

La exocitosis como mecanismo de comunicación neuronal. Una visión desde la célula cromafín

M. Camacho, MS. Montesinos, JD. Machado*, R. Borges

EXOCYTOSIS AS THE MECHANISM FOR NEURAL COMMUNICATION. A VIEW FROM CHROMAFFIN CELLS

Summary. *Exocytosis constitutes the main cellular mechanism for secreting neurotransmitters. It entails the fusion of a secretory vesicle with plasma membrane, thus promoting the release of its soluble content. Among the cell models that have provided insight into molecular machinery underlying the successive steps of exocytosis, adrenal chromaffin cells have taken a prominent place. Exocytosis gave support to the classical quantal theory, which maintains that neurotransmitters are released as discrete packages from the nerve terminals towards the postsynaptic cell. We present here a brief review of the state of our knowlegments about the secretory vesicle traffic towards the cell membrane and how exocytosis takes place through the so-called SNARE hypothesis. We also review the novel mechanisms implicated in the regulation of the late steps of exocytosis as well as their possible role as target for drug therapy. [REV NEUROL 2002; 34:]*

Key words.

INTRODUCCIÓN

En la transmisión sináptica, la exocitosis constituye la etapa final del proceso de liberación de neurotransmisores. Este complejo proceso es el más común para secretar mensajeros químicos y renovar los componentes del **plasmalema**. De manera muy simple, podríamos decir que consiste en la fusión de una vesícula con la membrana plasmática, de tal forma que las sustancias almace-

Recibido: ???.??.??. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: ???.??.??.

Unidad de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna. Tenerife, España.

Correspondencia: Dr. Ricardo Borges; Vollun Institute, L474; 3181 SW Sam Jackson Park Road; Portland, OR 97201-3098 USA. Teléfono: 34-922-319346. Fax: 34-922-655995. E-mail: rborges@ull.es

© 2003, REVISTA DE NEUROLOGÍA

superficie y, por tanto, de la capacidad de la membrana celular [8] (Fig. 1e). La combinación de técnicas de *patch-clamp* y amperométricas demostraron que la fusión de vesículas secretoras, detectadas por medidas de capacidad y espigas de liberación de los productos secretores –medidas amperométricas– han confirmado directamente la hipótesis de liberación por exocitosis [9]. Recientemente, se ha logrado realizar mediciones amperométricas en regiones discretas de membrana, aisladas por una pipeta de *patch-clamp*. Se registraban simultáneamente dos procesos del mismo evento exocítico: la fusión de la vesícula y la liberación de neurotransmisor [10].

Las técnicas ópticas han venido a complementar los estudios electrofisiológicos. Varias son las aproximaciones utilizadas: la microscopía confocal, la secreción de sondas tipo FM 1-43 y, sobre todo, la microscopía fluorescente de campo evanescente (TIRF, del inglés *total internal [reflexion?] fluorescence*). Esta técnica burla, en cierto modo, el límite de resolución de la microscopía óptica mediante el principio de crear una onda de luz de excitación que penetra sólo unos pocos nanómetros dentro de la célula, con lo cual no se iluminan más que aquellas estructuras situadas a esa distancia. El uso de la TIRF está en auge en estos momentos, ya que permite registrar y analizar el movimiento, en las tres dimensiones, de las vesículas que emiten luz en las inmediaciones de la membrana plasmática.

El interés actual está fundamentalmente dirigido hacia los mecanismos de regulación de las etapas previas a la fusión vesicular, aunque existen observaciones recientes que indican que la regulación presináptica podría también continuar tras iniciarse el proceso de fusión, como veremos más adelante. También se trabaja intensamente en los elementos que controlan el ciclo exocitosis-endocitosis.

