

La concentración de aminoácidos libres en el cerebro es mucho más elevada que en la mayoría de los otros tejidos. El ácido glutámico es el más abundante, seguido por los ácidos aspártico, N-acetil aspártico, la glutamina y el ácido gamma amino butírico. En cuanto a los glúcidos, el aspecto más notable es el bajo contenido en glucógeno del tejido cerebral, que es solamente del 0,1 %.

Los lípidos constituyen cerca del 50 % del peso seco del tejido nervioso y su proporción en la sustancia blanca y la mielina es mayor que en la gris. Con excepción de las grasas neutras, el tejido nervioso contiene representantes de todas las clases de lípidos en concentración variable. En 1965, J. S. O'Brien publicó un estudio detallado de la composición lipídica del lóbulo frontal del cerebro en sujetos de diferentes edades. En la tabla 64.1 se presentan los datos correspondientes a las edades de 10 meses, y de 9 y 55 años respectivamente.

Tabla 64.1. Contenido lipídico normal del lóbulo frontal

Tejido	Lípidos totales (% del peso seco)	Lípidos individuales: porcentaje molar de lípidos totales								
		Colesterol	Fosfatidil etanolamina	Fosfatidil serina	Fosfatidil colina	Esfingomielina	Cerebrósidos	Cerebrósidos SO ₄ ²⁻	Cerámica	Otros
Sujeto de 10 meses										
Sustancia gris	36,4	35,7	14,9	5,7	24,7	4,3	4,1	1,5	2,5	6,6
Sustancia blanca	49,0	37,7	16,2	3,6	14,4	3,6	13,6	3,7	2,5	4,7
Mielina	78,0	38,8	15,3	5,1	12,7	4,9	13,8	4,7	1,7	3,0
Sujeto de 9 años										
Sustancia gris	37,6	31,6	22,1	5,8	20,1	6,4	4,2	0,8	1,5	7,5
Sustancia blanca	66,3	33,5	15,9	6,2	11,2	6,3	12,8	4,3	0,8	9,0
Mielina	78,0	38,7	15,3	5,5	12,8	4,8	13,8	4,6	1,8	2,7
Sujeto de 55 años										
Sustancia gris	39,6	31,3	19,6	5,7	19,4	4,2	4,7	1,5	1,6	12,0
Sustancia blanca	64,6	38,5	11,9	5,2	10,3	6,3	5,3	3,3	1,3	7,9
Mielina	78,0	40,4	11,8	5,3	8,4	4,4	15,7	3,5	1,5	9,0

Lípidos de la mielina

Los axones y las dendritas del sistema nervioso periférico, los nervios de la sustancia blanca del SNC y los cuerpos celulares de las células en los ganglios sensitivos están cubiertos por una capa de mielina.

Los lípidos de la mielina ascienden a más de las dos terceras partes del total de los lípidos de la sustancia blanca.

La mielina contiene colesterol, fosfátidos de glicerina y galactolípidos. El más abundante es el colesterol en proporción molar, que duplica a los galactolípidos. Los fosfátidos de glicerina, en proporción intermedia entre ambos, se hallan predominantemente como fosfatidil etanolamina. Los cerebrósidos son los galactolípidos más abundantes. Aunque el contenido de la esfingomielina en el cerebro es bajo, en la mielina de los nervios periféricos es mucho mayor y con la edad también aumenta en el cerebro.

Los plasmalógenos se encuentran principalmente como fosfatidil etanolamina; los ácidos grasos libres, por su parte, son escasos. Los que forman parte de los fosfátidos de glicerina son, sobre todo, el ácido oleico y pequeñas cantidades de poliinsaturados. En los gangliósidos predomina el ácido esteárico.

La composición de la mielina cambia durante el desarrollo. Los galactolípidos aumentan en un 50 %. Los ésteres de colesterol, que se encuentran en estadios tempranos del desarrollo, desaparecen al madurar la mielina; por cierto, que en algunas enfermedades persisten, como en la esclerosis múltiple.

Proteínas de la mielina

El 80 % del contenido proteínico de la mielina lo ocupan 2 proteínas: un proteolípido y una proteína básica. Ésta, con un PI de 10,6, responde por el 30 % del total de proteínas de la mielina. Tiene un peso molecular de 18 000 y es una sola cadena polipeptídica, de 170 aminoácidos de secuencia conocida.

Esta proteína ha suscitado el interés de los investigadores, pues cuando se le inyecta a animales de experimentación provoca una enfermedad denominada encefalomiелitis alérgica experimental. En ella se presentan cambios que recuerdan la desmielinización de la esclerosis múltiple en seres humanos, por lo cual se ha empleado como modelo experimental de dicha enfermedad.

La otra proteína abundante no se ha caracterizado suficientemente: se trata de un proteolípido ácido. Las 2 proteínas mencionadas son proteínas integrales de la membrana mielínica.

Metabolismo del sistema nervioso central

Metabolismo glucídico

La dependencia por la glucosa, o sustancias que puedan convertirse en ella para el metabolismo cerebral, es bien conocida. En estudios con glucosa marcada se ha comprobado que el 90 % se metaboliza por la vía glucolítica y el ciclo de Krebs. El 10 % restante puede convertirse en aminoácidos, lípidos, ácidos nucleicos y proteínas.

El cerebro tiene una maquinaria glucolítica muy eficiente. La actividad de hexoquinasa es 20 veces mayor que la de los otros tejidos. En general, la capacidad glucolítica excede las posibilidades del ciclo de los ácidos tricarbónicos, ya que la actividad de la isocitrato deshidrogenasa es máxima a los niveles normales de utilización de glucosa durante el reposo. En circunstancias especiales, como el período prenatal y neonatal, y en ayuno de más de 3 días, el cerebro puede metabolizar ácido acetilacético.

La vía del fosfogluconico, también activa en todas las células cerebrales, provee los NADPH para la síntesis de los ácidos grasos y esteroides.

Si consideramos el escaso contenido de glucógeno que posee el cerebro, de apenas 0,1 %, se comprenden las graves consecuencias de la hipoglicemia para este órgano. El coma -y aun daños irreparables- sobrevienen después de breves períodos de hipoglicemia extrema.

A partir de la glucosa se sintetiza en el cerebro el mioinositol, que es requerido para la formación del fosfatidil inositol.

Metabolismo de los aminoácidos

El metabolismo aminoacídico cerebral comparte la mayoría de las vías generales, e incluso sólo carece de la carbamilfosfato sintetasa, de entre las enzimas de la ureogénesis, pero, además, posee rasgos propios muy distintivos. Las tres cuartas partes del caudal disponible de aminoácidos libres corresponden a los aminoácidos dicarboxílicos y sus derivados; el glutámico es el preponderante. En la figura 64.1 se presentan las relaciones metabólicas en que intervienen estos aminoácidos y sus derivados.

