

## Influencia del $\gamma$ -hexaclorociclohexano (Lindano) sobre el triptófano sérico y cerebral

M. Aldegunde, M. Parafita \* y M.<sup>a</sup> del P. Fernández-Otero

Departamento de Fisiología Animal  
Facultades de Farmacia y Biología \*  
Universidad de Santiago de Compostela  
(España)

(Recibido el 2 de enero de 1980)

M. ALDEGUNDE, M. PARAFITA and M.<sup>a</sup> P. FERNANDEZ-OTERO. *Effect of  $\gamma$ -Hexachlorocyclohexane (Lindane) on the Brain and Serum Tryptophan*. Rev. esp. Fisiol., 36, 307-310. 1980.

The effect of convulsant doses of  $\gamma$ -hexachlorocyclohexane (Lindane) on the brain and serum tryptophan contents as well as on the serum FFA contents was studied. The results indicate a possible correlation between the fluctuations in the FFA, free serum and brain tryptophan concentrations.

The total tryptophan concentrations increase as well as the brain tryptophan/free tryptophan ratio, with both experimental doses.

Uno de los vectores de la toxicidad de los insecticidas clorados, de gran importancia, son las disfunciones neurológicas. Dosis agudas de pp'DDT causan hiperexcitabilidad, temblores y convulsiones (9). Igualmente KASHYAP (10) encuentra que dosis agudas de hexaclorociclohexano causan lacrimación, salivación, disfunciones respiratorias, irritabilidad y convulsiones. Sin embargo, las bases neuroquímicas de estos efectos en el sistema nervioso central aún permanecen sin esclarecer.

Entre los sistemas que regulan la excitabilidad del cerebro, se encuentra el sistema serotoninérgico. La serotonina, neu-

rotransmisor central, muestra una gran sensibilidad a los organoclorados (11, 15, 16) y la triptófano hidroxilasa, enzima regulador de la tasa de síntesis de esta sustancia en condiciones fisiológicas normales, no está saturada por su substrato, el triptófano (7, 17). Se comprende así que las sustancias que aumentan la concentración del triptófano cerebral provoquen igualmente una aceleración en la síntesis de la serotonina (8). Será, por tanto, la disponibilidad del triptófano en el cerebro un factor decisivo en la modulación de la síntesis de la misma (6).

En el presente trabajo, se estudian las posibles variaciones inducidas por el insecticida organoclorado  $\gamma$ -hexaclorociclohexano (Lindano) en el triptófano cerebral.

\* Pertenece a la Facultad de Biología.

### Material y métodos

Se utilizan ratas Wistar hembras de peso comprendido entre 170-210 gramos.

El insecticida ( $\gamma$ -hexaclorociclohexano, 99,8%) disuelto en 1 ml de aceite de oliva, se administra por intubación intragástrica, en dosis de 180 y 240 mg/kg de peso corporal. El grupo control recibe únicamente el vehículo aceitoso. Ambos grupos son puestos en ayunas 22-24 horas antes de la experiencia, recibiendo agua *ad libitum*. Las ratas son decapitadas, previa ligera anestesia por inhalación de éter etílico, a tiempos determinados, después de la administración del insecticida. La sangre es recogida y centrifugada a 2.500 rpm durante 20 minutos para la obtención del suero. El cerebro es extraído, lavado con suero fisiológico muy frío y guardado en congelador a  $-22^{\circ}$  C para ser procesado en el día. Para la obtención del suero ultrafiltrado, se centrifugan a temperatura ambiente 0,5 ml del suero 15 min a 800 g en conos de membrana Diaflo CF 50 Amicon.

El triptófano libre (ultrafiltrable), total y cerebral se calcula por el método espectrofluorimétrico de DENKLA y DEWEY (4), con las modificaciones introducidas

posteriormente por BLOXAM y WARREN (2).

Los ácidos grasos no saturados (libres), son calculados en el suero por el método espectrofotométrico de LAUWERYS (12), reñiriéndose los resultados al ácido palmítico.

