

OS GANGLIOSIDOS EM NEUROBIOLOGIA

ARMANDO SENA

Departamento de Bioquímica. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Nova de Lisboa. Lisboa

RESUMO

Os gangliosidos são uma classe de esfingoglicolipídios, com importância para a diferenciação celular, desenvolvimento e funcionamento do sistema nervoso. Estes compostos têm concentrações e padrões de composição diferentes consoante a espécie animal, o período de desenvolvimento do indivíduo, o tipo celular e a região do sistema nervoso. São revistas as principais vias do seu metabolismo e discutidos os seus potenciais mecanismos de acção fisiológica. Estes incluem a interacção com proteínas da matriz extra-celular e ligandos exteriores e a modulação das funções membranárias e da expressão do genoma.

SUMMARY

Gangliosides in Neurobiology

Gangliosides are glycosphingolipids with important implications for cellular differentiation, development and function of the nervous system. Ganglioside concentrations and patterns change with the animal species, ontogenetic developmental stage and the type of cell and area of the nervous system. Major metabolic pathways are revised and potential mechanisms for the functional implications of gangliosides are discussed. These include interactions with extra-celular matrix components and ligands and modulation of membrane functions and genome expression.

INTRODUÇÃO

Na crítica a uma revisão sobre *gangliosidos e o sistema nervoso* realizada por Ando em 1983¹, Svennerholm chamou a atenção para o facto de só nos cinco anos precedentes mais de 1300 artigos terem sido publicados sobre os gangliosidos². Este respeitável volume de informação cresceu vertiginosamente até ao final da década. Notáveis avanços foram entretanto conseguidos na elucidação do significado neurobiológico dos gangliosidos e as suas implicações clínicas têm-se ramificado por diversas áreas da patologia. De um tema médico restrito, quase só invocado em relação a raras doenças hereditárias do metabolismo, os gangliosidos tornaram-se num assunto de interesse prático muito mais vasto. Por estas razões, o autor pensa justificar-se uma actualização da revisão, que efectuou há cerca de 10 anos³. Embora o nosso interesse pelo assunto, como certamente para a maioria dos nossos leitores, esteja sobretudo dirigido para as suas implicações clínicas, estas não constituem o objectivo do presente trabalho. Neste local pretende-se tão-só realizar uma sucinta revisão básica, que eventualmente facilite a introdução ao tema ou seu aprofundar, pelo leitor interessado. Na verdade, como se tornará evidente, sem esse tipo de informação básica não é possível a compreensão, nem uma correcta avaliação, das suas diversas vertentes de interesse clínico.

COMPOSIÇÃO, FILOGENIA E ONTOGENIA

— A descoberta dos gangliosidos é atribuída a Klenk, em trabalhos realizados entre 1935 e 1938 no cérebro de doentes com a doença de Tay-Sachs⁴. Gangliosidos é o

termo genérico para uma classe de esfingoglicolipídios contendo ácido siálico, um grupo de derivados do ácido neuramínico (ácido N-acetil- ou N-glicosilneuramínico). Esta classe de moléculas é constituinte das membranas celulares de provavelmente todas as células dos vertebrados^{1,5}. Os insectos⁶, tal como as plantas⁷, não possuem gangliosidos. A concentração de gangliosidos nos diversos tecidos do organismo humano é muito diferente. Como se indica no Quadro 1, a maior concentração encontra-se, de longe, na substância cinzenta cerebral^{1,5}. Na verdade, da análise da filogenia dos gangliosidos observou-se uma regra, que pode ser assim formulada: **quanto maior é o nível de organização do sistema nervoso, maior é a concentração de gangliosidos**⁸. Em geral, verificou-se igualmente uma diminuição do seu conteúdo quando se passa das regiões filogenéticas mais recentes e sofisticadas (neocortex, cerebelo) para as mais antigas (tálamo, bulbo, medula espinal), para além de diferenças de composição em relação com o nível evolutivo da espécie⁸.

