

Comunicación intercelular en el sistema nervioso

Algunas alteraciones

CLORINDA ARIAS*
RICARDO TAPIA*

INTRODUCCIÓN

El aislamiento por técnicas de centrifugación diferencial de las estructuras sinápticas del sistema nervioso central, (llamadas sinaptosomas) ha permitido el estudio *in vitro* de muchos aspectos de su funcionamiento, y de éste modo ha contribuido en gran medida al conocimiento de la comunicación interneuronal en el tejido cerebral.

Los procedimientos de aislamiento de sinaptosomas fueron introducidos por Gray y Whittaker y de Robertis y cols. en 1962. Posteriormente muchos autores han modificado la metodología y se han obtenido sinaptosomas de diferentes regiones del sistema nervioso central como médula espinal, hipotálamo, ganglios basales y terminales de fibras musgosas del cerebelo (Bradford, 1975; Loscher y cols., 1985). Se han hecho también preparaciones de cerebros *post-mortem* de humanos, las cuales ofrecen una muy buena perspectiva para el estudio de padecimientos desde el punto de vista bioquímico (Hardy y cols., 1982).

El complejo sináptico *in situ* es el sitio clave de la comunicación interneuronal a través de la síntesis, liberación, remoción y degradación del transmisor, así como de la interacción de éste con su receptor postsináptico, de los eventos necesarios para la transducción del mensaje y de la regulación de cada uno de estos pasos. Alteraciones en alguno o varios de estos procesos interfieren con la función normal del sistema nervioso y pueden traducirse en patología nerviosa humana. En las secciones que siguen se revisarán algunos ejemplos de estas alteraciones.

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Un aspecto interesante de las neurociencias concierne a los mecanismos responsables de la degeneración neuronal selecti-

va que ocurre en gran número de enfermedades hereditarias, como la enfermedad de Huntington, la demencia de Alzhei-



Foto: Hugo Cifuentes.

* Departamento de Neurociencias, Instituto de Investigaciones en Fisiología Celular, UNAM.

mer, la enfermedad de Parkinson y diversas degeneraciones espinocerebelosas. Dos aspectos comunes relacionan estas enfermedades: la degeneración neuronal ocurre después de un periodo de diferenciación y función normales y se manifiesta en la edad media a tardía y, segundo, se ven afectadas poblaciones específicas de neuronas sin que se alteren sistemas neuronales contiguos.

No existe hasta el momento una explicación que abarque a todas las enfermedades neurodegenerativas, pero existen varias hipótesis para tratar de explicarlas. Una de las hipótesis más atractivas y con cierta evidencia experimental implica los efectos neurotóxicos producidos por los aminoácidos ácidos excitadores: glutamato y aspartato.

La observación inicial de los efectos neurotóxicos por aminoácidos ácidos fue hecha hace más de 25 años por Lucas y Newhouse (1957) quienes encontraron degeneración de las capas internas de la retina en ratones tratados sistémicamente con L-glutamato. Olney (1974) propuso el término de efecto neuroexcitotóxico, haciendo referencia a la degeneración neuronal causada por aminoácidos fuertemente excitatorios, aparentemente como consecuencia de una excesiva despolarización de las neuronas.

Es bien conocido que el ácido L-glutámico es un potente excitador de la actividad neuronal en casi todas las regiones del Sistema Nervioso Central (SNC) en que se ha estudiado (Krnjévic, 1974; Curtis, 1975). A partir de estos hallazgos se exploraron los requerimientos estructurales de ciertos compuestos para presentar tales acciones. De esta manera se fueron explorando neurotóxicos que ocurren de forma natural como el ácido kaínico o compuestos de nueva síntesis como el caso del N-metil-D-aspartato (NMDA), el cual es de 10-1 000 veces más potente que el mismo L-glutamato dependiendo de la preparación usada. Asimismo, se fueron desarrollando antagonistas que permitieron establecer la presencia de subtipos de receptores a aminoácidos excitadores. Con base en estudios electrofisiológicos, principalmente en médula espinal, estos receptores se han clasificado en tres grupos según el agonista más potente: NMDA, kaínico y quisquálico (Watkins y Olverman, 1987). La existencia de múltiples receptores, da lugar a respuestas múltiples al mismo transmisor y permite sugerir, para las regiones de SNC que los poseen, una maquinaria metabólica con un alto funcionamiento plástico.

