

Proteínas y enzimas como posibles mensajeros en la comunicación química interneuronal.*

Parte III.

Philippe Leff y Benito Anton

Summary

The chemical interneuronal communication is based on the decodification of chemically related signals by means of the synaptic release of non-peptide transmitters, as well as bioactive peptides and several small molecules. However, two decades ago, a new family of high molecular weight protein-like messengers, exerting biological actions on targeted neurons, was identified. These novel substances are synthesized by the rER and segregated into the exocytic regulated pathways after being axonally transported to the synapse. Moreover, these proteins are postransductionally modified during their transit to the synaptic loci, where they are released. In addition, it has been postulated that some of these macromolecules could play important physiological roles in the maintenance of both synaptic and axon structures, as well as modulatory actions within intracellular and transsynaptic molecular events.

Key words: Proteins, axonal transport, evoked-release, secretion, exocytosis, depolarization.

Resumen

La comunicación química interneuronal está basada en la transmisión y decodificación de señales químicas a través de la liberación de neurotransmisores y péptidos bioactivos. Asimismo, durante más de dos décadas también se ha estudiado el papel funcional de componentes proteicos de alta masa molecular que son liberadas al espacio sináptico donde ejercen acciones biológicas en las neuronas posinápticas. Estas proteínas son sintetizadas en el rER y segregadas dentro de sistemas intracelulares de transporte para su neurosecreción por mecanismos moleculares definidos. Adicionalmente estas macromoléculas también parecen tener relevancia funcional en el mantenimiento estructural de la sinápsis, mediante la interacción dual neurona-glía, además de modular eventos regulatorios en neuronas blanco durante su transporte transneuronal en sistemas de transmisión específicos.

Palabras Clave: Proteínas, transporte axonal, liberación, secreción, exocitosis, depolarización.

*Laboratorio de Neurobiología Molecular. División de Investigaciones Clínicas. Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco 101. San Lorenzo Huipulco. 14370, México D.F.

1.- Síntesis de proteínas en el SNC de vertebrados e invertebrados

a) Introducción

Los tejidos neuroendocrinos, en particular las células beta del páncreas, el sistema neurosecretor adrenal de diversas especies de vertebrados, y el tejido de secreción neuroendocrina de múltiples invertebrados, han aportado, quizá, las bases fundamentales para explicar no sólo los mecanismos biosintéticos de múltiples moléculas mensajeras relacionadas en la función de la comunicación química intercelular e interneuronal, sino también la compartimentalización y segregación de dichas sustancias bioactivas en diversos tipos de vesículas endocíticas, los procesos de maduración y condensación del material soluble intravesicular, la ruta y transporte del contenido vesicular, así como el fenómeno de exocitosis del material soluble intravesicular (Palade, 1975; Rothman, 1981; Tooze y col., 1989; Burgoyne, 1990). Estos fenómenos celulares ocurren similarmente en las neuronas que estructuran el sistema nervioso de los diversos organismos (Nirenberg, 1970) tal como lo han mostrado diversos autores utilizando diferentes preparaciones biológicas *in vitro* e *in vivo*, mediante la aplicación de precursores metabólicos radioactivos y técnicas de autoradiografía, rutinariamente empleadas para estudiar la síntesis y modificaciones postraduccionales de proteínas o precursores peptídicos previos a la secreción exocítica de moléculas bioactivas (Weiss, Hiscoe, 1948; Palay, Palade, 1955; Droz, Leblond, 1963; Young, Droz, 1968).

b) Condensación y segregación de proteínas en los tejidos exocrinos y endocrinos

Un aspecto básico inicial de la regulación de la síntesis y de la modificación postraduccionales de proteínas en las células de secreción endocrina y exocrina, es la condensación y concentración de macromoléculas en gránulos de secreción osmóticamente inertes, fenómenos celulares que diferencian la secreción regulatoria de la secreción constitutiva (Tooze y col., 1989). Diver-

Los estudios experimentales han demostrado que el material protéico sintetizado en células de secreción endocrina, destinado a ser secretado por la ruta de secreción regulatoria, es concentrado ≈ 200 veces en compartimentos vesiculares (v.g., zimógenos, gránulos intracisternales, ICGS) en el retículo Endoplásmico Rugoso, rER y en el sistema cisternal del aparato de Golgi (particularmente en la porción distal del Golgi o Trans-Golgi) (Facquhar, Palade, 1981; Burgess, Kelly, 1987); en tanto que en las células exocrinas el material protéico sintetizado es diferencialmente concentrado ≈ 10 veces por este sistema vesicular, aunque experimentalmente se puede inducir la condensación prematura de proteínas en las cisternas del rER y en las cisternas de la región proximal (v.g., Cis-Golgi) y medial del Golgi (Broadwell, Oliver, 1981; Tooze y cols., 1989), con la hiperestimulación de tejidos neuroendocrinos (v.g., melanotopos de la pars intermedia de la hipófisis, las células neurosecretorias de la neurohipófisis, las células α y β del páncreas, etc.), efecto que conlleva al incremento sustancial de la síntesis, acumulación y concentración prematura de hormonas peptídicas, como la α -MSH, glucagón, insulina, vasopresina y oxitocina, en las vesículas intracisternales en los organelos mencionados (Facquhar, 1971; Tooze y cols., 1989).