Seguindo a nomenclatura de Svennerholm⁹, os principais gangliosidos do sistema nervoso central (SNC) dos mamíferos são o GM₁, o GD_{1a}, o GD_{1b} e o GT_{1b} (Figuras 1A e 1B). Nesta nomenclatura, as letras maiúsculas M, D, T, Q, etc., indicam o número de resíduos de ácido siálico; os algarismos 1, 2, 3, e 4, indicam respectivamente a presença de 4 (série gangliotetraose), 3 (série gangliotriose), 2 (série hematosido) e 1 (série gala) resíduos glicídicos; as letras a, b, indicam isómeros de posição, quanto à localização dos resíduos de ácido siálico. É importante assinalar, que sequências idênticas de resíduos glicídicos, que são determinantes antigénicos (*epítopes*), podem encontrar-se nos gangliosidos e em muitos outros

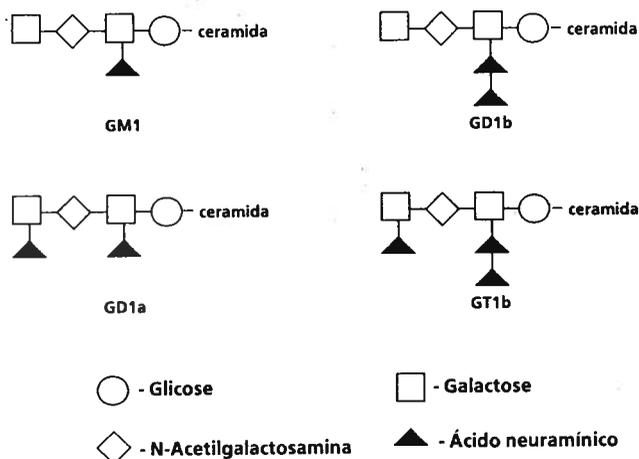


Fig. 1A — A estrutura química dos gangliosidos mais abundantes no sistema nervoso central (nomenclatura de Svennerholm ref. 9)

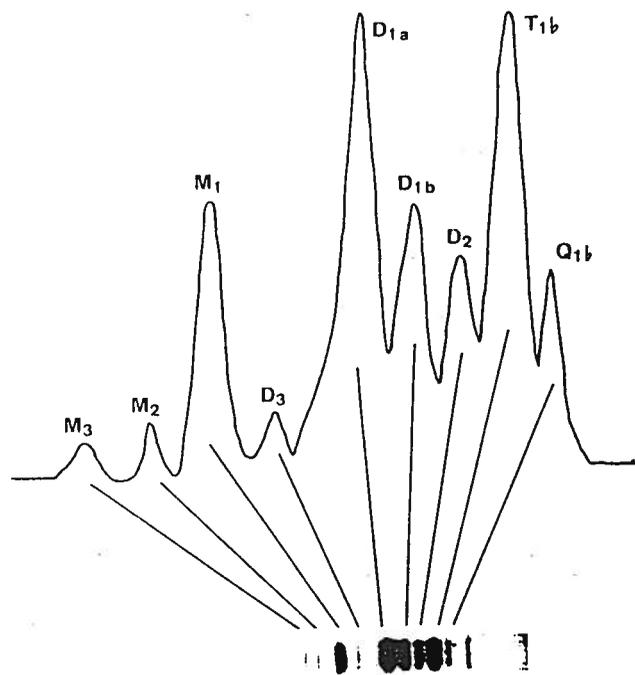


Fig. 1B — Separação cromatográfica e leitura densitométrica dos gangliosidos cerebrais (adaptados de A. Sena, ref. 3)

glicoconjugados endógenos ou de origem exógena (por exemplo, o epítipo galactose ($\beta_{1,3}$) N-acetilgalactosamina, Fig. 1A). A composição em ácidos gordos (localizados no resíduo de ceramida, Fig. 1A) é variável com o desenvolvimento, o tecido e a região do sistema nervoso, sendo o ácido esteárico (C18:0) o mais abundante no SNC^{1,5}. Existe uma acentuada variação regional de composição gangliosídica no sistema nervoso humano^{1,5,8}. O nervo periférico tem menos de metade do conteúdo em gangliosidos existente no SNC e a sua fracção mais abundante, um gangliosido contendo N-acetilglicosamina (série-lacto, 3'-LM₁) não existe no SNC adulto^{10,11}. O LM₁ representa 15-20%¹⁰ ou 17-35%¹¹ dos gangliosidos e está con-

