

NEUROCITOLOGY AND THE SYNAPTIC ORGANIZATION OF THE BRAIN

Jordi Peña-Casanova

Secció de Neurologia de la Conducta i Demències

Servei de Neurologia. Hospital del Mar

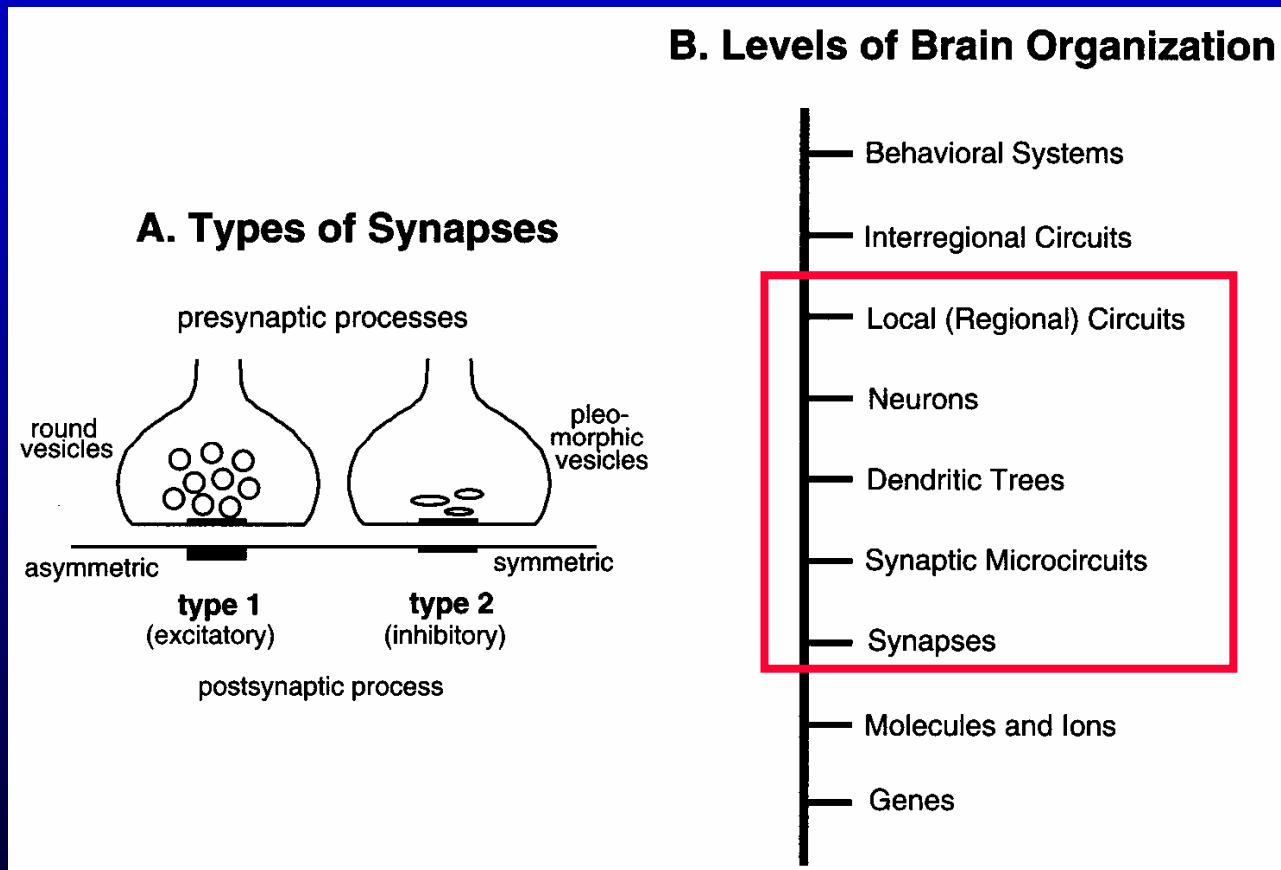
Unitat de Recerca en Serveis Sanitaris

Institut Municipal d'Investigació Mèdica

NEURO-COG

<http://www.neuro-cog.com>

From synapses to local circuits

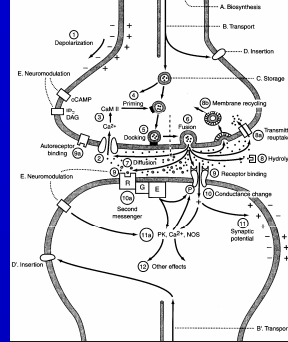


Two main types of synapses

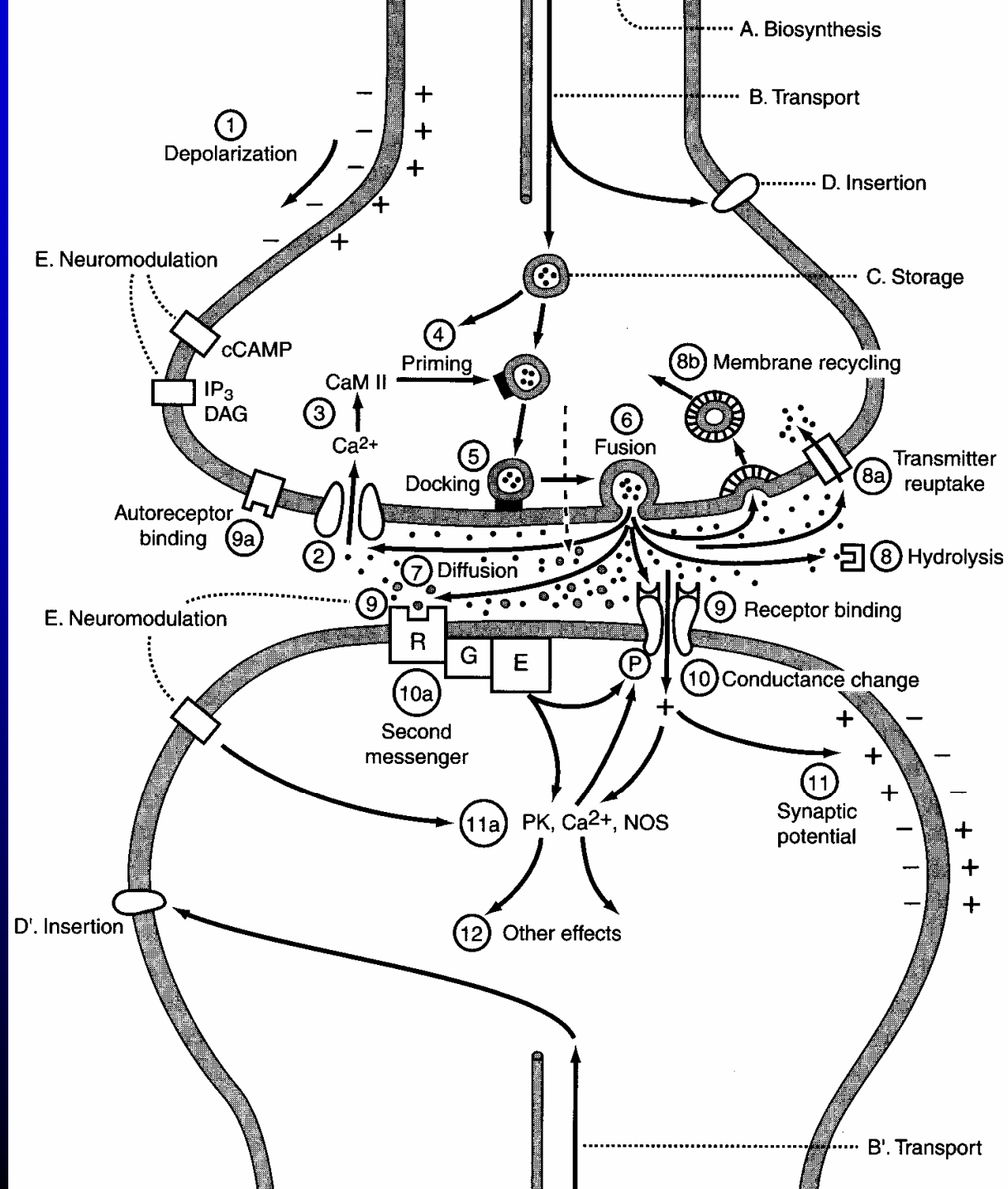