c) Modificación postraducciona l de las proteínas de secreción

Durante la segregación y transporte vesicular del material protéico recién sintetizado desde el rER a la porción proximal del Golgi, a través de "elementos de transición" (Rothman, 1981), diversas modificaciones postraduccionales constitutivas, particularmente la glucosilación proximal de las cadenas polipeptídicas recién sintetizadas y la formación de puentes disulfuro, dan origen a conformaciones terciarias de las macromoléculas (Rothman, 1981). Este material transportado y concentrado en forma dependiente de un gradiente de pH y energía (ATP) en vacuolas de condensación, desde el Trans-Golgi a los gránulos de secreción, es posteriormente modificado por enzimas de glucosilación, acetilación y fosforilación, y diversas actividades enzimáticas proteolíticas (endopeptidasas y exopeptidasas), que originan la multifuncionalidad de diversas moléculas secretorias con actividades enzimáticas (enzimas digestivas, amilasa, DBH, AChE), actividades tróficas (neurotrofinas, GDNF, PDNF, BDNF, IGF I y II, etc.), péptidos bioactivos (v.g., insulina, glucagón SMT, encefalinas, etc.) y precursores peptídicos (cromograninas) (Rothman, 1981; Levitt, 1984; Wacshak y cols., 1989; Sandler y cols., 1989; Takuma y col., 1994).

d) Síntesis y transporte axonal de proteínas en el SNC

Mediante el empleo de isótopos radioactivos acoplados a precursores metabólicos de la síntesis de proteínas celulares aunados al empleo de las técnicas de autoradiografía, diversos autores han demostrado el transporte vectorial de trazadores radioactivos, desde las regiones subcelulares donde se origina la síntesis protéica hasta su translocación al citoesqueleto axonal,

donde el material incorporado a vesículas endocíticas es transportado por los axones a la terminal sináptica de las células nerviosas. Bajo este contexto, se ha podido demostrar que después de la inyección ventriculo-cisternal de un precursor radioactivo (v.g., H^3 -Leu), el trazador radioactivo aparece muy tempranamente (5 min) en el rER de las células neuronales. La radioactividad es translocada 20 a 30 min después al sistema cisternal del aparato de Golgi, siendo esta localizada y concentrada 30 a 90 min posteriores preferencialmente en las porciones proximal y medial de los axones neuronales, en un gradiente somatofugal (Edstrom, 1966; Koenig, 1985; Young, Droz, 1968). De esta manera, diversos estudios experimentales enfocados a estudiar el transporte axonal de diversas moléculas bioactivas, permitieron elucidar la existencia de dos tipos de transporte axonal anterogrado (somatofugal) así como de un transporte dendrítico somatofugal en diferentes preparaciones biológicas que incluían prolongaciones axonales largas, como las representadas por las neuronas de la cadena ganglionar paravertebral en los mamíferos, y las neuronas gigantes de los invertebrados marinos (Droz y Leblond, 1962, 1963; Globus y cols, 1968; Kreutzberg, Toth, 1974). Estos estudios experimentales determinaron que el transporte axonal rápido que facilita el transporte de material protéico en vesículas endocíticas ocurre a una velocidad de 200 a 400 mm/día (McEwen, Grafstein, 1968; Stone y cols., 1984) en tanto que el transporte axonal lento, que facilita el transporte de proteínas estructurales del axón (microfilamentos, neurofilamentos y componentes protéicos del axolemma) ocurre a velocidades de flujo relativas de 1-5mm/día o a velocidades intermedias de 4 a 40 mm/día (Lasek, 1970; Willard y col., 1975; Heslop, 1975; Blank, Lasek, 1977); asumiéndose, en general, que dependiendo del tipo de material biológico transportado, diversos grupos neuronales manejan diferentes flujos de transporte axonal (Brimijoin, 1975; Koenig, 1985). Asimismo se observó que el transporte axonal de vesículas endocíticas no ocurre en forma homogénea y regular sino en pulsos "saltatorios" anterogrados y retrogrados simultáneamente demostrándose que todo material protéico segregado a las vesículas secretorias pasa obligatoriamente por el aparato de Golgi, donde el material intravesicular es modificado post-traduccionalmente (Hammerschlag y cols., 1982), observándose, adicionalmente, que una fracción importante de material biosintético, transportado vesicularmente por flujo axonal rápido, incluyendo glucoproteínas y proteínas no glucosiladas contienen un alto grado de grupos sulfato (SO_4) acoplados a residuos de tirosina (Stone y cols., 1984 a y b), como lo confirma el análisis electroforético bidimensional de estas sulfoproteínas, revelado por métodos autoradiográficos (Stone y cols., 1983). Asimismo, el transporte dendrítico de macromoléculas (observado inicialmente en motoneuronas espinales) ocurre a velocidades inferiores al estimado en las prolongaciones axonales; esto es, a velocidades relativas de 1 a 5 μ m/seg. Este transporte es similarmente bloqueado por antagonistas farmacológicos que inhiben la polimerización de los microtúbulos del axón (v.g., tubulina), como es la colchicina (Schubert y col., 1972; Kiss, 1977). Bajo este contexto, se ha de-