centrado na mielina, onde não existe a fracção GM₁, característica da mielina no SNC^{10,11}. Por outro lado, as fracções GM₁, GD_{1a} e GD_{1b} estão concentradas nos axónios¹¹. O nervo sensitivo e o nervo motor diferem na composição em ácidos gordos da ceramida destas três fracções¹¹ e na composição gangliosídica da mielina (em particular, o primeiro contendo menos GM₁ do que o segundo)¹². No SNC, o conteúdo gangliosídico da substância cinzenta pode chegar a ser quatro a cinco vezes superior ao da substância branca¹³ (Quadro 1). As diversas regiões da substância branca têm uma composição diferente mas sempre dominada pelo GM₁ e caracterizada pelo conteúdo apreciável em GM₄, relacionado com a mielina. A medula espinhal, para além de uma concentração média total cerca de cinco vezes inferior à do cérebro (Quadro 1), tem uma composição diferente deste, com mais GM₃ e GD₃ e menos GD_{1a}¹⁴. Contudo, os diversos níveis da medula têm uma composição heterogénea¹⁴. Finalmente, o padrão gangliosídico do prosencéfalo apresenta significativas diferenças durante o desenvolvimento e envelhecimento, embora sempre dominado pelas quatro fracções atrás mencionadas (Figs. 1A, 1B). Entre os 2 meses e os 61 anos de idade, o GD_{1a}

QUADRO 1 — A concentração de gangliosidos nalguns tecidos humanos

Cérebro: cortex cerebral	3000-4000 ¹
substância branca cerebral	1000-1500
Medula espinhal	500-700
Baço	250-350
Nervo femoral	150-250
Fígado	150-250
Tiróide	100-200
Músculo esquelético	50-80
Pele	30-40
Intestino delgado: mucosa	5-10

¹Concentração em nmol de ácido siálico por grama de tecido fresco. Baseado na Ref. 26

QUADRO 2 — A concentração e composição gangliosídicas no sistema nervoso central humano no adulto

Região	Concentração ¹	Razão a/b ²
Hipocampo	9,6	3,22
Amígdala	11,9	2,40
Corpo caloso	2,4	2,10
Globus pallidus	7,2	1,67
Cortex temporal	13,7	1,47
Substância branca frontal	2,0	1,36
Cortex frontal	11,8	1,35
Substância negra	7,4	1,28
Cortex parietal	11,2	0,95
Locus coeruleus	5,1	0,86
Cortex occipital	10,9	0,64
Núcleo rubro	3,9	0,56
Cortex cerebeloso	9,8	0,36

1. Concentração em µg de ácido siálico/mg proteína

$$2. \text{Razão } a/b = \frac{\%GM_1 + \%GD_{1a} + \%GT_{1a}}{\%GD_{1b} + \%GT_{1b} + \%GQ_{1b}}$$

Exemplos seleccionados da Ref. 13

passa de 45% para 18%; o GM₁ de 24% para 28%, o GT_{1b} de 10% para 19%, e o GD_{1b} de 7% para 21%¹⁵. A acentuada variabilidade de concentração e composição gangliosídicas do SNC humano no adulto, está bem expressa nos exemplos mencionados no Quadro 2, baseado em Kračun et al.¹³. Note-se, por exemplo, a riqueza de fracções da série-a nas áreas temporal e frontal, enquanto as da série-b predominam nas áreas relacionadas com o sistema visual e no cerebelo¹³. Esta variação de composição e concentração reflecte não só diferenças regionais de constituição celular (proporção relativa de neurónios, células gliais e mielina), como implicações biológicas e funcio-

QUADRO 3 — Os gangliosidos durante o desenvolvimento do prosencéfalo humano

Proliferação Neuroblástica e Gliobástica	8-25 semanas	↑ Série-Lacto ↑ Série-b
Diferenciação Neuronal, Arborização dendrítica, Sinaptogénese	25 semanas - 4 anos	↑ ↑ Gangliosidos ↑ ↑ GD _{1a} ↑ GM ₁ ↓ Série-b
Mielinização	Nascim. - 5anos	↑ GM ₁ ↑ GM ₄
Maturação Especialização Regional	Nascim. 50 anos	↑ Série-b ↓ Série-a
Perda de Mielina	>30 ou 50 anos	↓ Gangliosidos
Perda de Membranas Neurais	>90 anos	↓↓ Gangliosidos