Multiple levels of organization

Synapsis (micorunidad integradora)

- Junciones que permiten la interacción funcional entre neuronas.
 - A través de las sinapsis se organizan circuitos
 - Unidad básica de la organización de los circuitos (Shepherd 200).
- El estudio de la sinapsis requiere multiples niveles previos de análisis
 - Iones, neurotransmisores, receptores, canales...



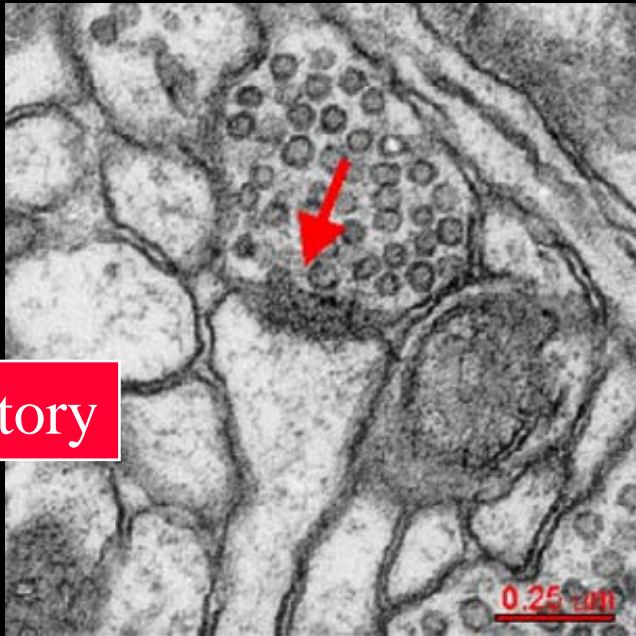
Main mechanisms involved in immediate signaling at the synapse