mostrado también que las neuronas son capaces de transportar vesículas endocíticas (vesículas sinápticas y gránulos de secreción) a través de un transporte axonal retrógrado con velocidades relativas, similares al flujo axonal anterógrado rápido. Este transporte tiene importancia en la regulación del reciclaje de proteínas estructurales de la membrana, así como en la degradación y reconstitución de proteínas estructurales de la neurona (Kristenson y cols., 1971).

e) *Transferencia de proteínas de origen glial al axón*

Diversas recopilaciones experimentales, enfocadas a estudiar la interacción química entre las células gliales y las neuronas, particularmente en el tejido cerebral de invertebrados marinos, han demostrado la participación de las células gliales en la transferencia de material protéico a las neuronas, en especial, al axolema neuronal. Estas observaciones se basan, primeramente, en la aparición de material protéico de origen glial, en el axoplasma y axolema del axón gigante del calamar (dm 0.5 mm) después de la incubación de los axones escindidos de sus cuerpos neuronales con diferentes precursores metabólicos de la síntesis protéica; segundo, el axoplasma aislado de las células gliales periaxiales no incorpora aminoácidos radioactivos a las proteínas estructurales de la membrana; y tercero; la inyección intra-axonal de RNAsas no reduce la deposición de proteínas recién sintetizadas en la membrana axonal (Lasek, 1970; Tytell, Lasek, 1981). Más aún, estos autores muestran la translocación de una fracción heterogénea ($\approx 40\%$) de proteínas de origen glial (12-200 kDa) a la membrana y al citoplasma axonal por un mecanismo dependiente del Ca^{++} extracelular (Lasek y col., 1977; Tytell, Lasek, 1981), siendo en su mayoría polipéptidos diferentes de los comúnmente sintetizados en el soma neuronal (Tytell, Lasek, 1984) que pudieran funcionar de manera similar a la de los factores tróficos, relevantes para la viabilidad funcional del axón o de soporte para la regeneración del mismo (Goldstein, 1982). Mediante el empleo de la microscopía electrónica, diversos autores se han percatado de los "canales citoplásmicos", representados por áreas de "continuidad" entre el citoplasma axonal y el citoplasma glial, estructuras microanatómicas que pudieran explicar el flujo bidireccional del material protéico de origen tanto neuronal como glial (Perrachia, 1981; Goldstein, 1982).

f) *Aspectos relevantes en la interacción neurona-glía*

Los estudios sobre la regulación de la secreción neuroendocrina de diversas hormonas peptídicas han encontrado que dicha secreción está regulada en forma importante por la actividad de los factores de secreción glial, cuya secreción es controlada, asimismo por diversos esteroides y hormonas de naturaleza peptídica. Bajo este contexto se ha podido establecer que la secreción neuronal de LHRH en la eminencia media del hipotálamo, está regulada por factores tróficos secretados por astrocitos y tanicitos (células gliales modificadas que cubren la pared del tercer ventrículo), tales como TGF- α , IGF-I, por medio de su unión con autore-

ceptores específicos (tipo EPGF) expresados en la superficie glial, lo que permite la autoexpresión y autoinducción de la secreción del mismo factor, así como de otras sustancias neuroactivas (v.g., prostaglandinas E_2) que favorecen la secreción de neuropéptidos y glucoproteínas. Asimismo, el análisis ultraestructural del sistema hipotálamo-neurohipofisial (SHN) muestra que en diferentes condiciones fisiológicas (v.g., lactancia, deshidratación hiperosmolar, etc.), los astrocitos y los pituiticos son capaces de aislar los cuerpos neuronales y las dendritas entre diferentes grupos neuronales que estructuran el NPV y NSO; que al "retraerse" favorecen el aumento del contacto interneuronal, así como con el tejido neuro-hemal (Teodosis, MacVicar, 1996).

