

Prosthesis functional

Proyect

Ana, Iván, Susana, Raquel, Marta

Grado en Ingeniería en Tecnologías de Telecomunicación

Índice general

1. Parte Biomédica	5
1.1. Explicación neuronal de las terminaciones nerviosas	5
1.1.1. Neuronas	5
Bibliografía	23

Capítulo 1

Parte Biomédica

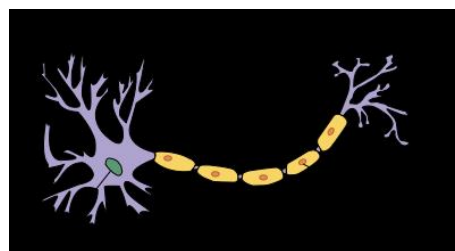
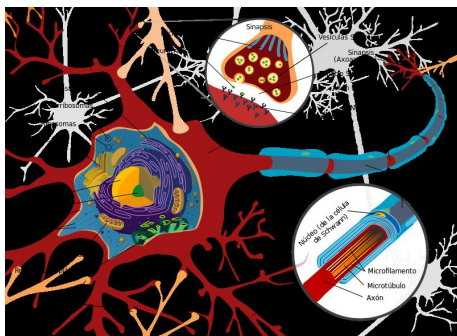
1.1. Explicación neuronal de las terminaciones nerviosas

El sistema nervioso es el conjunto de órganos y estructuras, formadas por tejido nervioso de origen ectodérmico en animales diblásticos y triblásticos, cuya unidad funcional básica son las neuronas. Su función primordial es la de captar y procesar rápidamente las señales ejerciendo control y coordinación sobre los demás órganos para lograr una adecuada, oportuna y eficaz interacción con el medio ambiente cambiante.

1.1.1. Neuronas

Las neuronas son células especializadas, cuya función es coordinar las acciones de los animales por medio de señales químicas y eléctricas enviadas de un extremo al otro del organismo.

Son un tipo de células del sistema nervioso cuya principal función es la



excitabilidad eléctrica de su membrana plasmática. Están especializadas en la recepción de estímulos y conducción del impulso nervioso (en forma de potencial de acción) entre ellas o con otros tipos celulares como, por ejemplo, las fibras musculares de la placa motora.

Las neuronas presentan unas características morfológicas típicas que sustentan sus funciones: un cuerpo celular, llamado soma o «pericarion» central; una o varias prolongaciones cortas que generalmente transmiten impulsos hacia el soma celular, denominadas dendritas; y una prolongación larga, denominada axón o «cilindroeje», que conduce los impulsos desde el soma hacia otra neurona u órgano diana.

MORFOLOGÍA

Una neurona típica consta de: un núcleo voluminoso central, situado en el soma; un pericarion que alberga los orgánulos celulares típicos de cualquier célula eucariota; y neuritas (esto es, generalmente un axón y varias dendritas) que emergen del pericarion.

NÚCLEO

Situado en el cuerpo celular, suele ocupar una posición central y es muy visible, especialmente en las neuronas pequeñas. Contiene uno o dos nucléolos prominentes, así como una cromatina dispersa, lo que da idea de la relativamente alta actividad transcripcional de este tipo celular. La envoltura nuclear, con multitud de poros nucleares, posee una lámina nuclear muy desarrollada. Entre ambos puede aparecer el cuerpo accesorio de Cajal, una estructura esférica de entorno a 1 μm de diámetro que corresponde a una acumulación de proteínas ricas en los aminoácidos arginina y tirosina.

PERICARION

Diversos orgánulos llenan el citoplasma que rodea al núcleo. El orgánulo más notable, por estar el pericarion lleno de ribosomas libres y adheridos al retículo rugoso, es la llamada sustancia de Nissl, al microscopio óptico, se observan como grumos basófilos, y, al electrónico, como apilamientos de cisternas del retículo endoplasmático. Tal abundancia de los orgánulos relacionados en la síntesis proteica se debe a la alta tasa biosintética del pericarion.

1.1. EXPLICACIÓN NEURONAL DE LAS TERMINACIONES NERVIOSAS ⁷

Estos son particularmente notables en neuronas motoras somáticas, como las del cuerno anterior de la médula espinal o en ciertos núcleos de nervios craneales motores. Los cuerpos de Nissl no solamente se hallan en el pericarion sino también en las dendritas, aunque no en el axón, y es lo que permite diferenciar de dendritas y axones en el neurópilo.

En cuanto al citoesqueleto, el pericarion es rico en microtúbulos (clásicamente, de hecho, denominados neurotúbulos, si bien son idénticos a los microtúbulos de células no neuronales) y filamentos intermedios (denominados neurofilamentos por la razón antes mencionada). Los neurotúbulos se relacionan con el transporte rápido de las moléculas de proteínas que se sintetizan en el cuerpo celular y que se llevan a través de las dendritas y el axón.

DENDRITAS

Las dendritas son ramificaciones que proceden del soma neuronal que consisten en proyecciones citoplasmáticas envueltas por una membrana plasmática sin envoltura de mielina. En ocasiones, poseen un contorno irregular, desarrollando espinas. Sus orgánulos y componentes característicos son: muchos microtúbulos y pocos neurofilamentos, ambos dispuestos en haces paralelos; muchas mitocondrias; grumos de Nissl, más abundantes en la zona adyacente al soma; retículo endoplasmático liso, especialmente en forma de vesículas relacionadas con la sinapsis.

