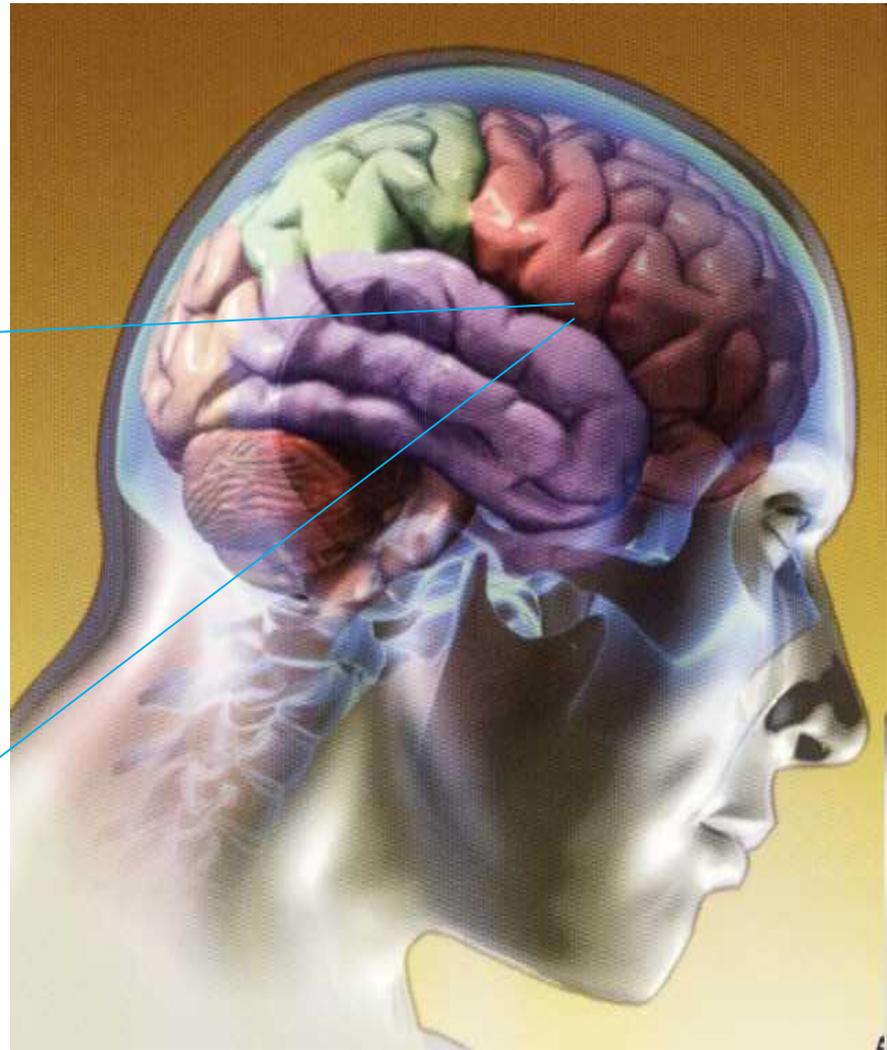
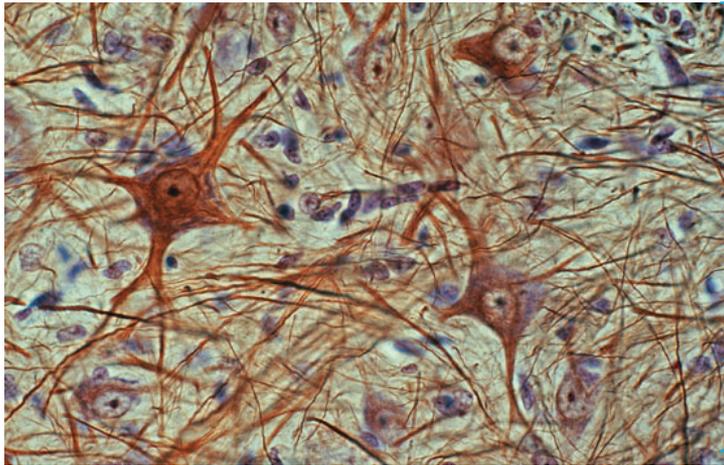


CEREBRO Y MEMORIA



Francisco Solano
Fundación Estudios Médicos
Molina de Segura
8 de Febrero 2011

Antecedentes de las Neurociencias

Los antiguos **egipcios** responsabilizaban al corazón y el hígado de la conducta humana.

Platón, Hipócrates en la **Grecia clásica** centraron esta actividad en el cerebro.

La **Edad Media** (occidental) es un apagón en el progreso de la Ciencias.

Árabes: La homeostasis y el equilibrio en la composición de los fluidos biológicos.

Vesalius diseccionó cadáveres para esquematizó la anatomía del S.N. humano y los nervios periféricos que salen del SNC, encéfalo y médula.

Inicio XVIII: en los albores de la (bio)química. **Hensing** describe alto contenido de fósforo en cenizas de cerebro

Inicio XIX: Vauquelin y Thudichum. Composición del cerebro, 80% agua, 7% proteínas, y mayor contenido iónico que otros tejidos (Cl⁻, Na⁺ y K⁺).

Inicio real en el siglo XIX, con punto álgido entre los **siglos XIX y XX**. Línea de citólogos y línea de los (electro)fisiólogos.

PARA REFLEXIONAR

Relación entre las ciencias del cerebro y las ciencias de la mente.....



¿COMO FUNCIONA EL CEREBRO?

Todavía no lo sabemos, y la reconstrucción está muy lejana.

En Neurociencia, España siempre ha estado en la vanguardia desde Ramón y Cajal

Los proyectos “**Conectoma Humano**” y “**Blue Brain**” se desarrollan con intervención del **Laboratorio de Circuitos Corticales (UPM-CSIC)** e intentan la reconstrucción en silicio:

Una corteza cerebral construida con “microchips” ¿llegará a pensar?

PLANTEAMIENTO FILOSOFICO

Los materialistas: *¿Cómo lo físico puede engendrar un proceso mental o cómo lo mental puede ser explicado por un fenómeno físico?*

Los dualistas: Los procesos mentales se manifiestan a través del cerebro, pero *¿es éste la causa?*.

Científicos muy involucrados en el proyecto han dicho *“Me encantaría ver funcionar una corteza “cerebral” de silicio, pero tengo la creencia **profunda e irracional de que hay algo en las neuronas que no podemos explicar con la morfología y la electrofisiología.**”*

PARTES DEL SNC Y CEREBRO HUMANO

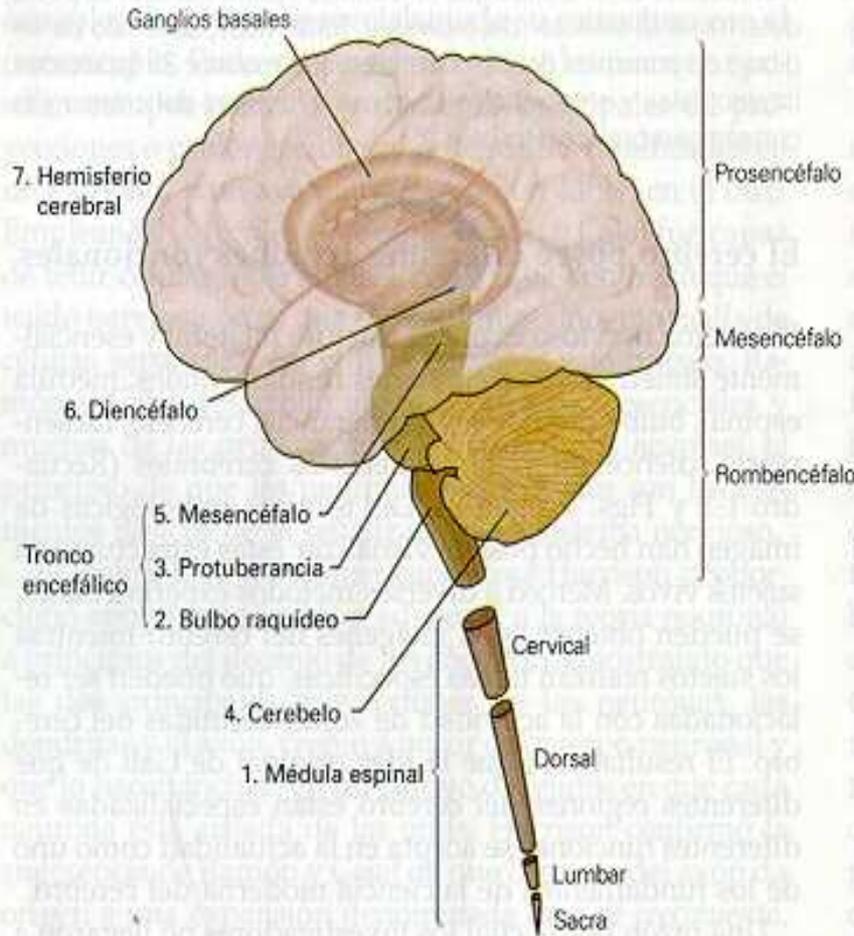


Figura 1-2A. El sistema nervioso central se puede dividir en siete partes principales.

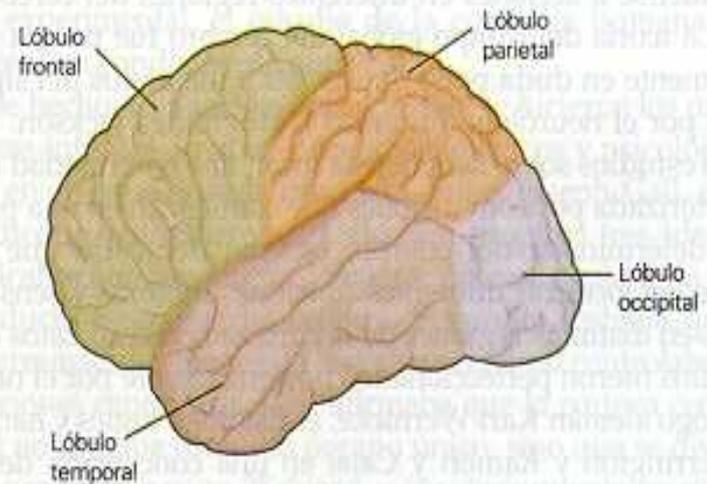
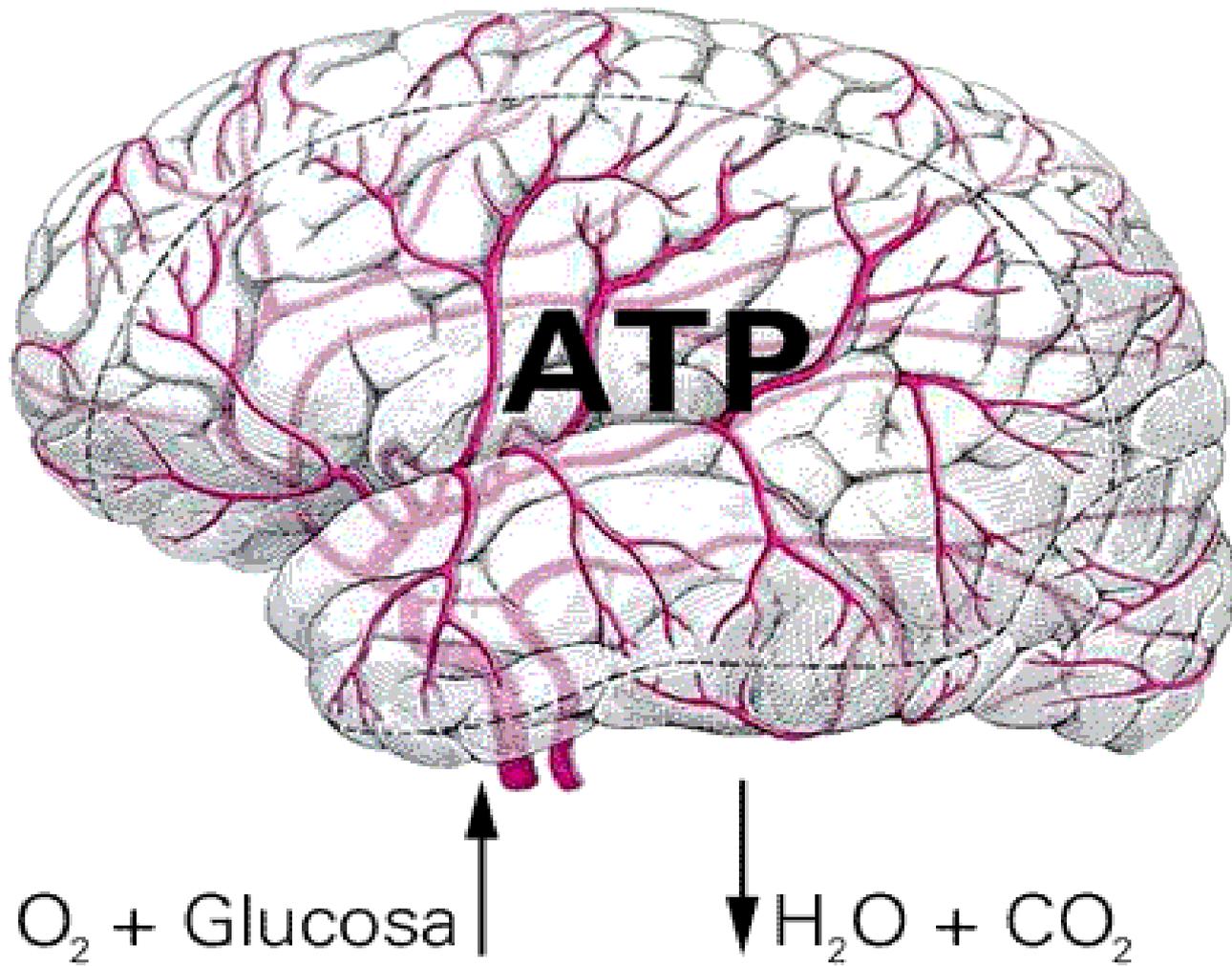


Figura 1-2B. Los cuatro lóbulos de la corteza cerebral.