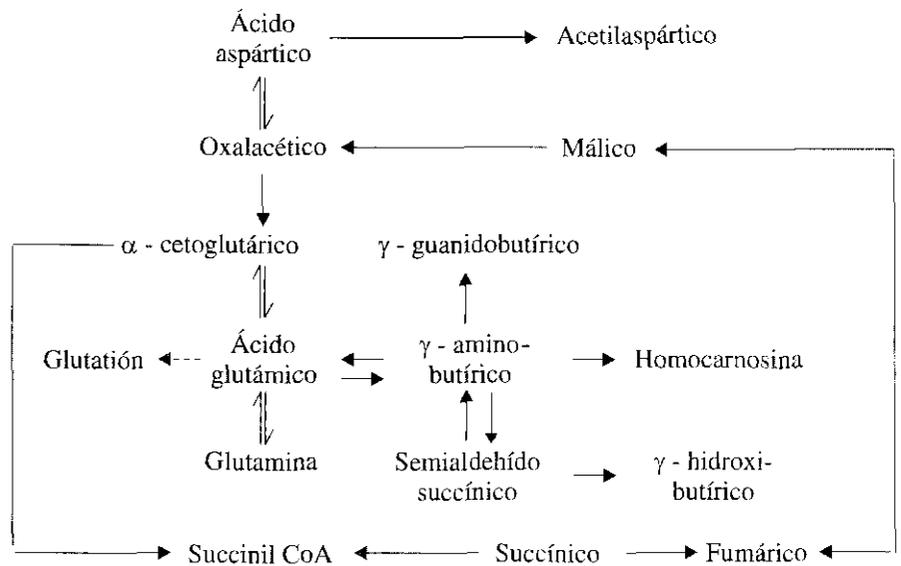


Fig. 64.1. Aspectos del metabolismo cerebral de los aminoácidos. Se observan algunas de las reacciones en que están implicados los aminoácidos dicarboxílicos y sus derivados.

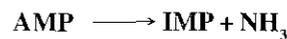
Los sistemas de transporte de aminoácidos al cerebro son diferentes para los diversos grupos. Existen, por lo menos, 2 distintos para aminoácidos neutros y otros sistemas para los básicos y los ácidos.

En el cerebro existe una gran cantidad de L-glutámico descarboxilasa que cataliza la formación del ácido gamma aminobutírico (GABA).

El GABA es escaso en otros tejidos; además de su función como neurotransmisor, que analizaremos más adelante, se transamina con el alfa cetoglutarico en el sistema nervioso y rinde glutámico y semialdehído succínico. Este último, oxidado a ácido succínico, puede incorporarse al ciclo de Krebs, vía succinil-CoA.

Esta derivación sustrae del 10 al 20 % del alfa-cetoglutarico del mencionado ciclo. Por supuesto, que el ácido glutámico participa en otras reacciones de transaminación, que le conectan con el ciclo de Krebs a través del α-cetoglutarico.

El glutámico desempeña una función especial en relación con la eliminación del amoníaco cerebral. El NH₃ endógeno que proviene casi exclusivamente de la reacción de la desaminasa del ácido adenílico:



y aquél que entra al cerebro, proveniente de otros tejidos, se convierte en glutamina, que es el medio de que dispone el órgano para desembarazarse del amoníaco.

En cuanto al destino anabólico de los aminoácidos, en el cerebro existe una intensa síntesis de proteínas. El recambio de las proteínas, incluso en las terminaciones nerviosas, es rápido y el suministro llega a través del flujo de transporte a lo largo del axón. La vida media de una enzima tan importante como la colina acetil transferasa es de apenas 5 días. Sin embargo, el ritmo de la síntesis de proteína decrece con la edad.

Metabolismo de los lípidos

De los diferentes lípidos que abundan en el cerebro, la fosfatidilcolina y los fosfátidos de inositol son los que experimentan un rápido recambio.

El colesterol se sintetiza solamente en las edades tempranas de la vida, durante el crecimiento. La hidroximetil-glutaril-CoA reductasa (capítulo 53) va disminuyendo en el cerebro marcadamente, en la medida en que aumenta la edad, por lo que el órgano va perdiendo la capacidad para sintetizar el esteroide. No obstante, se puede demostrar -aun en el adulto- una pequeña actividad residual de la enzima.

La vía de síntesis de los fosfoglicéridos tampoco difiere de las estudiadas en el metabolismo general (capítulo 52).

A partir de la glucosa se sintetizan ácidos grasos, pero también son fuentes el acetilacético, el cítrico e incluso el acetilaspártico.

En cuanto a los esfingolípidos en general, los conocimientos que se tienen de su metabolismo (capítulo 52) son realmente el resultado de investigaciones con homogenizados de cerebro. En el capítulo 76, que se tratan las enfermedades moleculares o errores congénitos del metabolismo, se exponen afecciones por acumulación de lípidos, que dañan al cerebro y son consecuencia de deficiencias en enzimas catabólicas de estos compuestos.

Los cambios temporales en el ritmo metabólico no son un fenómeno privativo del colesterol; la síntesis de los cerebrósidos y sulfátidos es mucho más rápida en el cerebro, en el período de desarrollo, que coincide con la mielinización. La cantidad de gangliósidos, los cuales a diferencia de los anteriores predominan en la neurona, se duplica desde el nacimiento hasta la adultez. Estos compuestos abundan, sobre todo, en la terminal del axón, en la fracción de los sinaptosomas (ver más adelante).

Metabolismo de los ácidos nucleicos

No hay síntesis *de novo* de las bases pirimidínicas en el cerebro porque carece de carbamilsintetasa, primera enzima en esta vía de síntesis. Por otra parte, el tejido cerebral forma rápidamente UMP, a partir de la uridina. El UMP se convierte en UTP y CTP. Para las purinas sí existe la vía *de novo*; no obstante, la vía de recuperación también tiene una significación importante en la producción de purinas y sus derivados. Todas las purinas y pirimidinas comunes y sus nucleósidos atraviesan la **barrera hemato-encefálica** y entran en el cerebro.

Como en los demás tejidos, los ácidos nucleicos conservan y transmiten la información genética. Hace ya varias décadas se dieron evidencias de que en la estabilización de conexiones sinápticas, que se establecen como consecuencia de experiencias repetidas, están involucradas estas moléculas informacionales (ARN), pero posteriormente no ha habido adelantos significativos en esta área.

Lo cierto es que sobre esta cuestión, crucial en la comprensión del funcionamiento del sistema nervioso para la incorporación de la experiencia de una manera estable e integrada, se conocen aspectos del desarrollo y control de las conexiones interneuronales, pero, como veremos más adelante, se ignora la base molecular de ellos.

Mecanismo bioquímico de la actividad neuronal

Lo concerniente al impulso nervioso y sus diferentes formas de transmisión se domina con profundidad y detalles, algunos de los cuales se exceden de los marcos de este libro.