AXÓN

El axón es una prolongación del soma neuronal recubierta por una o más células de Schwann en el sistema nervioso periférico de vertebrados, con producción o no de mielina. Puede dividirse, de forma centrífuga al pericarion, en: cono axónico, segmento inicial, resto del axón.

- Cono axónico. Adyacente al pericarion, es muy visible en las neuronas de gran tamaño. En él se observa la progresiva desaparición de los grumos de Nissl y la abundancia de microtúbulos y neurofilamentos que, en esta zona, se organizan en haces paralelos que se proyectarán a lo largo del axón.

- Segmento inicial. En él comienza la mielinización externa. En el citoplasma, a esa altura se detecta una zona rica en material electronodenso en continuidad con la membrana plasmática, constituido por material filamentoso y partículas densas; se asume que interviene en la generación del potencial de acción que transmitirá la señal sináptica. En cuanto al citoesqueleto, posee esta zona la organización propia del resto del axón. Los microtúbulos, ya polarizados, poseen la proteína τ ¹³ pero no la proteína MAP-2.
- Resto del axón. En esta sección comienzan a aparecer los nódulos de Ranvier y las sinapsis.

FUNCIÓN DE LAS NEURONAS

Las neuronas tienen la capacidad de comunicarse con precisión, rapidez y a larga distancia con otras células, ya sean nerviosas, musculares o glandulares. A través de las neuronas se transmiten señales eléctricas denominadas impulsos nerviosos.

Estos impulsos nerviosos viajan por toda la neurona comenzando por las dendritas hasta llegar a los botones terminales, que se pueden conectar con otra neurona, fibras musculares o glándulas. La conexión entre una neurona y otra se denomina sinapsis.

Las neuronas conforman e interconectan los tres componentes del sistema nervioso: sensitivo, motor e integrador o mixto; de esta manera, un estímulo que es captado en alguna región sensorial entrega cierta información que es conducida a través de las neuronas y es analizada por el componente integrador, el cual puede elaborar una respuesta, cuya señal es conducida a través de las neuronas. Dicha respuesta es ejecutada mediante una acción motora, como la contracción muscular o secreción glandular.

EL IMPULSO NERVIOSO

Las neuronas transmiten ondas de naturaleza eléctrica originadas como consecuencia de un cambio transitorio de la permeabilidad en la membrana plasmática. Su propagación se debe a la existencia de una diferencia de potencial o potencial de membrana (que surge gracias a las concentraciones distintas de iones a ambos lados de la membrana, según describe el potencial de Nernst) entre la parte interna y externa de la célula (por lo general de -70 mV). La carga de una célula inactiva se mantiene en valores negativos

1.1. EXPLICACIÓN NEURONAL DE LAS TERMINACIONES NERVIOSAS 9

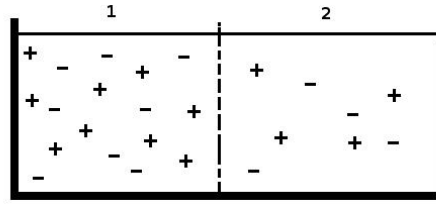
(el interior respecto al exterior) y varía dentro de unos estrechos márgenes. Cuando el potencial de membrana de una célula excitable se despolariza más allá de un cierto umbral (de 65 mV a 55 mV app) la célula genera (o dispara) un potencial de acción. Un potencial de acción es un cambio muy rápido en la polaridad de la membrana de negativo a positivo y vuelta a negativo, en un ciclo que dura unos milisegundos.

Potencial de Nernst

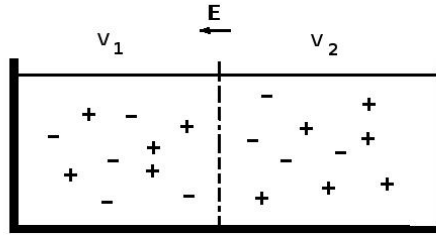
El potencial de reposo de una célula es producido por diferencias en la concentración de iones dentro y fuera de la célula y por diferencias en la permeabilidad de la membrana celular a los diferentes iones. El potencial de equilibrio de Nernst, relaciona la diferencia de potencial a ambos lados de una membrana biológica en el equilibrio con las características relacionadas con los iones del medio externo e interno y de la propia membrana.

El potencial de Nernst se establece entre disoluciones separadas por una membrana semipermeable. Por ejemplo, KCl (cloruro de potasio), una sal, en medio acuoso se disocia en K^+ y Cl^- en relación 1:1, compensando las cargas positivas de los cationes potasio con las negativas de los aniones cloruro, por lo que la disolución será eléctricamente neutra. De existir una membrana biológica selectivamente permeable al K^+ en el interior de la solución, los K^+ difundirán libremente a un lado y a otro de la membrana. Sin embargo, como hay más iones en el compartimento 1, inicialmente fluirán más iones K^+ del 1 al 2 que del 2 al 1. Como el Cl^- no puede difundir a través de la membrana, pronto hay un exceso de carga positiva en el compartimento 2 y un exceso de carga negativa en el 1. El fluido en cada compartimento permanece con una carga neutra, si bien las cargas en exceso se concentran a lo largo de la membrana. Las capas de carga positiva y negativa a cada lado de la membrana producen una diferencia de potencial.