Baseado nas Refs. 16-18

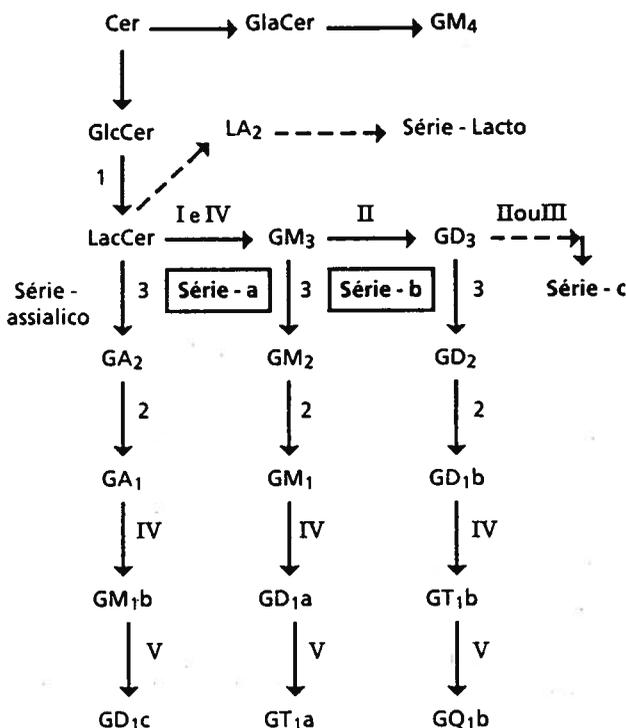


Fig. 2a — Esquema simplificado da biossíntese dos principais gangliosidos (modificado, segundo ref. 19) Galactosil - transferases I e II (1,2); N-acetilgalactosamina transferase (3); Sialil-transferases (I a V). Ver texto para interpretação.

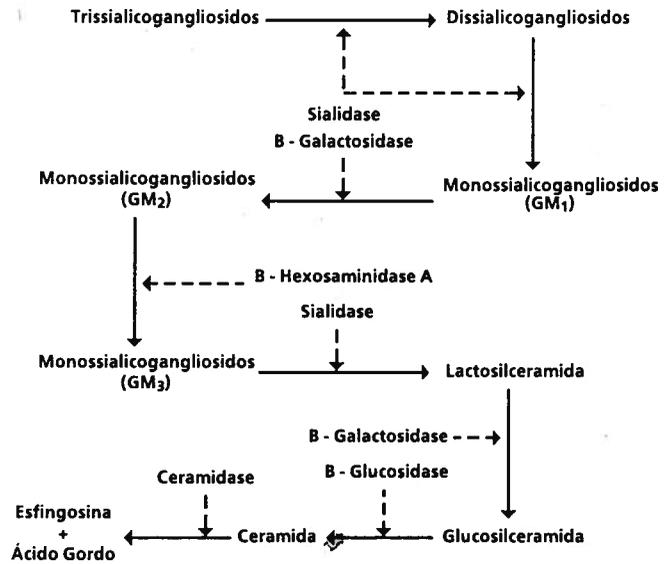


Fig. 2b — Esquema simplificado das vias de degradação dos principais gangliosidos

nais específicas das diferentes fracções nos diversos sistemas neuronais^{1,5,13}. Trabalhos recentes da equipa de Svernerholm têm vindo a evidenciar o importante papel destes compostos na ontogenia do sistema nervoso humano¹⁶⁻¹⁸. Estes resultados estão resumidos no Quadro 3. Note-se, em particular: a associação dos gangliosidos da série-lacto com o desenvolvimento fetal, sendo residuais ou inexistentes no prosencéfalo após os 2 anos^{16,17}; a acumulação das fracções GM₁ e GD₁ durante o período de crescimento axonal, arborização dendrítica e a sinaptogénese¹⁶; e a considerável redução da concentração gangliosídica no cortex cerebral que ocorre só depois dos 90 anos, indicadora da perda de membranas neuronais depois dessa idade¹⁸.

METABOLISMO

— As vias biossintéticas e de degradação dos principais gangliosidos, estão esquematizadas nas Figs. 2A e 2B. O predominante ou talvez o único local de síntese de gangliosidos no neurónio é o retículo endoplasmático/complexo de Golgi, sendo daí transportados para os seus locais de utilização na superfície da membrana citoplásmica. A formação dos diversos gangliosidos resulta da adição sequencial de unidades glicídicas (glicose, galactose, N-acetilgalactosamina ou N-acetilglicosamina, ácido siálico) à ceramida. Cada reacção é catalizada por uma transferase, na presença do respectivo nucleotíco transportador do resíduo glicídico (UDP ou CMP). A síntese do GM₄ é feita pela sialização da galactosilceramida, sendo característica da mielina do sistema nervoso central. A grande maioria dos gangliosidos das células dos mamíferos são da série-a e série-b, sendo a série-c importante noutros vertebrados, como os peixes. Demonstrou-se igualmente a possibilidade de síntese de gangliosidos a partir de derivados não sializados (GA₂, GA₁). Recentes estudos da equipa de Sandhoff¹⁹ levaram à concepção do modelo de biossíntese dos gangliosidos e sua regulação, que se apresenta de forma simplificada na Fig. 2A. Segundo aquele, as principais reacções onde se exerce a regulação da sua síntese