### Resultados

En la tabla I se representan los valores medios del triptófano obtenidos en las experiencias realizadas administrando dosis convulsionantes de Lindano (180 y 240 mg/kg), a distintos períodos de tiempo. La concentración del triptófano total se ve incrementada en todas las experiencias. Se observa igualmente un incremento en el triptófano libre y cerebral, con dosis de 240 mg/kg, mientras que con la dosis de 180 mg/kg se produce una disminución del triptófano libre, acompañada por una disminución en el triptófano cerebral 10 minutos después de la administración del pesticida. Sin embargo, al cabo de una hora, se observa un incremento de ambos parámetros, no significativo en el caso del triptófano libre. La relación triptófano cerebral/triptófano libre del suero se ve incrementada en todas las circunstancias experimentales.

Tabla I. Variaciones inducidas en el Triptófano cerebral y sérico, después de la administración oral de una dosis de Lindano (180 y 240 mg/kg) a ratas hembras. Entre paréntesis el número de animales por experiencia. Los datos están representados como  $\bar{x} \pm$  S.E.M.

Dosis (mg/kg)	Tiempo después del tratamiento (min)	Triptófano sérico ( $\mu$ g/ml)		Triptófano cerebral ( $\mu$ g/g)	Triptófano cerebral/triptófano libre
		Total	Libre		
180	0	(5) 21,588 $\pm$ 1,736	(5) 2,183 $\pm$ 0,111	(5) 3,511 $\pm$ 0,037	(5) 1,62 $\pm$ 0,08
180	10	(8) 26,843 $\pm$ 0,860*	(8) 1,715 $\pm$ 0,019*	(8) 3,178 $\pm$ 0,122*	(8) 1,85 $\pm$ 0,05 <sup>++</sup>
180	60	(8) 29,134 $\pm$ 0,783*	(8) 2,215 $\pm$ 0,050 <sup>ns</sup>	(8) 4,975 $\pm$ 0,189*	(8) 2,24 $\pm$ 0,04 <sup>+</sup>
240	0	(5) 21,588 $\pm$ 0,865	(5) 2,098 $\pm$ 0,169	(4) 3,417 $\pm$ 0,170	(5) 1,56 $\pm$ 0,07
240	10	(8) 33,386 $\pm$ 0,715*	(7) 2,592 $\pm$ 0,127**	(8) 5,075 $\pm$ 0,110*	(8) 2,03 $\pm$ 0,08 <sup>+</sup>
240	60	(8) 30,704 $\pm$ 0,549*	(7) 2,610 $\pm$ 0,143**	(7) 4,998 $\pm$ 0,219*	(8) 1,99 $\pm$ 0,08 <sup>+</sup>

\* Significativo con respecto al control  $P < 0,005$ .

\*\* Significativo con respecto al control  $P < 0,025$ .

+ Significativo con respecto al control  $P < 0,01$ .

++ Significativo con respecto al control  $P < 0,02$ .

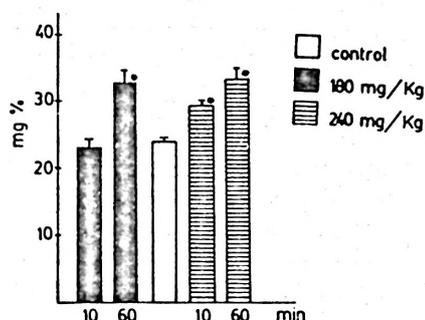


Fig. 1. Estudio de los niveles de ácidos grasos libres (expresados en % referido al ácido palmítico) del suero a distintos periodos de tiempo después de la administración oral de Lindano.

Las experiencias fueron realizadas con lotes de 8 ratas hembras ( $\bar{X} \pm S.E.M.$ ). \* Significativo con respecto al control  $P < 0,005$ .

En la figura I se resumen los valores de los ácidos grasos no saturados libres obtenidos a lo largo de los experimentos, destacándose que las variaciones obtenidas son paralelas a las encontradas en el triptófano libre sérico.

### Discusión

La disponibilidad del triptófano en el cerebro depende fundamentalmente de dos factores: del nivel plasmático del triptófano libre y su transporte al cerebro.

En el suero, el triptófano se encuentra en su mayor parte ligado a la albúmina (13). TAGLIAMONTE *et al.* (18) indican que el triptófano cerebral se encuentra controlado por el triptófano libre sérico y que los niveles de éste son independientes de la concentración del triptófano total del suero. Estas conclusiones concuerdan con los datos obtenidos en el presente trabajo.

Las fluctuaciones en la concentración del triptófano libre pueden ser causadas por desplazamiento del triptófano ligado a la albúmina de sus puntos de unión (14).