$V = V_1 - V_2 \cdot a$ a través de la membrana y un campo eléctrico E, que retarda el flujo de iones positivos del compartimento 1 al 2 y que acelera su flujo del compartimento 2 al 1.



Dos soluciones de KCl separadas por una membrana permeable sólo a los iones K^+



La difusión de los iones K^+ desde la solución más concentrada del compartimento 1 a la menos concentrada del compartimento 2 da como resultado un exceso de carga negativa en el 1 y un exceso de carga positiva en el 2

En este sistema, tras un tiempo se alcanzará el equilibrio dinámico en el que exista un flujo de K^+ idéntico del 2 al 1 como del 1 al 2. Este equilibrio depende de la diferencia de concentración que favorece el movimiento del 1 al 2 y de la diferencia de potencial que favorece la difusión del 2 al 1. La diferencia de potencial V en el equilibrio viene dada, en función de las concentraciones c_1 y c_2 de los iones de K^+ en los dos compartimentos, mediante:

$$V = V_1 - V_2 = \pm 2,3 \cdot \frac{K \cdot T}{e} \cdot \log\left(\frac{c_1}{c_2}\right) \quad (1.1)$$

Éste es el potencial de equilibrio de Nernst. Posee un valor negativo cuando la membrana es permeable a los iones positivos, y positivo cuando lo es a los aniones. Aquí k es la constante de Boltzmann y la T la temperatura absoluta. La magnitud kT es proporcional a la energía cinética media de los iones en solución y 1.1 es proporcional al flujo neto de iones debido a la diferencia de concentración. La magnitud eV es proporcional al flujo neto de iones debido a la diferencia de potencial. Así, la ecuación antes citada es la condición para que estos dos flujos sean iguales y opuestos.

1.1. EXPLICACIÓN NEURONAL DE LAS TERMINACIONES NERVIOSAS 11

- A temperatura corporal de 37°C :

$$\frac{K \cdot T}{e} = \frac{3,38 \cdot 10^{-23}}{1,60 \cdot 10^{-19}} = 0,0267 = 26,7\text{mV} \quad (1.2)$$

- Y potencial de Nernst a 37°C :

$$V = V_1 - V_2 = \pm 61,4\text{mV} \cdot \log \frac{c_1}{c_2} \quad (1.3)$$

Potencial de la membrana plasmática

La membrana plasmática de una célula nerviosa separa un citoplasma con una concentración de iones K^+ de $0,141 \text{ mol/L}$ de un fluido extracelular de únicamente $0,005 \text{ mol/L}$ del mismo ion. Considerando que ambas concentraciones estén en equilibrio, y aplicando la fórmula anterior podemos deducir el potencial de membrana en reposo:

$$V = V_1 - V_2 = \pm 61,4\text{mV} \cdot \log \frac{0,141 \frac{\text{mol}}{\text{Litro}}}{0,005 \frac{\text{mol}}{\text{Litro}}} = -89,2\text{mV} \quad (1.4)$$

donde este $-89,2 \text{ mV}$ teórico coincide aproximadamente con las mediciones en reposo efectuadas por técnicas de medición por microelectrodos en células vivas, de lo cual se deduce que las concentraciones de K^+ están casi en equilibrio. Sin embargo, para el mantenimiento de estas características se requiere una bomba iónica que propulse de forma dependiente de energía los cationes K^+ al interior celular.

Transmisión del impulso nervioso:

Además, los procesos de despolarización e hiperpolarización de la membrana durante, por ejemplo, la transmisión del impulso nervioso por parte de los potenciales de acción o la contracción muscular implican a un gran número de proteínas de membrana que intervienen en el flujo iónico bidireccional. De ahí que varíe tanto el potencial de membrana en estos casos: por ejemplo, una neurona puede despolarizarse hasta 30 mV , incrementando el potencial en más de 120 mV .

Bases iónicas

El potencial de acción comprende tres fases:

1. Potencial en Reposo o potencial de membrana, permeabilidad al sodio y al potasio
2. Despolarización de la membrana celular, al sodio y al potasio
3. Repolarización de la membrana, al sodio y al potasio

Se observan cambios de conductancia para el Na y el K durante el potencial de acción. Durante la despolarización y repolarización midieron la conductancia.

Se determina la diferencia de potencial por la diferencia absoluta entre las cargas positivas y negativas entre el interior y el exterior con relación a la membrana. Esta diferencia se computa por la carga aniónica y catiónica entre ambos lados de esta membrana de todos los iones existentes, potasio (K^+), magnesio (Mg^{2+}), calcio (Ca^{2+}), sodio (Na^+) y cloro (Cl^-), principalmente. Sin embargo, cuando un canal iónico se abre, el tránsito iónico es a favor de su gradiente electroquímico, esto es, pretende equilibrar el número de iones, independientemente del potencial transmembrana actual. Este mecanismo circunstancial de movimiento iónico permite el tránsito entre estados de polarización y despolarización. Un ejemplo de este comportamiento paradójico reside en el mecanismo de los canales aniónicos de cloro abiertos por estimulación gabaérgica: Si en un estado de reposo el interior de la célula postsináptica se encuentra con carga negativa con respecto al exterior, al abrirse este canal, los iones de cloro pasan al interior haciendo más negativa la célula, esto pese a que el interior es ya negativo. Esto sucede ya que en un estado de reposo el número de iones de cloro es superior en el exterior que en el interior, de modo que la tendencia natural es equilibrar el número introduciendo allá donde hay menos, o sea, en el interior, esto aunque el interior ya sea negativo, y no precisamente por el número de aniones, sino por la carga negativa de todos los elementos celulares.