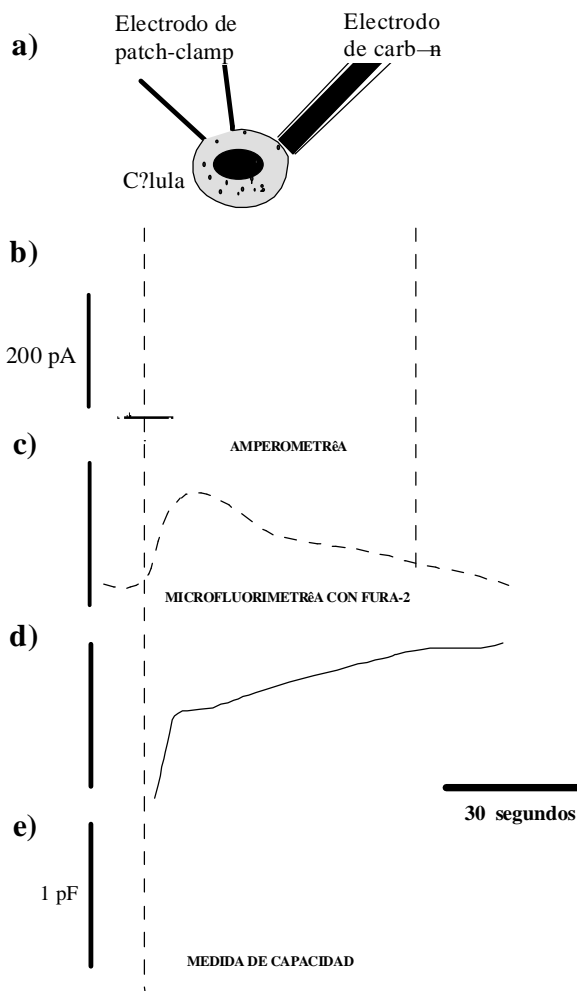
La secuencia de eventos que conducen a la exocitosis se puede dividir en dos fases, el movimiento de vesículas hacia la zona activa y el atraque de las vesículas en la zona de liberación.

MOVIMIENTO DE VESÍCULAS HACIA LA ZONA ACTIVA

Las vesículas secretoras se empaquetan en el aparato de Golgi, donde sufren un proceso de ordenación (en inglés, *sorting*). Una serie de proteínas propias hacen que la célula las reconozca como tales y las envíe hacia la membrana. En el curso de este camino, las vesículas experimentan una ‘maduración’. Su interior se acidifica y comienzan a captar las CA, el ATP, el calcio y el ácido ascórbico. También se reordenan las proteínas de su membrana y de su interior (Fig. 2).

Los microtúbulos participan activamente en estos movimientos. Posteriormente la interacción de la actina con otras proteínas contráctiles, como las miosinas II y V, contribuye al acercamiento. La actina tiene un doble papel, ya que, por un lado, forma parte de una densa red del citoesqueleto que impide el movimiento y, por otra, es el motor molecular que mueve las vesículas. El cambio de una a otra función está regulado por el calcio a través de una serie de proteínas cortadoras de la actina [11-14]. Desde ahí, las vesículas pasan a la zona comprendida entre la red de actina y la membrana celular. Utilizando la técnica de microscopía TIRF se pudo constatar que las vesículas situadas en esta zona tienen restringida su movilidad [15].

Antes de la llegada de la vesícula a su ‘punto de atraque’ en la membrana plasmática, el movimiento de vesículas precisa de un conjunto de proteínas entre las que destacan las dependientes



de GTP: Go, ARF6 y RhoA, que controlan el trasiego y la interacción mediada por fosfolípidos [16].

ATRAQUE DE LAS VESÍCULAS EN LAS ZONAS DE LIBERACIÓN

El proceso de fusión de membranas consiste en la unión de dos bicapas de fosfolípidos en un entorno acuoso. Cuando nos aproximamos a las dimensiones moleculares, fuerzas como la tensión superficial o la repulsión de cargas se sobredimensionan. Por ello, la aproximación de las membranas lipídicas de la vesícula y de la célula requiere del acercamiento forzado mediante una serie de

proteínas, para que sea posible el intercambio de las moléculas de fosfolípidos. El descubrimiento de estos motores moleculares dio origen a la hipótesis SNARE, que trata de explicar cómo se lleva a cabo la exocitosis regulada [17].