Por otro lado, BATHIA *et al.* (1) encuentran, que la administración oral de una dosis de 30 mg/kg de Dieldrin a ratas, produce un incremento de los AGL del suero. Similares resultados se obtienen para casi todas las condiciones experimentales en este trabajo. Estas variaciones pueden ser debidas a los efectos tóxicos del pesticida sobre el estado funcional de la lipólisis, y estos ácidos grasos libres dependientes de la lipólisis modificarían los niveles del triptófano libre plasmático, desplazando al triptófano ligado de sus puntos de unión con la albúmina (3, 5).

Como se señaló al principio, los niveles del triptófano plasmático libre no son el único parámetro determinante del contenido del triptófano cerebral, sino que también tiene gran importancia el transporte de dicho aminoácido al cerebro. En el presente trabajo se observa en todas las experiencias un incremento en la relación triptófano cerebral/triptófano libre, lo que nos permite formular la hipótesis de que la intoxicación a corto plazo con dosis convulsionantes de Lindano, no sólo va a afectar al triptófano cerebral por variación del triptófano libre, sino también variando el transporte de dicho aminoácido al cerebro.

### Resumen

Se estudia el efecto de dosis convulsionantes de  $\gamma$ -hexaclorociclohexano (Lindano) sobre los contenidos de triptófano cerebral y sérico, así como en el de AGL séricos. Los resultados indican una posible correlación entre las fluctuaciones de las concentraciones de AGL, triptófano libre y cerebral.

Las concentraciones del triptófano total se ven incrementadas al igual que la relación triptófano cerebral/triptófano libre, con ambas dosis de experimentación.

### Bibliografía

- BATHIA, S. C., SHARMA, S. C. y VENKITASUBRAMANIAN, T. A.: *Arch. Environ. Health.*, 24, 369-372, 1972.

2. BLOXAM, D. L. y WARREN, W. H.: *Anal. Biochem.*, **60**, 621-625, 1974.
3. CURZON, G., FRIEDEL, J. y KNOTT, P. J.: *Nature*, Lond., **242**, 198-200, 1973.
4. DENKLA, W. y DEWEY, H. K.: *J. Lab. Clin. Med.*, **69**, 160-169, 1967.
5. ETIENNE, P., YOUNG, S. N. y SOURKES, F. L.: *Nature*, Lond., **262**, 144-145, 1976.
6. GREEN, H., GREENBERG, S. M., ERICKSON, R. W., SAWYER, J. L. y ELLIZON, T.: *J. Pharmac. exp. Ther.*, **136**, 174-178, 1962.
7. GREEN, H. y SAWYER, J. L.: *Anal. Biochem.*, **15**, 53-57, 1966.
8. GUERINOT, F., POITOU, P. y BOHUON, C.: *J. Neurochem.*, **22**, 191-192, 1974.
9. HRDINA, P. D., SINGHAL, R. L., PETERS, D. A. V. y LING, G. M.: *Eur. J. Pharmac.*, **15**, 379-382, 1971.
10. KASHYAP, S. K., GUPTA, S. K., VENKATAKRISHNA BHATT, H. y SHAH, M. P.: *Indian J. Med. Res.*, **64**, 768-772, 1976.
11. KOHLI, K., CHANDRASEKARAN, V. P. y VENKITASUBRAMANIAN, T. A.: *J. Neurochem.*, **28**, 1397-1399, 1977.
12. LAUWERYS, R.: *Anal. Biochem.*, **32**, 331-333, 1969.
13. MCMENAMY, R. H. y ONCLEY, J. L.: *J. Biol. Chem.*, **233**, 1436-1447, 1958.
14. PAOLETTI, R., SIRTORI, C. y SPANO, P. F.: *Ann. Rev. Pharmacol.*, **15**, 73-81, 1975.
15. PETERS, D. A. V., HRDINA, P. D., SINGHAL, R. L. y LING, G. M.: *J. Neurochem.*, **19**, 1131-1136, 1972.
16. RAGHUBIR P. SHARMA: *Life Sci.*, **13**, 1245-1251, 1973.
17. DEL RÍO, J. y FLÓREZ, J.: *II Congreso Nal. Asoc. Esp. Farmacólogos*, Cádiz, 1976, pp. 26-27.
18. TAGLIAMONTE, A. BIGGIO, G., VARGIU, L. y GESSA, G. L.: *Life Sci.*, **12**, 277-287, 1973.