ocorrem a nível da sequência lactosilceramida (LacCer) → GM₃ → GD₃ → GT₃. Deste modo, a decisão determinando a série (séries assialica, a, b, ou c), que uma molécula gangliosídica irá seguir, será tomada pelas sialiltransferases. A partir de então, os gangliosídeos das diferentes séries serão sintetizados pelo mesmo grupo de enzimas (Fig. 2A). A nível das sialiltransferases, por retroacção negativa, poderá ocorrer a regulação determinando a acumulação diferenciada das diferentes séries (a, b) durante o desenvolvimento¹⁶ (Quadro 3). A acumulação de gangliosídeos poderá inibir a síntese de glicosilceramida (GlcCer), exercendo assim uma retroacção negativa sobre a sua própria formação²⁰. Nos neurónios, os gangliosídeos são transportados sob a forma de vesículas através do transporte axonal anterógrado para os seus locais de utilização na superfície da membrana citoplásmica, com as cadeias glicídicas dirigidas para o exterior da célula²¹⁻²³ (Fig. 3). Os gangliosídeos são distribuídos ao longo de toda a superfície neuronal, constituindo aí cerca de 10% dos lípidos totais, sendo possível, que haja uma maior concentração nas regiões sinápticas^{2,5,34}.

A degradação dos gangliosídeos é realizada pela acção sequencial de hidrolases. Os principais oligossialicogangliosídeos (tri e di-sialicogangliosídeos) são convertidos em monossialicogangliosídeos (GM₁) através de uma sialidase, que existe associada à membrana citoplásmica dos neurónios e células gliais e também localizada na mielina. Nos neurónios, os gangliosídeos são transportados pelo transporte axonal retrógrado, realizando-se as restantes reacções catabólicas nos lisosomas, que contêm diversas enzimas hidrolíticas^{22,25} (Fig. 2B). Certas passagens da degradação dos esfingolípídeos são estimuladas pela presença de proteínas activadoras²⁵. Os precursores para a biossíntese dos gangliosídeos podem ser sintetizados *de novo*, ou podem ser reciclados a partir de degradação intraliosómica dos gangliosídeos (esfingosina, ceramida, ácido siálico). É ainda possível, que os gangliosídeos originários da membrana citoplásmica não entrem nos lisosomas e adquiram glicosilações adicionais no aparelho de Golgi²³

QUADRO 4 — Mecanismos de acção fisiológica dos gangliosídeos

1. Modulação das proteínas da MATRIZ EXTRA-CELULAR

- Fibronectina e laminina, entre outras

2. Interação com LIGANDOS EXTERIORES

- Hormonas, antigénios, toxinas, agentes infecciosos

3. Modulação das funções da MEMBRANA CITOPLÁSMICA

- Transporte iónico (Ca²⁺, Na²⁺)
- Receptores (GM₁, toxina da cólera)
- Modulação de receptores (factores de crescimento e neurotróficos, neurotransmissores)
- Modulação de actividades enzimáticas (proteína cinases, Na⁺, K⁺-ATPase, adenil ciclase, fosfodiesterase, fosfolipase C)

4. Modulação da EXPRESSÃO DO GENOMA

- Produção da mRNA específico (tubulina)

Baseado na Ref 27

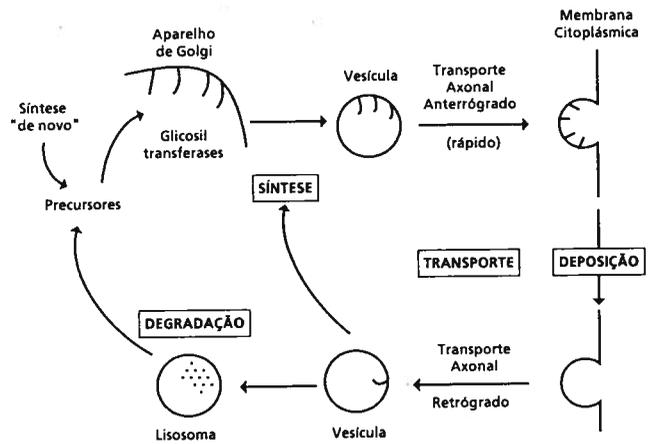


Fig. 3 — Compartimentação e transporte intracelular dos gangliosídeos (Baseado na Ref. 23)