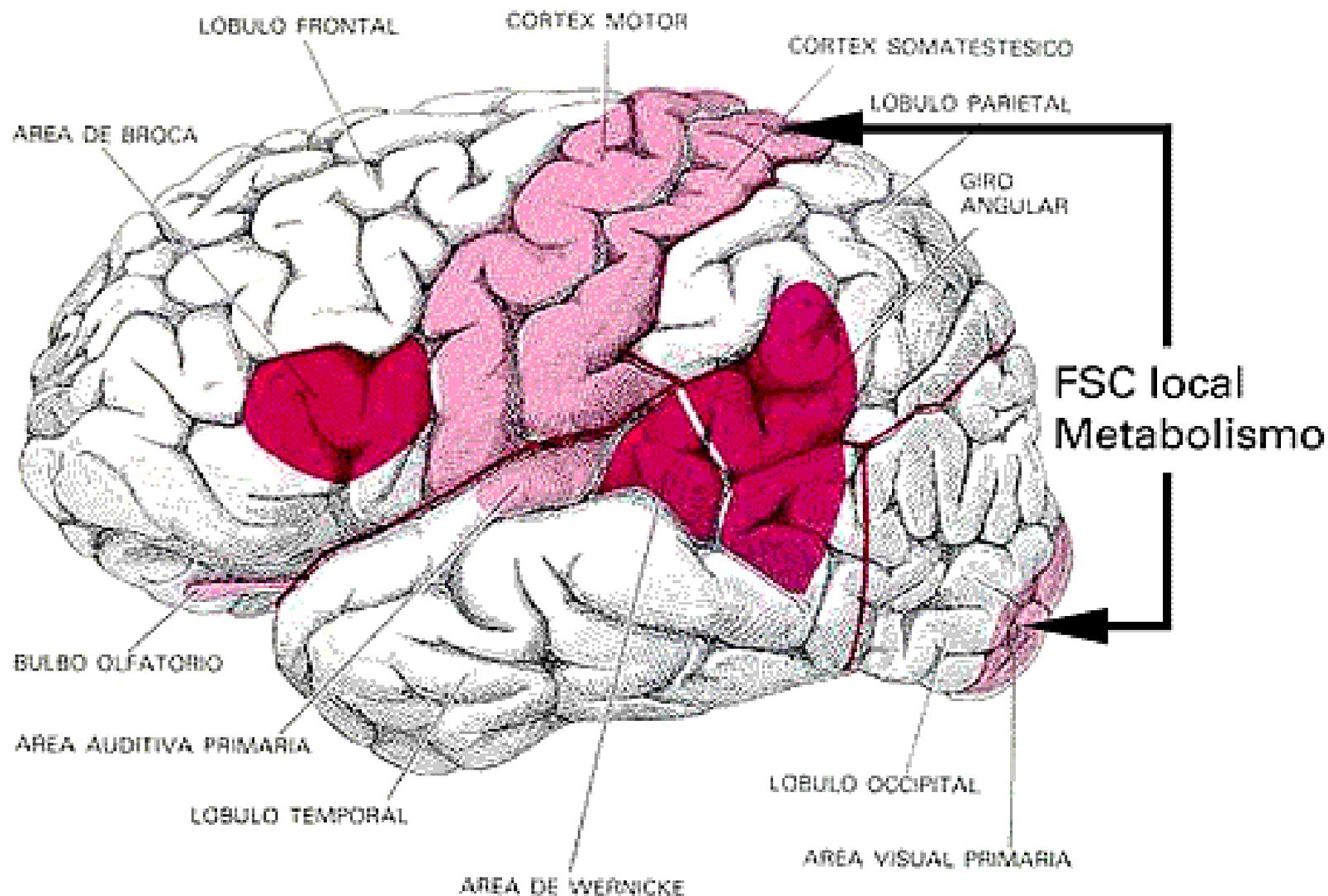
**4 lóbulos en visión lateral
2 hemisferios frontales**

**Su metabolismo energético
es el mas activo del cuerpo,
mayor consumo de O₂ y Glc.**

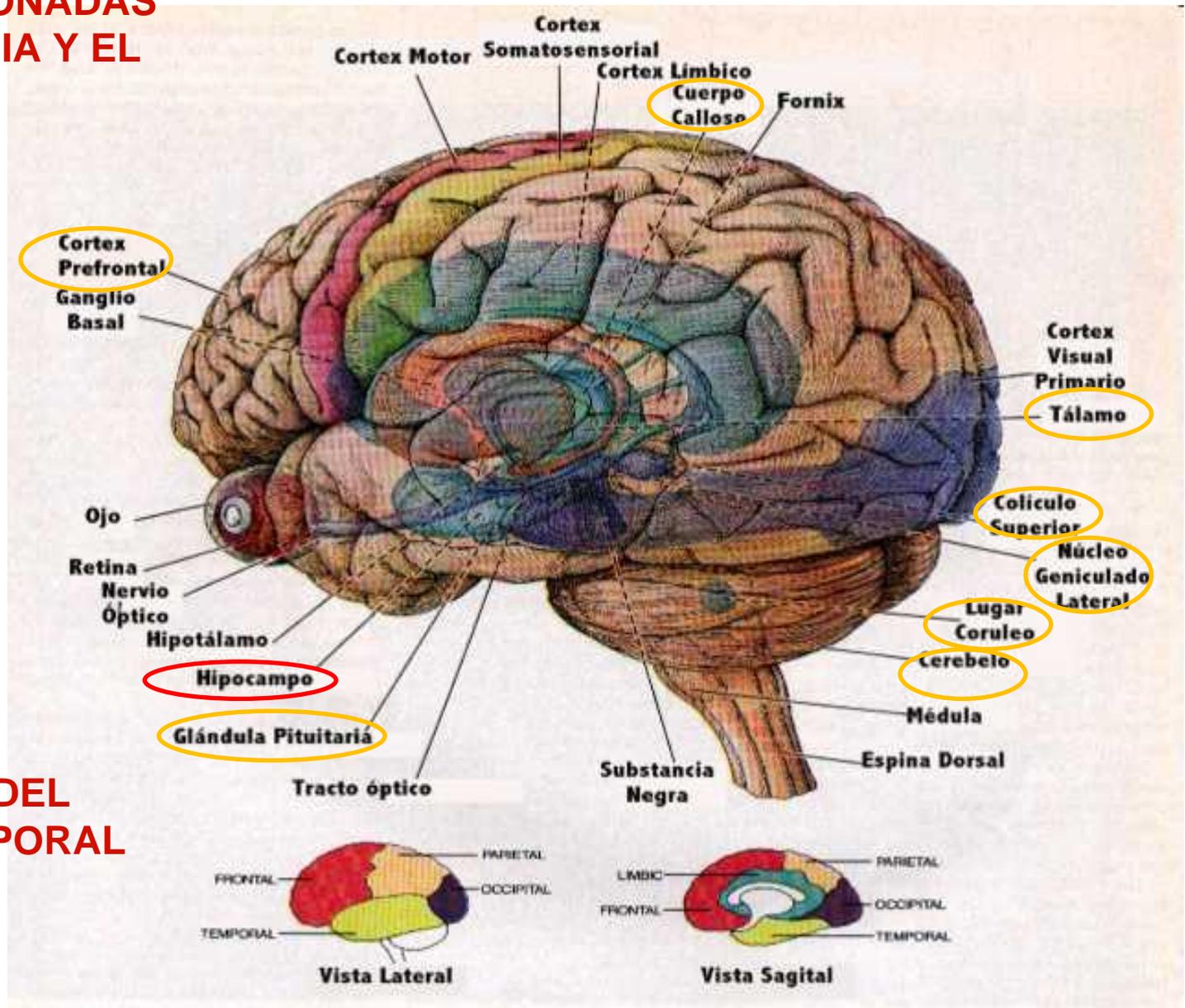
Metabolismo cerebral global



**Metabolismo en áreas sensoriales mayor que en áreas de asociación
(mayor consumo de glucosa y de oxígeno)**



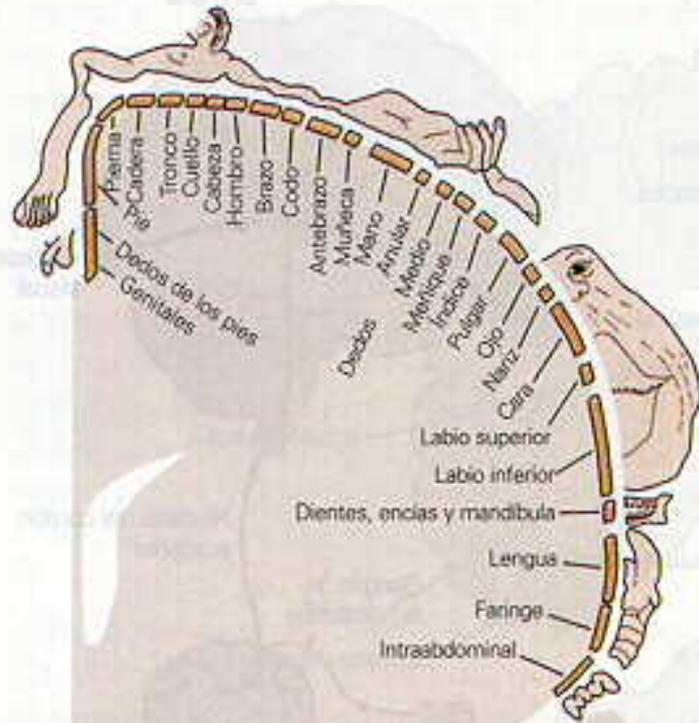
ZONAS RELACIONADAS CON LA MEMORIA Y EL APRENDIZAJE



PREDOMINIO DEL LOBULO TEMPORAL

HOMÚNCULO: CORTEX SENSOMOTORICO

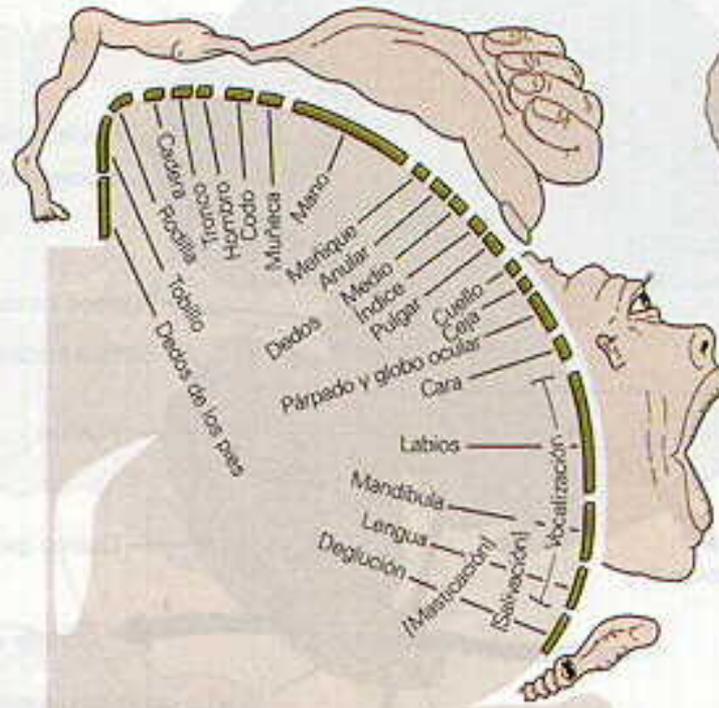
A Homúnculo sensitivo



Medial

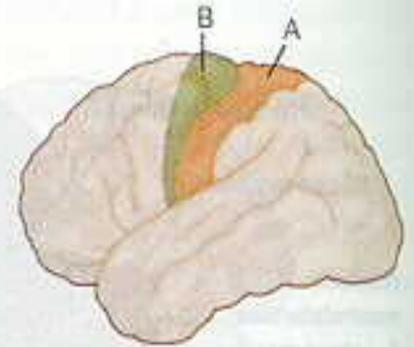
Lateral

B Homúnculo motor



Medial

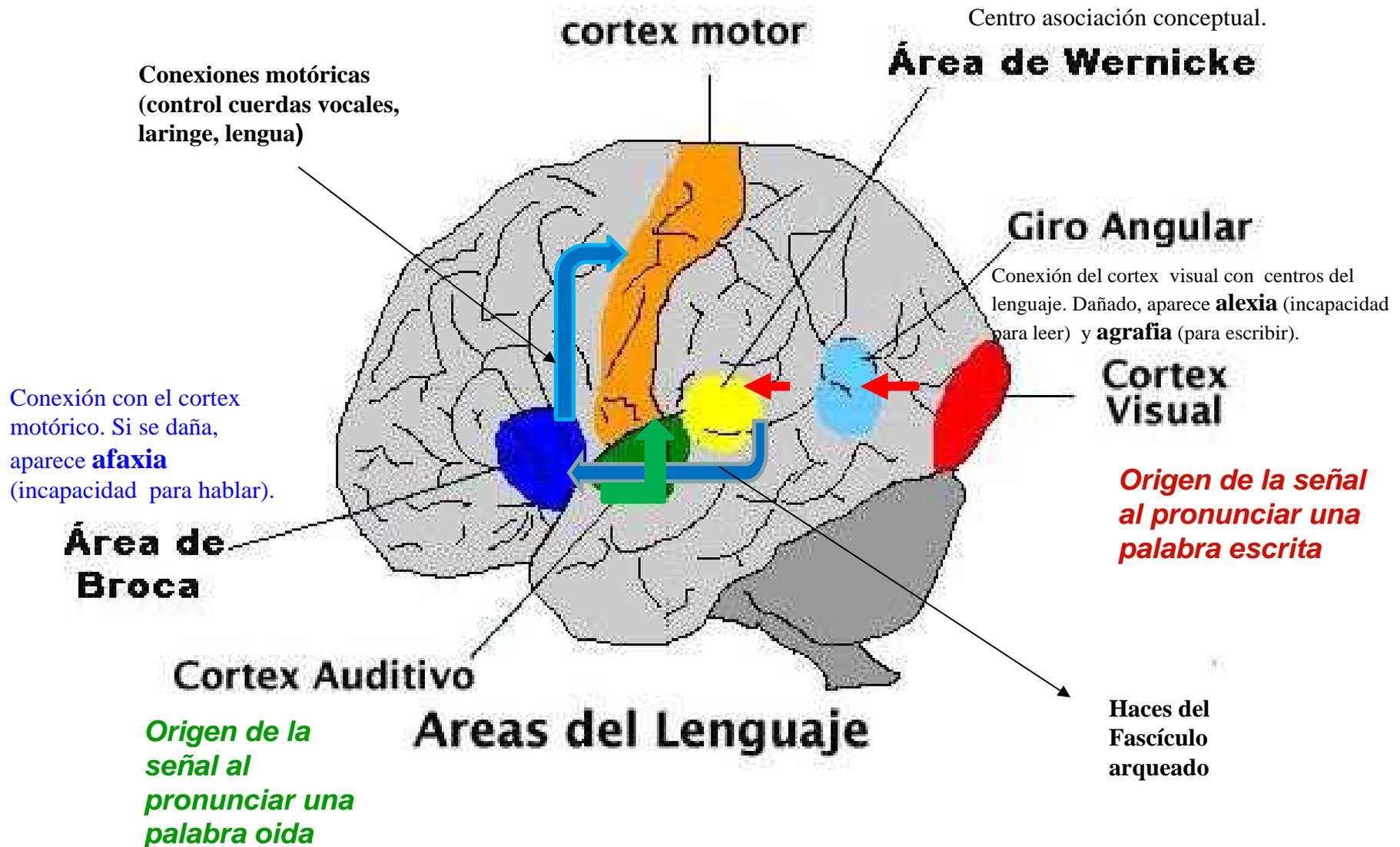
Lateral



De la pierna (zenit) a la lengua y glotis (lateral)

No totalmente simétrico: p. ej. Dedos y labios, mucha área motórica, poca sensorial