La transmisión eléctrica en los axones de la neurona se realiza mediante la apertura sincrónica de ciertos canales de sodio y potasio. Para que la transmisión entre las células del axón sea efectiva es imprescindible que la carga absoluta de todas sus células en reposo sea negativa. Esto permite que una carga concreta (positiva) tienda a descargar hacia la célula negativa haciendo que esta sea positiva, de modo que tienda a su vez a descargar hacia la

1.1. EXPLICACIÓN NEURONAL DE LAS TERMINACIONES NERVIOSAS¹³

célula adyacente, la cual también es negativa; esto, mientras que las células ya descargadas vuelven a su estado natural haciéndose negativas nuevamente.

INTERACCIÓN ENTRE NEURONAS

Para su estudio desde el punto de vista anatómico el sistema nervioso se ha dividido en central y periférico; sin embargo para profundizar su conocimiento desde el punto de vista funcional suele dividirse en somático y autónomo.

Un sistema nervioso procesa la información siguiendo un circuito más o menos estándar. La señal se inicia cuando una neurona sensorial recibe un estímulo externo. Su axón se denomina fibra aferente. Esta neurona sensorial transmite una señal a otra aledaña, de modo que acceda un centro de integración del sistema nervioso del animal. Las interneuronas, situadas en dicho sistema, transportan la señal a través de sinapsis. Finalmente, si debe existir respuesta, se excitan neuronas eferentes que controlan músculos, glándulas u otras estructuras anatómicas. Las neuronas aferentes y eferentes, junto con las interneuronas, constituyen el circuito neuronal. Las señales eléctricas no constituyen en sí mismas información, la neurociencia actual ha descartado que las neuronas básicamente sean algo así como líneas telefónicas de transmisión. Esas señales eléctricas en cambio caracterizan el estado de activación de una neurona. Las neuronas se agrupan dentro de circuitos neuronales, y la señal eléctrica, que propiamente es un potencial eléctrico, de una neurona se ve afectada por las neuronas del circuito a las que está conectada. El estado de una neurona dentro de un circuito neuronal cambia con el tiempo, y se ve afectada por tres tipos de influencias, las neuronas excitadoras del circuito neuronal, las neuronas inhibidoras del circuito neuronal y los potenciales externos que tienen su origen en neuronas sensoriales.

La función de un determinado grupo de neuronas es alcanzar un determinado estado final en función de los estímulos externos. Por ejemplo, en la percepción del color, un grupo de neuronas puede encargarse de acabar en un determinado estado si el estímulo es rojo, otro determinado estado si el estímulo es "verde". El número de "estados estables" posibles del circuito neuronal se corresponde con el número de patrones (en este caso colores diferentes) que puede reconocer el circuito neuronal. Los trabajos de Freeman en los años 1990 aclararon que un determinado grupo de neuronas sigue un patrón de evolución temporal caótico hasta alcanzar un determinado estado.²³ Un estado estable se corresponde con el reconocimiento de un patrón, a nivel

microscópico el estado estable es un patrón de activación neuronal dentro de determinado circuito, en el que el potencial de activación está cerca de un atractor extraño de la neurodinámica del grupo. El número de patrones reconocibles por un número de neuronas se puede relacionar con el número de neuronas que forman el grupo y la probabilidad de error en el reconocimiento de dicho patrón. Las personas más hábiles o más entrenadas en una tarea ejecutan la misma tarea con mucha mayor precisión porque tienen un mayor número de neuronas encargadas de dicha tarea (la repetición espaciada de una actividad refuerza las sinapsis y el número de neuronas potencialmente involucradas en esa tarea). La teoría de Hopfield y la regla de Hebb estiman la relación entre el número de neuronas N que intervienen en reconocer p patrones y la probabilidad de error P_e en el reconocimiento de patrones.

$$P \approx \frac{1}{2}(1 - \operatorname{erf}(\sqrt{\frac{2p}{N}})) \quad (1.5)$$

donde $\operatorname{erf}()$ es la llamada función error asociada a la curva de Gauss. Esta ecuación refleja que un pianista profesional o un deportista de élite ejecuta con una probabilidad de error muy pequeña determinada tarea porque su entrenamiento hace que un mayor número de neuronas N esté involucrada en dicha tarea y eso minimiza mucho la probabilidad de error.

CIRCUITO NEURONAL

Una red neuronal biológica o un circuito neuronal es un conjunto de conexiones sinápticas ordenadas que se produce como resultado de la unión de las neuronas a otras en sus regiones correspondientes tras la migración neuronal.