En nuestro laboratorio hemos estudiado los efectos del ácido kaínico y del ácido glutámico, para probar, por un lado, la selectividad de sus efectos excitatorios y sus requerimientos iónicos y por otro, su potencia para liberar neurotransmisores. Nuestros hallazgos en retina de pollo indican que ambos compuestos estimulan notablemente la liberación de GABA y glicina mientras que no afectaron la liberación de dopamina ni ácido glutámico mismo (como neurotransmisor). Estos hallazgos sugieren que ambos compuestos presentan selectividad sobre determinados grupos de neuronas. Asimismo, fue interesante notar que los efectos estimulantes fueron estrictamente dependientes de Na externo e independientes de Ca (Tapia y Arias, 1982).

En 1982 Plaitakis y cols., mostraron disminución en la actividad de la glutamato deshidrogenasa (GDH) en leucocitos y fibroblastos de la piel de pacientes con degeneración espinocerebelosa. La GDH cataliza la interconversión de glutamato y alfa-ceto-glutarato por un proceso que requiere NAD, y en los pacientes afectados los niveles séricos de glutamato se encontraron cerca de dos veces más altos que en humanos

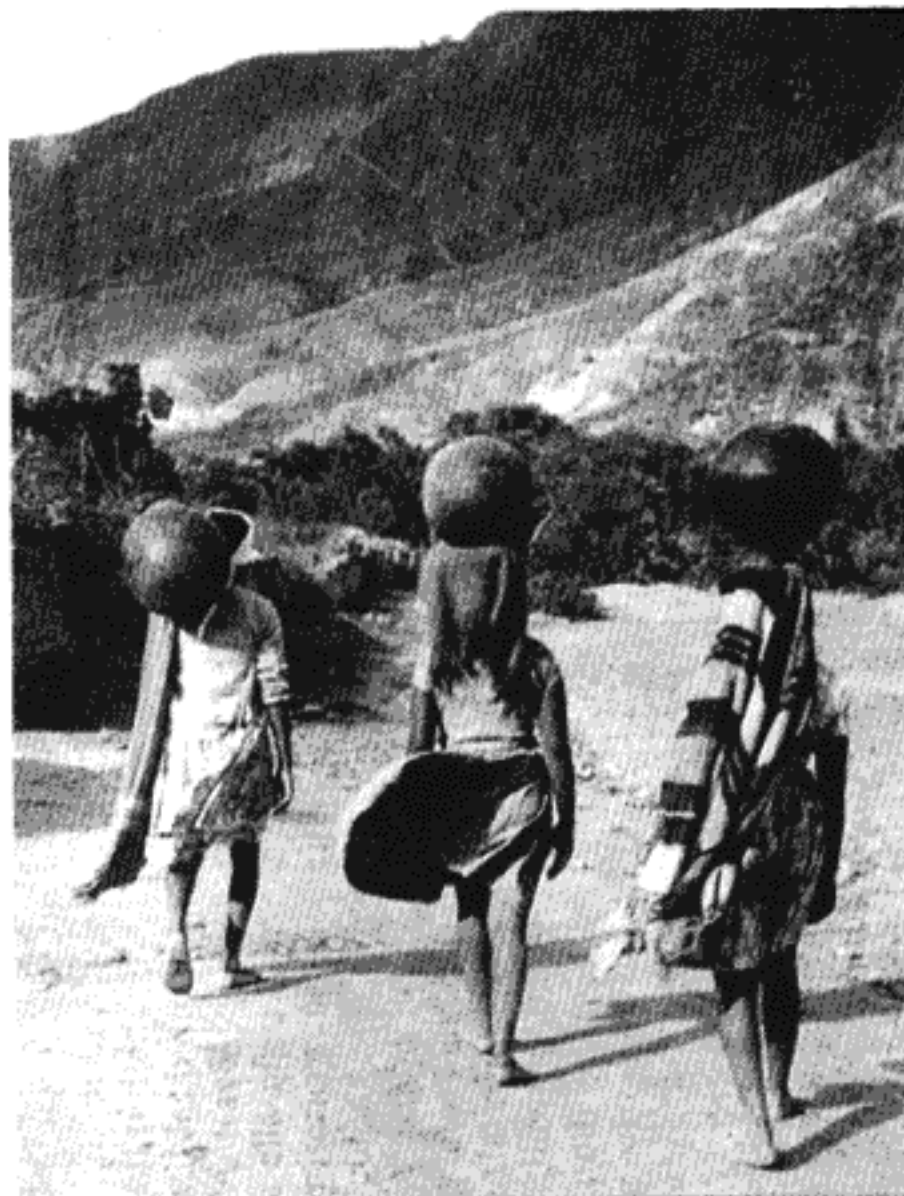


Foto: Hugo Cifuentes.