Synapses: Gray's nomenclature

Gray (1959): Type I, Type II

Colonnier (1969): Symmetric, Asymmetric



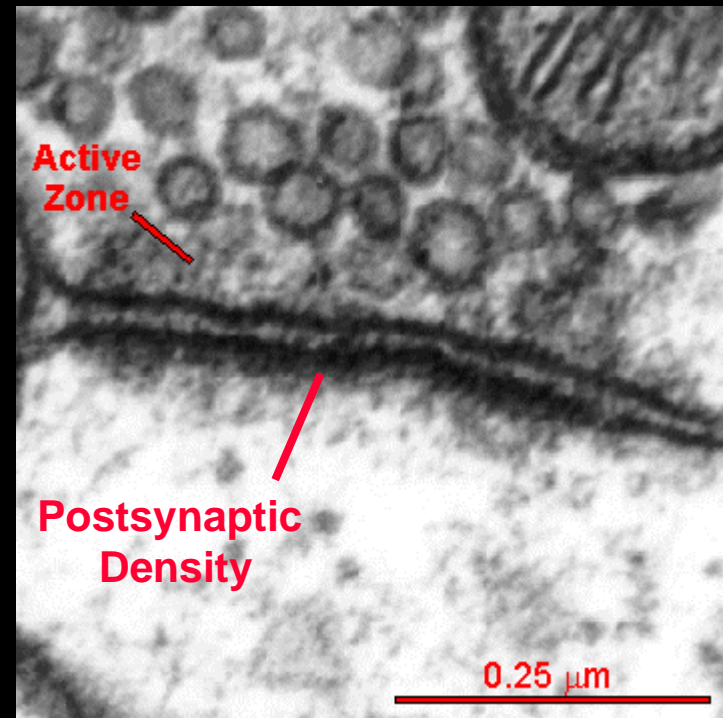
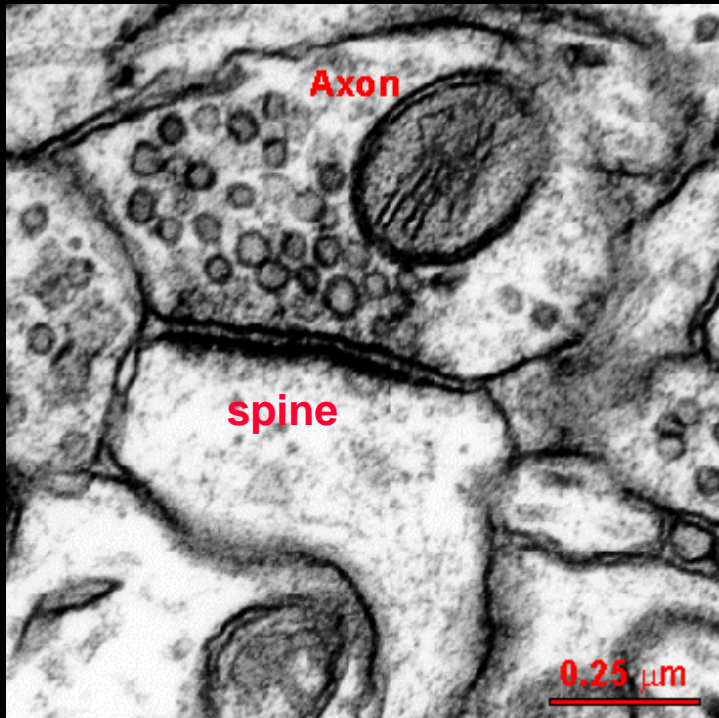
Excitatory

Type I
(asymmetric synapse)



Type II
(symmetric synapse)

Postsynaptic process



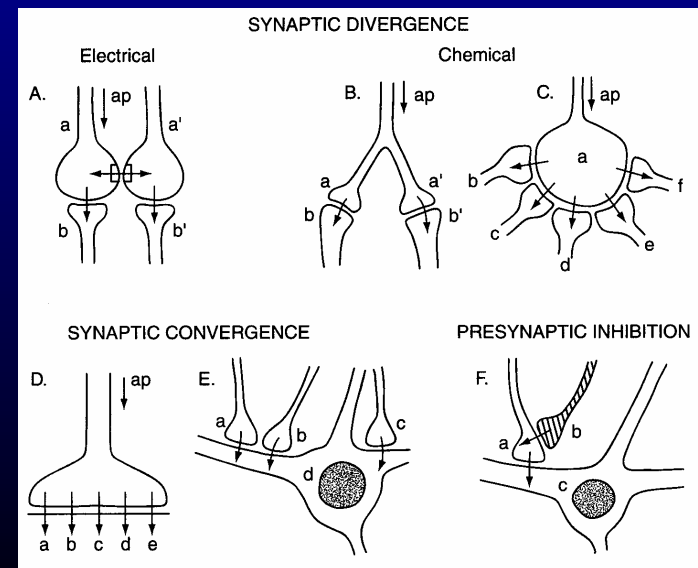
Adult human brain: Hyperastronomical numbers¹