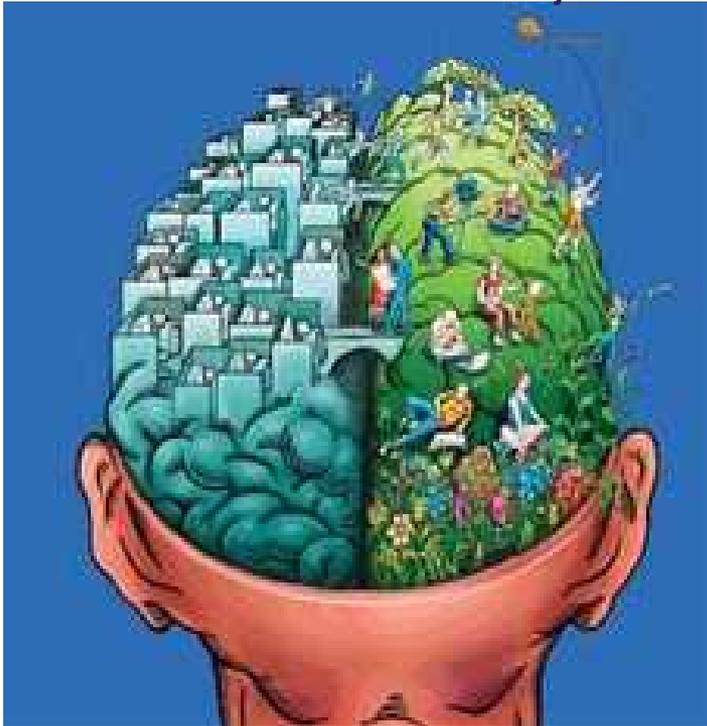
RUTAS EN EL LENGUAJE



Diferencias entre hemisferios: asimetría

Izquierdo: Más desarrollado en hombres

Derecho: Más desarrollado en mujeres



Derecho/
ARTÍSTICO

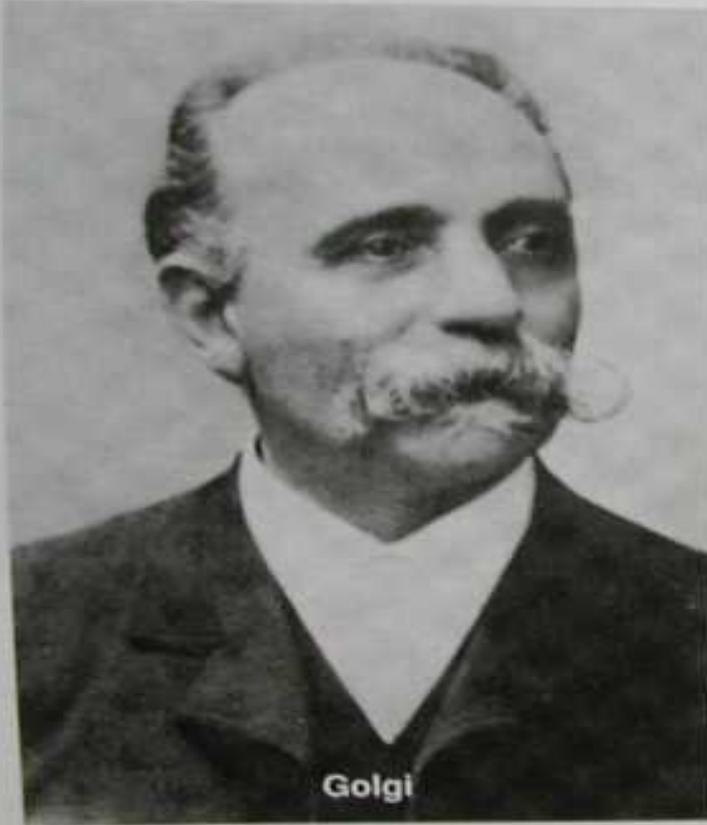
Izquierdo/
CIENTÍFICO

*Administra desde la izquierda;
lidera desde la derecha*

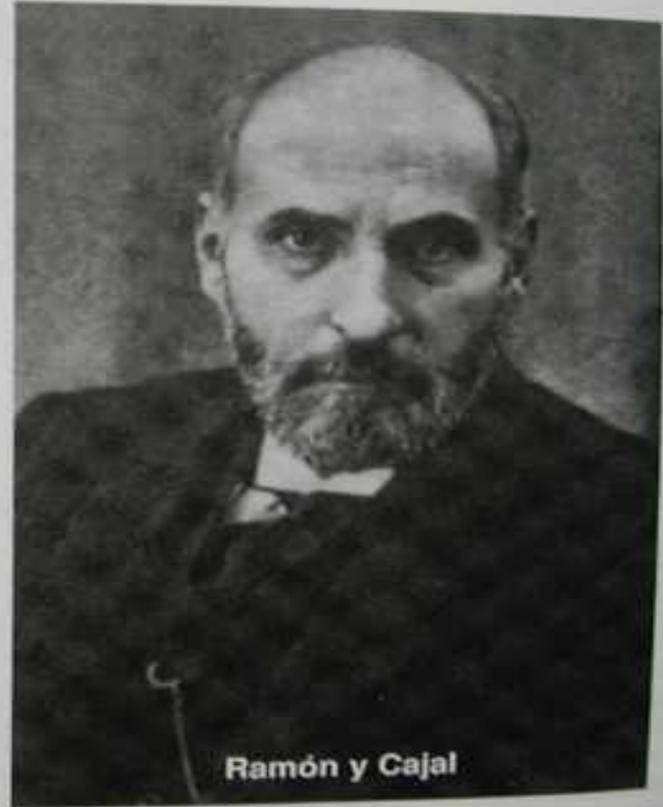
Maneja lado izquierdo
Orientado a sensaciones
Imaginativo
Apasionado, idealista
Asocia con metáforas
Tonos, sonido, música
Impulsa creatividad
Visionario
Genera emociones

Maneja lado derecho
Controlador
Numérico
Textual, analítico
Ordenado, secuencial
Literal
Disciplinado
Objetivo, lineal
Reglamentario

LAS NEURONAS



Golgi



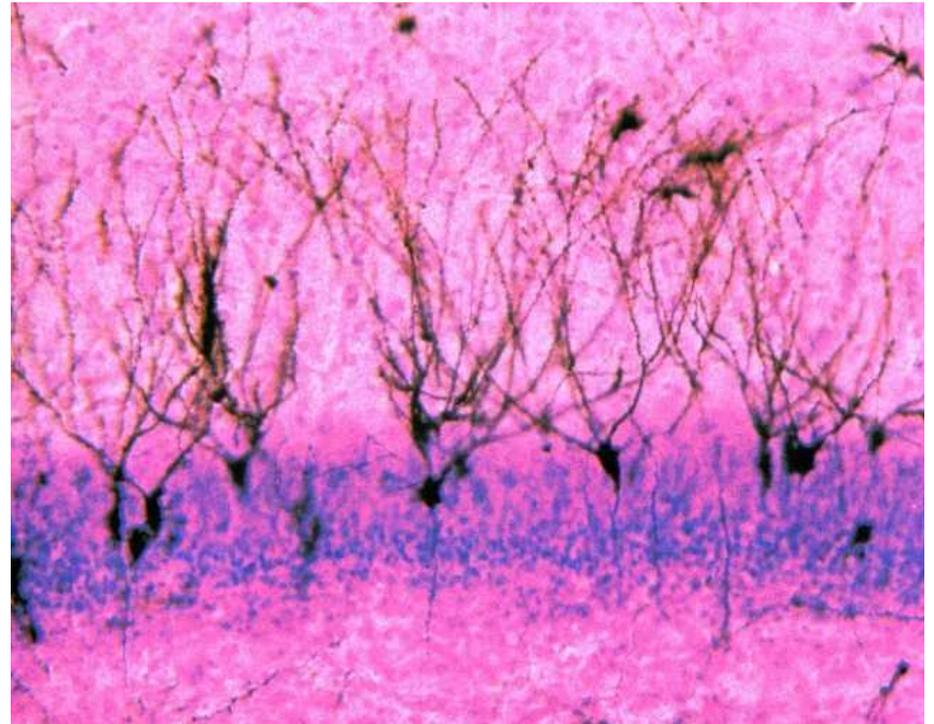
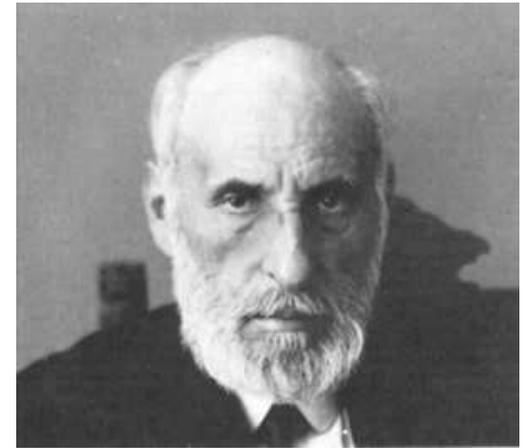
Ramón y Cajal

Figura 2-3

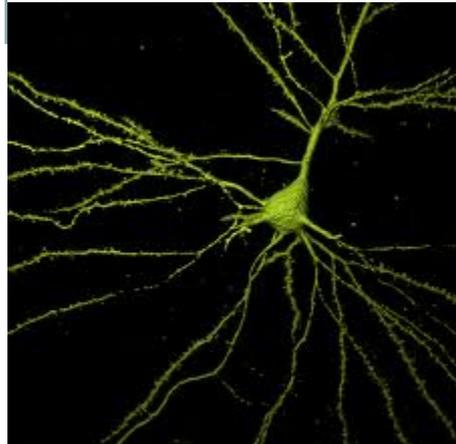
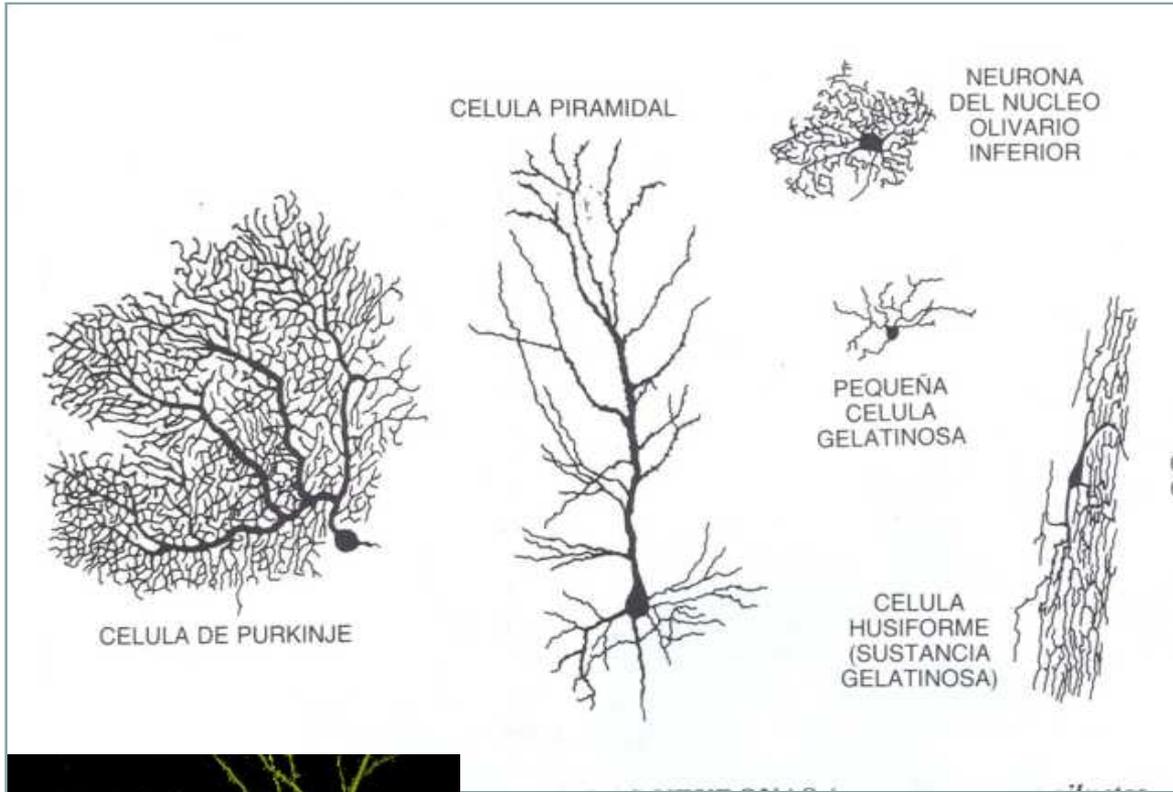
Ramón y Cajal pensaba que las

interés supremo para la construc-
ción neuronal y

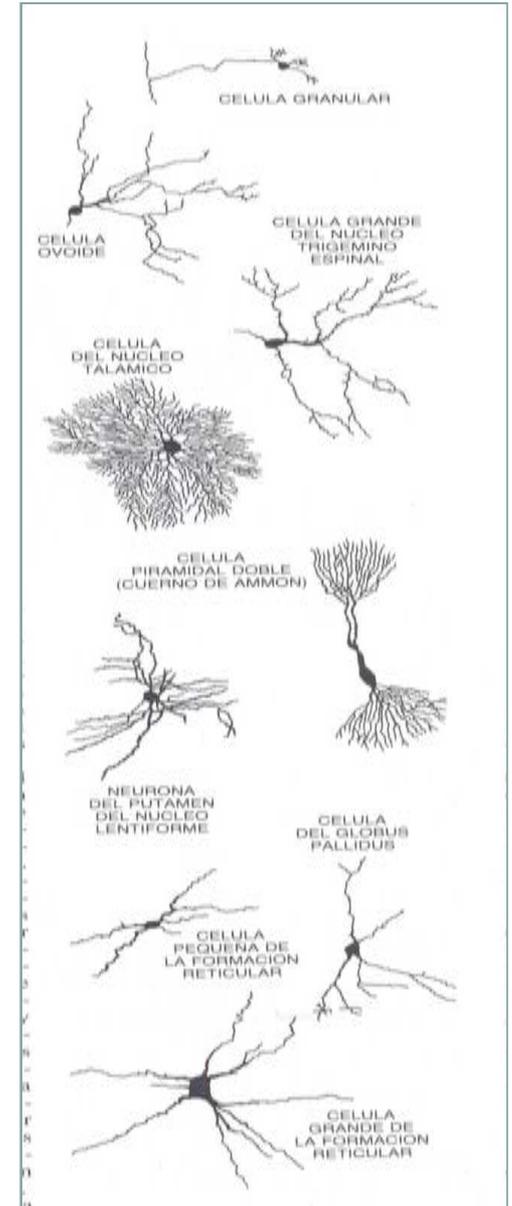
Método de Golgi y los descubrimientos de Cajal