normales, mientras que la concentración de alfa-ceto-glutarato se encontró disminuida 26%

Se han encontrado defectos enzimáticos similares en otras enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo una reducción de la actividad de la malato deshidrogenasa mitocondrial en pacientes con ataxia de Friederich, que puede indirectamente afectar la poza glutamato/aspartato (Stumpf y cols., 1982; Sorbi y Blass, 1982).

Se puede especular que en otros tipos de enfermedades neurodegenerativas existan alteraciones metabólicas que lleven a la acumulación de compuestos excitotóxicos capaces de activar receptores para aminoácidos excitadores como en el caso de la enfermedad de Huntington. La enfermedad de Huntington es una de la que se tienen modelos animales que se aproximan mucho al patrón neuroquímico encontrado en pacientes. El primer modelo fue desarrollado por McGeer y cols., (1978) con inyecciones intraestriales de ácido kaínico en ratas. El examen neuroquímico tradicional de la enfermedad revela que los niveles de la actividad de GABA y de la acetilcolina están disminuidos mientras que los de somatostatina, serotonina, dopamina y noradrenalina son normales. Vincent y Johanson (1983) encontraron que las neuronas del estriado contenían a la enzima NADPH diaforasa (enzimas que catalizan la reducción de colorantes NADH o NADPH dependiente) y al neuropéptido Y. En estriados de humanos se encontró que el contenido normal de neuronas que poseen la actividad de esta enzima no rebasa al 2%, pero en los pacientes con Huntington la proporción aumentaba hasta el 30%. ¿Cuál es el mecanismo de preservación de las neuronas que contienen somatostatina, neuropéptido Y y actividad de diaforasa en la enfermedad de Huntington? Posiblemente las propiedades bioquímicas de las neuronas y ciertas relaciones anatómicas entre ellas puedan explicar la vulnerabilidad y la degeneración diferencial. Así, se encontró más recientemente,



Foto: Hugo Cifuentes.

un modelo de enfermedad de Huntington que mimetiza mejor el patrón neuroquímico de daño utilizando el ácido quinolínic. Este compuesto es un metabolito natural de la vía metabólica de la kynurenina como parte del metabolismo del triptófano. Se ha propuesto a este compuesto como un posible tóxico, bajo ciertas condiciones, capaz de producir este tipo de patología (Kowall y cols., 1987).

Recientemente ha sido informado que una variedad de patología neurodegenerativa conocido como esclerosis lateral amiotrófica y un tipo de demencia con signos de parkinsonismo que presentan los habitantes de la isla de Guam puede asociarse con el consumo de ciertos granos con alto contenido en análogos de aminoácidos excitadores (b-metilaminoalanina y b-oxalilaminoalanina).

Todas estas evidencias convierten el campo de la excitotoxicidad en un terreno fértil y promisorio para el estudio de patología nerviosa humana.

El uso de modelos que remedan ciertas anomalías de los padecimientos neurodegenerativos ha sido de gran ayuda para evaluar la posible causa de la enfermedad, como ha sido ya señalado. En particular para la enfermedad de Parkinson el hallazgo reciente de que la toxina N-metil,4-fenil,1,2,3,6-tetrahidropiridina produce un Parkinson en humanos muy similar al idiopático, y de que experimentalmente en monos la conducta, histología, bioquímica y respuesta a la L-DOPA son las mismas que en el Parkinson idiopático ha contribuido grandemente al conocimiento de esta enfermedad y ha abierto nuevas perspectivas en el terreno de la terapia (Langton y cols., 1983; Burns y cols., 1983).

EPILEPSIA

A pesar de que la frecuencia de epilepsia es muy alta, y de que es una enfermedad que si no es tratada adecuadamente impide a los pacientes llevar una vida normal, aún no se conoce con precisión su causa ni su mecanismo. Entre los neurotransmisores que pudieran estar involucrados, el ácido gama-aminobutírico (GABA) parece ser uno de los más importantes.