- Brain: 100 billion neurons (100.000.000.000)
- Cortex: 30 billion neurons (30.000.000.000)
 - 1 milion billion synapses (1.000.000.000.000.000)
 - 1 synapse per second: 32 million years
 - **Number of possible neural circuits:**
 - » 10 followed by at least a million zeros

Microcircuitos sinápticos

- Una sinapsis aislada tiene nula significación externa
- Las sinapsis están organizadas en patrones de conectividad, o microcircuitos (Shepherd 2004)
 - Sus características en cada región del sistema nervioso son fundamentales para entender las operaciones locales y su ulterior interacción con otras estructuras.

- Tipos de microcircuitos
 - 1. Acoplamiento eléctrico
 - 2. Divergencia sináptica
 - 3. Convergencia sináptica
 - 4. Inhibición presináptica

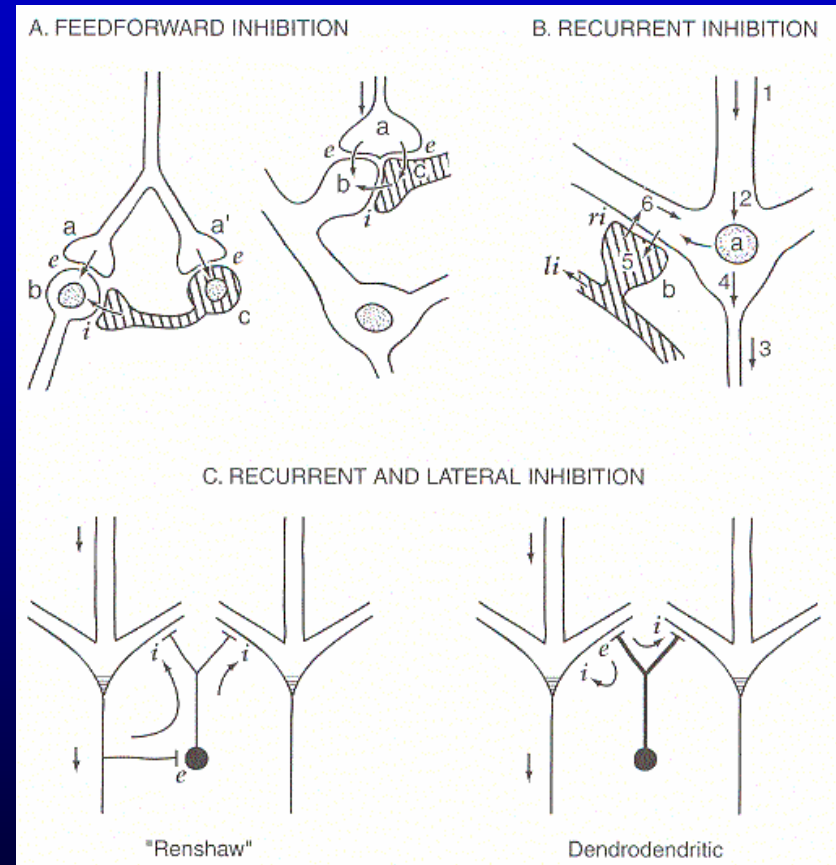


Operaciones de los microcircuitos sinápticos

Excitación

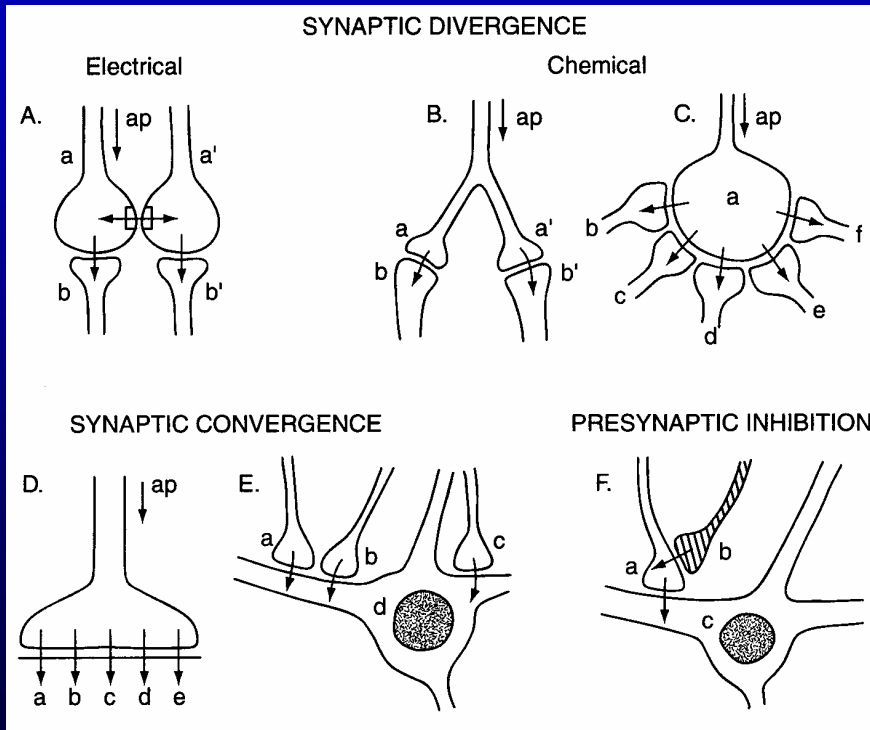
Inhibición

1. Inhibición anterógrada (feedforward inhibition).
2. Inhibición recurrente (feedback inhibition)
3. Inhibición lateral (lateral inhibition)