El crecimiento dirigido de los axones y el reconocimiento de las estructuras sinápticas está mediado por el cono de crecimiento, que es una especialización en el extremo de cada axón en crecimiento. El cono de crecimiento detecta y responde a moléculas de señalización que pueden ser de retraimiento, giro o continuación, que identifican las vías correctas, prohíben las incorrectas y facilitan la formación de sinapsis. Además hay factores de crecimiento que influyen en el crecimiento axónico y en la formación de sinapsis, y regulan las cantidades apropiadas que debe haber entre los axones y las células

CONO DE CRECIMIENTO AXÓNICO

Son estructuras móviles que exploran el ambiente extracelular, determinan la dirección del crecimiento y luego guían la extensión del axón en esa dirección. Tienen tres partes principales:

1.1. EXPLICACIÓN NEURONAL DE LAS TERMINACIONES NERVIOSAS 15

- El núcleo central, rico en microtúbulos, mitocondrias y otros orgánulos.
- El cuerpo, del que salen los filopodios.
- Los filopodios, prolongaciones finas en la expansión terminal del extremo axónico, que se forman y desaparecen rápidamente y entre los cuales se encuentran los lamelipodios, que son expansiones laminares.

La estructura externa del cono de crecimiento está determinada por la organización del citoesqueleto. Los microtúbulos se extienden a lo largo del axón hasta el cuerpo, y una de sus funciones es proporcionar una vía rápida para el transporte de material hasta la zona de crecimiento. Los filamentos de actina se encuentran en alta concentración en los filopodios, con sus extremos de crecimiento rápido dirigidos hacia la punta. La extensión y el acortamiento de estos filamentos sobre todo modulan cambios en la forma del cono de crecimiento y del recorrido del axón a través de los tejidos en desarrollo. Una de las teorías que explican el avance del cono axónico propone que justo en el frente de avance ocurre la polimerización de la actina y empuja hacia delante. Después la actina polimerizada se retira hacia el centro del cono, con ayuda de miosina. Los monómeros generados por la despolimerización en la parte trasera se dirigen hacia la parte delantera polimerizando de nuevo en el frente.

Para el avance se requiere que el citoesqueleto se una a una superficie permisiva (superficie adecuada para la adhesión). Las proteínas que proporcionan un sustrato permisivo son moléculas de la matriz celular (laminina-1, cadherinas y fibronectina), y son secretadas por las células vecinas, permaneciendo en la matriz extracelular sin difundir. Este sustrato se une a unos receptores de la superficie celular (integrinas y cadherinas de nuevo), que además están unidos al citoesqueleto. La despolimerización al final del cono axónico hace que se retraiga desde la parte de atrás. También se desplazan microtúbulos hacia la nueva zona, creando así un nuevo segmento axónico. El cono de crecimiento se desintegra si no ocurre adhesión o no se inicia la polimerización de actina.

Cuando los conos de crecimiento se mueven a lo largo de una vía establecida por otros axones, tienden a adoptar una forma simple; mientras que si son los primeros en una dirección nueva o alcanzan una región donde deben elegir la dirección que tomar, la estructura de su cono de crecimiento se aplanan y extiende filopodios, lo que sugiere una búsqueda de señales apropiadas para dirigir el crecimiento. Los receptores de señales suelen ser el primer eslabón de una cadena de segundos mensajeros intracelulares, que organizan

el citoesqueleto y regulan la dirección y velocidad de avance del cono axónico.

El segundo mensajero más importante es el calcio, cuya concentración óptima se llama punto de posición. Cuando un receptor se activa, suele acarrear cambios en la composición del calcio en ambas direcciones, afectando al citoesqueleto y su capacidad motora. Es probable que la base del cambio de dirección del cono axónico sea la activación local de un grupo de filopodios, que daría lugar a un gradiente de concentración de calcio que variaría la dirección de crecimiento del citoesqueleto.

Otros segundo mensajero importantes son los nucleótidos cíclicos, que regulan la actividad de una gran rango de proteinquinasas, proteínofosfatasas y GTPasas de la familia Rho. Estas señales se integran en el cono de crecimiento para guiar al axón en una dirección concreta.

DESARROLLO DE MAPAS TOPOGRÁFICOS

Una vez que los axones alcanzan sus dianas, deben seleccionar las células apropiadas para formar conexiones sinápticas. Muchas proyecciones axonales en el cerebro establecen una distribución ordenada de conexiones en su campo diana. Esto se llama mapa topográfico. Esos mapas están dispuestos de forma que el orden espacial en las células de origen está reflejado en el orden espacial de las terminaciones de los axones, así, las células vecinas proyectan a partes vecinas para formar un mapa continuo. Las proyecciones topográficas son especialmente evidentes en los sistemas sensoriales, como el somatosensorial y el visual.

En el sistema somatosensorial el mapa de los receptores se repite a varios niveles a lo largo del eje encéfalo-médula espinal y en el caso del visual este mapa está representado varias veces en el cerebro, inicialmente por proyecciones retinianas al tálamo dorsal y cerebro medio, y después por otras proyecciones de orden superior. Este mapeo preciso requiere el mantenimiento del orden espacial de los axones de las células ganglionares retinianas (RGCs) en su diana con un patrón que refleje sus orígenes en la retina. Se han descubierto moléculas de guía para los mapas topográficos.