La primera evidencia de que el GABA podría estar relacionado con la fisiopatología de la epilepsia vino de la observación de que algunas convulsiones en niños eran resultado de una deficiencia en la dieta de la vitamina B6, cuya forma activa

es el fosfato de piridoxal, coenzima de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), la enzima que sintetiza el GABA.

Siendo el GABA el neurotransmisor inhibitor más abundante en el sistema nervioso central, los anteriores hallazgos estimularon muchos estudios sobre modelos de epilepsia causados por la interrupción del control inhibitorio mediado por el GABA. De este modo se han producido convulsiones usando inhibidores de la GAD (Tapia, 1975; Pérez de la Mora y cols., 1973), inhibidores de la liberación del GABA usando agentes bloqueadores del transporte del calcio en terminales (Tapia y cols., 1976; Tapia y Arias, 1981) y bloqueadores del receptor al GABA como bicuculina o picrotoxina (Tapia, 1975).

Recientemente se han hecho lesiones corticales más selectivas por hipoxia prolongada, presumiblemente sobre neuronas GABAérgicas, en monos infantiles (Sloper y cols., 1980) y es interesante el hecho de que los estudios bioquímicos demuestran la participación selectiva de neuronas GABAérgicas ya que son estas las que preferentemente degeneran. Estos hallazgos podrían sugerir que la hipoxia neonatal participa en la génesis de la epilepsia en humanos.

En cerebro de ratón se ha encontrado que algunas propiedades de la GAD como su sensibilidad a hipotonocidad, Tritón X-100, centrifugación y calentamiento a 37 °C son diferentes en el animal recién nacido en comparación con el adulto. La enzima del recién nacido se inactiva por estos procedimientos mientras que la enzima del adulto prácticamente no se altera. La presencia de esta forma de la GAD en edades tempranas pudiera relacionarse con la particular susceptibilidad a convulsiones febriles en los niños (Tapia y Meza-Ruiz, 1975; 1976).

En relación a cambios en otros neurotransmisores como posibles responsables de la actividad epileptogénica, se ha señalado al ácido glutámico. La administración sistémica de glutámico produce convulsiones en animales jóvenes (Olney, 1979) y estudios recientes sugieren que este neurotransmisor puede ser importante en el desarrollo del modelo de epilepsia conocido como kindling, ya que la interrupción de las vías glutamatérgicas que llegan a la amígdala alargan considerablemente el tiempo requerido para establecer el kindling o lo suprimen totalmente (Walker, 1982). El ácido kaínico, análogo estructural del glutámico se ha usado repetidamente para producir convulsiones en animales, particularmente, su administración sistémica induce un síndrome muy parecido a la epilepsia del lóbulo temporal (Ben-Ari, 1985).

Collingridge y cols. (1983) han demostrado la participación de receptores de aminoácidos excitadores particularmente, los de NMDA, en la producción de descargas epilépticas. Estos autores encontraron, en rebanadas de hipocampo, que las células piramidales bañadas en soluciones fisiológicas libres de magnesio disparan en trenes similares a los observados en presencia de antagonistas del receptor del GABA. En estos experimentos se encontró que los disparos se abolían con el uso de antagonistas del receptor de NMDA. El esquema que relaciona la participación de estos receptores en las descargas epiléptiformes es el siguiente:

Bajo condiciones fisiológicas, la estimulación eléctrica de las fibras dentro de las zonas dendríticas de las neuronas piramidales, activan tanto sinapsis inhibitorias (GABAérgicas) como excitatorias ¿glutamatérgicas? El incremento en la hiperpolari-

zación y en la conductancia asociado al potencial inhibitorio GABAérgico puede prevenir la despolarización de la membrana dendrítica en el intervalo en el cual el magnesio bloquea la acción del receptor de NMDA. Cuando el control inhibitorio se abole con antagonistas del receptor al GABA, el potencial excitatorio sináptico puede ser tan grande que fuerce al magnesio a salir del canal y dejar libre al receptor de NMDA (Dingledine, 1986).

ESQUIZOFRENIA Y PSICOSIS MANIACO-DEPRESIVA

La hipótesis más aceptada actualmente con respecto a la fisiopatología de la esquizofrenia involucra también a la transmisión sináptica dopaminérgica. Sin embargo, a diferencia de la enfermedad de Parkinson, en este caso se trataría de una hiperfunción de la sinapsis que utilizan dopamina como transmisor en ciertas zonas del cerebro distintas al cuerpo estriado, particularmente el sistema límbico.