En la figura 3 se exponen sucintamente las etapas del ciclo de las vesículas secretoras. En las células cromafines y en algunas neuronas existen vesículas grandes de núcleo denso, también llamadas gránulos, que almacenan péptidos junto con neurotransmisores clásicos. Lógicamente, el ciclo corto de reciclado no permite que se reempaqueten péptidos en su interior. La neurona reciclará estas vesículas como vesículas claras que solo contienen neurotransmisores acumulables, como son las monoaminas o la ACh.

Las primeras aproximaciones al estudio de la fusión vesicular se llevaron a cabo en levaduras mutadas, defectuosas en varias de las etapas del proceso secretor. Posteriormente se clonaron las proteínas de la membrana vesicular involucradas en la secreción y se llevaron a cabo análisis bioquímicos para la reconstrucción de los componentes proteicos de la vesícula. La idea inicial de esta hipótesis fue considerar la maquinaria de fusión alrededor de dos proteínas solubles: una ATPasa denominada NSF (*N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein*), considerada inicialmente como un factor imprescindible para la fusión vesicular, y una segunda proteína, que se une a NSF, llamada α -SNAP (*soluble NSF-attachment protein*). El conjunto formado uniría las vesículas a un receptor específico para las SNAP, el llamado SNARE (*SNAP receptor*).

Las neurotoxinas (botulínicas y tetánica) cortan selectivamente algunos segmentos de las proteínas SNARE. Ello explica

el uso clínico de estas toxinas y también sus acciones tóxicas, pues impiden la liberación de neurotransmisores.

La hipótesis SNARE dio origen a una explosión de trabajos encaminados a establecer la base molecular del proceso secretor. La función de cada una de las proteínas involucradas en la cascada del complejo de fusión y su regulación no está aún del todo clara, sobre todo considerando que cada pocas semanas se descubre una nueva proteína 'esencial'. A la confusión general contribuyen las proteínas con varios nombres por haberse identificado en células diferentes, y aquellas otras sin función real alguna. El grado de complejidad que se establece, teniendo en cuenta todas las interacciones posibles, hace necesario bosquejar un esquema que nos permita facilitar la comprensión del papel funcional de cada una de las proteínas. Nosotros hemos escogido el de la figura 4, basado en lo propuesto por Südhof [18].

La maquinaria de fusión se compone de dos grupos de proteínas:

- Las que tradicionalmente se denominaron proteínas solubles citoplasmáticas, como la NSF y la α -SNAP.
- Las proteínas SNARE. En células neuronales y neuroendocrinas se han identificado básicamente tres de ellas, una predominante en la membrana vesicular (v-SNARE), la denominada proteína de membrana asociada a vesículas (VAMP, también llamada sinaptobrevina) y dos en la membrana plasmática (t-SNARE): la syntaxina y la SNAP25 (proteína de 25 kDa asociada a sinaptosoma). [19].

Otra proteína vesicular, la sinaptotagmina I, se ha propuesto como el sensor o detector del calcio en la última etapa de la exocitosis [20]. Esta proteína compete con la proteína α -SNAP por unirse al complejo SNARE y puede impedir la fusión por bloqueo del sensor o detector del calcio en la última etapa de la exocitosis [20]. Esta proteína coa pTw (Otra proteína vesicular, In d80.64 537.241 82.08 el sensor o detector del calcio en la última etapa de la exocitosis; Lector del calcio (Lector 7343 Tc 0.182e pro-)3226

ensamblaje del aparato general de fusión. Tras la entrada del calcio, la sinaptotagmina I se disocia del complejo SNARE y permite la unión de a-SNAP y, así, el desencadenamiento del proceso de fusión. En ausencia del calcio, la sinaptotagmina I se comporta como un inhibidor de la fusión.

El último estadio de la exocitosis está regulado prácticamente sólo por el calcio e intervienen la sinaptotagmina I y el complejo SNARE. A partir de aquí se puede iniciar la unión de la membrana vesicular con la plasmática y concluir la formación del poro de fusión.

El proceso de fusión sólo se inicia una vez que el NSF es hidrolizado por ATP. El papel del ATP en el reclutamiento de las vesículas para su posterior fusión fue estudiado en células cromafines. Se vio que sólo el 4% de las vesículas podían **¿liberar su contenido?** en ausencia de ATP; es el llamado contingente de vesículas listas para liberarse. Este contingente se asoció con las vesículas muy próximas a la membrana plasmática en la llamada zona de exclusión (Fig. 2).