g) *Transporte transneuronal de proteínas secretorias*

El sistema visual de invertebrados ha sido la preparación biológica más utilizada para estudiar la transferencia transneuronal de las macromoléculas. Utilizando diversos precursores metabólicos radioactivos, como ^3H -Pro, ^3H -Leu, ^3H -Asp, ^3H -Pro ^{35}S -Met, diversos autores pudieron confirmar, mediante ensayos de autoradiografía, la migración de las moléculas protéicas, sintetizadas en las células ganglionares de la retina al tectum óptico contralateral, efecto que no es bloqueado por inhibidores de la síntesis protéica (v.g., cicloheximida) (Elam y Agranoff, 1971; Peale y col., 1977). Estos autores confirman que la translocación de los trazadores radioactivos ocurre independientemente de la síntesis de novo de proteínas (Elam, Agranoff, 1971). Asimismo, en los vertebrados superiores (*macaccus rhesus*) se comprobó que el material protéico sintetizado en la retina (células ganglionares) entre los 3 y 30 días posteriores a la inyección intraocular de ^3H -Leu, de 50 a 70 % de la radioactividad se localizaba en los mismos axones ganglionares de la retina, en tanto que entre 20 y 30% de la radioactividad se confinaba en las terminales presinápticas, datos que confirmaban que la transferencia de material protéico sintetizado en la retina, era transportado por un flujo axonal anterógrado rápido a la presinapsis, en tanto que la mayoría de la radioactividad localizada en el axoplasma era transportado por un flujo axonal lento (Hendrickson, 1972). Bajo este lineamiento, Grafstein mostró que sólo una pequeña fracción de material protéico (2%) marcada con ^3H -Pro o ^3H -Fucosa y precipitada con TCA, localizada inicialmente en el tracto óptico y en el núcleo geniculado lateral (NGL) del primate, es translocada transinápticamente a la corteza visual contralateral entre las 5 y las 8 hrs posteriores a la inyección de IOC del trazador radioactivo (Grafstein, 1971), localizándose el precursor radioactivo incorporado al material protéico, particularmente en la lamina IV de la corteza, área donde se incrementaba la señal autorradiográfica (Grafstein, Laureno, 1973). Esto indica que una proporción importante del material translocado está integrado por glucoproteínas (Speck, Grafstein, 1977). Como extensión a los estudios elaborados por estos autores, las técnicas autorradiográficas permiten revelar que el material protéico sintetizado de novo, en la retina se deposita en columnas de dominancia ocular en la corteza occipital contralateral y en los estratos similares del NGL.

ipsilateral, misma que recibe aferentes axonales de las células ganglionares de la retina relacionada con la inyección IOC del precursor metabólico (Weisel y cols., 1974; Drager, 1974).

2. Efecto del secuestro del ión calcio en la liberación de sustancias neuroactivas

Es importante hacer notar el efecto importante que tiene el Ca^{++} en la regulación e inducción de la liberación de sustancias neuroactivas, en particular, el material proteico de origen neuronal (Bayón y cols., 1986; Greenfield, 1991; Biagoni y cols., 1995).

La liberación de material proteico, inducida por estimulación química despolarizante del tejido neuronal, requiere del calcio extracelular para activar los mecanismos moleculares que intervienen en la fusión de vesículas y exocitosis del material soluble intravesicular (Levitt, 1993; Matthews, 1996) o la liberación de proteínas asociadas a la membrana plasmática (Kaether y cols., 1998).

Los estudios recientes muestran que el retículo endoplásmico, así como las mitocondrias localizadas en las dendritas, el soma y las terminales sinápticas de las neuronas, tienen la capacidad no sólo de almacenar y amortiguar los incrementos significativos del Ca^{++} en el espacio intracelular (similar al retículo sarcoplásmico de las células musculares), y bombear y liberar al citoplasma del Ca^{++} almacenado en estas pozas endógenas (Simpson y col., 1995), sino que, además, este ión liberado es capaz de activar los sistemas moleculares relevantes en el fenómeno de acoplamiento estímulo-secreción (Lledo y col., 1991).

Asimismo, diversos estudios *in vitro* muestran que la depolarización neuronal con altas concentraciones del ion K^+ en presencia de bajas concentraciones de cafeína, producen incrementos temporales sostenidos en la concentración intracelular de Ca^{++} $[(\text{Ca}^{++})_i]$, a diferencia de lo observado con la aplicación del ion en el medio de incubación (Simpson y col., 1995).