El elevado número de receptores a dopamina, en especial los del tipo D2, en cerebros post-mortem de esquizofrénicos es compatible con esta hipótesis hiperdopaminérgica (Lee y Seeman, 1977). Tal elevación de los receptores a dopamina puede relacionarse también con el hecho de que en pacientes esquizofrénicos se encuentra una reducción de un marcador del recambio de la dopamina, el ácido homovanílico (HVA) en el líquido cefalorraquídeo (Bowers, 1974). Presumiblemente la reducción en el HVA puede representar una respuesta homeostática al elevado número de receptores a dopamina. Hasta el presente no es posible, sin embargo, determinar si estos receptores extra a dopamina se presentan antes o después del inicio de la enfermedad.

Por otro lado, es conocido que existen vías neuronales de control sobre sinapsis dopaminérgicas que funcionan con otros neurotransmisores, por lo que el defecto primario pudiera encontrarse en alguna de esas vías de interacción. Se sabe, por ejemplo, que existen importantes interacciones entre las vías GABAérgica y dopaminérgica en el cerebro anterior y en el cerebro medio, así como con algunos péptidos como la sustancia P (Fuxe y cols., 1977). La transmisión colinérgica también parece estar comprometida en la esquizofrenia; el uso de anticolinérgicos mejora en ocasiones los síntomas psicóticos.

Se ha postulado que alteraciones en la homeostasis del Ca pueden estar asociadas con trastornos de la regulación emocional. La hipocalcemia puede producir irritabilidad, ansiedad y estados semejantes a los maníacos, delirios y psicosis (Carman y Wyatt, 1979). En algunos pacientes se ha encontrado un nivel de calcio sérico bajo dentro de límites normales (Aronoff y cols., 1971), mientras que un aumento en el calcio sérico se ha asociado con estados depresivos (Jimerson y cols., 1979). Ciertos antagonistas de la acción del calcio, como el verapamil y el litio, administrados a pacientes maníacos han demostrado mejorar notablemente el estado psicótico de los pacientes (Dubovsky y Franks, 1983). El efecto profiláctico bien conocido del litio para prevenir las crisis de manía plantea una pregunta interesante con respecto a los mecanismos moleculares que involucran a este catión y su relación con la psicosis maniaco-depresiva.

MIASTENIA GRAVIS

La observación inicial de que drogas anticolinesterásicas mejoraban la contracción muscular en los pacientes miasténicos, estableció que la región principalmente involucrada en el defecto era la placa neuromuscular. Sin embargo, el sitio preciso

y la naturaleza del defecto fueron sujetos de debate por cerca de 40 años. Con el hallazgo de la α -bungarotoxina como un ligando específico para el receptor de acetil colina (AChR) (Drachman, 1983) se evidenció que en las uniones neuromusculares de los pacientes con *miastenia gravis* la unión de α -bungarotoxina era mucho menor que en individuos normales, indicando que había una marcada reducción en el número de sitios de AChR. Posteriormente se encontraron anticuerpos contra AChR en el 90% de los pacientes. La pregunta de si los anticuerpos encontrados son el defecto primario de la enfermedad o representan una respuesta secundaria a daño en el receptor causado por otro agente aún no puede resolverse.

Los modelos en animales que se utilizan para producir *miastenia gravis* se basan en la inmunización de animales con AChR purificado a partir del órgano eléctrico del pez eléctrico Torpedo. Como resultado de esos estudios ahora se sabe que la respuesta autoinmune es mediada por anticuerpos más que por linfocitos (Lindstrom y Engel, 1981).

Es interesante el hecho de que se puede reproducir experimentalmente el síndrome miasténico en animales usando un modelo de debilidad o parálisis flácida muscular de origen presináptico impidiendo la liberación de la acetilcolina de la placa neuromuscular. Este modelo resulta muy sencillo de realizar y puede ser muy útil para ensayo de nuevas terapias; consiste en la administración intraperitoneal del colorante inorgánico rojo de rutenio (RuR), la cual produce parálisis flácida. Ciertos compuestos que incrementan la liberación de acetilcolina, como la guanidina y la 4-aminopiridina, antagonizan este tipo de parálisis (Tapia y cols., 1976; Tapia, 1982).