El ATP actúa como sustrato para distintas quinasas lipídicas que degradan moléculas como el fosfatidilinositol. La inhibición de estas quinasas también inhibe la exocitosis [21]. El ATP también sirve como sustrato para la NSF que, recordemos, es una ATPasa. El NSF parece catalizar de forma dependiente de ATP el desensamblaje del complejo proteico SNARE.

OTRAS PROTEÍNAS DE LA MEMBRANA DE LAS VESÍCULAS IMPLICADAS EN EL PROCESO DE FUSIÓN

En aras de la claridad no hemos incluido otras proteínas, como la sinaptofisina, la CAPS o las Rab en nuestros esquemas. Ello no significa que sean menos importantes.

La sinaptofisina es una glicoproteína que posee cuatro dominios transmembrana. Es una de las más abundantes de la membrana de la vesícula. Sin embargo, su función está aún por esclarecer. Su capacidad para formar poros en membranas artificiales ha sugerido la hipótesis de que puede funcionar como un canal dependiente de voltaje [19].

La CAPS, o proteína de secreción activada por calcio, es esencial en el paso tardío dependiente del calcio. Se le ha sugerido una función de mediación en las interacciones con la membrana. El calcio puede activar la puesta en marcha de uniones fosfolipídicas que permiten a la CAPS promover la aposición de la membrana vesicular con la plasmática.

Las proteínas Rab regulan el tráfico intracelular de membranas, asegurando el transporte unidireccional y específico de vesículas. En particular, la Rab3 regula el movimiento de vesículas hacia la membrana plasmática en las neuronas y en muchas células neuroendocrinas. La proteína Rab3A, localizada en la membrana de la vesícula cromafín, funciona en un ciclo de asociación-disociación de la membrana. Se ha visto que actúa como una barrera para prevenir la exocitosis en etapas previas a la fusión. Durante el contacto de la membrana vesicular con la plasmática, en una región dada, la Rab 3A se une a una molécula receptora específica de la membrana diana. Esta interacción parece ser esencial para asegurar que sólo las membranas correctas se unan para formar un complejo de prefusión.

La Rab 3A es una proteína G que contiene dos modificaciones hidrofóbicas que le permiten estar en dos conformaciones diferentes: libre o unida a la membrana. Los cambios conformacionales de esta proteína coinciden con la hidrólisis del GTP y la

transformación del GDP en GTP, que se traducen en la separación y la unión de sus modificaciones hidrofóbicas a la membrana.

Por todo lo dicho, podemos concluir que hay un mecanismo completo general para el anclaje específico y para la fusión de las vesículas transportadoras con sus membranas diana.

Finalmente, en estudios con columnas de afinidad, se comprobó que el complejo de fusión coelúa con otra proteína de gran tamaño que resultó ser el canal de calcio de tipo N. Aunque la presencia de este canal como miembro del complejo de fusión no se ha demostrado en todas las células, es una bonita hipótesis el que éste actúe como fuente inmediata de calcio en las sinapsis rápidas.

EL PORO DE FUSIÓN

Durante la fusión, se forma un poro acuoso que establece la comunicación entre los dos compartimentos. Durante unos milisegundos se forma un poro que une el espacio extracelular con el lumen vesicular. Este poro va a permitir un flujo de salida de la fracción libre de CA (44 mM). Se calcula que cada milisegundo pasan por el poro unas 34.000 moléculas [22].

Una vez que se ha formado el poro puede producirse la exocitosis completa o no. Empleando la técnica de la amperometría