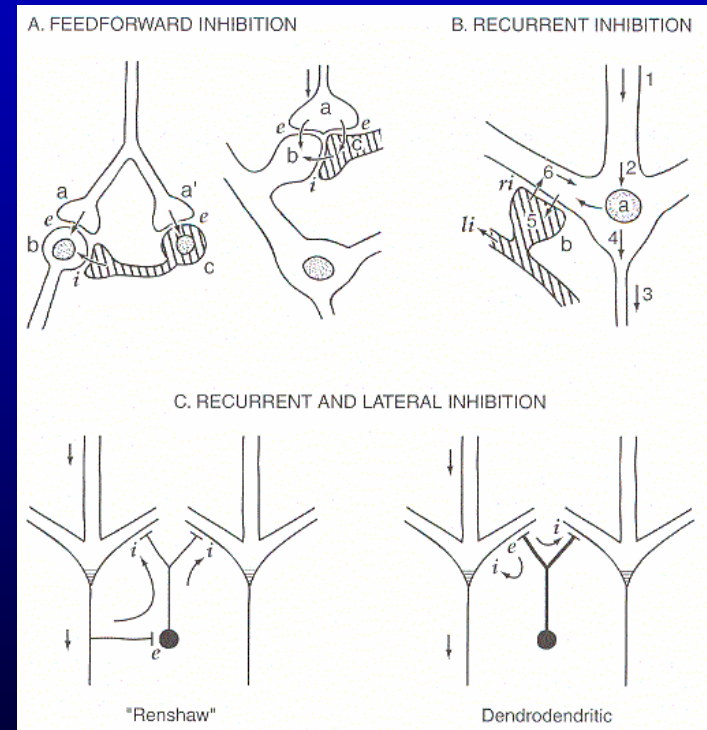


Synaptic microcircuits: types & operations

Types



Operations

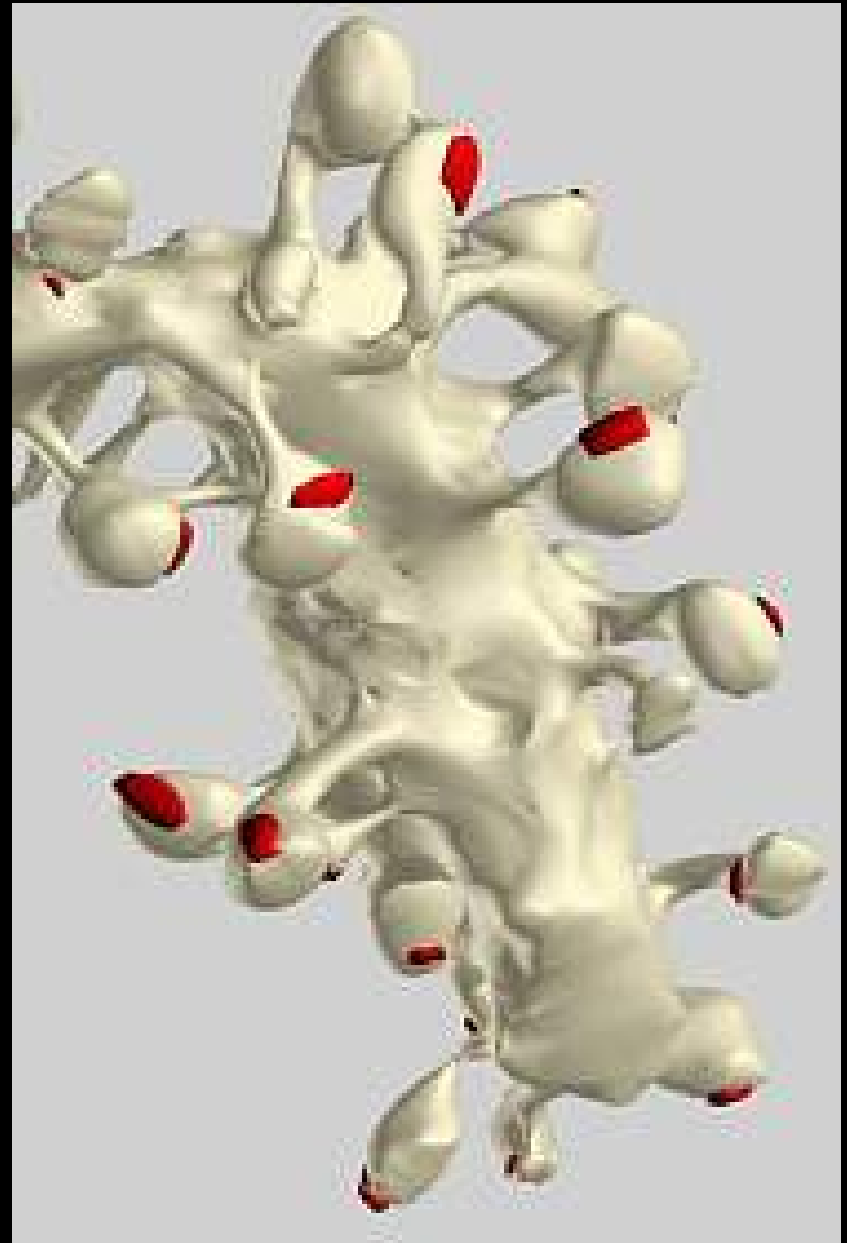


La integración dendrítica y las subunidades dendríticas

- Dendritas: caracterizadas por múltiples ramas que **incrementan notablemente la superficie tributaria de recibir sinapsis.**
- Patrones de ramificaciones: determinan **condicionamientos geométricos** en la actividad de integración funcional de las ramas.
- **Principios de integración** establecidos por Rall (1957, 1959) y sistematizados por Segev (1995)