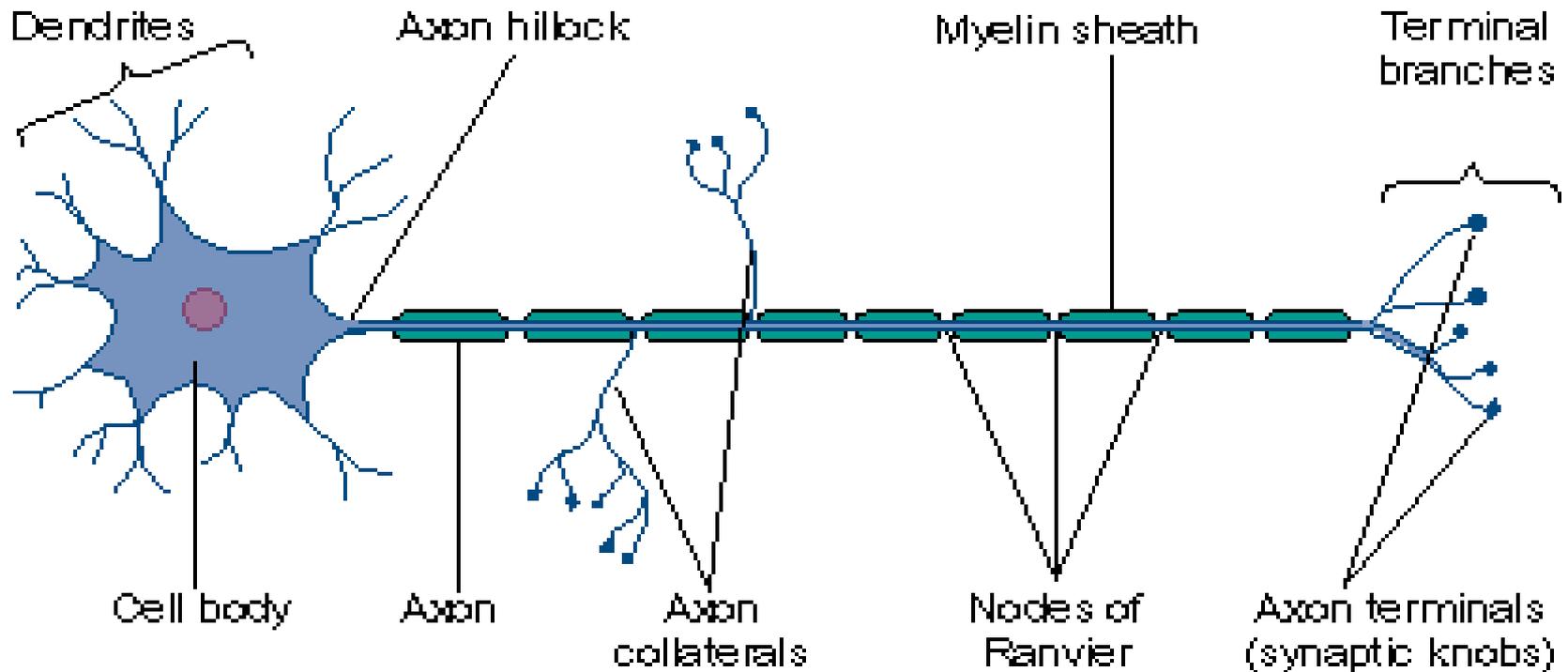
NEURONAS, DIBUJOS DE RAMON Y CAJAL



Textura del sistema nervioso del hombre y los vertebrados
(publicado completo en 1904)



MODELO BÁSICO DE UNA NEURONA



CARACTERÍSTICAS DE LAS NEURONAS

- **Muy diferenciadas, ramificadas, morfología variada y de gran superficie de membrana citosólica.**
- **Gran necesidad de Fosfolípidos. Endocitosis muy activa.**
- **Gran necesidad energética, Glc y O₂. Necesidades de ATP para mantener gradiente iónico.**
- **Minoritarias frente a las células gliales.**
- **Capaces de generar impulsos eléctricos por cambios en el potencial de membrana. Excitables**
- **Gran diferenciación para síntesis, almacenamiento y liberación de NT.**
- **No (apenas si pensamos en células madre) tienen capacidad de proliferar, no se dividen.**
- **Pérdida continua en el adulto. Al menos 20000 día.**

30 años perdiendo: $30 \times 365 \times 20000 = 220$ millones (0.2 % del total)

REVERTIR LA DIFERENCIACIÓN CELULAR ESTA MAS CERCA...

Nature advance online publication **27 January 2010** | doi:10.1038/nature08797; Received 9 October 2009; Accepted 6 January 2010

Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors

Thomas Vierbuchen^{1,2}, Austin Ostermeier^{1,2}, Zhiping P. Pang³, Yuko Kokubu¹, Thomas C. Südhof^{3,4} & Marius Wernig^{1,2}

- Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, Department of Pathology,
- Program in Cancer Biology,
- Department of Molecular and Cellular Physiology,
- Howard Hughes Medical Institute, Stanford Univ School of Medicine, Palo Alto, California 94304, USA

ABSTRACT

Cellular differentiation and lineage commitment are considered to be robust and irreversible processes during development.

Recent work has shown that mouse and human fibroblasts can be reprogrammed to a pluripotent state with a combination of four transcription factors. This raised the question of whether transcription factors could induce other defined somatic cell fates, and not only an undifferentiated state.

We hypothesized that combinatorial expression of neural-lineage-specific transcription factors could directly convert fibroblasts into neurons.

Starting from a pool of nineteen candidate genes, we identified a combination of only 3 factors, *Ascl1*, *Brn2* (also called *Pou3f2*) and *Myt1l*, that suffice to rapidly and efficiently convert mouse embryonic and postnatal fibroblasts into functional neurons *in vitro*.

These induced neuronal cells(iN) express multiple neuron-specific proteins, generate action potentials and form functional synapses. Generation of iN cells from non-neural lineages could have important implications for studies of neural development, **neurological disease modelling and regenerative medicine.**

SINAPSIS

¿Qué es? Procede del griego: **UNIÓN**



Historia:

Sobre 1910 C. Sherrington -Ramón y Cajal : **Contacto.**

La década de 1920: Loewi: Acetilcolina (nervio vago-corazón).

La década de 1930: Controversia entre la Escuela fisiológica (Eccles-**eléctrica**) y farmacológica (Dale-**química**).

La década de 1950: coexisten ambos tipos de transmisión:
ELÉCTRICA Y QUÍMICA

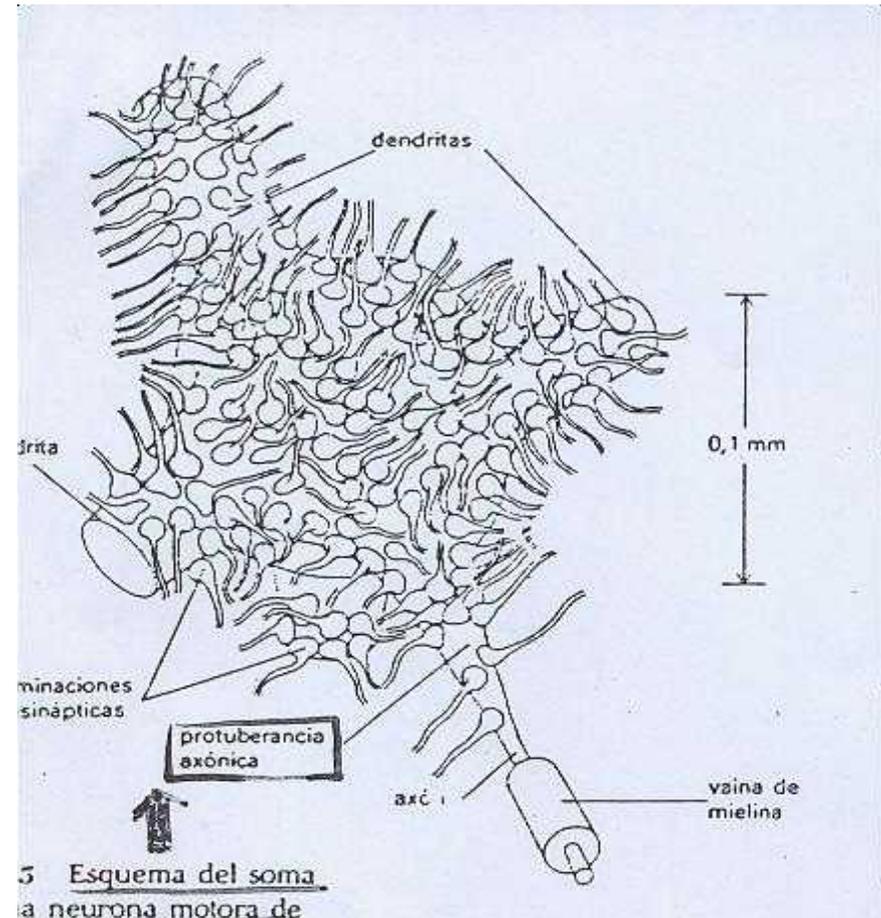
¿Qué hace la sinapsis?

Transmite información
entre células

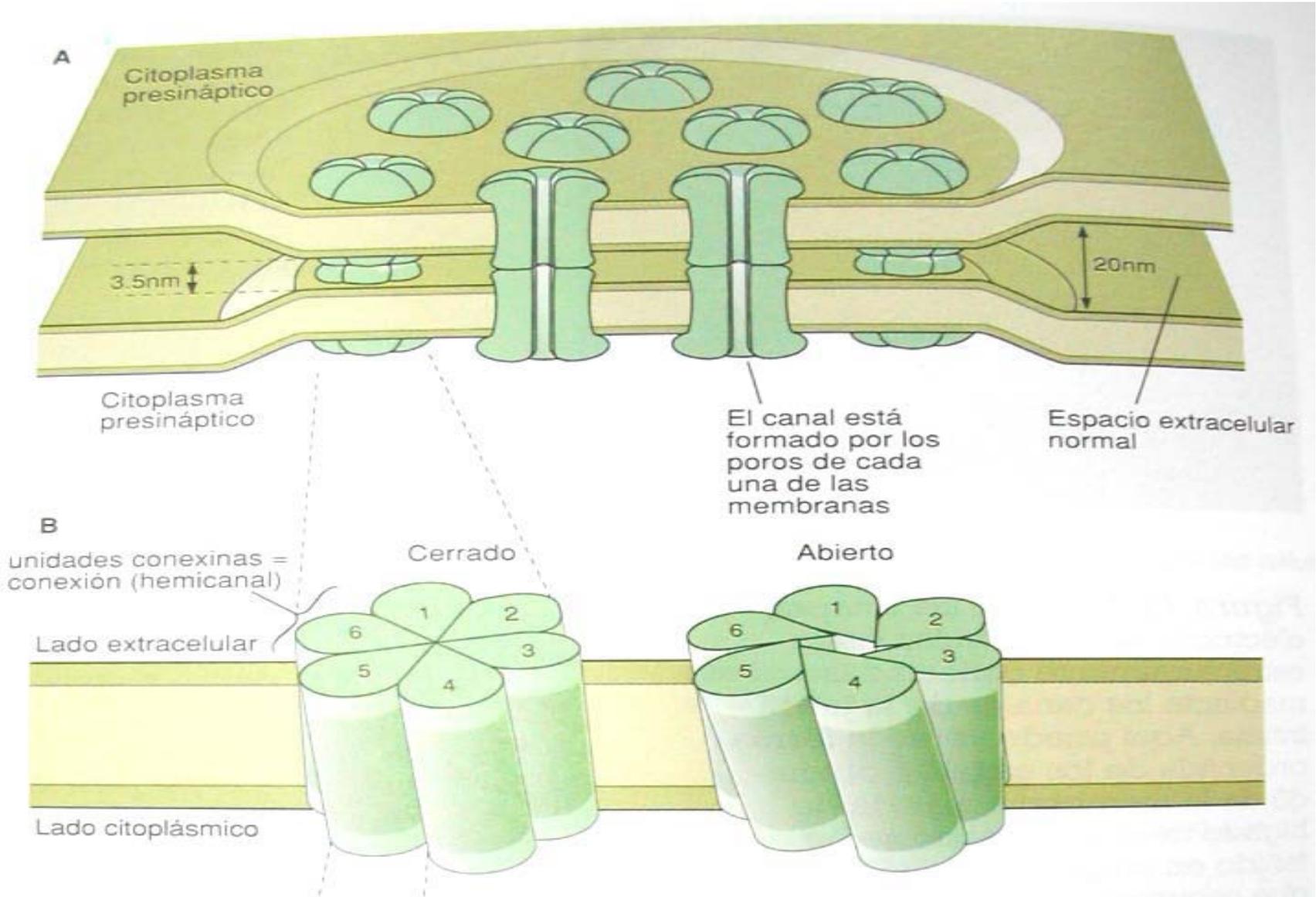
Conecta
Modula

1 neurona:
establece hasta ~ 1000
conexiones
recibe ~ hasta 5000
conexiones

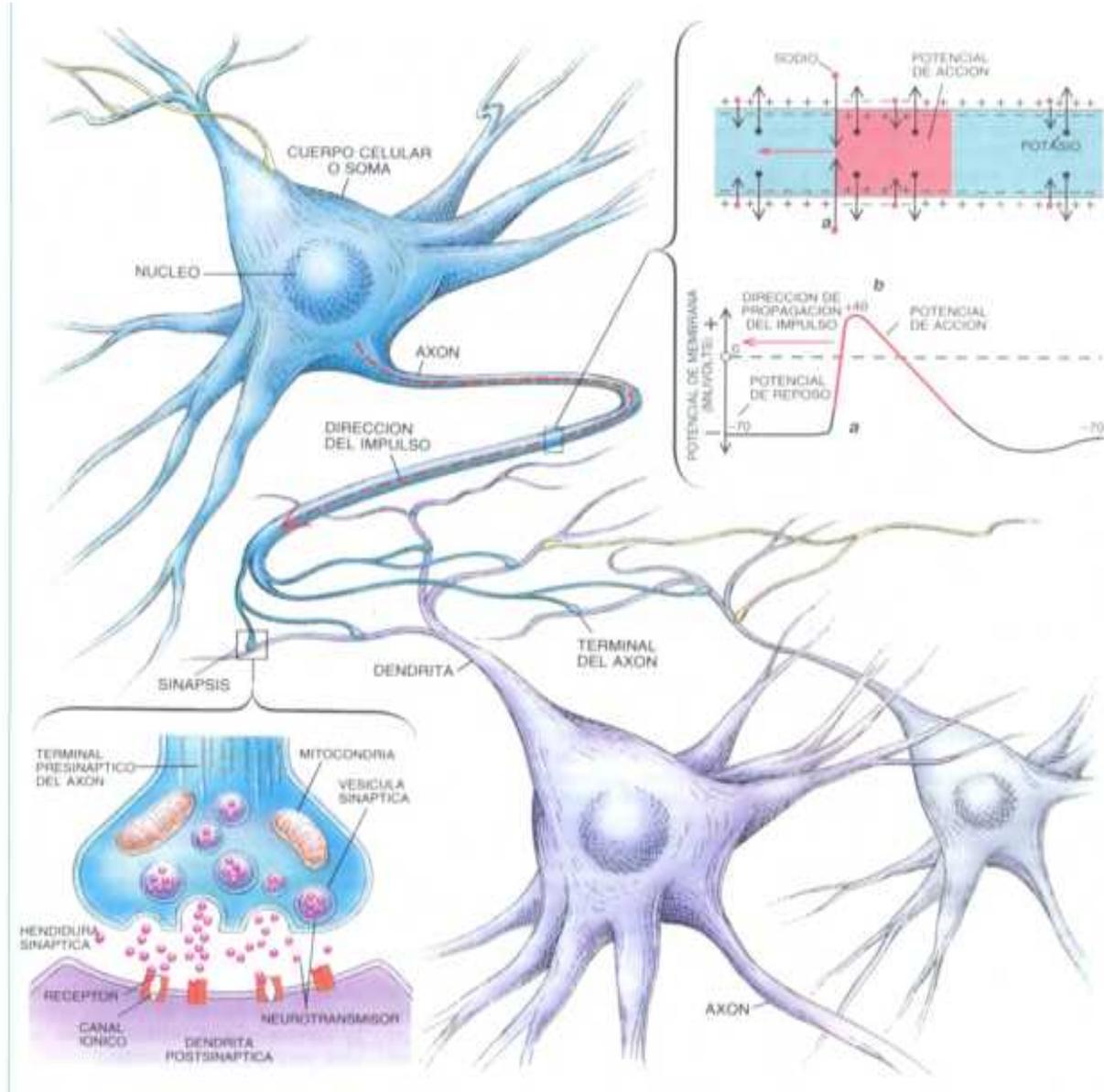
Encéfalo humano:
10¹¹ neuronas: ~10¹⁴
conexiones