- Estos incrementos en la $[(\text{Ca}^{++})_i]$, son resultantes de la extrusión vectorial del calcio almacenado en compartimentos subcelulares al EIC, inducidos por la activación de receptores-canales iónicos sensibles a IP_3 (inositol, trifosfato); al alcaloide vegetal ryanodina o a los propios incrementos de la $[(\text{Ca}^{++})_i]$ (300 nM) (Simpson y col., 1995) (figura 1).
- Cuando las pozas de almacenamiento del $[(\text{Ca}^{++})_i]$ se repletan, el K^+ es capaz de activar diversos sistemas de señalamiento molecular que promueven la movilización vectorial del Ca^{++} y asimismo, la elevación de su concentración en el EIC, activa y promueve su propia liberación de sus pozas endógenas (Simpson y col., 1995).
- En los tejidos neuroendócrinos se ha mostrado que la despolarización membranar por el ion K^+ no induce un incremento temporal en la $[(\text{Ca}^{++})_i]$, como ocurre a nivel neuronal, sino que facilita el re-almacenamiento de la $[(\text{Ca}^{++})_i]$ mediado por medio de la activación de receptores sensibles a las prostanglandinas (P_2) y ATP.

d) Las oscilaciones observadas en la $[(\text{Ca}^{++})_i]$ afectan el curso temporal de la excitabilidad neuronal; esto es, a $>$ liberación endógena de Ca^{++} $>$ es la respuesta obtenida y sostenida de los potenciales de acción, dependientes de Ca^{++} , cuantificados por técnicas electrofisiológicas, como se ha determinado por el efecto que producen los transmisores "de lenta acción" (*Slow-acting transmitters*) (Simpson y col., 1995).

e) Por consiguiente, la activación de los diferentes subtipos membranales de los canales de Ca^{++} (L, N, P, Q, R, etc.) (Sitges, 1995, a y b) y la subsecuente permeabilidad de Ca^{++} al EIC, produce un incremento significativo en la liberación de Ca^{++} de sus pozas endógenas (sensibles a IP_3 o al alcaloide vegetal ryanodina) (Simpson y col., 1995).

Conclusiones generales

A lo largo de más de dos décadas, diversos estudios experimentales, incluyendo los ensayos de IHQ y los ensayos de liberación *in vivo* e *in vitro* de neurotransmisores y neuromoduladores, han logrado detectar una extensa variedad de mensajeros peptídicos y no peptídicos, co-localizados en diferentes sistemas neuronales de espe-

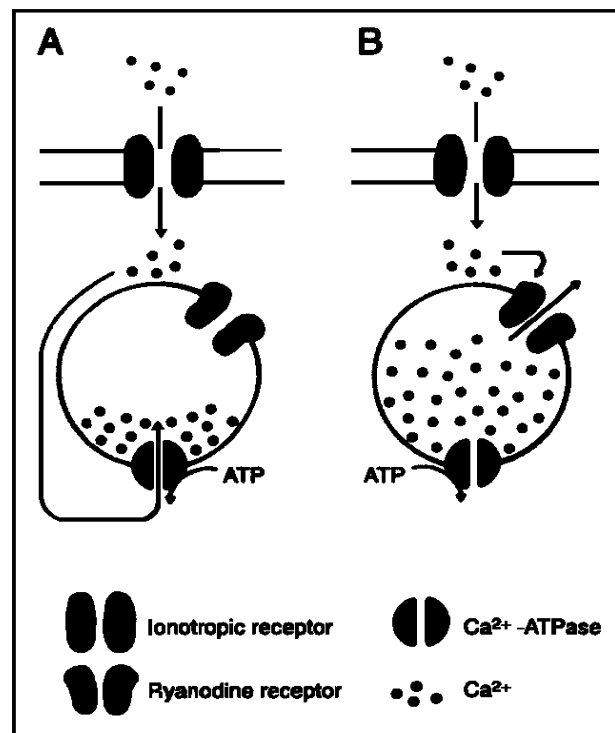


Figura 1. Efecto dual del Ca^{++} externo durante su secuestro intracelular.

A).- El Ca^{++} extracelular puede entrar a través de la activación de receptores ionotrópicos acoplados a canales de Ca^{++} , y ser secuestrado en pozas de almacenamiento intracelular (retículo endoplásmico), supliendo las pozas depletadas del ión.

B).- Asimismo, la activación de otros receptores membranales puede inducir la liberación del ión de sus pozas intracelulares (Simpson y col., 1995).

cies de vertebrados e invertebrados. Más de 80 sustancias identificadas, aisladas y caracterizadas funcionalmente, contribuyen a la codificación química neuronal (Furness y cols., 1989). La co-localización de un vasto número de neurotransmisores en diversos organelos vesiculares habla de la compleja funcionalidad de la comunicación química interneuronal.