(Fig. 3). Alterações primárias do catabolismo dos gangliosídeos são responsáveis pelas gangliosídeos, mas alterações de concentração ou padrão de composição, consideradas secundárias ou inespecíficas, são encontradas em muitas outras situações patológicas^{1,3,5,21,25}. Entre estas, são particularmente interessantes as constatadas nos tumores (um estudo recente sobre este tópico, cuja análise sai fora do âmbito desta revisão, é por exemplo o publicado na Neurosurgery 31: 541-49, 1992).

FUNÇÕES

— Muitos trabalhos de revisão têm sido publicados sobre o assunto^{1,5,21,26-30} (Quadro 4). Como seria de esperar, ao reconhecermos os aspectos filogenéticos e ontogenéticos acima revistos, os gangliosídeos terão um importante papel no desenvolvimento e diferenciação do sistema nervoso. Contudo, este é expressão de uma implicação funcional mais generalizada moduladora das interações celulares. Esta revela-se, por exemplo, no envolvimento dos gangliosídeos na regulação da proliferação celular e nas respostas imunológicas^{1,3,5,10,21,26}. É importante observar, que a estas implicações funcionais diversas dos gangliosídeos em células fora do tecido nervoso correspondem uma grande diversidade de estruturas químicas e padrões de composição destes compostos. Como vimos, os gangliosídeos cerebrais são na sua grande maioria da série-gânglio (Figs. 1A e 1B), mas nos tecidos fora do sistema nervoso, para além de existirem em muito menor concentração, os gangliosídeos predominantes pertencem a outras séries (neolacto e hematosido)^{1,5}. Um atributo funcional de particular interesse é o que respeita a neuritogénese. Como já foi assinalado, os estudos filo-ontogenéticos revelam uma associação entre a acumulação de gangliosídeos (e em especial certas fracções) e a formação de arborizações axonais e dendríticas e conexões sinápticas (Quadro 3). Curiosamente, nas gangliosídeos, a acumulação de gangliosídeos leva também à formação de arborizações secundárias ou neuritos, eventualmente com sinapses — os meganeuritos. Um grande número de estudos experimentais com células em cultura e em modelos animais tem na verdade alimentado o conceito de um papel funcional dos gangliosídeos na estimulação da neuritogénese²⁸⁻³⁰.

Os gangliosidos podem funcionar como receptores (ou seus moduladores) para diversos agentes externos à célula. O gangliosido GM₁ é o receptor para a toxina da cólera e certas fracções têm sido propostas como receptores para várias toxinas, incluindo a toxina tetânica, a toxina botulínica, a enterotoxina (E. Coli) e a α -toxina estafilocócica. Certos vírus (vírus Sendai) poderão ter igualmente gangliosidos como receptores celulares, mas é hoje muito discutível que os gangliosidos sejam receptores para o interferon e as hormonas glicoproteicas, como inicialmente se pensava²⁶. Um aspecto actualmente sob especial interesse, respeita o seu papel como receptores ou moduladores da função dos receptores para factores neuronotróficos, como o factor de crescimento do nervo (NGF) e factores de crescimento, como o factor de crescimento epidérmico e certos neurotransmissores. Os gangliosidos modulam a formação de segundos mensageiros e as actividades de enzimas implicadas nas funções membránarias e transdução de sinal. Estas acções incluem a regulação dos níveis de AMP cíclico e de inositoltrifosfato e diacilglicerol e a regulação das actividades da Na^+/K^+ ATPase e das proteína cinases^{1,5,27}. Regulando a actividade de certas proteína cinases, os gangliosidos influenciam o estado de fosforilação de diversas proteínas estruturais e enzimáticas, com importantes consequências funcionais^{27,31}. É provável ainda, que os gangliosidos possam agir a nível de componentes da matriz extra-celular, ou da própria expressão do genoma, regulando a síntese de determinadas proteínas, como a tubulina²⁷. Finalmente, os gangliosidos regulam a permeabilidade e transporte iónico e a excitabilidade das membranas. Em particular, a sua capacidade de interacção com os iões cálcio (Ca^{2+}), tem sugerido um importante papel destas moléculas na modulação da transmissão sináptica^{26,32}. A estimulação que provocam do transporte membranário de cálcio ou de reacções dependentes deste, pode ser necessária para os seus efeitos neurotógicos³³, incluindo a potenciação dos efeitos do NGF³⁴. Por outro lado, a interferência com enzimas dependentes do cálcio, poderá também fundamentar os seus efeitos moduladores em situações potencialmente lesivas, de persistente estimulação dos receptores de glutamato³⁵. Muitas destas implicações funcionais revelam uma especificidade, pela qual os efeitos são exercidos exclusivamente ou preferencialmente só por determinados gangliosidos ou seus derivados^{27-31, 35-36}.