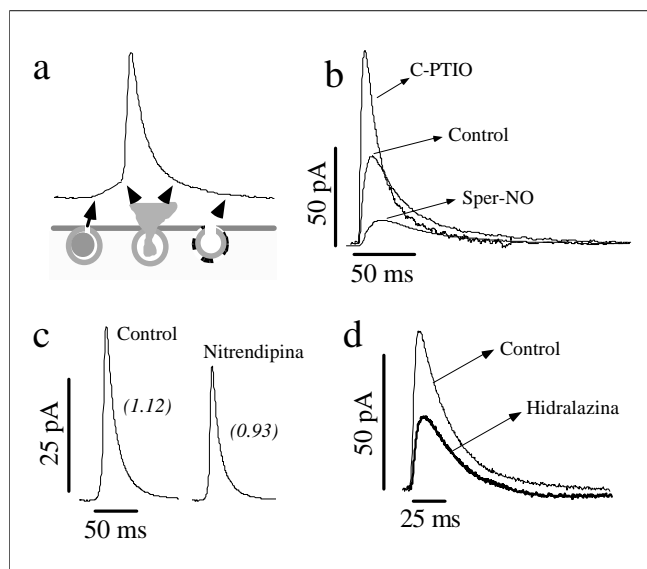


Figura 5. Modulación de la cinética del último estadio de la exocitosis. En la gráfica se muestran registros amperométricos correspondientes a la liberación de catecolaminas desde una sola vesícula secretora (hemos diseñado estas 'espigas tipo' con los parámetros cinéticos medios de varios miles de espigas reales); a) la apertura del poro de fusión deja salir una pequeña cantidad de catecolaminas que puede ir seguido por una liberación brusca del contenido, que da origen a la espiga; b) efecto de la adición de la espermina-NO (Sper-NO, un donante de NO, 100, μ M) de su retirada mediante un quelante del NO (C-PTIO, 10 nM); como puede verse, la presencia o no de NO es capaz de alterar la cinética de la exocitosis; la concentración de catecolaminas que alcanzan a una célula postsináptica; c) la reducción de la entrada del calcio reduce el contenido de catecolaminas de las vesículas; las cifras entre paréntesis expresan el contenido medio (en μ M) de vesículas secretoras en ausencia (1.12) en presencia de nitrendipina (0.93); d) la incubación de células cromafines con solo 10 nM de hidralazina provoca cambios en el contenido cultural en la cinética de la exocitosis.

El poro de fusión va a permitir la entrada de agua y de iones extracelulares al lumen de la vesícula. Si esta entrada supera cierto umbral, se produce un brusco hinchamiento. Este proceso va seguido del ensanche del poro de fusión hasta formar la estructura en [FALTA TEXTO FALTA TEXTO FALTA TEXTO]. La matriz intravesicular se disocia y se vierte todo el contenido al espacio extracelular, proceso que es de duración variable.

El grupo de Julio Fernández [28] planteó que la fusión estaba gobernada por los fosfolípidos y que las proteínas tenían la función de reducir la energía de activación y organizar espacialmente el lugar de la fusión. Este modelo asume que la fusión de membranas está sujeta a las leyes físicas que determinan las fases lipídicas en un entorno acuoso. Sin embargo, otros grupos plantean que las proteínas guían a los lípidos hacia el lugar de contacto con la membrana y que la formación del poro de fusión puede permitir transferir lípidos entre la vesícula secretora y la membrana plasmática, a la vez que apoyan la idea de que el poro es básicamente proteico, como un canal iónico [29,30].

PAPEL FUNCIONAL DE LA MATRIZ INTRAVESICULAR

Durante los últimos años se ha especulado sobre la función fisiológica de la matriz intravesicular, fundamentalmente de la cromogranina A, en la regulación de la cinética de la exocitosis. Esta proteína ácida (pKa 5,5) de peso molecular 48 kDa es la más abundante en las vesículas de las células cromafines bovinas, donde constituyen el 40 % de sus proteínas solubles. Las cromo-

graninas se almacenan y secretan conjuntamente con las CA [31]. La presencia de las cromograninas formando parte de la matriz intravesicular es común a muchas células del sistema neuroendocrino. Así, se han localizado en células de la glándula paratiroides, en células C del tiroides, en el páncreas endocrino y en la adenohipófisis. También se han identificado cromograninas en las neuronas no adrenérgicas y del sistema nervioso central (SNC) [32]. Existen otros complejos de naturaleza química variable que forman parte de la matriz intravesicular de otras estirpes celulares. Por ejemplo, los mastocitos utilizan un gel de heparán sulfato para formar complejos de histamina-serotonina.