Independientemente de la variabilidad de combinaciones de sustancias neuroactivas que coexisten en las neuronas del SNC y SNP de las especies mamíferas y no mamíferas, éstas son capaces de segregar, transportar, co-localizar y secretar en forma específica y selectiva diferentes neurotransmisores y neuromoduladores importantes en la comunicación intersináptica y, por ende, relevantes en la regulación de la actividad funcional de las neuronas.

Por tanto, cada neurona o sistema neuronal, es capaz de generar un código químico que le permite transmitir la información química "decodificada" a lo largo

de extensas e intrincadas redes de fibras neuronales, como ocurre en los grupos neuronales de regiones anatómicas establecidas, como es la sustancia nigra (pars compacta), el estriado donde diferentes poblaciones neuronales son capaces de sintetizar y liberar diversos neurotransmisores, neuromoduladores y enzimas como la AChE, relacionados con la posible activación y regulación de diferentes y complejas funciones motoras (Bayón y cols., 1986; Greenfield, 1991).

Estas observaciones hablan no sólo de la amplia complejidad que representa la comunicación química interneuronal, el fenómeno de la neurotransmisión y la decodificación humoral en los diferentes circuitos y sistemas neuronales, sino que, además, establece a la neurona como la estructura anátomo-funcional del cerebro de todo organismo, como una entidad pluripotencial de transmisión que estructura las bases neurofisiológicas que permiten la adaptación biológica, el desarrollo y la sobrevivencia de los diversos organismos vivientes.

REFERENCIAS

1. BAYON A, ANTON B, LEFF P, SOLANO S: Release of proteins, enzymes and the neuroactive peptides, enkephalins, from the striatum of the freely moving rat. *Ann NY Acad Sci*, 473:401-417, 1986.
2. BIAGONI S, BEVILACQUA P, SCARSELLA G, VIGNOLI AL, AUGUSTI-TOCO G: Characterization of acetylcholinesterase secretion in neuronal cultures and regulation by high K⁺ and soluble factors from target cells. *J Neurochem*, 64:1528-35, 1995.
3. BLANCK MM, LASEK RJ: The presence of transfer RNA in the axolemma of the squid giant axon. *J Neurobiol*, 8:229-237, 1977.
4. BRIMIJOIN S: Stop-flow: A new technique for measuring axonal transport, and its application to the transport of dopamine-beta-hydroxylase. *J Neuro*, 6(4):379-394, 1975.
5. BROADWELL RD, OLIVER C: Golgi apparatus, GERL, and secretory granule formation within neurons of the hypothalamus-neurohypophyseal system of control and hyperosmotically stressed mice. *JBC*, 90:474-484, 1981.
6. BURGOYNE RD: Secretory vesicle-associated proteins and their role in exocytosis. *Ann Rev Physiol*, 52:647-59, 1990.
7. BURGUESS T, KELLY RB: Constitutive and regulated secretion of proteins. *Annu Rev Cell Biol*, 3:243-293, 1987.
8. DRAGER UC: Autoradiography of tritiated proline and fucose transports transneuronally from eye to the visual cortex in pigmented and albino mice. *Brain Res*, 82:284-292, 1974.
9. DROZ B, LEBLOND CP: Axonal migration of proteins in the central nervous system and peripheral nerves as shown by autoradiography. *J Comp Neurol*, 121:325-346, 1963.
10. EDSTROM A: Amino acid incorporation in isolated Mauthner nerve fibre components. *J Neurochem*, 13:1507-14, 1966.
11. ELAM JS, AGRANOFF BW: Rapid transport of proteins in the optic system of the gold fish. *J Neurochem*, 18:375-387, 1971.
12. FACQUHAR MG: Processing of secretory products by cells of the anterior pituitary gland. En: *Subcellular Structure and Function in Endocrine Organs*. Heller H, Lederis K (eds.). Elsevier, North Holland Publishing, Co. 462-482, Elsevier 1971.
13. FACQUHAR MG, PALADE GE: The golgi apparatus (complex): from the artifact to centerstage. *JBC*, 91(3):77s-103s, 1981.
14. FURNESS JB, MORRIS JL, GIBBINS IL, COSTA M: Chemical coding of neurons and plirichemical transmission. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 29:289-306, 1989.
15. GLOBUS A, LUX HD, SCHUBERT P: Somatodendritic spread on intracellularly injected tritiated glycine in cat spinal motoneurons. *Brain Res*, 11:440-445, 1968.
16. GOLDSTEIN RS, WEISS RP, SCHWARTZ JH: Intraneuronal injection of horseradish peroxidase label glial cell associated with the axon of the giant metacerebral neurons of Aplysia. *J Neurosci*, 2:1567-77, 1982.
17. GRAFSTEIN B: Transneuronal transfer of radioactivity in the central nervous system. *Science*, 172:177-79, 1971.
18. GRAFSTEIN B, LAUREANO R: Transport of radioactivity from eye to visual cortex in themouse. *Exp Neurol*, 39:44-57, 1973.
19. GRAFSTEIN B, LAUREANO R: Transport of radioactivity from eye to visual cortex in the mouse. *Exp Neurol*, 39:44-57, 1973.
20. GREENFIELD SA: A noncholinergic function of acetylcholinesterase in the brain: From neuronal secretion to generation of movement. *Cel And Mol Neurobiol*, 11(1):55-77, 1991.
21. HAMMERSCHLAG R, STONE GC, BOLEN FC, LINDSEY JD, ELLISMAN M: Evidence that all newly synthesized proteins destined for fast axonal transport pass through the golgi apparatus. *JBC*, 93:568-572, 1982.
22. HENDRICKSON AE: Electron microscopic distribution of axoplasmic transport. *J Comp Neurol*, 144:381-388, 1972.
23. HESLOP JP: Axonal flow and fast transport in nerves. *Adv Comp Physiol Biochem*, 6:75-163, 1975.
24. KAETHER C, SALM T, GLOMBIK M, ALMERS W, GERDES HH: Targeting of green fluorescent protein to neuroendocrine secretory granules: a new tool for real time studies of regulated protein secretion. *JBC*, 230:1525-32, 1998.
25. KISS J: Synthesis and transport of newly formed proteins in dendrites of rat hippocampal pyramidal cells. An electron microscope autoradiographic study. *Brain Res*, 124:237-250, 1977.
26. KOENING E: Local synthesis of axonal transport. En: *Monoblock of Neurochemistry*. 2da. Edición, Plenum Press, Londres y Nueva York, 7:315-339, 1985.
27. KREUTZBERG GW, TOTH L: Dendritic secretion: a way for neuron to communicate with the vasculature. *Naturwissenschaften*, 61:37, 1974.
28. KRISTENSSON K, OLSSON V, OSTRAND J: Axonal uptake and retrograde transport of exogenous proteins in the hypoglossal nerve. *Histochemie*, 42:233-237, 1971.
29. LASEK RJ: Protein transport in neurons. *Int Rev Neurobiol*, 13:289-324, 1970.