CONCLUSIÓN

El conocimiento cada vez más profundo de la fisiología y bioquímica de las enfermedades nerviosas tanto por estudios del tejido patológico humano como usando modelos experimentales en animales, ha permitido el desarrollo de terapias más efectivas para su tratamiento. Los ejemplos más dramáticos son quizá la terapia con L-DOPA para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, los agentes neurolepticos que bloquean la actividad dopaminérgica en la psicosis esquizofrénica, el uso del litio para los estados maniaco-depresivos y el uso de

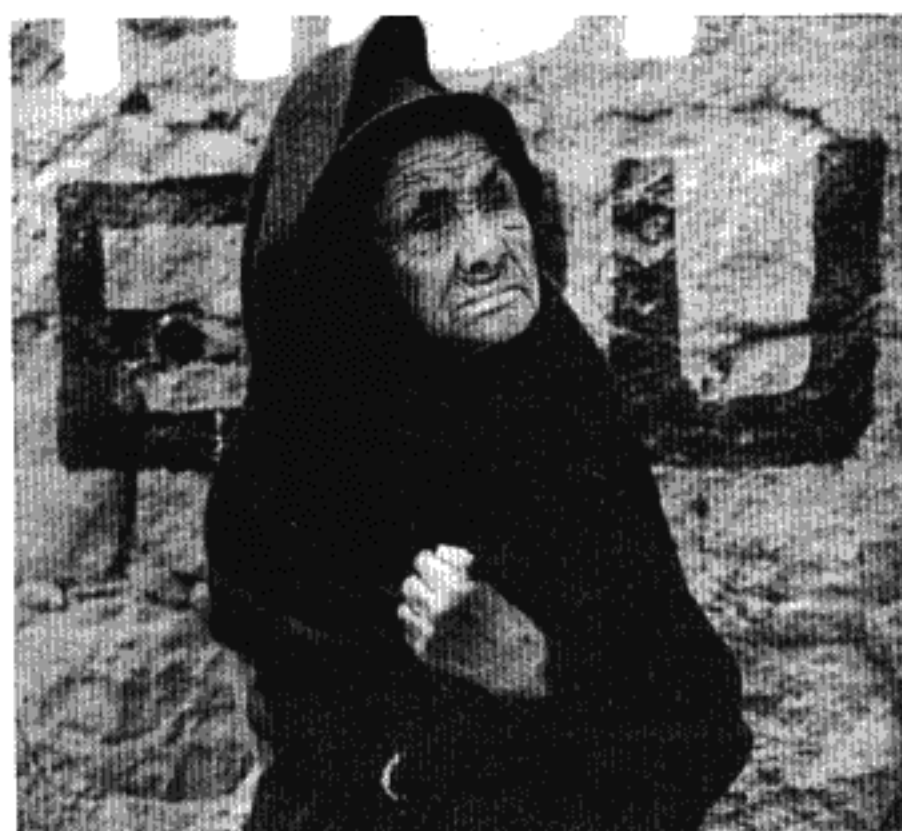


Foto: Hugo Cifuentes.

anticolinesterásicos, inmunosupresores y reducción de anticuerpos en el tratamiento de la *miastenia gravis*.