Los sensorreceptores, que transforman diferentes clases de estímulo en impulsos nerviosos, también han sido fundamentalmente comprendidos en su función de transducción de energía. Las funciones superiores, o al menos fenómenos de nivel inferior, que puedan sugerir actividades integrativas y de asociación en la interacción neuronal, las cuales podrían ser la base de cualidades bien complejas de la conciencia y su relación con la experiencia, se han demostrado y aclarado, en parte, en los últimos años; sin embargo, las evidencias bioquímicas, que podrían explicar la génesis de estos fenómenos, son escasas y en ocasiones contradictorias.

Generación y conducción del impulso nervioso

Las neuronas son células muy alargadas que conducen señales eléctricas; lo común es que la señal se reciba y conduzca en las dendritas y el cuerpo celular, y se transmita a lo largo del axón como un **potencial de acción**, que será traspasado a otras células por medio de las **sinapsis**, sitios en los cuales la señal eléctrica pasa a la otra célula en forma de neurotransmisores químicos.

En el tejido nervioso, además de las neuronas se encuentran las glías, que son células no conductoras con una función de soporte.

Como se estudió en el capítulo 20, existe una diferencia de potencial a lo largo de la membrana plasmática de la célula en reposo, el cual asciende a unos 75mV (negativo al interior); ello se debe a diferentes hechos:

1. La concentración de K^+ es de 20 a 50 veces mayor adentro que afuera, no obstante que la membrana es más bien permeable al K^+ .
2. El Cl^- , abundante afuera, penetra muy lentamente, pero los otros aniones importantes adentro, como los ácidos nucleicos y las proteínas, no pueden abandonar el interior.
3. La permeabilidad para el Na^+ , cuya concentración afuera es más de 10 veces la del interior, es sólo la vigésima parte (1/20) de la del K^+ .

El potencial existe porque los K^+ tienden a abandonar la célula hacia el exterior, debido al gradiente de concentración; no obstante, ellos dejan tras sí un exceso de aniones, de modo que se produce una carga eléctrica negativa. El fenómeno inverso por la tendencia a entrar los iones Na^+ , que dejarían en el exterior una carga neta negativa, contribuye muy poco, ya que la membrana en reposo es escasamente permeable al Na^+ . Por otra parte, la salida pasiva de K^+ y la más lenta entrada de Na^+ acabarían por equilibrar las concentraciones de ambos iones adentro y afuera de la membrana.

La ATPasa dependiente de Na^+ y K^+ (capítulo 20) se ocupa de mantener esas diferencias de concentración y estabilizar el potencial de reposo. Es la misma enzima, presente en las otras células del organismo, la que efectúa el intercambio de 3 Na^+ hacia afuera por 2 K^+ hacia adentro. Se trata de un bombeo de sodio y potasio contra sus gradientes de concentración, a expensas de la energía de hidrólisis del ATP.

Potencial de acción

Si de pronto la membrana se hiciera muy permeable al Na^+ , tanto la diferencia de concentración como el gradiente eléctrico harían penetrar un torrente de estos iones, los cuales llegarían hasta invertir la diferencia de potencial. Esto es justamente lo que

sucede cuando un estímulo provoca la multiplicación por 100 de la permeabilidad para el Na^+ . Como resultado la diferencia de potencial puede variar de -75 a $+30$ mV y ya no hay potencial de reposo porque se ha producido un potencial de acción.

El cambio en la permeabilidad al Na^+ es determinante; analicemos cómo se produce. El paso regulado de iones se establece a través de los diferentes canales que existen en la membrana (capítulo 20). En el desencadenamiento de un potencial de acción son decisivos los canales de sodio, regulables por voltaje. En general, un canal regulable por voltaje es el que se abre y se cierra como respuesta a los cambios de voltaje a través de la membrana.

Desde el punto de vista bioquímico, y en términos de la relación estructura-función, con los datos actualmente disponibles es posible concebir un modelo general para estos canales.

Aunque los cambios de voltaje del orden de los 50 mV que un estímulo efectivo provoca parecen insignificantes, no hay que olvidar que el grosor de la membrana es sólo de 5 nm, así que el gradiente de voltaje es de 100 000 V/cm. Como consecuencia, las proteínas de la membrana están expuestas a un campo eléctrico muy grande.

Ya sabemos que las proteínas poseen grupos cargados en sus superficies y enlaces polarizados entre sus átomos, de modo que un campo eléctrico está ejerciendo fuerza en la estructura molecular. En oposición, las fuerzas internas que mantienen la estructura probable más estable son mayores y por lo general alcanzan a contrarrestar esa influencia externa.

Es de suponer que los **canales regulables por voltaje** están constituidos por proteínas que evolucionaron con una particular sensibilidad estructural al campo eléctrico, de modo que poseyendo un número determinado de conformaciones estables, la transición entre ellas se favorece por cambios bruscos del campo eléctrico de su entorno.

Naturalmente, las diferentes conformaciones pueden servir o no de canal a un ion específico, o más sencillamente, existirían conformaciones con el canal cerrado y conformaciones con el canal abierto.

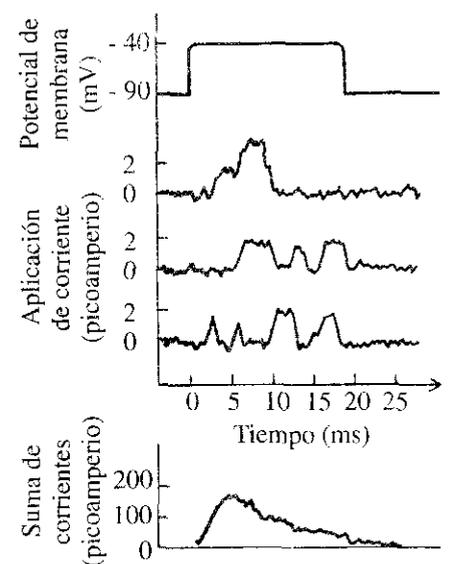
Volvamos al comportamiento específico de los canales de sodio regulables por voltaje, según estudios experimentales comprobados.

Al potencial de reposo (-70 mV), los canales están cerrados. Si se hace menos negativo, digamos 0 mV, y la célula se mantiene en este estado de despolarización, entonces se abren los canales y un torrente de Na^+ entra, empujado por la gran concentración del exterior. Este flujo es máximo $1/2$ ms después de producirse la variación en el voltaje, pero no se mantiene aunque la célula aún esté despolarizada, sino que cae abruptamente a cero en pocos milisegundos, lo que quiere decir que el canal se abre fugazmente para cerrarse de nuevo.

La membrana de la neurona contiene muchos miles de canales de sodio, regulables por voltaje. Mediciones hechas por distintas técnicas concuerdan en que los miles de canales abren, no exactamente a la vez, cuando la membrana se despolariza. Ellos están cerrados o abiertos individualmente, según la ley del todo o nada. No obstante, la corriente de Na^+ que atraviesa la membrana y genera el potencial de acción, el cual se registra en un perfil liso (Fig. 64.2), es la suma de las corrientes que fluyen con algún leve y azaroso asincronismo en los miles de canales.