La cromogranina A es un polipéptido con configuración de espiral aleatoria en un 60-65% de los casos y con una pequeña contribución del 25-40 % de conformación de α -hélice y de lámina plegada β . Se ha observado que el calcio y el pH inducen profundas modificaciones en su conformación y agregación. Estos cambios afectan a la estructura de α -hélice y de lámina plegada β . La estructura de arrollamiento al azar cambia muy poco, y la cromogranina permanece fundamentalmente con esa conformación [33]. A medida que las vesículas van madurando, las cromograninas se van cubriendo con las cargas positivas suministradas por el calcio y, sobre todo, los protones (H^+); comienzan entonces a plegarse y a adoptar una configuración más compacta. La condensación de los componentes no sólo reduce la presión osmótica de las vesículas, sino que, además, facilita la incorporación de más moléculas de CA y de ATP.

Mucho de lo que sabemos sobre la matriz intravesicular se averiguó mediante estudios llevados a cabo con mastocitos del ratón beige (este mutante presenta unas vesículas gigantes). El hecho de que ambos tipos celulares, mastocitos y cromafines, se comporten de manera similar ante cambios de temperatura, pH, ambiente iónico [34] o cambios osmóticos [35], hace pensar que los resultados de los estudios dinámicos realizados con matrices de los mastocitos pueden ser extrapolados a otras vesículas secretoras.

REGULACIÓN DEL ÚLTIMO ESTADIO DE LA EXOCITOSIS

La matriz intravesicular no limita su papel a la asociación pasiva de sus componentes solubles. Existen experimentos que demuestran que el calcio del interior vesicular puede participar en la propia exocitosis al servir como fuente puntual de calcio justo en el sitio de exocitosis [36].

Nuestro grupo ha encontrado un nuevo lugar de regulación mediado por segundos mensajeros –modulable, por tanto, por fármacos– cuya diana aparente es el complejo formado por los componentes solubles del interior de las vesículas. Este mecanismo es muy sensible y su alteración se traduce en cambios enormes en la velocidad con la que las CA son expulsadas de las vesículas tras la fusión. Hemos demostrado que el NO, a través de su ruta clásica de la guanilato ciclasa, ralentiza la salida de los componentes solubles [37]. Este efecto se observa también con concentraciones bajas de estrógenos o con estímulos leves de la adenilato ciclasa [38, 39]. Sin embargo, la estimulación de la PKC acelera la salida de CA. Estos cambios parecen estar mediados por modificaciones rápidas del pH vesicular. Los [cambios?] en la cinética de la exocitosis pueden alterar la concentración del neurotransmisor que alcanza la terminal postsináptica. La neurona puede, de esta forma, cambiar rápidamente su eficacia sináptica en respuesta a la activación de rutas de segundos mensajeros (Fig. 5b).