INTERACCIONES TRÓFICAS

Cuando se han establecido los contactos sinápticos, las neuronas pasan a depender en cierto grado de la presencia de sus dianas para sobrevivir y

1.1. EXPLICACIÓN NEURONAL DE LAS TERMINACIONES NERVIOSAS¹⁷

seguir diferenciándose. En ausencia de dianas sinápticas, los axones y las dendritas de las neuronas en desarrollo se atrofian y las células nerviosas pueden morir. Interacción trófica es la dependencia prolongada entre las neuronas y sus dianas. Esta dependencia se basa en moléculas señal específicas llamadas factores neurotróficos. Estos se originan en los tejidos diana y regulan la supervivencia neuronal, el crecimiento y la diferenciación ulteriores.

Formación de sinapsis selectivas

La formación de sinapsis se basa en quimioafinidades diferenciales de los elementos presinápticos y postsinápticos. El lugar donde se forma una sinapsis sobre la célula diana está controlado por un conjunto de moléculas.

Por ejemplo, se prefieren las conexiones sinápticas a las células ganglionares efectuadas por las neuronas preganglionares de un nivel medular particular, pero no se excluyen los contactos sinápticos desde neuronas de otros niveles.

Cuando prosigue la sinaptogénesis, las neuronas y sus blancos en el SNC y el SNP parecen estar asociados según un sistema continuamente variable de preferencias.

Tamaño final de las poblaciones neuronales

Hay que equiparar con precisión la cantidad de neuronas en poblaciones particulares con el tamaño de sus dianas. La estrategia general es producir un exceso inicial de células nerviosas. La población final se establece por la degeneración de las neuronas que no interaccionan con sus supuestos blancos. Todo esto está mediado por factores tróficos: las neuronas con privación trófica degeneran y mueren por apoptosis.

Formación de conexiones neuronales

Las interacciones tróficas modulan la formación de conexiones sinápticas tras la sinaptogénesis. Hay que asegurar que cada célula diana está inervada por la cantidad adecuada de axones, y que cada axón inerva la cantidad adecuada de células diana.

El patrón de conexiones sinápticas que surge en el adulto no es consecuencia de las parejas sinápticas o de otras reglas determinadas durante el desarrollo. El plan de instalación de axones en la madurez es resultado de un proceso flexible donde se forman conexiones neuronales o son eliminadas según las circunstancias locales. Tras el desarrollo, las interacciones tróficas garantizan que todas las células diana estén inervadas por la cantidad correcta de aferencias y de sinapsis, y que todos los axones de inervación hagan contacto con la cantidad correcta de células diana con una cantidad adecuada de terminaciones sinápticas.

Paradigma molecular

Neurotrofinas son factores tróficos, moléculas señalizadoras con dos funciones principales:

- La supervivencia de un subgrupo de neuronas de una población considerablemente más grande.
- La formación de la cantidad apropiada de conexiones.

Estas funciones se llevan a cabo mediante una serie de reglas que componen la hipótesis neurotrófica:

- Las neuronas dependen de la disponibilidad de alguna cantidad mínima de factor trófico para su supervivencia y luego para la persistencia de sus conexiones diana.
- Los tejidos diana sintetizan y ponen a disposición de las neuronas en desarrollo los factores tróficos apropiados.
- Las dianas producen factores tróficos en cantidades limitadas. En consecuencia, la supervivencia de neuronas en desarrollo depende de la competencia neuronal por el factor disponible.

Una molécula muy estudiada que pertenece a la familia de las neurotrofinas es el factor de crecimiento nervioso, NGF. Las neuronas sensibles a este factor trófico tienen receptor para NGF. Esta molécula nunca actúa como molécula quimiotrópica, dado que su mensaje sólo aparece después de que los axones en crecimiento han alcanzado sus blancos. En la actualidad hay tres miembros caracterizados de la familia de las neurotrofinas: factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), NT-3 y NT-4/5.

1.1. EXPLICACIÓN NEURONAL DE LAS TERMINACIONES NERVIOSAS 19

Receptores de Neurotrofinas

Las neurotrofinas son altamente homólogas en la secuencia de aminoácidos y, en estructura, son muy diferentes en sus especificidades. Las acciones selectivas surgen de una familia de proteínas receptoras: Trk. TrkA es receptor de NGF, TrkB de BDNF y TrkC de NT-3. Las neurotrofinas y los receptores Trk son expresados sólo en ciertos tipos celulares en el sistema nervioso. Así, la fijación entre ligando y receptor explica la especificidad de las interacciones neurotróficas.

La estructura y la activación de los receptores Trk se asemejan a aquellas de los receptores de factores de crecimiento no neuronales. Esto implica que la activación de receptores Trk por las neurotrofinas, probablemente, conduce a una cascada de señalización intracelular que, al final, producen cambios en el patrón de expresión genética en las neuronas diana, provocando todas las manifestaciones de las interacciones tróficas.

Acción de las moléculas tróficas

NGF modula el crecimiento de las ramas neuronales: las neuritas se extienden o se retraen en función de la concentración local de NGF. Así, la proliferación de neuritas puede ser controlada localmente por medio de estímulos tróficos. Lo que sucede en el establecimiento de conexiones sinápticas en el desarrollo normal es que algunas ramas de una neurona se extienden mientras otras se retraen.