Es claro que sin los conocimientos básicos de cómo opera el sistema nervioso, de los mecanismos íntimos de la transmisión sináptica y de los efectos farmacológicos sobre ellos será difícil desterrar los tratamientos empíricos, eliminar los efectos colaterales o diseñar nuevas drogas verdaderamente efectivas para corregir las alteraciones de la comunicación interneuronal. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Aronoff, M.S., R.G. Evens, y J. Dorell. 1971. Effect of lithium salts on electrolyte metabolism. *J. Psychiat. Res.* 8: 139-189.
- Bowers, M.B. 1974. Central dopamine turnover in schizophrenic syndromes. *Arch. Gen. Psychiat.* 31: 50-54.
- Bradford, H.F. 1975. Isolated nerve terminals as an in vitro preparation for the study of dynamic aspect of transmitter metabolism and release. En: *Handbook of Psychopharmacology* vol 1, L.L. Iversen, Iversen S.D. y S.H. Snyder (Eds.) Plenum Press, New York, p. 191-252.
- Burns, R.S., C.C. Chieveh., S.P. Markey, M.H. Ebert, D.M. Jacowitz y I.J. Kopin. 1983. A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80:4546-4550.
- Carman, J.S. y R.J. Wyatt. 1979. Calcium: bivalent cation in the bivalent psychoses. *Biol. Psychiat.* 14: 295-336.
- Curtis, D.R. 1975. Gamma-aminobutyric and glutamic acid as mammalian central transmitters. En *Metabolic Compartmentation and Neurotransmission*. S. Berl, D.D. Clark, y D. Snyder (Eds.) Plenum Press, New York, p. 11-36.
- De Robertis, E., A.P. De Iraldi, R. De Lorez Arnaiz y L. Salganicoff. 1962. Cholinergic and non-cholinergic nerve endings in rat brain. *J. Neurochem.* 9: 23-35.
- Dingledine, R. 1986. NMDA receptors: what do they do? *Trends Neurosci.* 9: 47-49.
- Donaldson, J. D., McGregor y F. LaBella. 1982. Manganese neurotoxicity: a model for free radical mediated neurodegeneration? *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 60: 1398-1405.
- Drachman, D.B. 1983. Myasthenia gravis: immunobiology of a receptor disorder. *Trends Neurosci.* 6: 446-451.
- Dubovsky, S.L. y R.D. Franks. 1983. Intracellular calcium ions in affective disorders: a review and a hypothesis. *Biol. Psychiat.* 18: 781-795.
- Fambrough, D.N., D.B. Drachman y S. Satymurti. 1973. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science* 182: 293-295.
- Fuxe, K., M. Pérez de la Mora, T. Hokfelt, L. Agnati, A. Ljungdah y O. Johansson. 1977. GABA-DA interactions and their possible relation to schizophrenia. En: *Psychopathology and Brain Dysfunction*. C. Shagass, S. Gershon y A. J. Friedhoff (Eds.) Raven Press, New York, p. 97-111.
- Gray, E.G. y V.P. Whittaker. 1962. The isolation of nerve endings from brain: an electron microscopic study of cell fragments derived by homogenization and centrifugation. *J. Anat.* 96: 79-87.
- Hardy, J.A., P.R. Dodd, A.E. Oakley, A.M. Kidd, P.L. Perry y J.A. Edwardson. 1982. Use of post-mortem human synaptosomes for studies of metabolism and transmitter amino acid release. *Neurosci. Lett.* 33: 317-322.
- Jimerson, D.C., R.M. Post, J.S. Carman, D.P. van Kammen, J.H. Wood y F.K. Goodwin. 1979. CSF Calcium: clinical correlates in affective illness and schizophrenia. *Biol. Psychiat.* 14: 37-51.
- Kandel, E.R. y J.H. Schwartz. 1981. *Molecular biology of learning: modulation of transmitter release*. Elsevier North-Holland, New York, 749 pp.
- Kowall, N.W., R.J. Ferrante y J.B. Martin. 1987. *Principles of Neural Science*. Patterns of cell loss in Huntington's disease. *Trends Neurosci.* 10: 24-29.
- Krnjeviz, K. 1974. Chemical nature of synaptic transmission in vertebrates. *Physiol. Rev.* 54: 418-540.
- Langton, J.W., P. Ballard, J.W. Tetrad y I. Irwin. 1983. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine analog synthesis. *Science* 219: 979-980.
- Larse, T.A. y D.B. Calne. 1982. Recent advances in the study of Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 5: 10-12.
- Lee, T. y P. Seeman. 1977. dopamine receptors in normal and schizophrenic human brains. *Soc. Neurosci. Abstr.* 3: 443.