- **Conclusión: Partes de la arborización dendrítica pueden funcionar independientemente de otras. Las dendritas no son un apéndice homogéneo unido al cuerpo neuronal (Shepherd, 2004)**

Purkinge cell

- Dendrite of Purkinge cell shown in three-dimensional reconstruction
 - © J Spacek 03/22/06.
Synapse web

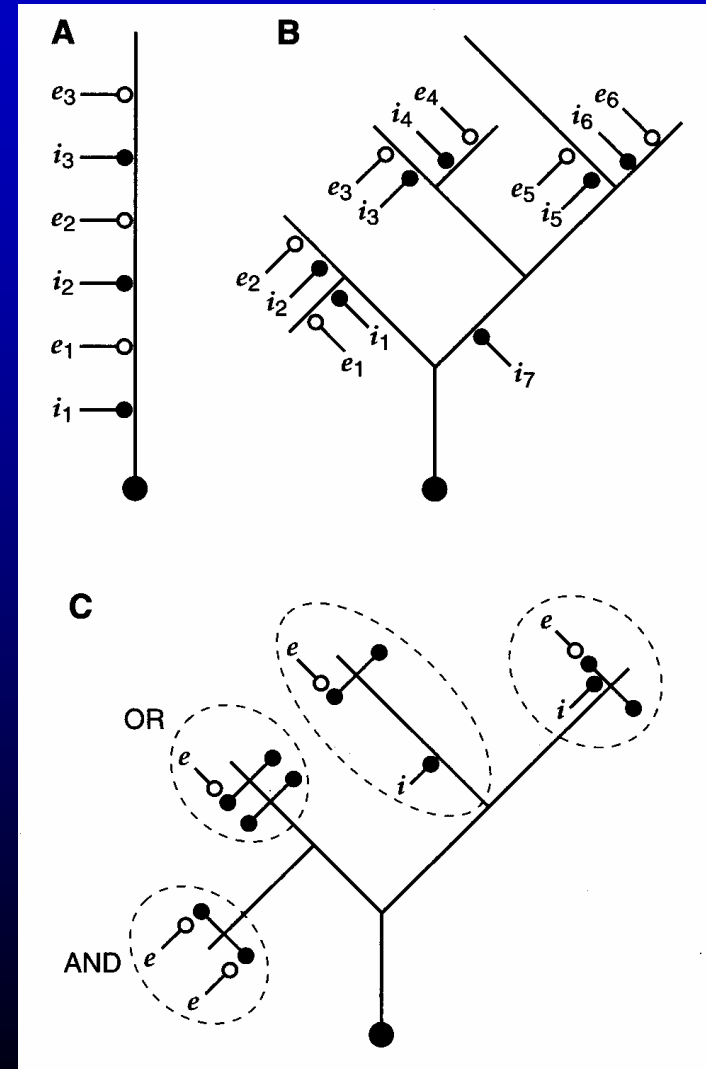


Dendritic branch subunits

- Each dendrite appears to function as a relatively independent input-output unit (Kotch et al 1982, Miller and Bloomfield, 1983).
- A pesar de la complejidad se pueden establecer morfologías y operaciones canónicas de las ramas dendríticas.