Cada canal acabado de cerrar se mantiene en un estado peculiar diferente al inicial, pues ya no responde como al principio a subsiguientes cambios del potencial negativo. El canal se torna sensible otra vez cuando el voltaje ha recuperado su valor original y ha transcurrido un período de recuperación de unos milisegundos. Como consecuencia, el canal de Na^+ regulable por voltaje puede adoptar, por lo menos, 3 estados conformacionales, que se representan en la figura 64.3.

Al estudiar el canal de sodio regulable por voltaje hemos visto la causa de que la permeabilidad al Na^+ decline después de producirse un potencial de acción; entonces la bomba de Na^+ , la ATPasa, restaura las condiciones originales; todo esto dura apenas 1 ms. Si el estímulo alcanza un determinado umbral, se desencadena toda la secuencia, lo que responde nuevamente a la ley del todo o nada.



Fuente: Albert B et al.: Molecular Biology of the Cell. New York and London: Garland Publishing Inc., 1983.

Fig. 64.2. Registros de las corrientes a través de canales de Na^+ regulables por voltaje. Se utilizó una célula embrionaria de músculo de rata. El registro superior corresponde al total de la sección de membrana; se observa que ésta se despolarizó en el acto. A continuación se muestran 3 registros de repeticiones separadas del experimento. Cada pico del flujo de corriente representa la apertura de un canal, excepto en el primer registro, donde 2 canales se abrieron simultáneamente y se produjo por un corto período una corriente del doble de intensidad (4 picoamperios, en vez de 2). La figura de abajo representa la suma de las corrientes en 144 repeticiones del experimento.

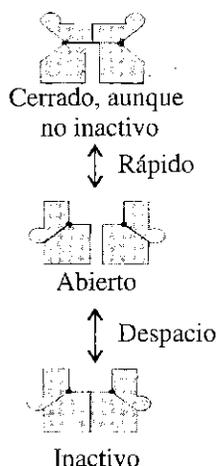
Observemos una característica notable: todos los pasos de la fase ascendente del potencial de acción son espontáneos, una vez iniciados; es durante la fase descendente que se emplea la energía de hidrólisis del ATP para redistribuir los iones a las condiciones de reposo.

Propagación

Al producirse un potencial de acción en un sitio de la membrana, si colocamos electrodos a diferentes distancias y a lo largo de la fibra nerviosa, se registrarán los mismos cambios observados en la localización inicial. El potencial se propaga a una velocidad de 30 a 50 m/s en las fibras gruesas sin mielina y de 1 a 10 m/s en las delgadas; es que el torrente de Na^+ , que penetra por la despolarización local, provoca que la corriente se propague a las vecindades, con una intensidad suficiente para sobrepasar el umbral de excitación, lo que desencadena a su vez un nuevo potencial de acción en esa región cereana. Este proceso continúa a lo largo de la fibra.

En las fibras mielinizadas existen espacios periódicos sin mielina, los nódulos de Ranvier, que es donde se encuentran prácticamente todos los canales de sodio regulables por voltaje del axón, mientras que están casi ausentes en los segmentos cubiertos por mielina. Cuando un potencial de acción se dispara en un nódulo, se despolarizan las regiones vecinas como en las fibras desmielinizadas, pero los segmentos cubiertos en las mielinizadas no son excitables, debido a la ausencia de los canales necesarios, y como están tan aislados no se produce escape de corriente a través de la membrana. Sin embargo, como tienen las propiedades adecuadas de un cable eléctrico, las corrientes asociadas con el potencial de acción se diseminan eficazmente y alcanzan el nódulo próximo; es una conducción a saltos de nódulo en nódulo.

El resultado de la mielinización trae consigo 2 ventajas: mayor rapidez en la conducción y ahorro de energía metabólica, porque la excitación activa se limita a las pequeñas zonas de los nódulos de Ranvier.



Fuente: Albert B et al: Molecular Biology of the Cell. New York and London: Garland Publishing Inc., 1983.
 Fig. 64.3. Transconformación de los canales de Na^+ regulables por voltaje. Los canales de Na^+ regulables por voltaje tienen, por lo menos, 3 estados conformacionales diferentes. En la ilustración se representan esas conformaciones y su capacidad funcional para el trasiego de Na^+ .

Trasmisión química del impulso nervioso

Cuando el impulso nervioso llega al final de la fibra, no ha servido de nada esta propagación, si la señal se queda ahí; lo que ocurre en realidad es que -aunque en la mayoría de las veces no hay continuidad física con el eslabón siguiente- la señal pasa de alguna manera a otra célula, ya sea del músculo esquelético o del involuntario, a otra fibra nerviosa, a una glándula secretora e incluso directamente al cuerpo celular de otra neurona. Esta unión funcional tiene su base estructural, la cual recibe el nombre de sinapsis.

Sinapsis

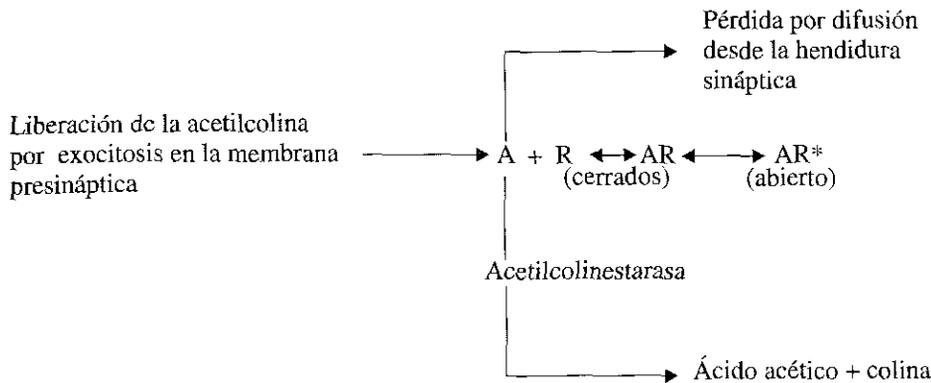
La más conocida y estudiada es la del terminal de una neurona motora con la fibra muscular, y por tanto es la que nos sirve para detallar las características del modelo general. Posteriormente trataremos algunas variantes particulares y en el epígrafe siguiente concentraremos nuestra atención en otras sustancias neurotransmisoras, distintas de la acetilcolina, que es la que opera en la sinapsis neuromuscular (capítulo 66).

En términos generales, entre la terminación pre y postsináptica hay un espacio que hace necesaria la intervención de un mediador químico. Existen instancias excepcionales en las cuales la separación es sólo de 2 nm y la señal pasa eléctricamente.

El neurotransmisor químico es liberado desde el terminal presináptico por un proceso de exocitosis, provocado por la entrada del Ca^{2+} . La exocitosis parece que involucra a una proteína: la sinapsina 1, de 75 000 D, que es sustrato de quinasa de

proteínas, dependiente de AMPc. La activación de la sinapsis promueve la fusión de la vesícula a la membrana. El neurotransmisor difunde por el espacio intersináptico y llega al terminal postsináptico. Allí se une a receptores específicos, que son proteínas del tipo de los canales abiertos por ligandos.