SINAPSIS ELECTRICAS: LAS CONEXINAS

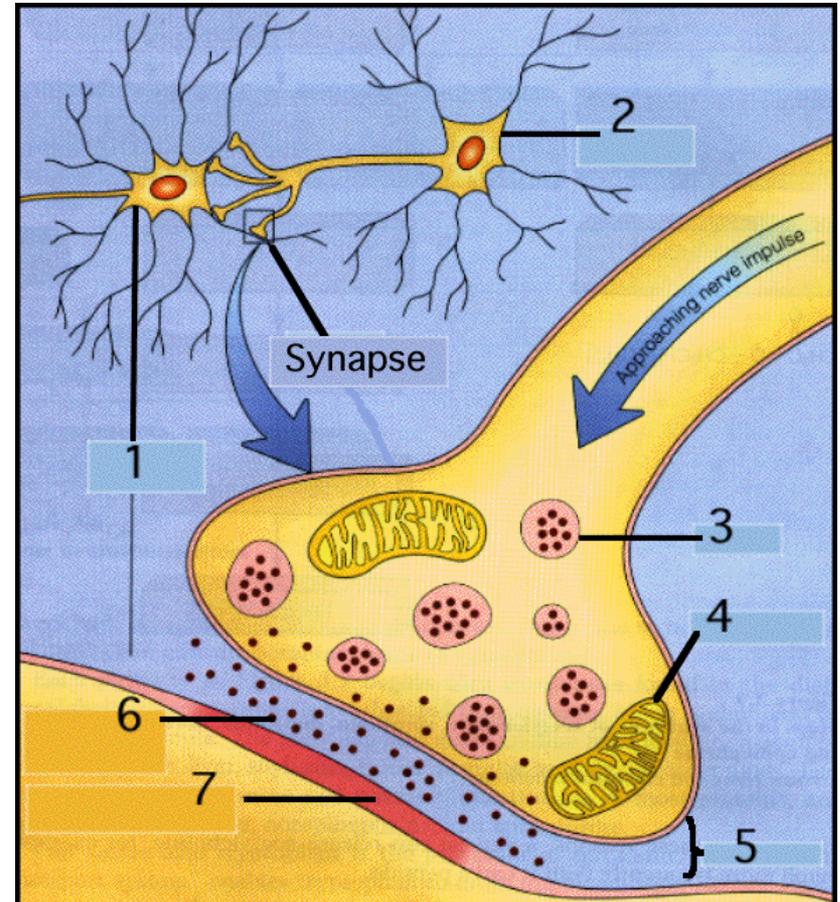
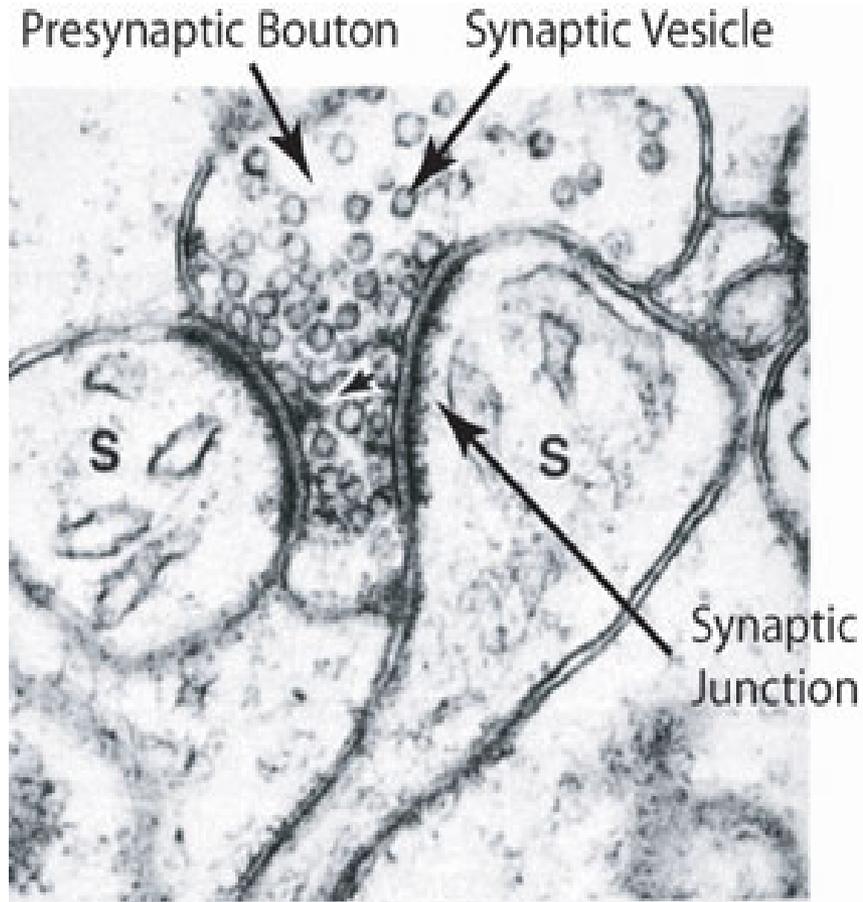


LAS SINAPSIS QUIMICAS

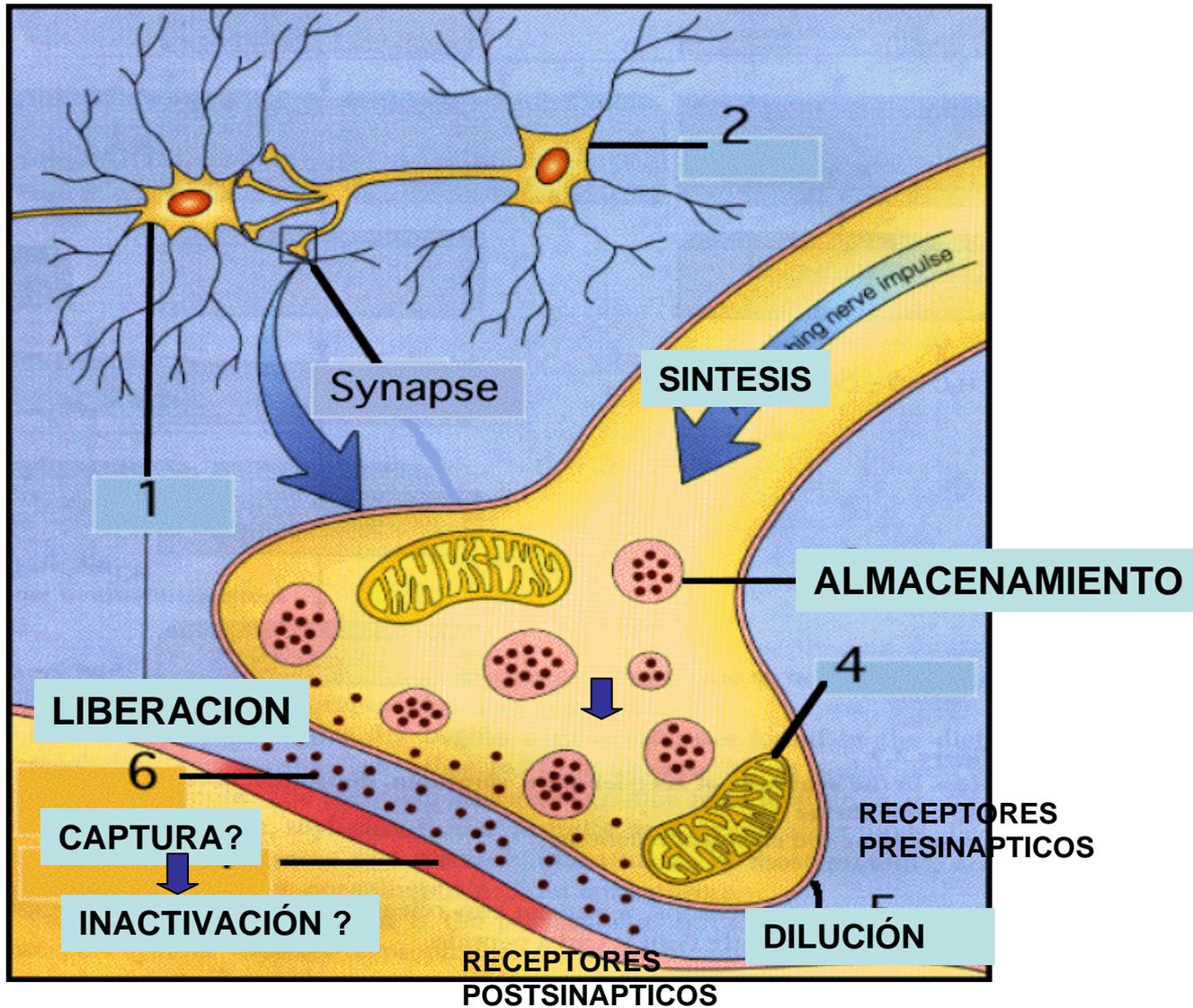


En neuronas clásicas, el potencial se traslada por el axon hasta la terminal, donde están la vesículas de neurotransmisor, que se funden con la membrana pre-sináptica y liberan su contenido para su acción sobre la otra membrana, donde hay receptores post-sinápticas, transmitiendo el impulso.

LA SINAPSIS QUIMICA



EL NEUROTRANSMISOR

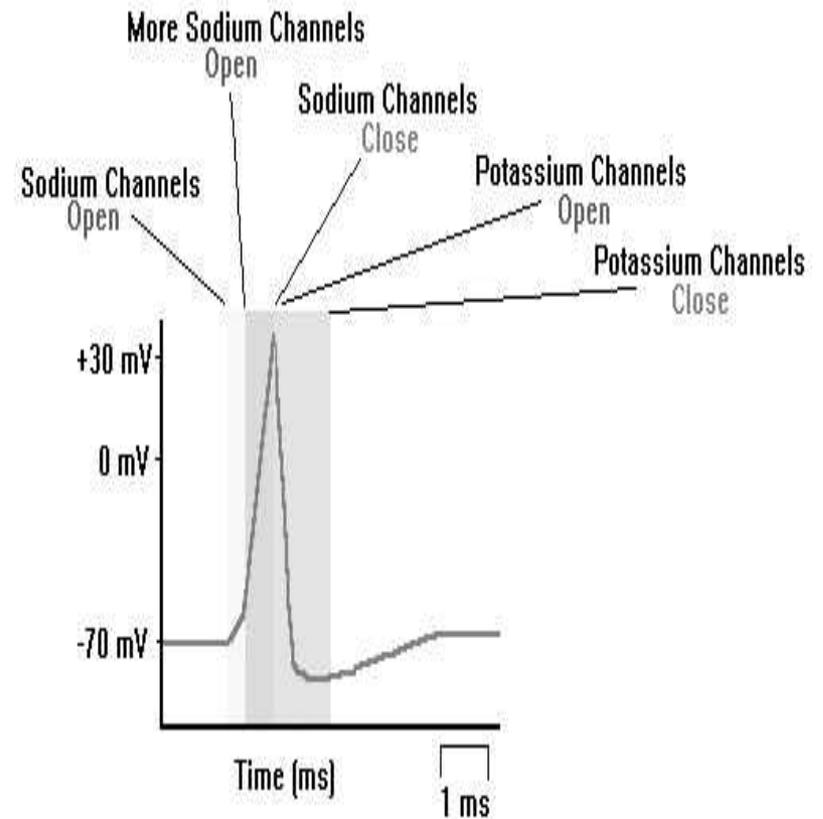
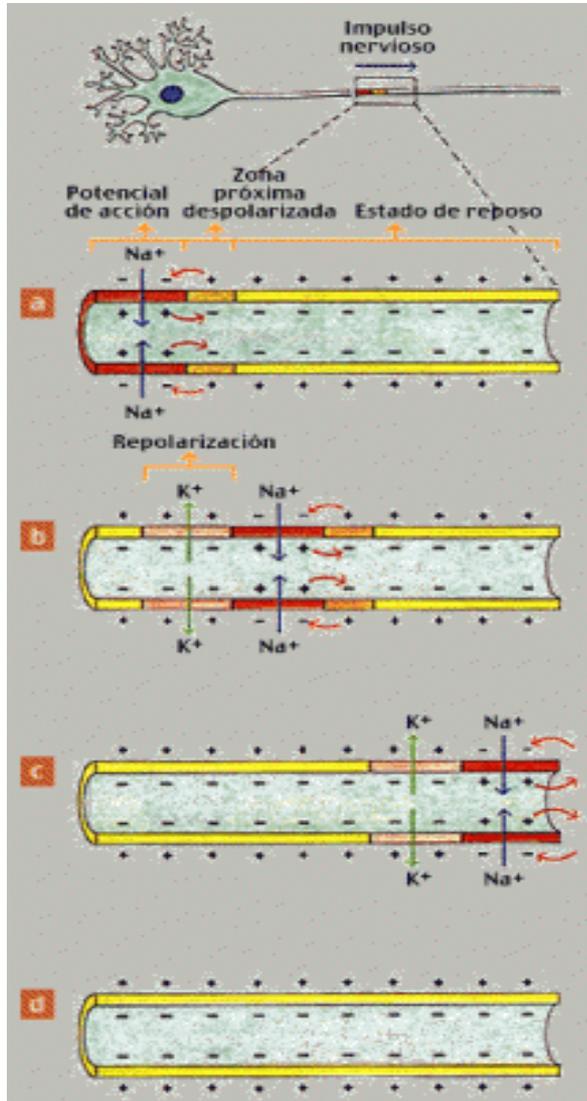