Arrangements of synapses that could subserve logic operations

- A. single dendrite receives excitatory (*e*) and inhibitory (*i*) synapses
- B. Branching dendritic tree with arrangements of excitatory and inhibitory synapses
- C. Branching dendritic tree with excitatory synapses on spines and inhibitory synapses either on spine necks or dendritic branches



La integración dendrítica

■ Unidades de espinas dendríticas

- Espinas: protuberancias que constituyen el compartimiento estructural y funcional más pequeño dentro de las dendritas.
- Pueden considerarse como una unidad canónica de recepción sináptica y, en ciertos casos de output.
- Principalmente en: corteza cerebelosa, ganglios de la base y corteza cerebral. En la corteza el 79% de las sinapsis excitadoras se hacen en espinas.
- Se asocian a fenómenos de potenciación a largo plazo (LTP)

■ Subunidades de ramas dendríticas

- En las dendritas se establecen compartimentos o subunidades definidas por las interacciones entre respuestas excitadoras e inhibitorias

Espina dendrítica: concepto final

- **Unidad de input-output en miniatura**, cuyas propiedades dependen de su historia, su maquinaria metabólica, sus inputs, y sus interacciones con las vecinas
 - **Es el menor microcompartimento neuronal** capaz de establecer una operación de input-output completa de una sinapsis: excitadora, inhibidora, despolarización electrotónica

LA NEURONA COMO UNIDAD INTEGRADORA

- Los distintos microcircuitos que constituyen unidades funcionales dentro del conjunto de ramas dendríticas, conducen finalmente, a la generación del potencial de acción.
- Hacia la neurona canónica



Neurons: Pyramidal cells of neocortex

Standard
Hematoxiline-eosin
staining



Cresyl violet staining
(Nissl)



Silver impregantion
(Golgi)



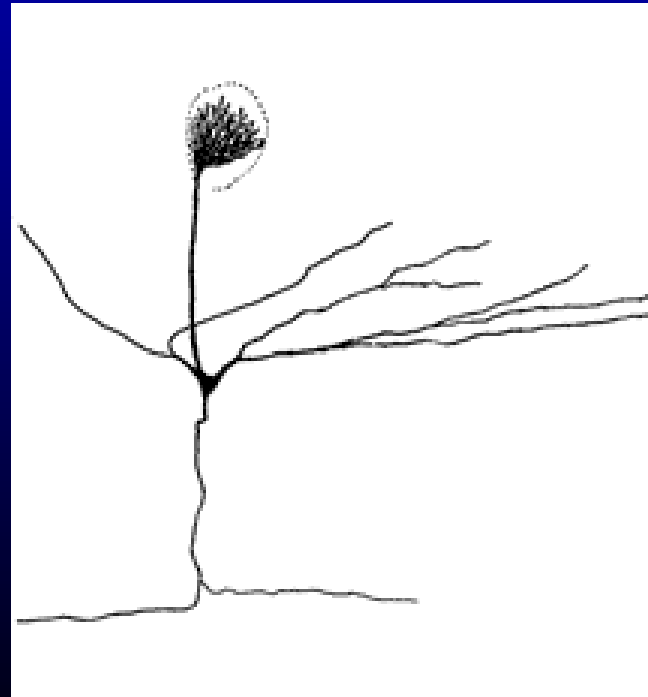
Toluidine blue stained
Epoxy resin semithin
(Semi)



Canonical neurons

- Simplified representation based on the idea of a canonical form, e.g., the simplest form that represents the main neuronal regions.

- D: dendrite
- S: soma
- AH: axon hillock-
 - initial segment of the axon;
- A: axon
- T: axon terminal