Esquema de acción de las moléculas tróficas

Las dianas neuronales producen moléculas tróficas en cantidades limitadas. En la vida embrionaria y postnatal temprana la supervivencia de las neuronas inervadoras depende de la exposición a una cantidad crítica de estos agentes. Las neuronas sensibles a una misma molécula trófica compiten entre sí, y la que cae en la competición, muere.

Tras el establecimiento de las poblaciones neuronales definitivas, se establece una dependencia trófica continua en el crecimiento y la retracción de las prolongaciones neuronales. En la vida postnatal, esta dependencia es evidente en el crecimiento y la reorganización continuos de las conexiones iniciales. Las conexiones neuronales efectuadas por un número fijo de células nerviosas siguen ajustándose por arborización y retracción a medida que las

dianas cambian de tamaño, forma y función, y durante un periodo prolongado de maduración.

Además de mediar ajustes compensatorios requeridos por el crecimiento, la competencia por moléculas tróficas permite a las ramas neuronales y sus conexiones cambiar en respuesta a otras circunstancias diferentes que incluyen lesión y patrones alterados de actividad neural asociados con la experiencia.

Camino que sigue un axón retiniano hasta el tubérculo cuadrigémino superior

El axón abandona la retina avanzando a través de la lámina basal de la retina y el pie terminal de las células gliales; cuando llegan a la zona central de la retina, crecen conducidos por una señal de atracción hacia el nervio óptico, al que siguen hacia el encéfalo. Los primeros axones (los pioneros, que conformaron el nervio óptico) se guiaron por el tallo óptico hacia el diencéfalo, del cual procede. Los axones que les sigan solo tienen que seguir el nervio óptico ya formado.

La primera decisión importante que toman los axones es cuando llegan al quiasma óptico (punto en el que deben elegir a qué hemisferio dirigirse). Generalmente la mayoría de los axones procedentes de la zona nasal del ojo (la zona que da a la nariz) cruzan el quiasma y se dirigen al hemisferio opuesto, mientras que la mayoría de los axones temporales (de la parte del ojo que da a las sienes) giran antes de llegar al quiasma y se mantienen en el mismo hemisferio.

Luego cabe pensar que en el quiasma hay una serie de señales químicas que incitan a los diferentes tipos de axones tomar un camino u otro (es decir, las mismas señales pueden afectar de forma distinta a los distintos tipos de neuronas). Después, los nervios se vuelven a reunir formando las cintillas ópticas, que continúan hasta el techo óptico. Sin embargo, algunos grupos de neuronas abandonan antes la cintilla para dirigirse a otro objetivo. En el caso de los humanos, la mayoría de los axones se van al núcleo geniculado externo, mientras que otros van al tubérculo cuadrigémino, tubérculo pulvinar y núcleos pretectales.

Para ello los axones deben abandonar la cintilla en un lugar determinado, y penetrar en su órgano diana, y luego, dentro de éste, se dirigen a la subregión correspondiente. Cuando alcanzan ese sitio, los axones aún no han establecido su sinapsis, así que aún les queda la última etapa de su viaje.

1.1. EXPLICACIÓN NEURONAL DE LAS TERMINACIONES NERVIOSAS 21

En este ejemplo, los axones profundizan en el neuropilo tectal, sirviéndose de “andamio” de las células gliales radiales, que, como su nombre indica, abarca todo el radio del techo óptico. Sin embargo, el nuevo axón sólo ocupará una de las capas (o subregiones), lo que indica que hay señales dentro de esa región del cerebro que le indica al axón dónde pararse y si forma o no un árbol axónico.

El tamaño y forma del árbol axónico (número y distribución de sinapsis) está determinado por las interacciones con su la “neurona diana” y por los patrones de actividad que detecta en la zona en la que se sitúa el axón. En algunos casos algunos axones parece que ha seguido un camino equivocado, más tarde corregido: otro detalle que habla a favor de que los axones se guían por señales posicionales.

Camino que sigue un axón muscular hasta el músculo

Los axones motores abandonan la médula espinal en toda su longitud, y se unen en las raíces ventrales segmentarias, y se reordenan en los plexos (red formada por fibras nerviosas), de forma que los nervios ventrales y los dorsales ya están separados al principio de la extremidad a la que inervan.

Después los axones avanzarán siguiendo a los grandes nervios de esa extremidad, evitando contactar con la piel y los cartílagos. Conforme se avanza a lo largo del nervio, se separan los axones destinados a inervar un músculo concreto, y dentro de él, se separan los axones del nervio muscular para inervar cada uno sus fibras musculares correspondientes.

VELOCIDAD DE TRANSMISIÓN DEL IMPULSO

El impulso nervioso se transmite a través de las dendritas y el axón. La velocidad de transmisión del impulso nervioso, depende fundamentalmente de la velocidad de conducción del axón, la cual depende a su vez del diámetro del axón y de la mielinización de éste. El axón lleva el impulso a una sola dirección y el impulso es transmitido de un espacio a otro. Las dendritas son las fibras nerviosas de una neurona, que reciben los impulsos provenientes desde otras neuronas. Los espacios entre un axón y una dendrita se denominan «espacio sináptico» o hendidura sináptica. En las grandes neuronas alfa de las astas anteriores de la médula espinal, las velocidades de conducción axonal pueden alcanzar hasta 120 m/s. Si consideramos que una persona normal puede llegar a medir hasta 2.25 metros de altura, al impulso eléctrico

le tomaría únicamente 18.75 milisegundos en recorrer desde la punta del pie hasta el cerebro.