BIBLIOGRAFIA

1. ANDO S.: Gangliosides in the nervous system. *Neurochem Int* 1983; 5:507-537.
2. SVENNERHOLM L.: Critique. Gangliosides in the nervous system. *Neurochem Int* 1983; 5:549-552.
3. SENA A.: Gangliosidos, Membranas, mielinização e desmielinização no sistema nervoso central - Tese de Doutoramento. Universidade Nova de Lisboa (FCM) 1983.
4. YAMAKAWA T.: History of ganglioside research, em: Gangliosides and Modulation of Neuronal Functions. NATO ASI Serie; Vol H7, Ed. H. Rahmann, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1987; 3-15.
5. LEDEEN R.W.: Gangliosides. *Handbook of Neurochemistry*, volume 3, 2a edição, Ed. A. Lajtha, Plenum Press, New York, 1983; 41-90.
6. DENNIS R. D., GEYER R., EGGE H., PETER-KATALINIC J., KELLER M., MENGES H. e WIEGANDT H.: Insects: Animals without-Preliminary gangliosides data. *Gangliosides and Modulation of Neuronal Functions*, NATO ASI Serie, Vol H7, Ed. H. Rahmann, Springer Verlag-Berlin Heidelberg, 1987; 351-358.
7. CHERRY J. M., BUCKHONT T. J. e MORRÉ D. J.: The absence of gangliosides in a higher plant. *Experientia* 1978; 34:1433.
8. HILBIG R. e RAHMANN H.: Phylogeny of vertebrate brain gangliosides. *Gangliosides and Modulation of Neuronal Functions*, NATO ASI/Serie, vol. H7, Ed. H. Rahmann, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1987; 333-350.
9. SVENNERHOLM L.: Chromatographic separation of human brain gangliosides. *J Neurochem* 1963; 10:613-623.
10. SVENNERHOLM L. e FREDMAN P.: Antibody detection in Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27 (suppl):S36-S40.
11. OGAWA-GOTO K., FUNAMOTO N., ABE T., NAGASHIMA K.: Different ceramide compositions of gangliosides between human motor and sensory nerves. *J Neurochem* 1990; 55:1486-1493.
12. OGAWA-GOTO K., FUNAMOTO N., OHTA Y., ABE T., NAGASHIMA K.: Myelin gangliosides of human peripheral nervous system: An enrichment of GM1 in the motor nerve myelin isolated from cauda equina. *J Neurochem* 1992; 59:1844-1849.
13. KRACUN I., RÖSNER H., COSAVIC C. e STAVLJEIC A.: Topographical atlas of the gangliosides of the adult human brain. *J Neurochem* 1984; 43:979-989.
14. DAWSON G. e STEFANSSON K.: Gangliosides of human spinal cord. *J Neurosci Res* 1984; 12:213-220.
15. SVENNERHOLM L., FREDMAN P.: A procedure for the quantitative isolation of brain gangliosides. *Biochem Biophys Acta* 1980; 617:97-109.
16. SVENNERHOLM L., BOSTRÖM K., FREDMAN P., MÄNSSON J.E., R. O. SENGREN B., RYNMARK B.M.: Human brain gangliosides: developmental changes from early fetal stage to advanced age. *Biochim Biophys Acta* 1989; 1005:109-117.
17. SVENNERHOLM L., RYNMARK B.M., VILBERGSSON G. et al: Gangliosides in human fetal brain. *J Neurochem* 1991; 56:1763-1768.
18. SVENNERHOLM L., BOSTRÖM K., HELANDER C.G., JUNGBJER B.: Membrane lipids in the aging human brain. *J Neurochem* 1991; 56:2051-2059.
19. IBER H., VAN ECHTENG., SANDHOFF K.: Fractionation of primary cultured cerebellar neurons: distribution of sialyltransferases involved in ganglioside biosynthesis. *J Neurochem* 1992; 58:1533-1537.
20. SHUKLA G.S., SHUKLA A., RADIN N.S.: Gangliosides inhibit glucosylceramide synthase: A possible role in ganglioside therapy. *J Neurochem* 1991; 56:2125-2132.
21. FISHMAN P.H. e BRADY R.O.: Biosynthesis and function gangliosides. *Science* 1976; 194:906-915.
22. TETTAMANTI G.: An outline of ganglioside metabolism. *Ganglioside Structure, Function and Biomedical Potential*, Ed. R. W. Ledeen, R. K. Yu, M. M. Rapport e K. Suzuki, Plenum Press, New York, 1984; 197-211.
23. TETTAMANTI G., GHIDONI R. e TRINCHERA M.: Fundamentals of brain ganglioside biosynthesis. *Gangliosides and Modulation of Neuronal Functions*, NATO ASI/Serie, Vol. H7 Ed. H. Rahmann, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1987; 191-204.
24. LEDEEN R.W., SKRIVANET J.A., NUÑEZ J., SCLAFANI J. R., NORTON W. T. e FAROOQ M.: Implications of the distribution and transport of gangliosides in the nervous system. *Gangliosides in Neurological and Neuromuscular Function, Development and Repair* Ed. M. M. Rapport e A. Gorio, Raven Press, New York, 1981; 211-223.
25. SANDHOFF K., SCHWARZMANN G., SARMENTOS F. e CONZELMANN E.: Fundamentals of ganglioside catabolism.