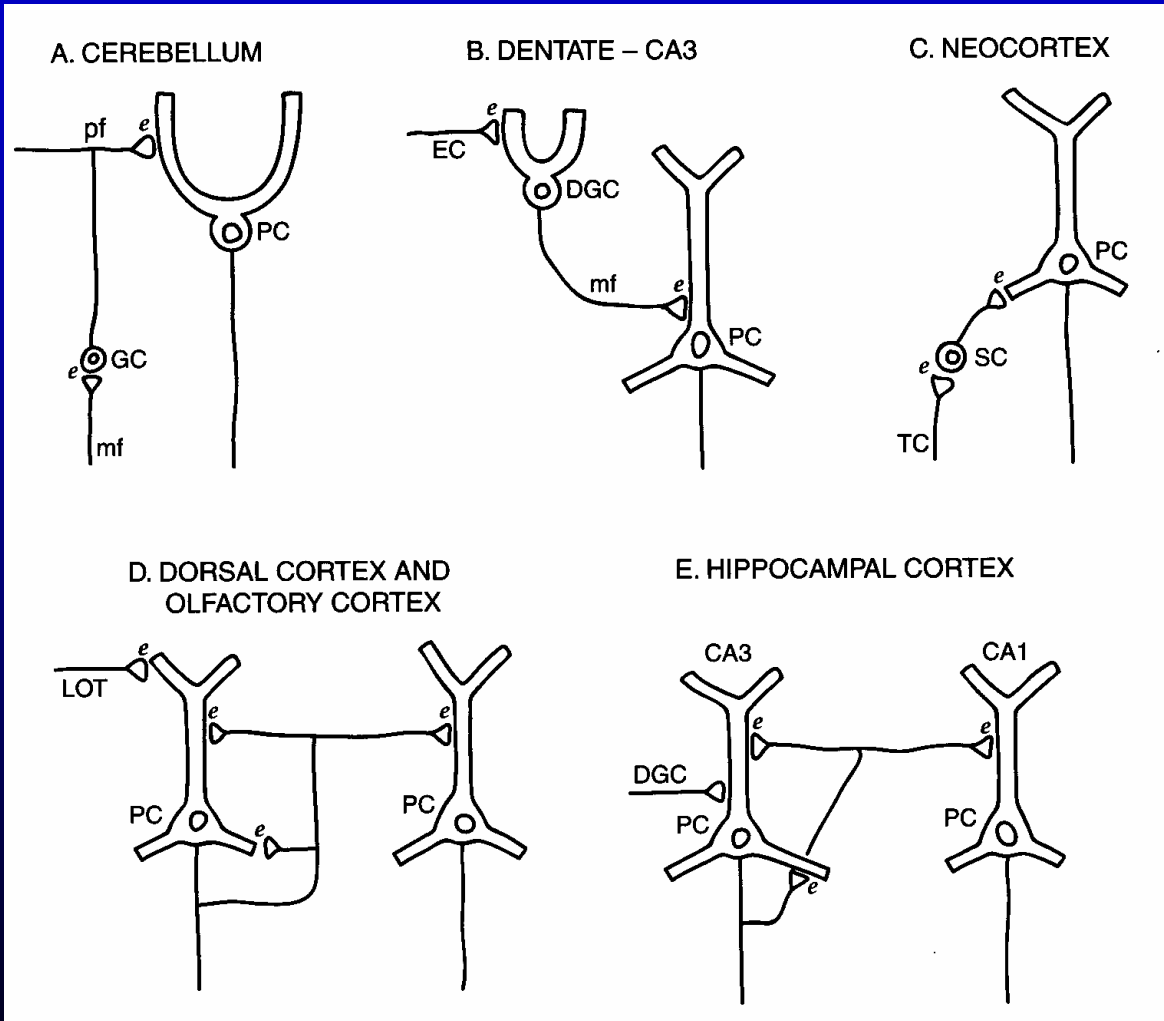


P: proximal
M: middle
D: distal

Circuitos locales

- Las neuronas establecen conexiones con otras neuronas y de esta forma constituyen circuitos.
- Circuitos locales o intrínsecos: se establecen entre neuronas de una misma región.
- Los circuitos locales de la corteza están constituidos por una triada de elementos neuronales:
 - Fibras de input
 - Neuronas de output
 - Neuronas intrínsecas
- Se pueden distinguir una serie de operaciones básicas de los circuitos.
 - Operaciones excitadoras
 - Operaciones inhibitorias

Local circuits



Pf: parallel f
GC: granule cell
EC: Entorhinal cortex
DGC: dentate granule c
SC: stellate cells
PC: pyramidal cells
TC: thalamo-cortical
Mf: mossy f
LOT: lat. olfact. Tub.
e: excitatory

Circuitos locales: operaciones básicas

■ Operaciones excitadoras

- Excitación anterógrada (forward)

 - » En el cerebelo: musgosas - **granulares** - Purkinge

 - » En el hipocampo: musgosas – **granulares dentadas** – CA3

 - » En la corteza cerebral: **estrelladas capa IV**

- Excitación retrógrada (feedback)

■ Operaciones inhibitoras

- Actividades rítmicas (tálamo, hipocampo)

- Sincronizaciones

Circuitos canónicos regionales

- Representación de los principales patrones de conexiones sinápticas e interacciones más características de una región (Shepherd, 2004).
- Especial interés en neurología de la conducta:

1. Circuitos canónicos corticales

- Corteza hipocámpica (primitiva, reptiliana)
- Corteza homotípica de asociación
- Neocorteza sensorial primaria

2. Circuitos talámicos

3. Circuitos ganglionares basales

4. Circuitos cerebelosos

Módulos de los circuitos locales

- Los circuitos locales no se organizan difusamente: tienden a organizarse en agrupaciones o **módulos**
 - En los invertebrados aparecen ganglios
 - En el neuropilo aparecen estructuras discretas (glomeruli)
 - En la corteza la modularización se expresa de múltiples formas...
 - Los módulos no son estáticos (no son **hard-wired entities**)