Estos cambios de permeabilidad desencadenan el impulso nervioso, pero la transmisión cesa rápidamente por la eliminación del neurotransmisor a través de diferentes mecanismos, según el caso de que se trate. Los pasos de la transmisión sináptica se representan en la figura 64.4.



* Se abre el receptor al unírsele 2 moléculas de acetilcolina.

Fig. 64.4. Esquema de los procesos involucrados en la transmisión sináptica colinérgica. A (acetilcolina); R (receptor de acetilcolina en la membrana postsináptica).

Las ventajas operacionales han sido las determinantes de que el estudio de las sinapsis se haya realizado desde 1950 en la unión neuromuscular. Ya en 1930 se supo que la acetilcolina era liberada al estimular un nervio motor y que esta sustancia provocaba, a su vez, la contracción en la fibra muscular.

En general, la acetilcolina y los neurotransmisores se hallan colectados en las vesículas sinápticas, situadas en el extremo del axón, cerca de la membrana presináptica.

El potencial de acción se propaga a lo largo del axón, como hemos visto, por la apertura y el cierre de los canales de Na^+ . Cuando el impulso eléctrico alcanza la terminación presináptica del axón, determina la apertura de los canales de Ca^{2+} regulables por voltaje, lo cual permite la entrada de este ion. El aumento en la concentración de Ca^{2+} da lugar a que las vesículas se fusionen con la membrana presináptica y viertan su contenido de acetilcolina en la hendidura sináptica.

La cantidad de vesículas que descargan su contenido aumenta abruptamente en la medida en que se incrementa la concentración de Ca^{2+} en el interior del terminal axónico. Tan solo una elevación del 20 % en la concentración del ion es capaz de duplicar la velocidad de liberación del neurotransmisor.

La duración del potencial de acción que llega al extremo presináptico influye en el tiempo que los canales permanecen abiertos al Ca^{2+} y, por tanto, la liberación del neurotransmisor será muy sensible en su intensidad a la magnitud de la señal. Ello tiene significación y le confiere una característica de más diversidad a la transmisión sináptica, en comparación con la transmisión eléctrica.

Las vesículas que contienen acetilcolina miden unos 40 nm de diámetro. Existen miles de ellas en un terminal típico, de las cuales solamente unas 200 ó 300 se rompen por exocitosis, en respuesta a un potencial de acción.

Cada vesícula que vierte su contenido en la hendidura sináptica provoca un pequeño cambio de voltaje en la célula postsináptica. La estimulación del nervio, de ordinario, origina la ruptura de suficientes vesículas como para despolarizar la membrana de la célula muscular más allá del umbral y se dispara un potencial de acción.

En el terminal postsináptico la señal química se convierte en potencial de acción, mediante los canales regulables por ligandos. Estas proteínas son las transductoras en toda sinapsis y son relativamente insensibles al potencial de membrana, contrario a los canales regulables por voltaje. El que opera con la acetilcolina como ligando se conoce bien.

Receptor de la acetilcolina

El receptor de la acetilcolina es una glicoproteína con peso molecular de 250 000 D; su molécula es un pentámero ($\alpha_2\beta\gamma\delta$) formado por 4 cadenas polipeptídicas, una de las cuales se encuentra por par en cada molécula y es la que posee el sitio para la acetilcolina, de ahí que el receptor se una a 2 acetilcolina por molécula. Igual que los canales que se abren por voltaje, en este tipo de canal regulable por ligando existen varias conformaciones posibles y la presencia del ligando favorece una rápida transición hacia el estado abierto.

En la conformación abierta el canal tiene una abertura en el extremo extracelular de 2,5 nm y se va estrechando hasta 0,65 nm de diámetro en el interior celular. Pueden pasar el Na^+ , el K^+ o el Ca^{2+} , ya que tienen poca especificidad entre los cationes, siempre que quepan en el canal. En realidad, a partir de la célula en reposo transita poco K^+ , pues el gradiente eléctrico compensa al de concentración, ya que están en sentidos opuestos. El Na^+ , sin embargo, es impulsado por ambos gradientes hacia el interior. Al Ca^{2+} le sucede lo mismo, pero su concentración extracelular es mucho más baja que la del Na^+ .

En resumen, la apertura del canal del receptor de acetilcolina trae consigo una entrada significativa de cationes, principalmente Na^+ , lo que origina la despolarización de la membrana. El receptor, una vez que se combina a la acetilcolina, mantiene su canal abierto por un tiempo de 1 ms.

La acetilcolina es eliminada de 2 formas: por simple difusión y por hidrólisis catalizada por la enzima acetilcolinesterasa, la cual está fijada por un polipéptido **colagenoide** a la lámina basal que existe entre el terminal presináptico del axón y la membrana de la célula muscular.

Mucho han ayudado al conocimiento de la transmisión química del impulso nervioso las preparaciones de sinaptosomas, obtenidas por homogenización de cerebro o médula espinal.

La trituración rompe los terminales nerviosos, cuyas membranas se sellan y dan lugar a la formación de unos organelos artificiales, los cuales se pueden aislar por centrifugación diferencial. Con frecuencia, un fragmento de la membrana postsináptica se adhiere al exterior del sinaptosoma. Estos artefactos mantienen las concentraciones normales de Na^+ y K^+ , y conservan un potencial de 60 mV negativo al interior.

A continuación consideraremos importantes variaciones funcionales que existen en otras sinapsis.

Más que de la diferencia en la naturaleza del neurotransmisor, las características propias de distintas sinapsis dependen del receptor para ese neurotransmisor. Así, hay receptores cuyo canal se abre a iones negativos pequeños (como el Cl^-) y su apertura determina el paso del ion al interior, bajo el impulso de su gradiente de concentración, pero esto hace que el potencial se haga más negativo aun en el interior que el potencial de reposo y, por tanto, dificultará la excitación posterior de este terminal postsináptico. Así que la transmisión química de un potencial de acción, que sea transducido por este tipo de canal o receptor, transmite un efecto de inhibición a la célula postsináptica. Este es el caso del receptor para el GABA.

El hecho de que lo determinante es el receptor, puede ser más claramente demostrado, cuando vemos que un mismo neurotransmisor puede originar señales distintas. En la propia acetilcolina, cuyo receptor muscular hemos estudiado con algún detalle, su señal es de inhibición en el músculo cardíaco, porque allí su receptor es diferente.

Otra variante que encontramos en diferentes sinapsis es el mecanismo mediante el cual se elimina el neurotransmisor. En ocasiones, a falta de hidrolasas específicas -además de la simple difusión- existen proteínas transportadoras que se encargan de sustraer el compuesto hacia el terminal presináptico o hacia células gliales de los alrededores.