30. LASEK RJ, GAINER H, BAKER JL: Cell to cell transfer of glial proteins to the squid giant axon. *J Cell Biol*, 74:501-527, 1977.
31. LEVITT BG: Chromaffin cells: roles for vesicle proteins and Ca^{2+} in hormone secretion and exocytosis. *Trends In Pharmacol*, 14:346-348, 1993.
32. LLEDO, PM, GUERINAU N, MOLLARD P, VINCENT JD, ISRAEL JM: Physiological characterization of two functional states in subpopulations of prolactin cells from lactating rats. *J Physiol (Londres)*, 437:477-494, 1991.
33. MATTHEWS G: Neurotransmitter release. *Ann Rev Neurosci*, 19:219-33, 1996.
34. MCEWEN BS, GRAFSTEIN B: Fast and slow componen of axonal transport of proteins. *JBC*, 38:494-508, 1968.
35. NIREMBERG M: The flow of information from gene to protein. En: *Aspects of Protein Byosynthesis*. Afinsen CF, Jr. (ed). Academic Press, 215-241, Nueva York, 1970.
36. PALADE G: Intracellular aspect of the process of protein synthesis. *Science*, 189:347-358, 1975.
37. PALAY SL, PALADE G: The fine structure of neurons. *J Biophys Biochem Cytol*, 1:68-69, 1955.
38. PERRACHIA C: Direct communication between axons and sheat glial cells in crayfish. *Nature*, 290:597-598, 1981.
39. ROTHMAN JE: The Golgi apparatus: Two organelles in tandem. *Science*, 213:1212-19, 1981.
40. SCHUBERT D, KREUTZBERG GW, LUX HD: Neuroplasmic transport in dendrites: effect of colchicine on morphology and physiology of motoneurons in the cat. *Brain Res*, 47:331-343, 1972.
41. SIMPSON PB, CHALLISS RA, NAHORSKI SR: Neuronal Ca^{2+} stores: actication and function. *Trends Neurosci*, 18(7):299-306, 1995.
42. SITGES M, CHIU KM: Characterization of the type of calcium channel primarily regulating GABA exocytosis from brain nerve endigns. *Neurochem Res*, 20(9):1073-80, 1995a.
43. SITGES M, CHIU LM: Omega-aga IVA selectively inhibits the calcium dependent fraction of the evoked release of 3H-GABA from synaptosomes. *Neurochem Res*, 20(9):1065-71, 1995b.
44. SPECK SC, GRAFSTEIN B: Axonal transport and transneuronal transfer in mouse visual system following injection of 3H -Fucose into the eye. *Exp Neural*, 54:352-368, 1977.
45. STONE GC, HAMMERSCHLAG R, BOBINSKI JA: Fast transported glycoproteins and non glycosylated proteins contain sulfate. *J Neurochem*, 41:1085-89, 1983.
46. STONE GC, HAMMERSCHLAG R, BOBINSKI JA: Fast axonal transport of tyrosine sulfate-containing proteins: Preferential routing of sulfoproteins towards nerve terminals. *Cell and Mol Neurobiol*, 3(4):249-262, 1984a.
47. STONE GC, HAMMERSCHLAG R, BOBINSKI JA: Involvement of coated vesicles in the initiation of fast axonal transport. *Brain Res*, 291:219-228, 1984b.
48. SUNDLER F, BÖTCHER G, EKBLAD E, HÅKANSSON R: The neuroendocrine system of the gut. *Acta Oncológica*, 28:303-313, 1989.
49. TAKUMA T, ICHIDA T: Evidence for the involvement of protein phosphorylation in cyclic AMP-mediated amylase exocytosis from parotid acinar cells. *FEBS Lett*, 340(1-2):29-33, 1994.
50. TEODOSIS DT, MACVICAR B: Neurone glia interactions in the hypothalamus and pituitary. *Trends Neurosci*, 19:363-367, 1996.
51. TOOZE J, KERN HF, FULLER SD, HOWELL KE: Condensation-sorting events in the rough endoplasmic reticulum of exocrine pancreatic cells. *JBC*, 109:35-50, 1989.
52. TYTELL M, LASEK RJ: Glial polypeptides transferred into the squid giant axon. *Brain Res*, 324:223-232, 1984.
53. TYTELL M, LASEK RJ: Properties of the glial protein complex transferred into the squid axon. *Trans Amer Soc Neurochem*, 12:95, 1981.
54. WASCHEK JA, PRUSS RM, SIEGEL RE, EIDEN EL, BADER MF, AUNIS D: Regulation of enkephalin, VIP, and chromogranin biosynthesis in actively secreting chromaffin cells. *Ann NY Acad Sci*, 309-323, 1989.
55. WEISEL TN, HUBEL DH, LAM DH: Autoradiographic demonstration of ocular dominance columns in the monkey straitte cortex by means of transneuronal transport. *Brain Res*, 79:273-279, 1974.
56. WEISS P, HISCOE H: Experiments on the mechanisms of nerve growth. *J Exp Zool*, 107:315-395, 1948.
57. WILLIARD M, COWAN WM, VANGELOS RR: The polypeptide composition of intraaxonally transported proteins. Evidence for four velocities. *Procti Natl Acad Sci USA*, 71:2183-87, 1975.
58. YOUNG RW, DROZ B: The renewal of protein in retinal rods and cones. *JBC*, 39:169-184, 1968.