La excitabilidad neuronal o impulso nervioso es la capacidad de las neuronas de cambiar su potencial eléctrico y transmitir este cambio a través de su axón. La excitación neuronal se produce mediante un flujo de partículas cargadas a través de la membrana, lo cual genera una corriente eléctrica de modo que depende de la existencia de distintas concentraciones de iones a ambos lados de la membrana celular y de la capacidad de transporte activo a través de estas membranas para generar una diferencia de potencial electroquímico dentro y fuera de la célula.

La membrana de las células está polarizada, debido a que hay un reparto desigual de cargas eléctricas entre el interior y el exterior de la célula. Esto crea una diferencia de potencial, siendo el exterior positivo respecto al interior. En el exterior, en el líquido intersticial, el anión más abundante es el cloro. En el citoplasma, los aniones más abundantes son las proteínas, que en el pH celular se ionizan negativamente.

El catión más abundante en el líquido intersticial es el sodio, y en el citoplasma el potasio y la mayor parte de los cambios en el potencial son debidos al intercambio de estos iones. La representación gráfica de la variación de potencial respecto al tiempo es el potencial de acción. La cantidad de estímulo necesario para provocar la actividad de una neurona, se denomina umbral de excitabilidad. Alcanzado este umbral, la respuesta es un potencial de acción independiente del estímulo. Es decir, sigue la ley del todo o nada. Esto es debido a los canales activados por voltaje de sodio.

Durante la despolarización, la neurona no es excitable y se dice que está en periodo refractario absoluto. Durante la hiperpolarización subsiguiente, la neurona es parcialmente excitable, parcialmente refractaria, es decir, que se precisa un estímulo más intenso para provocar un nuevo potencial de acción, ya que ha aumentado el umbral de excitabilidad.

Bibliografía

- [1] Purves, “Invitación a la neurociencia”. Editorial Médica Panamericana. Enero de 2001, Argentina.
- [2] Erik R. Kandel, James H. Schwartz, Thomas M. Jessell. “Principios de neurociencia”. McGraw Hill-Interamericana.(2001)
- [3] Zigmond M. J., Bloom F. E. et al. “Fundamental Neuroscience”. Academic Press. (1999).
- [4] Solé, Ricard V., Manrubia, Susanna C. (1996). <15. Neurodinámica>. Orden y caos en sistemas complejos. Edicions UPC.
- [5] Cayre, Myriam; Jordane Malaterre, Sophie Scotto-Lomassese, Colette Strambi and Alain Strambi. <The common properties of neurogenesis in the adult brain: from invertebrates to vertebrates.>Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology. Volume 132, Issue 1, May 2002, Pages 1-15.
- [6] <Neuron theory, the cornerstone of neuroscience, on the centenary of the Nobel Prize award to Santiago Ramón y Cajal>. Brain Research Bulletin 70: 391-405.
- [7] Williams, R. y Herrup, K. (2001): <The Control of Neuron Number.>The Annual Review of Neuroscience
- [8] Frank H. Netter, Alister Brass; Sistema nervioso: anatomía y fisiología Volumen de Colección Netter de ilustraciones médicas
- [9] Real Sociedad Española de Historia Natural, Instituto de Ciencias Naturales José de Acosta, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (Spain); Boletín de la Real Sociedad Española de Historia Natural: órgano del Instituto de Ciencias Naturales José de Acosta, Volúmenes 65-66

- [10] Steve Tung (14 de marzo de 2012) <Your brain is older than you think, say researchers from Stanford and the University of Chicago.>University of Stanford
- [11] D'Amicis, F., Hofer, P. y Rockenhaus, F. (2011) El cerebro automático: El poder del inconsciente.
- [12] D'Amicis, F., Hofer, P. y Rockenhaus, F. (2011) El cerebro automático: la magia del inconsciente.
- [13] "Working with Your Doctor". American Academy of Neurology. Retrieved 28 October 2012.
- [14] "Medical Practitioners Act, 1927" Irishstatutebook.ie. 28 May 1927. Retrieved 30 March 2015.
- [15] "Medical Council - Medical Council" Medicalcouncil.ie. 15 February 2010. Retrieved 30 March 2015.
- [16] "Become a Neurologist: Step-by-Step Career Guide". Education Portal. Retrieved 13 November 2014.
- [17] "ABMS Guide to Medical Specialties" American Board of Medical Specialties. Retrieved 26 November 2012.
- [18] "Who Can Diagnose ADHD?". Additudemag.com. 19 July 2007. Retrieved 3 March 2014.
- [19] "American Clinical Neurophysiology Society". Acns.org. Retrieved 30 March 2015.
- [20] "American Board of Clinical Neurophysiology, Inc". Abcn.org. Retrieved 30 March 2015.
- [21] "ABEM - Home". Abemexam.org. Retrieved 30 March 2015.
- [22] "Specialty and Subspecialty Certificates". Abms.org. Retrieved 30 March 2015.
- [23] " Looking at things in a different perspective created the idea of ethics of neural enhancement using noninvasive brain stimulation". Hamilton Roy (2011).Neurology 76 (2): 187–193.
- [24] www.wikipedia.org