1. Fatt P, Katz B. Spontaneous subthreshold activity at motor nerve ending. *J Physiol* 1952; 177: 109-22.
2. Del Castillo J, Katz B. Quantal components of the end-plate potential *J Physiol* 1954; 124: 560-73.
3. Klein RL, Thureson-Klein A. An electron microscopic study of noradrenaline storage vesicles isolated from bovine splenic nerve. *J Ultrastruct Res* 1971; 34: 473-91.
4. Douglas WW, Rubin RP. The role of calcium in the secretory response of the adrenal medulla to acetylcholine. *J Physiol (Lond)* 1961; 159: 40-57.
5. Leszczyszyn DJ, Jankowski JA, Viveros OH, Diliberto EJ, Near JA, Wightman RM. Nicotinic receptor-mediated catecholamine secretion from individual chromaffin cells: chemical evidence for exocytosis. *J Biol Chem* 1990; 265: 14736-7.
6. Leszczyszyn DJ, Jankowski JA, Viveros OH, Diliberto EJ, Near JA, Wightman RM. Secretion of catecholamines from individual adrenal medullary chromaffin cells. *J Neurochem* 1991; 56: 1855-63.
7. Wightman RM, Jankowski JA, Kennedy RT, Kawagoe KT, Schroeder TJ, Leszczyszyn DJ, et al. Temporally resolved catecholamine spikes correspond to single vesicle release from individual chromaffin cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 10754-58.
8. Neher E, Marty A. Discrete changes of the cell membrane capacitance observed under conditions of enhanced secretion in bovine adrenal chromaffin cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982; 79: 6712-16.
9. Álvarez de Toledo G, Fernández-Chacón R, Fernández J. Release of secretory products during transient vesicle fusion. *Nature* 1993; 363: 554-7.
10. Albillos A, Dernick G, Horstmann H, Almers W, Álvarez de Toledo G, Lindau M. The exocytotic event in chromaffin cells revealed by patch amperometry. *Nature* 1997; 398: 509-12.
11. Trifaró JM, Vitale ML. Cytoskeleton dynamics during neurotransmitter release. *Trends Neurosci* 1993; 16: 466-72.
12. Kumakura K, Sasaki K, Sakurai T, Ohara-Imaizumi M, Misonom H, Nakamura S, et al. Essential role of myosin light chain kinase in the mechanism for MgATP-dependent priming of exocytosis in adrenal chromaffin cells. *J Neurosci* 1994; 14: 7695-703.
13. Bi G-Q, Morris RL, Liao G, Alderton JM, Schholey JM, Steinhart RA. Kinesin- and myosin driven steps of vesicles recruitment for Ca²⁺-regulated exocytosis. *J Cell Biol* 1997; 138: 999-1008.
14. Terrian R, Prekeris D. Brain myosin V is a synaptic vesicle-associated motor protein: evidence for a Ca²⁺-dependent interaction with the synaptobrevin-synaptophysin complex. *J Cell Biol* 1997; 137: 1589-601.
15. Steyer JA, Almers W. Tracking single secretory granules in live chromaffin cells by evanescent-field fluorescence microscopy. *Biophys J* 1999; 76: 2262-71.
16. Vitale N, Gasman S, Caumont AS, Gensse M, Galas MC, Chasserot-Golaz, et al. Insight in the exocytotic process in chromaffin cells: regulation by trimeric and monomeric G proteins. *Biochimie* 2000; 82: 365-73.
17. Söllner T, Bennett MK, Whiteheart SW, Scheller RH, Rothman JE. A protein assembly-disassembly pathway in vitro that may correspond to sequential steps of synaptic vesicle docking, activation and fusion. *Cell* 1993; 75: 409-18.
18. Südhof TC. The synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interactions. *Nature* 1995; 375: 645-53.
19. Llona I. Synaptic like microvesicles: Do they participate in regulated exocytosis? *Neurochem Int* 1995; 3: 219-26.
20. Fernández-Chacón R, Shin OH, Königstorfer A, Matos MF, Meyer AC, García J, et al. Structure/function analysis of Ca²⁺ binding to the C2A domain of synaptotagmin 1. *J Neurosci* 2002; 22: 8438-46.
21. Jahn R, Südhof TC. Membrane fusion and exocytosis. *Annual Rev Biochem* 1999; 68: 863-911.
22. Schroeder TJ, Borges R, Finnegan JM, Amatore C, Pihel K, Wightman RM. Secretion of catecholamines in single exocytotic events occurs in three distinct kinetic steps. *Biophys J* 1996; 70: 1061-68.
23. Spruce AE, Brekenridge LJ, Lee AK, Almers W. Properties of the fusion pore that forms during exocytosis of a mast cell secretory vesicle. *Neuron* 1990; 4: 643-54.
24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11922252> [Accessed 2012 Jun 22].

*LA EXOCITOSIS COMO MECANISMO DE COMUNICACIÓN
NEURONAL. UNA VISIÓN DESDE LA CÉLULA CROMAFÍN*

Resumen. *La exocitosis constituye el principal mecanismo celular para la secreción de neurotransmisores. Este mecanismo comprende la fusión de la vesícula secretora con la membrana plasmática, lo que produce la liberación de su contenido soluble. Entre los modelos biológicos empleados hasta la fecha para el estudio de los diferentes pasos de la exocitosis, destacan las células cromafines de la médula suprarrenal. La exocitosis dio apoyo a la teoría cuántica clásica que propone que los neurotransmisores son liberados en fop la s*