Finalmente, otra variación significativa en la **transmisión neuroquímica** es la de los neurotransmisores que actúan a través de segundos mensajeros intracelulares, al

Se ha utilizado *in vivo* como antídoto en los envenenamientos por fluorofosfato, presente en insecticidas y herbicidas de uso agrícola.

La acetilcolina se halla en las neuronas motoras de la médula espinal y en el núcleo de los nervios craneales motores, en relación con su función transmisora en las uniones neuromusculares, pero también se encuentra en las vías intrínsecas del SNC: ganglios basales y proyecciones ascendentes al hipocampo y a la corteza cerebral.

Las drogas que bloquean los receptores para la acetilcolina afectan funciones cognitivas y de la memoria.

Catecolaminas

Las catecolaminas que actúan como neurotransmisoras en el SNC son 3: la **noradrenalina**, la **adrenalina** y la **dopamina**.

El sistema adrenérgico está menos distribuido que los otros 2 y está limitado a grupos celulares del rombocéfalo, que se proyectan a otras estructuras del tallo encefálico y al hipotálamo. Un grupo particularmente denso de inervación adrenalínica en núcleos del tracto solitario debe desempeñar una función importante en el control de la presión arterial.

La noradrenalina se encuentra en casi todas las áreas del cerebro y de la médula espinal. El cuerpo estriado es inervado por un sistema que contiene dopamina y que se origina en un grupo grande de células dopaminérgicas de la parte compacta de la sustancia nigra. Un grupo de fibras dopaminérgicas inervan el núcleo amigdalóide y otras áreas de la corteza. Estos neurotransmisores actúan mediante receptores relacionados con la adenil ciclasa y por tanto con el AMPc, como segundo mensajero, en este caso de una señal nerviosa.

La función de las catecolaminas en el cerebro sigue siendo enigmática y se ha especulado en cuanto a su relación con determinadas enfermedades neurológicas y psiquiátricas. En nuestro país se han realizado trasplantes de médula suprarrenal a zonas del encéfalo y se ha conseguido obtener una notable mejoría en casos de enfermedad de Parkinson. Este trasplante, que prende con relativa facilidad, libera catecolaminas en la zona de implantación y se refiere que ello trae consigo la mejoría clínica de los pacientes.

Las funciones de estos neurotransmisores en el sistema nervioso autónomo pueden revisarse en cualquier texto de Fisiología.

Serotonina

Se forma por hidroxilación y descarboxilación del aminoácido triptófano. El paso limitante en su síntesis es el catalizado por la hidroxilasa del triptófano, la cual se halla en las neuronas, unida al retículo endoplasmático y al aparato de Golgi.

La serotonina que está libre en el citoplasma es oxidada por la enzima monoamino oxidasa, de la membrana externa mitocondrial. El aldehído que se obtiene de esta reacción se oxida posteriormente a ácido hidroxindolacético y como tal aparece en la orina.

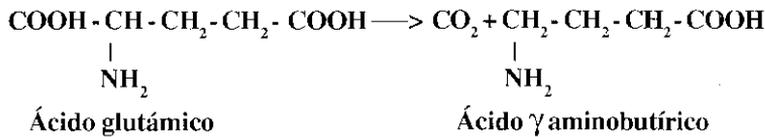
La **serotonina** opera en diversas regiones del SNC. Del núcleo dorsal de la línea media del tallo central se proyectan fibras (especialmente densas en serotonina) a muchos sitios del cerebro anterior, entre ellos el hipotálamo, el ganglio basal y el haz medio. También descienden fibras que se proyectan a las astas ventral y dorsal de la médula espinal. Éstas parecen estar relacionadas con el control de la sensibilidad al dolor y podrían estar involucradas, de lleno, en la acción analgésica de la morfina y otros opiáceos.

Aunque la función de las fibras del cerebro anterior no está del todo clara, algunas evidencias sugieren que este sistema ocupa un lugar determinante en el control del

ciclo sueño-vigilia. Otros indicios también asocian este mediador con los mecanismos de control de la temperatura y la conducta agresiva.

Ácido gamma aminobutírico

De los neurotransmisores inhibitorios, éste es el mejor caracterizado. Es el producto de la reacción catalizada por la L-glutámico descarboxilasa:



A propósito de las variaciones en el modelo general de las sinapsis, se trató el mecanismo por el cual el receptor de GABA produce la hiperpolarización, al aumentar la permeabilidad al Cl⁻.

El GABA es también el ejemplo de un neurotransmisor que se retira del espacio postsináptico mediante un mecanismo de transporte propio; posteriormente una transaminasa específica cataliza su reacción con el ácido alfa cetoglutarico y rinde glutámico y semialdehído succínico, el cual al oxidarse se incorpora al ciclo de Krebs como ácido succínico.

De la distribución de las fibras en que participa este neurotransmisor inhibitorio, sólo diremos que el GABA puede intervenir en casi un tercio de todas las sinapsis del cerebro de mamíferos. La significación funcional de estas sinapsis inhibitorias se evidenciará cuando tratemos las hasas generales de la función superior del SNC, al final del capítulo.

Glicina

La glicina es el trasmisor inhibitorio en la médula espinal y en gran parte del tallo cerebral.

En el terminal presináptico existe un sistema de transporte para la glicina. La inhibición se obtiene al igual que con el GABA, por aumento de la permeabilidad al Cl⁻.

La estriquina produce sus efectos, entre ellos convulsiones, porque se une al receptor de la glicina. La toxina del veneno de las abejas, la apamina, hace lo mismo.

Ácidos glutámico y aspártico

El ácido glutámico y el aspártico son, cuantitativamente, los neurotransmisores de excitación más importantes en el cerebro. Los que hemos relacionado con anterioridad aparecen en una fracción pequeña de las sinapsis cerebrales. El glutámico administrado localmente provoca transmisión de impulsos en el cuerpo estriado, el cerebelo, el hipotálamo, la corteza cerebral y el hipocampo.

Neuropéptidos

Virtualmente, todas las hormonas peptídicas también existen en diferentes regiones del SNC. Otros péptidos, además, se han identificado como "sospechosos" de ser neurotransmisores. En el cuadro 64.1 relacionamos 32 péptidos, que se han encontrado en neuronas y terminales nerviosos del SNC en mamíferos.