Neurotransmisores no peptídicos

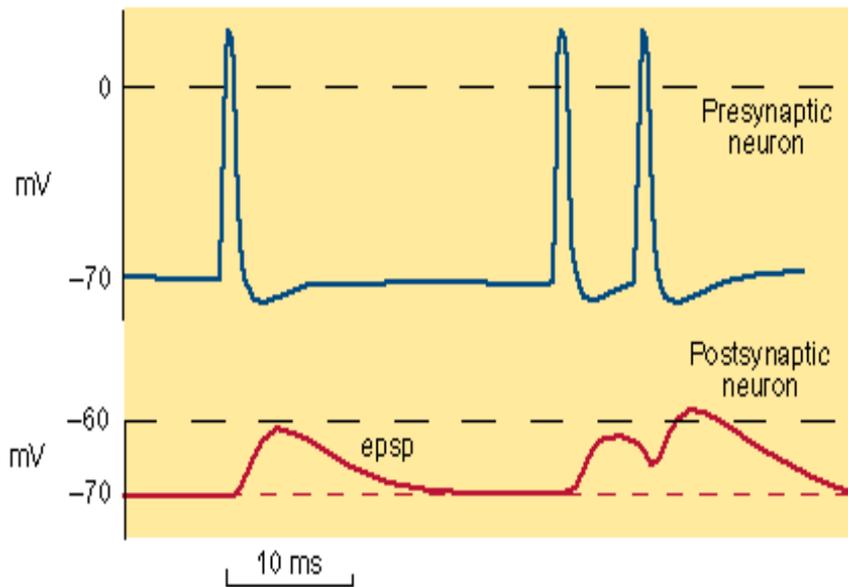
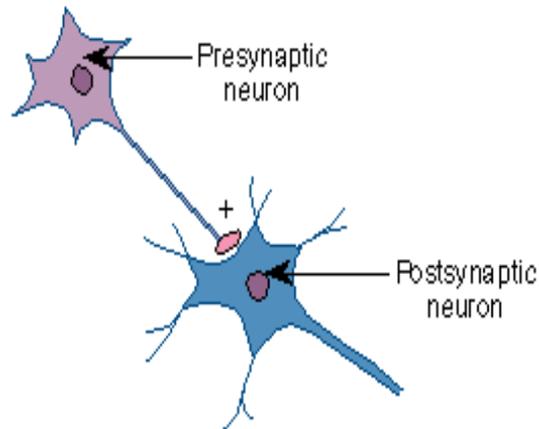
Molécula Transmisora	Derivada de	Sitio de Síntesis
Acetilcolina	Colina	CNS, Nervios parasimpáticos
Dopamina	Tirosina	CNS
Norepinefrina (Noradrenalina)	Tirosina	CNS, nervios simpáticos
Epinefrina (Adrenalina)	Tirosina	Médula Adrenal, algunas células del CNS
Serotonina 5-Hydroxytryptamina (5-HT)	Triptófano	CNS, Células cromafines del intestino, Células entéricas.
GABA	Glutamato	CNS
Glutamato		CNS
Aspartato		CNS
Glicina		Médula espinal
Histamina	Histidina	Hipotálamo
Taurina		CNS
Adenosina, AMP	ATP	CNS, nervios periféricos
ADP, ATP	ATP	Simpáticos, sensoriales y nervios entéricos
Oxido Nítrico (NO)	Arginina	CNS, tracto gastrointestinal

Y una mayor cantidad de NT peptídicos.... Los opiáceos y muchos otros

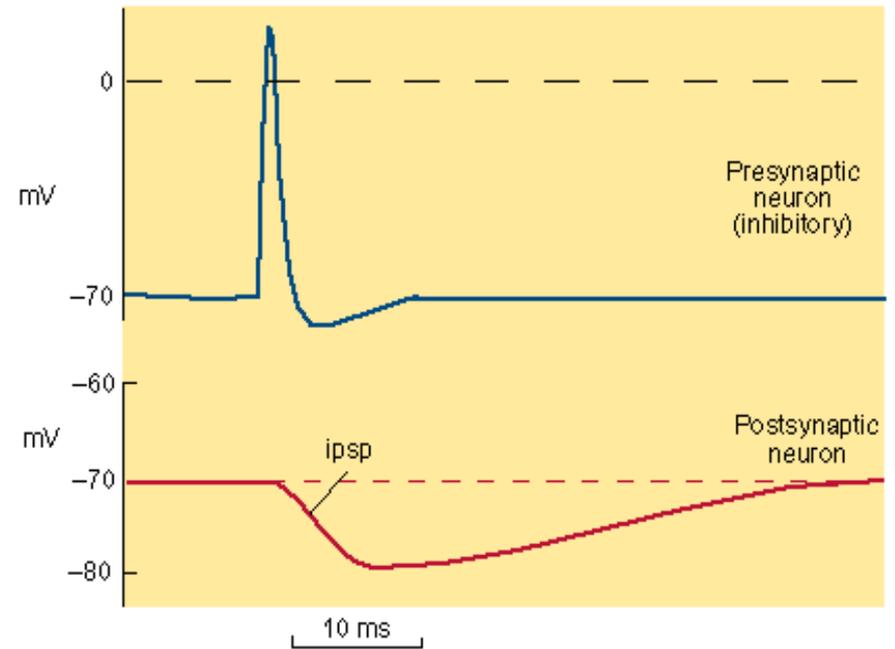
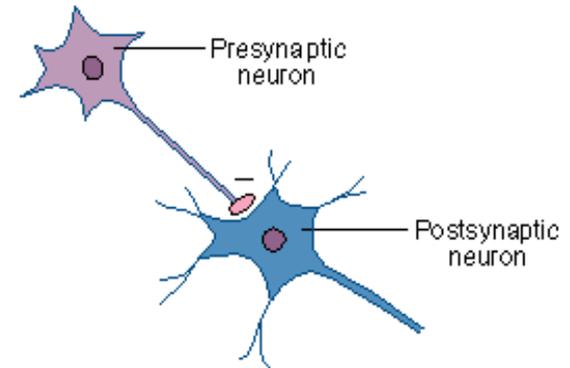
EL POTENCIAL DE ACCION SE MUEVE COMO UNA ONDA O POTENCIAL DE ESPIGA EN SENTIDO DEL IMPULSO NERVIOSO



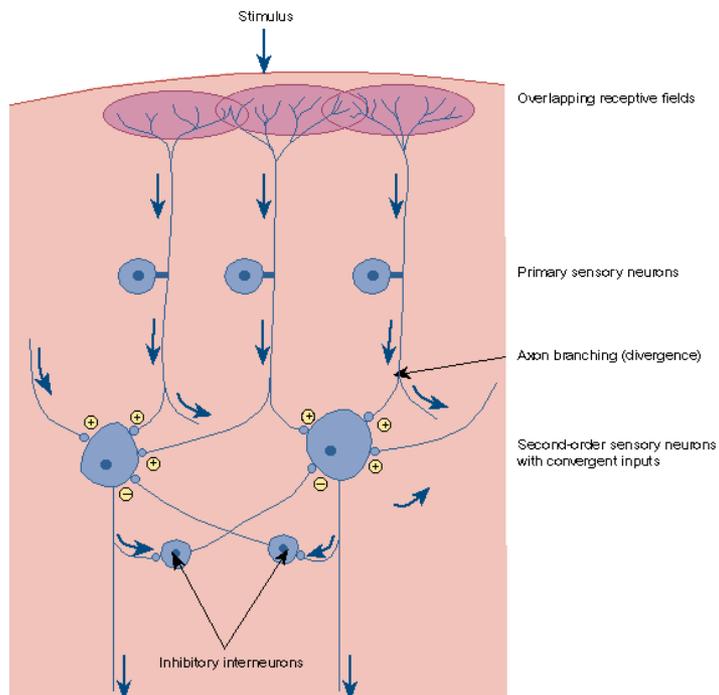
ESTIMULACIÓN: EPSP



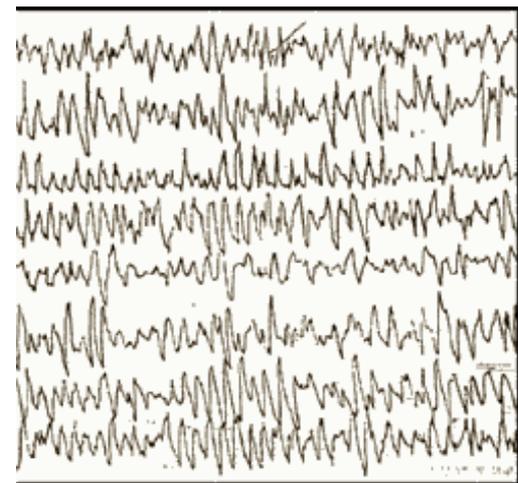
INHIBICIÓN: IPSP



ELECTROENCEFALOGRAMA Y ACTIVIDAD ELECTRICA AGRUPADA EN GRUPOS DE NEURONAS



LAS NEURONAS SE AGRUPAN POR ZONAS Y TIPOS, CON INTERNEURONAS O NEURONAS DE REGULACION DE SEÑALES QUE CODIFICAN POTENCIALES EN FUNCION DE AMPLITUD Y DE FRECUENCIA



Ondas eléctricas de un electroencefalograma. Cada zona tiene un patrón en reposo.

MEMORIA Y APRENDIZAJE

- La memoria humana, como la de un ordenador, permite que almacenemos la información para utilizarla después.
- Conlleva 3 procesos: **Codificar, guardar y recuperar**. Como un ordenador, pero mucho más complejo. La codificación no es binaria (0 y 1), y la unidad no es el chip, sino la neurona.

Existen **tres tipos** de memoria/almacenaje distintos:

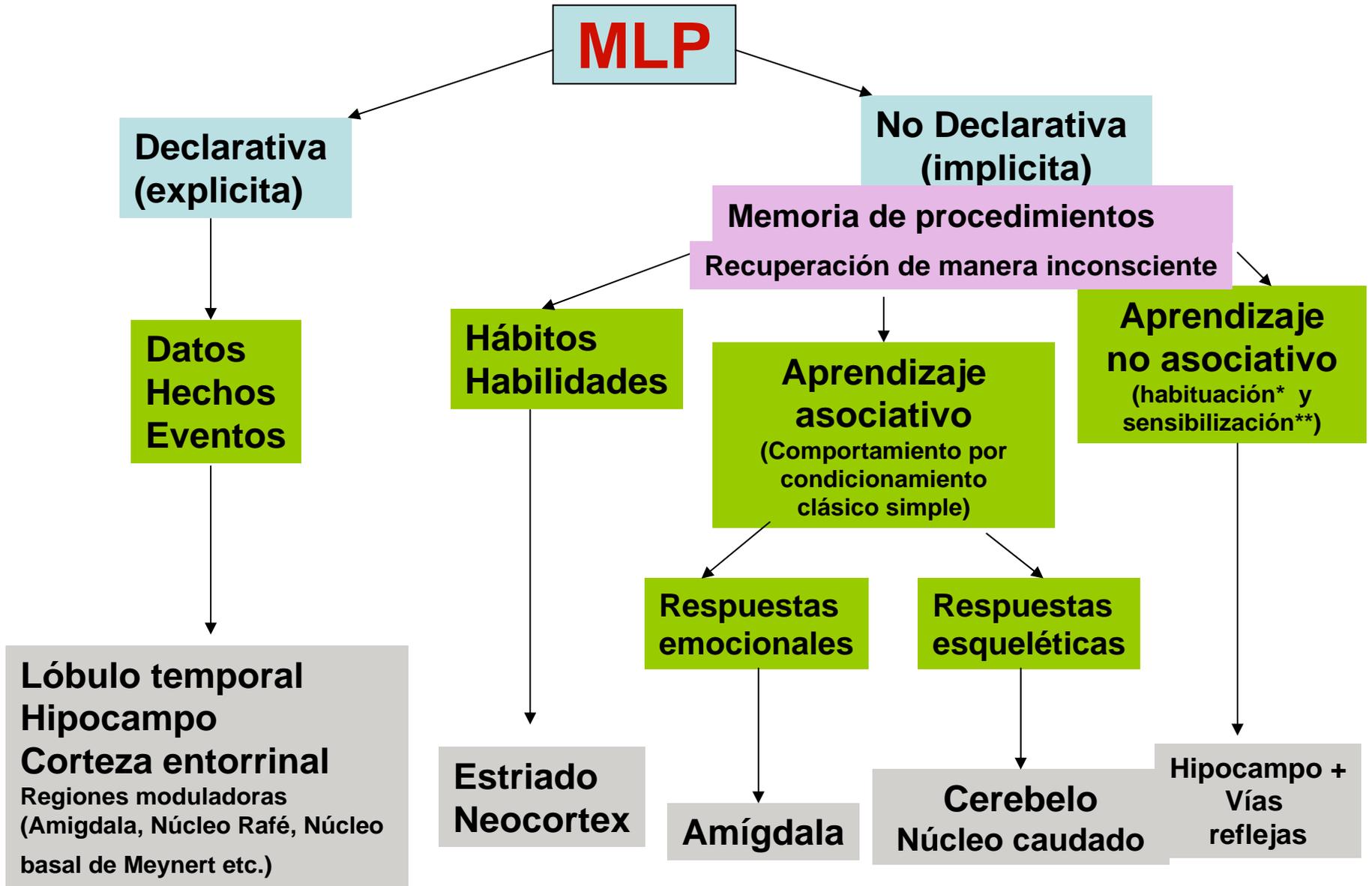
- **1. Memoria sensorial**, que recibimos a través de los sentidos. Muy breve, pues dura sólo unos segundos.
- **2. Memoria a corto plazo (MCP)** formada cuando la información sensorial se transfiere a nuestra consciencia. Ésta es la información que se activa, por ejemplo, al leer esta página.
La MCP dura más tiempo que la sensorial (hasta 1 min aprox.), pero todavía tiene una capacidad muy limitada porque es desplazada con rapidez por otros datos entrantes. Si nos centramos, dominando ciertas técnicas y practicando, podemos mejorar nuestra capacidad de MCP y que dure más tiempo (**memoria de trabajo**).

MEMORIA Y APRENDIZAJE

- **3. Memoria a largo plazo (MLP).** Es relativamente permanente y bastante amplia en términos de capacidad y longevidad. Tenemos bastante espacio para varias enciclopedias y todavía funcionar normal cotidianamente. Obviamente, somos capaces de utilizar una pequeña fracción de este espacio de almacenaje.

Existen dos tipos de MLP

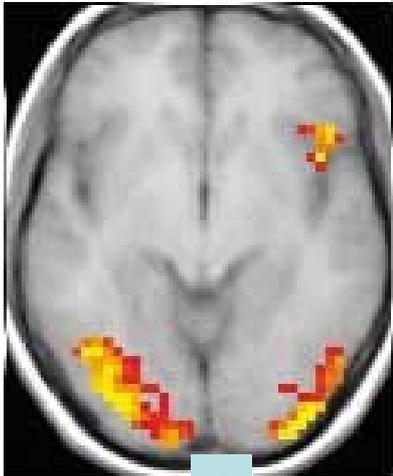
- **1. Memoria declarativa.** Los recuerdos sobre datos, eventos en la vida etc. Esta incluye la **memoria semántica** (significado de palabras, conceptos, etc) y la **memoria episódica** (recuerdos de acontecimientos y situaciones). Básicamente en el lóbulo temporal.
- **2. Memoria no declarativa o implícita.** Se refiere a información interna. Cuando escribes tu nombre o montas en bicicleta, lo haces con facilidad porque almacenaste estos movimientos en MLP. Se trata de recuerdos o hábitos adquiridos por la práctica. Intervienen numerosas partes del cerebro.



