vs neuronal

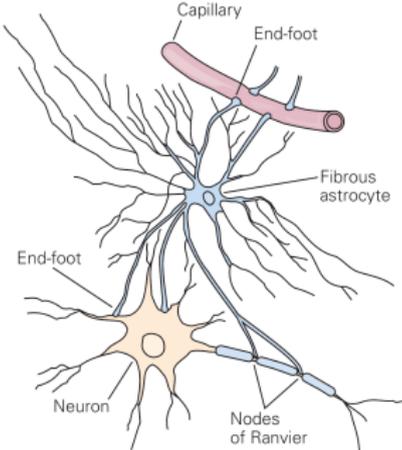
A Oligodendrocyte



B Schwann cell



C Astrocyte



Resumen

El sistema nervioso no es homogéneo, sino que hay áreas especializadas en distintas tareas, cuyas interconexiones son fundamentales para producir comportamientos complejos.

Resumen

El sistema nervioso no es homogéneo, sino que hay áreas especializadas en distintas tareas, cuyas interconexiones son fundamentales para producir comportamientos complejos.

La actividad global de un área puede ser indirectamente registrada mediante fMRI o PET, pero con resolución temporal y espacial pobre.

Resumen

Las células expresan proteínas que actúan como sensores y actuadores, con complejos sistemas de regulación.

Resumen

Las células expresan proteínas que actúan como sensores y actuadores, con complejos sistemas de regulación.

La comunicación química es útil para cortas distancias o tiempos prolongados.

Resumen

Las células expresan proteínas que actúan como sensores y actuadores, con complejos sistemas de regulación.

La comunicación química es útil para cortas distancias o tiempos prolongados.

La comunicación eléctrica es más rápida que la química.

Bibliografía

Kandel, *Principles of Neural Science*, sexta ed.: capítulos 1, 2 y 6.

Sterling & Laughlin, *Principles of Neural Design*: capítulo 2.