Cuadro 64.1. *Neuropéptidos*

Péptidos hipofisarios

Corticotropina (ACTH)
 Hormona del crecimiento (GH)
 Lipotropina
 Hormona estimulante de los
 alfa melanocitos (alfa-MSH)
 Oxitocina
 Vasopresina

Hormonas circulantes

Angiotensina
 Calcitonina
 Glucagón
 Insulina

Hormonas del intestino

Polipéptido pancreático aviaro
 Colecistoquinina (CCK)
 Gastrina
 Motilina
 Polipéptido pancreático
 Secretina
 Sustancia P
 Polipéptido vasoactivo
 intestinal (VIP)

Péptidos opioides

Dinorfina
 Beta-endorfina
 Met-enkefalina
 Leu-enkefalina
 Kiotorfina

**Liberadores hormonales
 hipotalámicos**

Factor liberador de la
 hormona luteinizante (LHRF)
 Somatostatina
 Factor liberador de tirotropina (TSHRF)

Péptidos diversos

Bombesina
 Bradiquinina
 Carnosina
 Neuropeptido Y
 Neurotensina
 Proctolina

Parece claro que cada uno de los neuropéptidos se utiliza en numerosas, aunque relativamente pequeñas, áreas de células diseminadas en todo el cerebro. La **carinosina** (beta-alanilhistidina) y la **anserina** (beta-alanil-N,3-metil-histidina) fueron encontradas por primera vez en el músculo, pero están presentes en el cerebro, en una concentración que se acerca a los 200 y 150 mg/100 g de tejido, respectivamente. Téngase en cuenta que la concentración de ácido glutámico es de 40 mg/g de tejido.

Los factores liberadores de las hormonas de la anterohipófisis están involucrados; así, por ejemplo, se ha podido comprobar que el factor liberador de tirotropina, el cual se halla ampliamente distribuido en el SNC, potencializa la acción de la acetilcolina en algunas neuronas de la corteza y, además, antagoniza los efectos de los barbitúricos.

En el cerebro de ratas entrenadas para evitar la oscuridad, se acumula un péptido de 15 residuos de aminoácidos, el cual se denomina **escotofobina**; se afirma que su administración a ratas provoca una respuesta de esas características, aunque no hayan sido entrenadas.

En esta breve selección no podemos omitir los péptidos opioides (**endorfinas**). Se les conoce así porque se unen a los mismos receptores a los que se ligan los opiáceos (morfina, naloxona, etc.) y comparten algunas de las propiedades farmacológicas de la morfina. Los que se descubrieron primero fueron 2 polipéptidos:

Tir-Gli-Gli-Fen-Met	Tir-Gli-Gli-Fen-Leu
Enkefalina-metionina	Enkefalina-leucina

Las **encefalinas** se distribuyen por todo el encéfalo, pero la mayor capacidad de fijación está en los terminales nerviosos del cerebro medio y del tálamo, donde se reúnen los haces conductores de la sensación dolorosa; también en la amígdala, que como se sabe tiene que ver con la sensación de bienestar. Al igual que los opiáceos, las encefalinas inhiben la actividad neuronal porque disminuyen la permeabilidad al Na⁺, presumiblemente actuando de manera directa en los canales de Na⁺, regulables por

ligando. Después del descubrimiento de estos 2 pentapéptidos, se ha descrito una enorme variedad de endorfinas naturales.

Las secuencias aminoacídicas de las encefalinas se encuentran presentes en péptidos más largos, extraídos de la hipófisis. Posteriormente los péptidos mayores, las endorfinas, también se detectaron en células nerviosas.

La secuencia de la encefalina-met se halla en la proteína beta-lipotropina, de 91 aminoácidos, presente en la adenohipófisis. Los residuos del 61 al 91 de esta proteína corresponden a la beta-endorfina y del 61 al 77, a la gamma-endorfina, que han sido halladas en el hipotálamo y la neurohipófisis. Estas endorfinas poseen una marcada actividad; ellas son de 12 a 100 veces más activas que las encefalinas.

Se ha podido establecer que mientras las endorfinas son el resultado de la proteólisis de la beta-lipotropina, las encefalinas se sintetizan por otra vía. Una proencefalina (con un peso molecular de 40 000 a 50 000 D), que contiene las secuencias de las encefalinas, se ha aislado de las glándulas suprarrenales.

Los péptidos intestinales gastrina, colecistoquinina y otros, también se han localizado en sectores del SNC.

En resumen, se sabe que la administración directa de pequeñas cantidades de los diversos neuropéptidos en el cerebro desencadena una gran variedad de respuestas, entre ellas efecto analgésico (endorfinas), actividad locomotora (sustancia P), conducta sexual femenina, mejor retención de tareas aprendidas (vasopresina) y los otros ejemplos que hemos discutido antes.

Hasta tanto no se identifiquen los receptores específicos para estos neurotransmisores, no se tendrá una visión clara de la función que desempeña cada uno de ellos en la transmisión sináptica en el SNC, o en su modulación.

Actividad nerviosa superior

Hemos estudiado la base química de la transmisión del impulso nervioso y de las conexiones sinápticas. La manera en que se procesan los millones de señales e interconexiones, de modo que el organismo recoja todo ese caudal de estímulos y lo organice, en lo que resulta una información coherente del mundo exterior y del medio interno, ante la cual reacciona con movimiento, pensamientos, emoción, según el caso, y de ordinario con los 3 tipos de respuestas simultáneamente, es un problema de otra envergadura y quizás el problema más complejo que se planteará jamás: el mecanismo íntimo del funcionamiento de la mente humana.

La visión simplificada de un axón que transmite su señal a una fibra muscular o a una terminación dendrítica, que nos sirvió para estudiar la bioquímica de la sinapsis, debe ampliarse ahora.

El cuerpo de la neurona motora de la médula espinal, e igual sucede con los millones de neuronas en el propio cerebro, se encuentra casi completamente cubierto por sinapsis que traen información de miles de otras vías. En esos miles de sinapsis unas serán excitatorias, mientras que otras serán inhibitorias. Varias de ellas, contiguas, se sumarán espacialmente. La sumatoria temporal también es posible. La señal eferente que enviará o no esa neurona, en un momento dado, será el resultado de la sumatoria de todo el cúmulo de señales excitatorias e inhibitorias que están arribando a ella.

Ese potencial resultante en la membrana del cuerpo neuronal es el denominado **gran potencial postsináptico** (GPP). Su magnitud determina la frecuencia con que esa neurona enviará potenciales de acción. Ello se logra mediante canales especiales, que se localizan en la base del axón. Esta codificación del GPP en diversas frecuencias requiere la participación de 3 canales diferentes para el K^+ y uno para el Ca^{2+} . Estos canales hacen que la frecuencia con que la neurona se dispare sea proporcional al estímulo, el cual llega a ella en forma de GPP.

No siempre las terminaciones dendríticas comunican en el sentido aferente. Existen no pocas sinapsis en las cuales las dendritas conducen estímulos a otra célula, sobre todo en neuronas que están situadas cerca, dentro de unos milímetros de distancia o menos.

Otro elemento a tener en cuenta es que la distribución de los canales de iones se modifica por distintos factores. Por ejemplo, la estimulación eléctrica o la denervación producen cambios radicales en la distribución de la proteína receptora de acetilcolina en la célula muscular.

La modificación de la proteína de los canales está asociada a la memoria inmediata. Esto se estableció en un caracol marino que retiraba su antena, si se le tocaba el sifón. Cuando se toca el sifón repetidamente, el animal se habitúa: ignora el estímulo y apenas retira la antena. Se ha descubierto que la habituación se debe a modificaciones en la proteína de los canales de Ca^{2+} , de modo que la entrada del ion se reduce y se liberan menos neurotransmisores de las vesículas presinápticas.