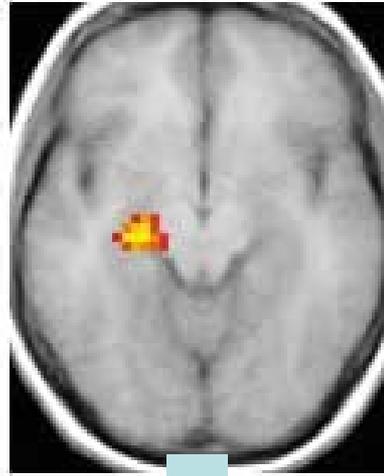
*LTD: Long term depression

**LTP: Long term potentiation

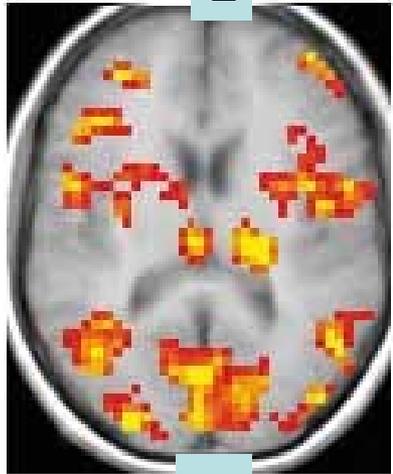
Técnicas de imagen (RMN) y actividad cerebral



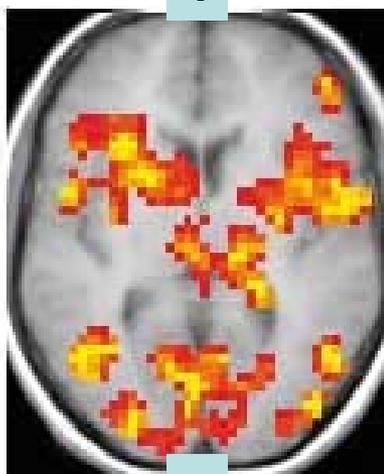
2



1



3



4

1. Se pide que imagine una cara.

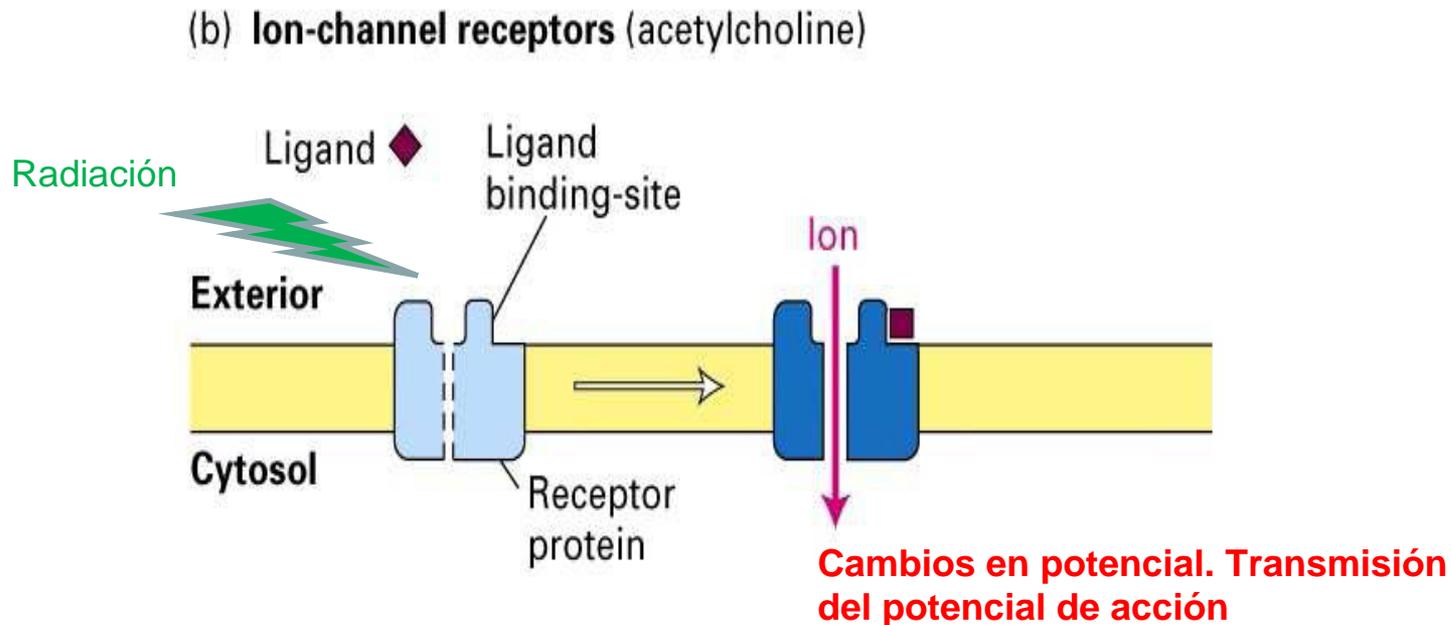
2. Se pide que recuerde una cara.

3 y 4. Se pide que compare la cara con otra en distintas circunstancias.

Memoria Sensorial y MCP

Ligada a producción de Efectos ionotrópicos.
Cambio en la permeabilidad. Canales iónicos

- ✓ Transmisión rápida.
- ✓ Señal física (radiación, onda) o química (NT) se convierte en señal eléctrica.
- ✓ Variación del gradiente electroquímico (potencial de membrana).
- ✓ Flujo de iones a través de la membrana (sodio, potasio, calcio y cloruro).

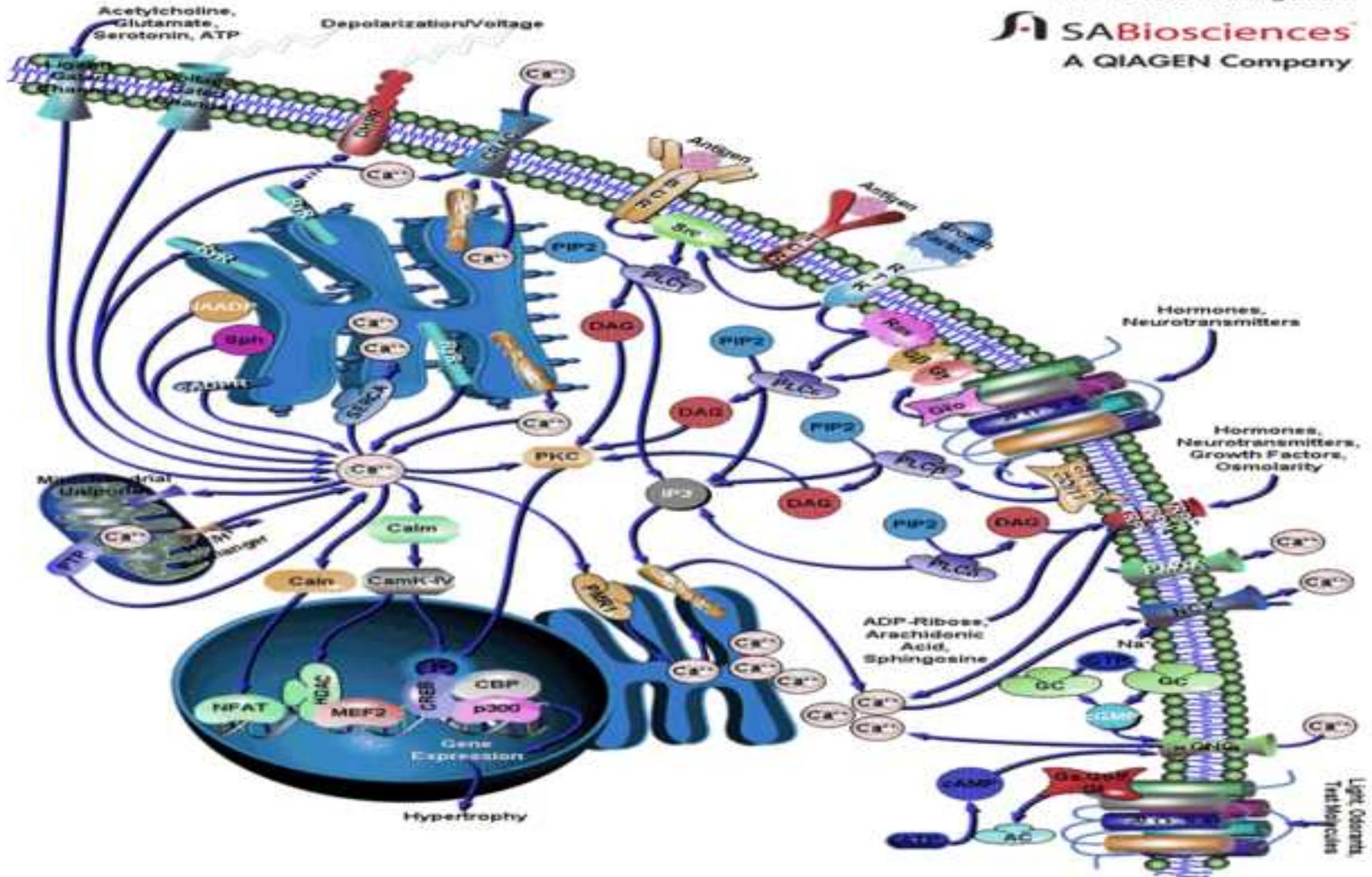


MLP: Efectos metabotrópicos.

Un ejemplo, la Cascada del Ca(II)

www.SABiosciences.com
www.ProteinLounge.com

SABiosciences
A QIAGEN Company



Un efecto de la MLP: LAS NEURONAS CAMBIAN DE FORMA

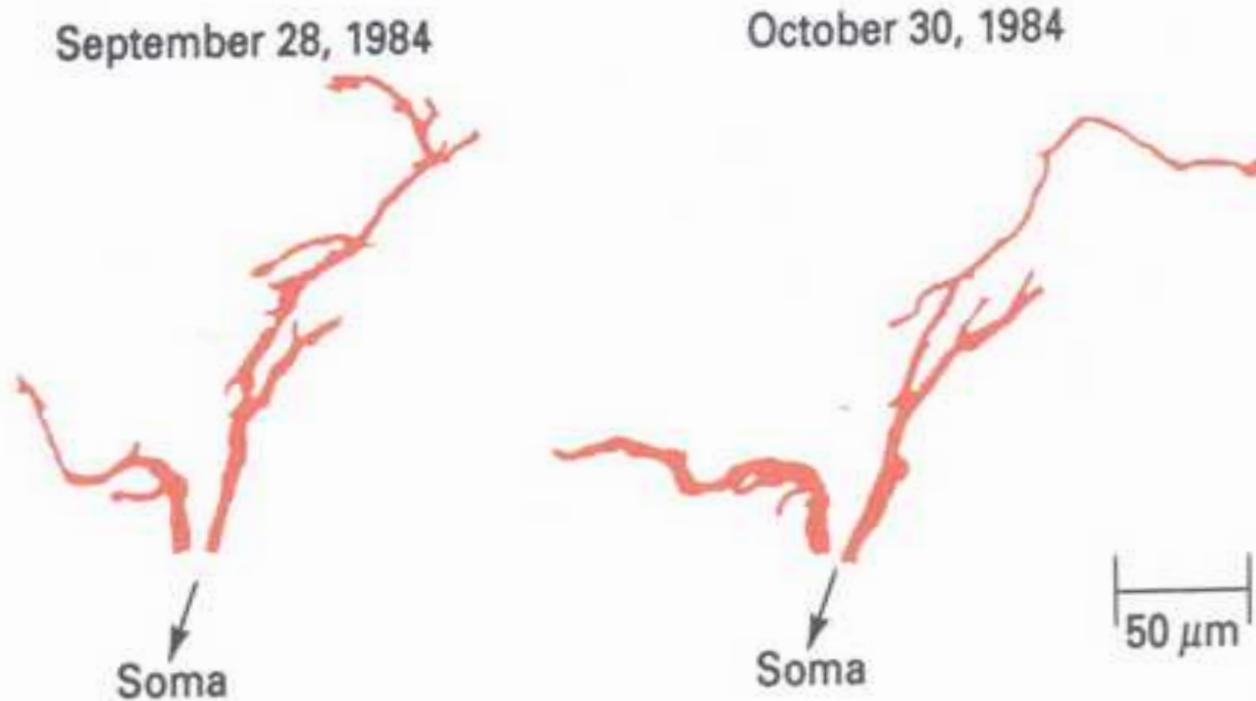
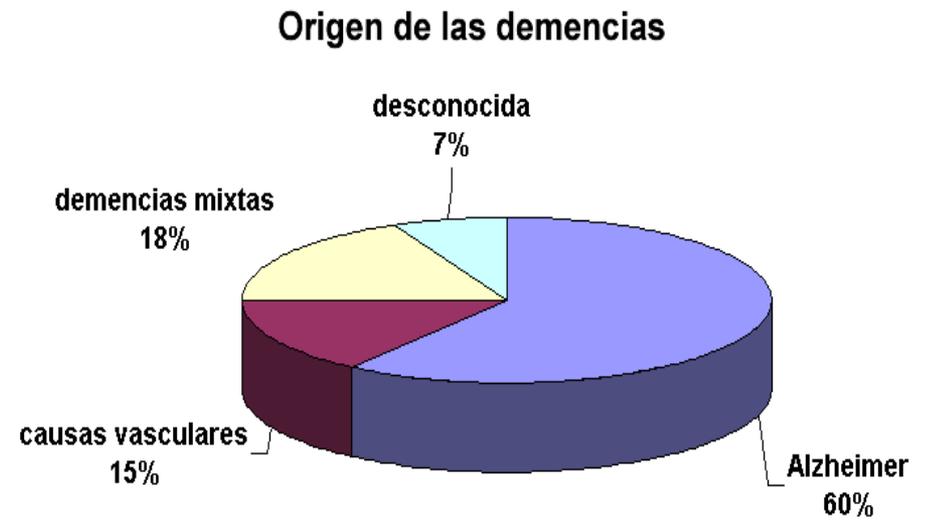


FIGURE 14-1. Remodeling of dendrites. A neuron in the superior cervical ganglion of a mature mouse was injected with a fluorescent dye by Purves and Hadley (1985). The two drawings show the change in shape of its dendrites during a period of 1 month.

Alzheimer



Enfermedad de Alzheimer (AD)

COMO ES LA ENFERMEDAD

El volumen del cerebro se reduce por la muerte de las células nerviosas.

Las hendiduras y surcos se hacen más notorios.

Las células que subsisten pierden capacidad de reaccionar a los estímulos nerviosos.