- Lindstrom, J. y A. Engel. 1981. Myasthenia gravis and the nicotinic cholinergic receptor. En: *Receptors Regulation* vol. 13 (Leskowitz, R.J, Ed.), Chapman y Hall, Londres, 163-213.
- Loscher, W., G. Bohme, F. Muller y S. Pagliusi. 1985. Improved method for isolating synaptosomes from 11 regions of one rat brain: electron microscopic and biochemical characterization and use in the study of drug effects on nerve terminal g-aminobutyric acid in vivo. *J. Neurochem.* 45: 879-889.
- Lucas, D.R. y J.P. Newhouse. 1957. The toxic effects of sodium-L-glutamate on the inner layers of the retina. *Arch. Ophthalmol.* 58: 193-201
- McGeer, P.L., E.G. McGeer y T. Hattori. 1978. Kainic acid as a tool in neurobiology. En: *Kainic Acid as a Tool in Neurobiology*. P.L. McGeer, E.G. McGeer y J.W. Olney. (Eds.) Raven Press, New York, 123-138.
- Olney, J.W. 1979. Excitotoxic amino acids: research applications and safety implications. *Glutamic Acid: Advances in Biochemistry and Physiology* (L.J. Filer Jr., S. Garattini, M.R. Kare, W.A Reynolds y R.J. Wurtman. (Eds.) Raven Press, New York, 287-319.
- Olney, J.W., T.A. Fuller y F.T. DeGubare. 1981. Kainate-like neurotoxicity of folates. *Nature* 292: 165-166.
- Olney, J.W., V. Rhee y O.L. Ho. 1974. Kainic acid: a powerful neurotoxic analogue of glutamate. *Brain Res.* 77: 507-512.
- Pasantes-Morales, H. y H. Aréchiga. 1983. *Aminoácidos y Péptidos en la Integración de Funciones Nerviosas*, UNAM, México, D.F., 189.
- Pérez de la Mora, M., A. Feria-Velasco y R. Tapia. 1973. Pyridoxal phosphate and glutamate decarboxylase in subcellular particles of mouse brain and their relationship to convulsions. *J. Neurochem.* 20: 1575-1587.
- Plaitakis, A., S. Berl y M. Yahr. 1982. Abnormal glutamate metabolism in an adult-onset degenerative neurological disorder. *Science* 216: 193-196.
- Siegel, G.J., R.W. Albers, B.W. Agranoff y R. Katzman. 1981. *Basic Neurochemistry*. Little Brown and Company Boston, (3rd ed.), 857 pp.
- Sloper, J.J., P. Johnson y T.P.S. Powell. 1980. Selective degeneration of interneurons in the motor cortex of infants monkeys following controlled hypoxia: a possible cause of epilepsy. *Brain Res.* 198: 204-210.
- Sorbi, S. y J.P. Blass. 1982. Phosphofructokinase activity in Alzheimer's fibroblasts. *Soc. Am. Soc. Neurochem. Abstr.* 166: 160.
- Stumpf, D.A., J.K. Parks, L.A. Eguren, y R. Haas. 1982. Friedreich ataxia. III. Mitochondrial malic enzyme deficiency. *Neurology* 32: 221-227.
- Tapia, R. 1975. Biochemical pharmacology of GABA in CNS. En: *Handbook of Psychopharmacology* Vol. 4 L.L. Iversen, S.D. Iversen (Eds.) Plenum Press, New York, pp. 1-58.
- Tapia, R. 1982. Antagonism of the ruthenium red-induced paralysis in mice by 4-aminopyridine, guanidine and lanthanum. *Neurosci. Lett.* 30: 73-77.
- Tapia, R. 1983. Neurociencias. En: *La Biología Contemporánea* (A. Peña (Ed.), UNAM, México, D.F. 185-206.
- Tapia, R. 1983. g-Aminobutyric:metabolism and biochemistry of synaptic transmission En: *Handbook of Neurochemistry* (2nd ed.) vol. 3 (Lajtha, A., Ed.) Plenum Press, N.Y., 423-466.
- Tapia, R. y C. Arias. 1981. Calcium transport and the release of neurotransmitter: effects of drugs in vivo and in vitro. En *Regulatory Mechanisms of Synaptic Transmission* (R. Tapia y C.W. Cotman (Eds.) Plenum Press, New York, 169-186.
- Tapia, R. y C. Arias. 1982. Selective stimulation of neurotransmitter release from chick retina by kainic and glutamic acids. *J. Neurochem.* 39: 1169-1177.
- Tapia, R. y G. Meza-Ruiz. 1975. Differences in some properties of newborn and adult brain glutamate decarboxylase. *J. Neurobiol.* 6: 171-181.
- Tapia, R., G. Meza-Ruiz, L. Durán y R.R. Drucker-Collín. 1976. Convulsions or flaccid paralysis induced by ruthenium red depending on route of administration. *Brain Res.* 116: 101-109.
- Walker, J.E. 1982. Glutamate, GABA and CNS disease; a review. *Neurochem. Res.* 8: 521-549.
- Watkins, J.C., H.J. Olverman. 1987. Agonists and antagonists for excitatory amino acid receptor. *Trends Neurosci.* 10: 265-272.