Por otra parte, el sistema de conexiones nerviosas es programado a *grosso modo*. El sistema se va ajustando progresivamente: la estimulación puede determinar si una sinapsis se consolida o se elimina. De esta forma, al excitar la neurona, los estímulos externos influyen en el desarrollo del patrón de conexiones nerviosas. Incluso, las neuronas que no desarrollan conexiones, mueren.

El mecanismo se desconoce, pero se especula que en la célula diana existen moléculas, las cuales llegan por vía axonal al cuerpo celular de la neurona emisora y aseguran así su supervivencia. De no establecerse la conexión, estas moléculas no llegarán y la célula no sobrevivirá más allá de cierto tiempo.

Estudios hechos en cerebros intactos han arrojado luz sobre lo siguiente: las neuronas que se estimulan sincrónicamente tienden a mantener y reforzar sus mutuas sinapsis en la célula postsináptica que comparten. Aquéllas que no se estimulan sincrónicamente tienden a competir, hasta que la neurona postsináptica es controlada por una sola de ellas. Por tanto, el patrón de las conexiones que se desarrolla en el cerebro refleja, de algún modo, las asociaciones regulares entre los eventos del mundo exterior.

Estos hallazgos, que comienzan a sugerir de qué forma la experiencia exterior imprime su huella material en las estructuras y conexiones del sistema nervioso, carecen virtualmente de algún conocimiento acerca de sus mecanismos moleculares. Quizás la solución futura de estas incógnitas bioquímicas sea el paso decisivo, todavía por dar, en el largo camino hacia la comprensión de las funciones superiores del SNC.

En cuanto a las emociones, si bien se ignoran los mecanismos, se ha venido recopilando información que relaciona determinados neurotransmisores con diferentes estados de ánimo. Estos datos provienen tanto de experimentos con animales, como de los estados afectivos anormales en seres humanos; aquí nos bastará un ejemplo:

En su famoso monólogo, el melancólico *Hamlet* se explica que el ser humano soporta el infortunio, por el temor al desconocido sueño de la muerte. “¿Quién querría llevar tan duras cargas, gemir y sudar bajo el peso de una vida afanosa, si no fuera por el temor de un algo, después de la muerte?”

Fausto, sin embargo, se justifica ante *Mefistófeles* por su irresolución para poner fin a sus días, en los atractivos de la vida: “...maldigo esa fascinación que se apodera del alma y la extravía y la impele a continuar viviendo en esta sombría caverna... Maldito el jugo balsámico del racimo, el amor y sus hechizos, y la esperanza, y la fe, y, sobre todo, la paciencia!”

Recientemente, al analizar los casos extremos de suicidio, investigadores suizos informaron que las personas con estados depresivos, que presentaban niveles de serotonina inusualmente bajos, tenían 10 veces más probabilidades de suicidarse que las que presentaban niveles elevados.

¿Quién les iba a decir a *Shakespeare* y a *Goethe* que la diferencia entre un suicida y un estoico estriba quizás en la mayor o menor cantidad de unas cuantas moléculas de 5-hidroxitriptamina?

Resumen

El tejido nervioso posee una composición química caracterizada por su alto contenido lipídico y por sus variaciones con la edad. Dos proteínas específicas se han hallado en este tejido: la S-100 en las glías y la 14-3-2 en las neuronas. El alto contenido en aminoácidos libres, especialmente los aminoácidos dicarboxílicos y sus derivados, es otra peculiaridad del tejido nervioso.

El metabolismo es aerobio fundamentalmente y utiliza la glucosa como principal combustible. En el metabolismo de los aminoácidos existen vías relacionadas con las funciones específicas de las neuronas, sobre todo para la síntesis de neurotransmisores como el GABA, la serotonina y las catecolaminas.

El impulso nervioso se convierte en potencial de acción, susceptible de propagarse por toda la fibra, en virtud de proteínas especializadas que responden a pequeños cambios de voltaje, abriendo canales a ciertos iones, comúnmente el Na^+ , y de esta forma se anula o invierte el potencial de reposo.

La transmisión química se logra por proteínas similares que no responden a cambios de voltaje, sino a la unión a ellas de sus ligandos específicos. Los ligandos, liberados en el terminal presináptico, son los neurotransmisores; existen decenas de ellos. La acetilcolina, adrenalina, dopamina, serotonina y quizás algunos neuropéptidos son los principales neurotransmisores excitatorios. El GABA y la glicina son, sin dudas, los neurotransmisores inhibitorios más importantes.

Las funciones superiores del SNC constituyen, probablemente, el problema científico de más alta complejidad. En el procesamiento de la información, la integración a través de interconexiones neuronales es un hecho establecido. Los cuerpos de las neuronas están cubiertos por miles de conexiones sinápticas, de modo que si una neurona dispara un potencial de acción a lo largo de su axón, es el resultado de la integración de cientos de impulsos excitatorios e inhibitorios que arriban a ésta. Incluso, la frecuencia de esos potenciales será proporcional a la magnitud del efecto sumatorio de las señales que llegan a ella y cuyo resultado es el llamado gran potencial postsináptico.

De otra parte, las ramificaciones dendríticas, en ocasiones, también comunican hacia neuronas vecinas. Todos estos son elementos que dan idea de las bases del procesamiento superior de la información. La experiencia exterior, a través de la estimulación repetida o de su ausencia, modifica las proteínas receptoras de los neurotransmisores y puede, además, reforzar o eliminar conexiones.

Las sinapsis en una neurona, provenientes de diferentes vías, pueden competir entre ellas o reforzarse, según sus estímulos se asocien en el tiempo o no. En consecuencia, el plano de los circuitos neuronales se estructura, al menos parcialmente, en relación con la experiencia exterior, aunque se ignoran los determinantes bioquímicos de esta dinámica.

En la esfera afectiva sí se viene descifrando la relación entre las distintas emociones y estados de ánimo, y los diferentes neurotransmisores, fundamentalmente por el estudio de las psicopatías afectivas.

Ejercicios

1. Proporcione un dato bioquímico que explique la eficiente capacidad glucolítica del cerebro.
2. Expresc la significación de la alta actividad de la L glutámico descarboxilasa en el tejido nervioso.
3. ¿A través de qué vía se elimina el NH_3 cerebral?
4. Explique la función de los canales de Na^+ regulables por voltaje en la generación de un potencial de acción.
5. Cite 3 características que expresen lo constante en los neurotransmisores.
6. Cite 3 características que ilustren lo variable de los neurotransmisores.
7. ¿Cuál es el mecanismo que hace que los neurotransmisores GABA y glicina comuniquen señales inhibitorias?
8. Mencione 2 hechos que evidencien la influencia que ejerce la interacción con el medio exterior sobre las estructuras y conexiones nerviosas.