Gangliosides and Modulation of Neuronal Functions, NATO ASI/Series, Vol H7, Ed. H. Rahmann, Springer Verlag Berlin Heidelberg, 1987; 231-250.

26. SVENNERHOLM L.: Biological significance of gangliosides. *Aspects Cellulaires et Pathologiques du Métabolisme des Glycoconjugués. Colloque INSERM/CNRS*, Ed. H. Dreyfus, R. Massarelli, L. Freysz e G. Rebel, Les éditions INSERM, 1985; 21-44.

27. TETTAMANTI G.: Towards the understanding of the physiological role of gangliosides. *New Trends in Ganglioside Research: Neurochemical and Neuroregenerative Aspects*, Ed. R. W. Ledeen, E. L. Hogan, G. Tettamanti, A. J. Yates, R. K. Yu. Fidia Research Series, Volume 14, Liviana Press, Padova, 1988; 625-646.

28. LEDEEN R.W.: Biology of gangliosides: Neuritogenic and neuronotrophic properties. *J Neurosci Res* 1984; 12:147-159.

29. LEDEEN R.: Gangliosides of the neuron. *Trends Neurosci* 1985; 8:169-174.

30. YATES A.J.: Gangliosides in the nervous system during development and regeneration. *Neurochem Pathol* 1986; 5:309-329.

31. YU R.K.: Regulation of protein phosphorylation by gangli-

osides. *New Trends in Gangliosides Research: Neurochemical and Neuroregenerative Aspects*, Eds. R. W. Ledeen, E. L. Hogan, G. Tettamanti, A. J. Yates e R. K. Yu, Fidia Research Series, vol. 14, Liviana Press, Padova, 1988; 461-471.

32. RAHMANN H.: Functional implication of gangliosides in synaptic transmission. *Neurochem Int* 1983; 5:539-547.

33. WU G., VASWANI K.K., LU Z.H., LEDEEN R.W.: Gangliosides stimulate calcium flux in neuro-2A cells and require exogenous calcium for neuritogenesis. *J Neurochem* 1990; 55:484-491.

34. HILBUSH B. LEVINE J. M.: Stimulation of CA_2 dependent protein kinase by GM1 ganglioside in nerve growth factor — treated PC12 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991; 88: 5616-5620

35. FAVARON M. MANEV H., ALHO H., BERTOLINO M; FERRET B., GUIDOTTI A., COSTA A.: Gangliosides prevent glutamate and kainate neurotoxicity in primary neuronal cultures of neonatal rat cerebellum and cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1988; 85: 7351-7355.

36. HANNUN Y, BELL R. M.: Functions of sphingolipids and sphingolipid breakdown products in cellular regulation. *Science* 1989; 243: 500-507.

Nota da Direcção: A publicação deste trabalho, numa altura em que a problemática dos gangliosidos se encontra em profunda revisão, visa essencialmente a divulgação dos seus aspectos bioquímicos e farmacológicos. Num dos próximos números da Acta Médica Portuguesa serão abordados os aspectos clínicos e terapêuticos actualmente em discussão.