LOS SINTOMAS

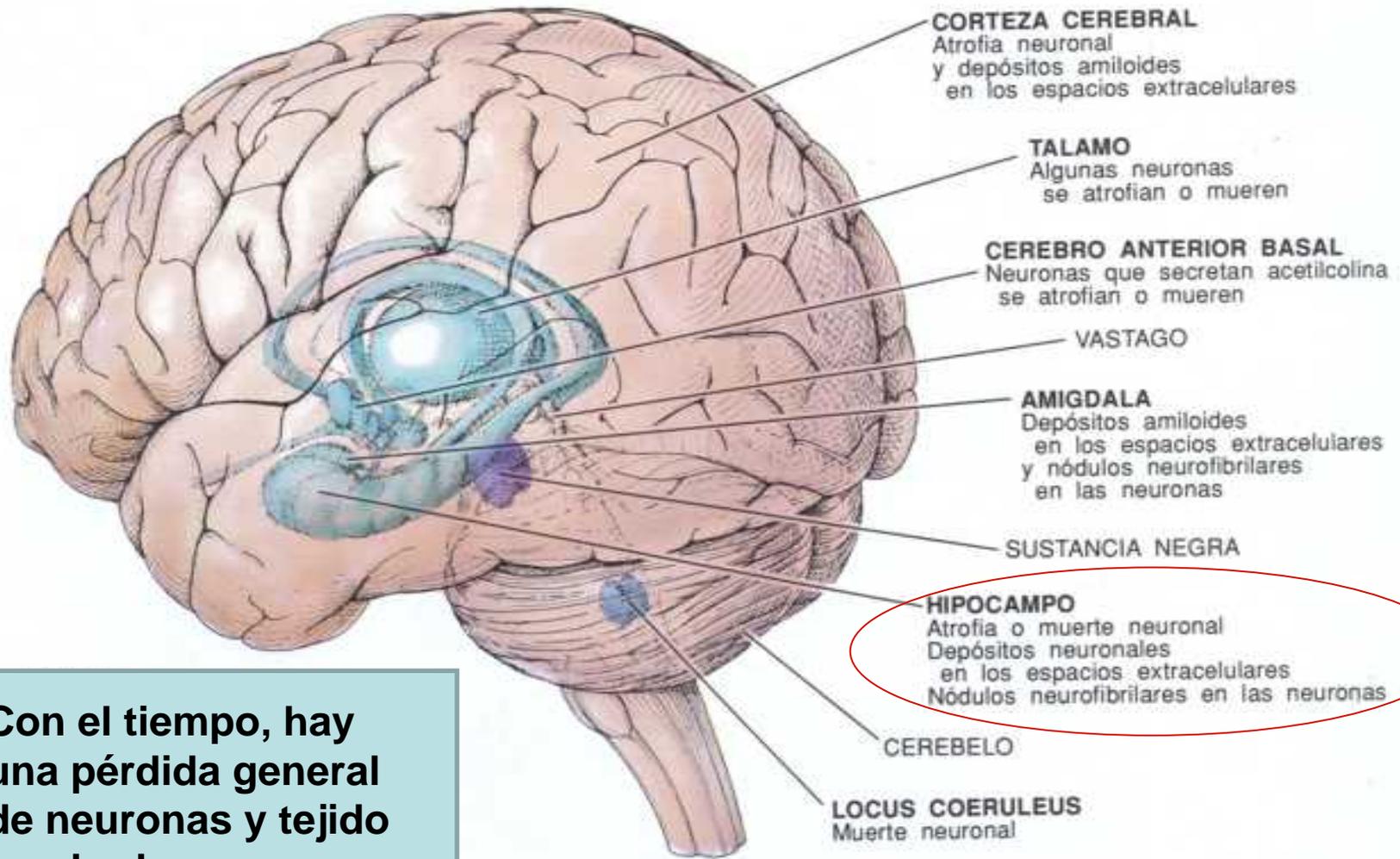
- Breves pérdidas de la memoria.
- Cambios de personalidad (apatía, desinterés en la actividad social).
- Erráticos cambios de humor.
- Irritabilidad y dificultades motrices.
- Confusión, desorientación temporal.



A QUIENES AFECTA

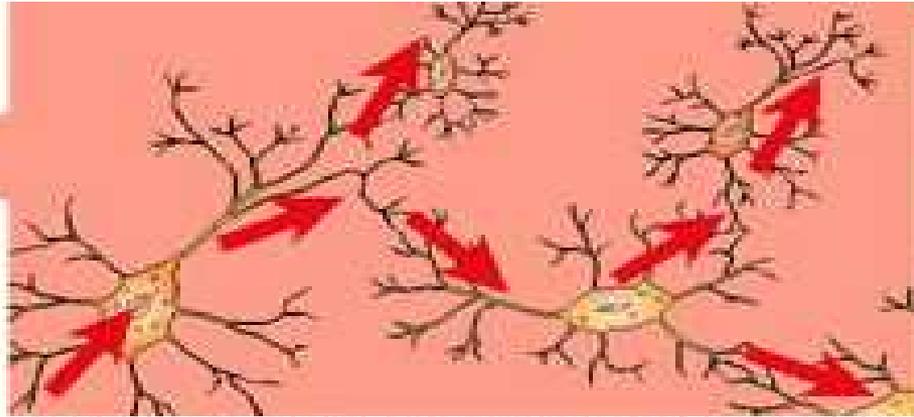
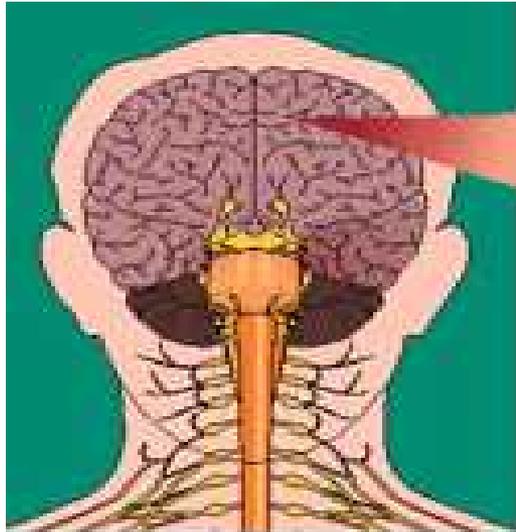
- **20%** De los mayores de 70 años
- Rara vez aparece antes de los 40 años.

PARTES CEREBRALES AFECTADAS POR LA **AD** CON ATROFIA Y NECROSIS NEURONAL

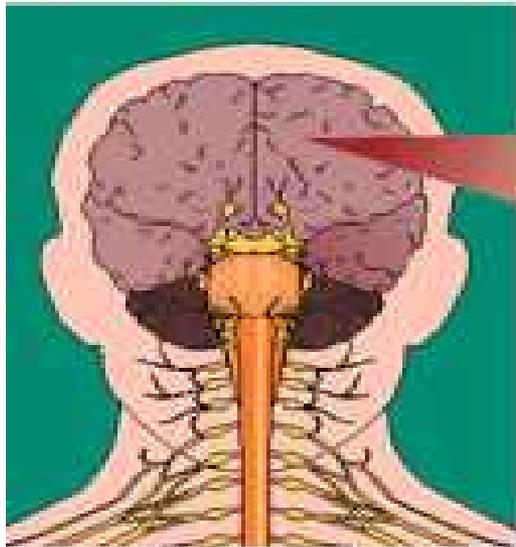


Con el tiempo, hay una pérdida general de neuronas y tejido cerebral

Alzheimer

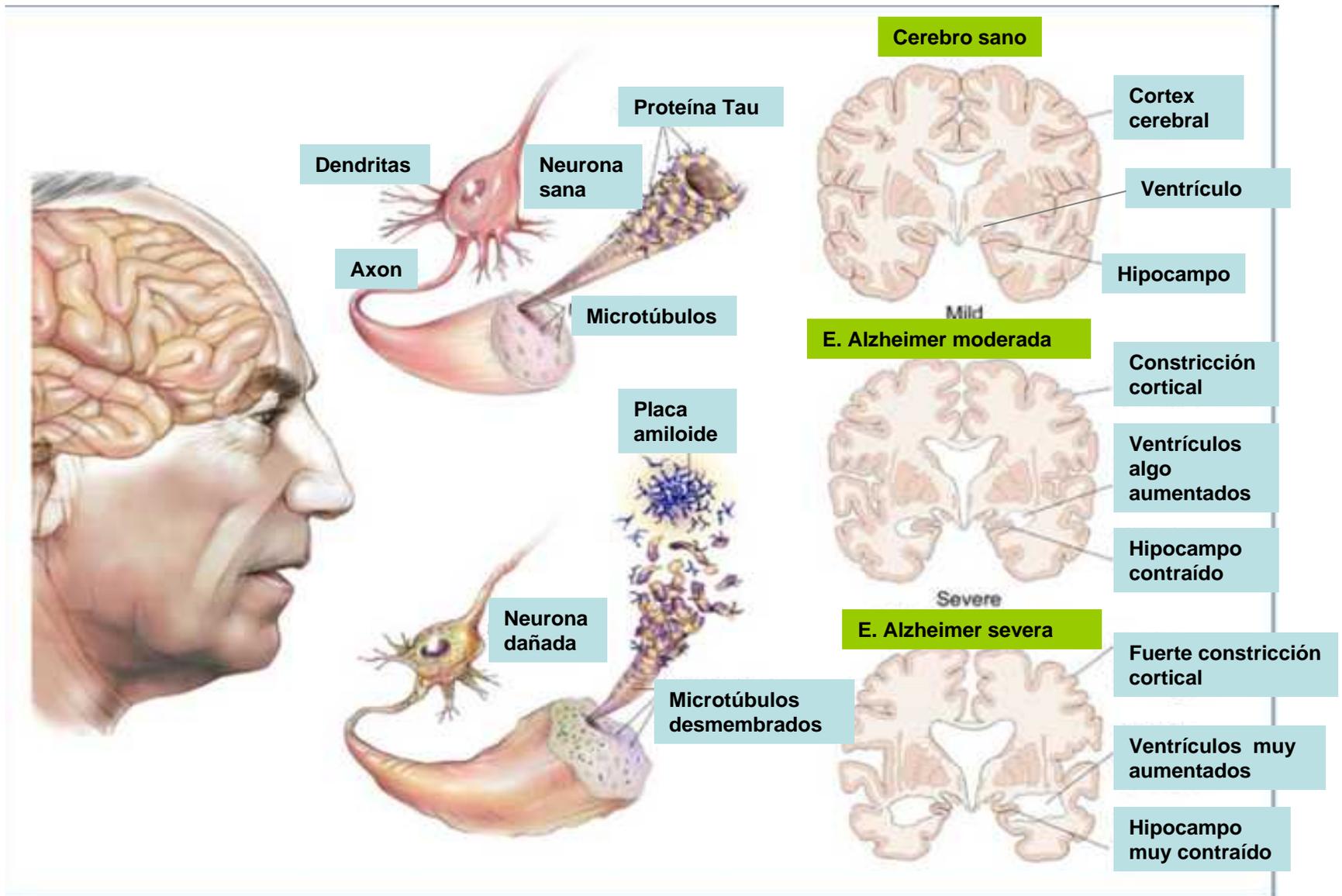


Normal: Las neuronas envían las señales eléctricas al resto del cuerpo mediante sinapsis



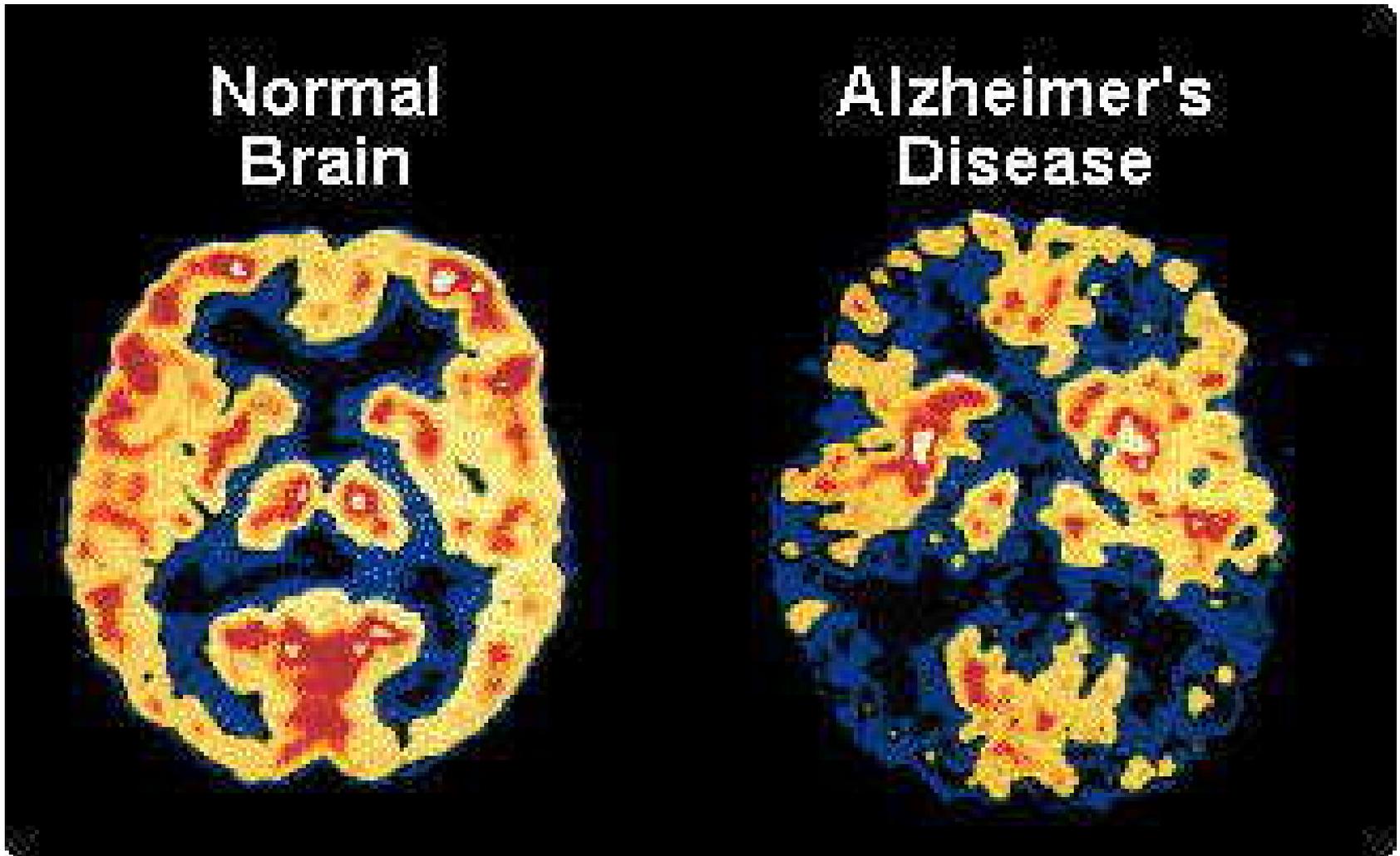
Alzheimer: Muchas áreas del cerebro se dañan , las señales no se transmiten y originan los síntomas

Efectos celulares y anatómicos de la Enf. Alzheimer



Alzheimer

Funcionalidad: Técnicas de imagen
(PET, Tomografía de Emisión de Positrones)



No confundir con TAC, Tomografía Axial Computarizada.