CISMAD CENTRO DE INFORMACION EN SALUD MENTAL Y ADICCIONES

EL Centro de Información en Salud Mental y Adicciones, adscrito a la División de Investigaciones Epidemiológicas y Sociales del IMP, pone a disposición de los interesados su acervo bibliográfico integrado por libros, publicaciones periódicas, artículos y datos estadísticos relacionados con la salud mental y el consumo de drogas, alcohol y tabaco en el país. Los usuarios pueden consultar amplia información sobre temas tan diversos como violencia, suicidio, depresión, esquizofrenia, familia, niños de la calle, consumo de drogas, grupos de autoayuda, principales problemas relacionados con las adicciones, medidas preventivas y alternativas de tratamiento.

SERVICIOS DISPONIBLES

- Orientación y asesoría.
- Préstamo interno de materiales para consulta y fotocopiado.
- Consulta a discos compactos.
- Consultas a bases de datos.
- Información sobre instituciones de investigación, centros de atención y expertos e investigadores en cada una de las áreas de especialidad.
- Edición de guías bibliográficas y discos compactos.
- Atención de Solicitudes:
Vía telefónica
Fax
Correo
Correo electrónico

El CISMAD ofrece sus servicios de lunes a viernes de 8:30 a 15:00 hrs., en Calz. México Xochimilco No. 101, Col. San Lorenzo Huipulco, Del. Tlalpan, México D.F., C.P. 14370. Tels. 655 28 11 Ext. 157, 160, 196. Fax 513 33 09. email: cisma@imp.edu.mx