

CARTA AL EDITOR

Efecto del lindano sobre los niveles de GABA y otros aminoácidos neurotransmisores en cerebro y cerebelo de rata

Entre los diversos síntomas de la intoxicación aguda por lindano (γ -hexaclorociclohexano), se han descrito ataxia, irritabilidad, alteraciones del equilibrio, violentas convulsiones mioclónicas y depresión respiratoria con cianosis (10, 11), siendo particularmente conocida la toxicidad de este compuesto en el sistema nervioso central (5). Sin embargo, se ignora el mecanismo de la intoxicación, si bien en cerebro se ha indicado su relación con los niveles de triptófano, aminoácido precursor de la serotonina (4). Se ha estudiado la relación existente entre la acción convulsionante de numerosos agentes farmacológicos y el aminoácido neurotransmisor γ -aminobutirato (GABA), habiéndose sugerido que estos agentes actúan a nivel presináptico bien inhibiendo la actividad de la glutamato descarboxilasa (GAD), enzima responsable de la síntesis de GABA, bien interfiriendo la acción coenzimática del piridoxal fosfato (1, 2, 6, 9). En el presente trabajo se estudia el efecto del lindano sobre el contenido de GABA y otros aminoácidos (glutamato, aspartato, glicina y alanina) en fracciones sinaptosomales crudas de cerebro y cerebelo de rata.

Se utilizaron ratas adultas, machos, de raza Wistar de 275-300 g de peso. Seis animales fueron inyectados i.p. con una

solución oleosa del isómero γ del hexaclorociclohexano, con una pureza del 97%, en una dosis de 200 mg/kg de peso vivo; otros 6 se utilizaron como control. Tras un período de latencia de 10-12 min, los animales inyectados con lindano comenzaron a presentar convulsiones tónicas muy generalizadas. En este momento se decapitaron, extrayéndose rápidamente el cerebelo y el cerebro, que fueron introducidos en medio de aislamiento (sacarosa 0,32 M/Tris-HCl 0,01 M, pH 7,4) a 0-4° C, en el que se mantuvieron con agitación suave. Las muestras fueron homogenizadas a 4° C en medio de aislamiento (10 % p/v) y se centrifugaron primero a $3.000 \times g$, 15 min y, posteriormente, el sobrenadante se centrifugó a $24.000 \times g$, 30 min, obteniéndose como sedimento la «fracción sinaptosomal cruda». Esta fracción se trató a 4° C con ácido tricloroacético al 5 %, se resuspendió por sonicación durante 10 min y se centrifugó a $3.000 \times g$, 10 min, utilizándose el sedimento para la determinación de proteínas. El sobrenadante se desecó en rotavapor a 60° C, solubilizándose el residuo seco en ácido acético al 50 % y los aminoácidos se purificaron por el método de ADAMS (3), determinándose el contenido de éstos en un autoanalizador Technicon (TSM-1). La actividad acetilcolin-

Tabla I. Niveles de diferentes aminoácidos en la fracción sinaptosomal cruda de cerebro y cerebelo de ratas tratadas con lindano.

Los datos se expresan en nmoles/mg de proteína, indicándose media $\pm$ E.S.M. En todos los casos $n = 6$. N.S.: no significativa.

	Cerebro			Cerebelo		
	Control	Lindano	p	Control	Lindano	p
GABA	40,3 $\pm$ 0,6	27,5 $\pm$ 1,1	< 0,001	39,3 $\pm$ 1,8	23,4 $\pm$ 0,7	< 0,001
Glu	62,8 $\pm$ 0,7	75,7 $\pm$ 2,3	< 0,001	55,6 $\pm$ 1,5	69,4 $\pm$ 2,3	< 0,001
Asp	33,9 $\pm$ 0,4	41,1 $\pm$ 1,1	< 0,01	39,3 $\pm$ 0,8	54,4 $\pm$ 1,4	< 0,001
Gly	16,0 $\pm$ 0,9	15,7 $\pm$ 0,3	N.S.	25,0 $\pm$ 1,5	26,0 $\pm$ 1,3	N.S.
Ala	11,1 $\pm$ 0,6	10,7 $\pm$ 0,4	N.S.	13,1 $\pm$ 0,3	12,9 $\pm$ 0,3	N.S.

esterasa y lactato-deshidrogenasa, se determinaron según el método de LAI y CLARK (8). Se define una unidad de actividad enzimática como aquella cantidad de enzima que cataliza la transformación de un μ mol de sustrato por minuto. La actividad específica se expresa en unidades por mg de proteína. La proteína se estimó mediante el método de HESS *et al.* (7).

El test de la «t» de Student se aplicó para el análisis estadístico de las diferencias entre las medias de los diferentes grupos ($n = 6$).

La administración de lindano produjo en cerebro y cerebelo de rata una disminución de los niveles de GABA, mientras que los de glutamato y aspartato resultaron aumentados (tabla I). La disminución del contenido en GABA en fracciones sinaptosomales crudas de cerebro fue de un 32 %, mientras que en las de cerebelo fue del 40 %. Por el contrario, los niveles de glutamato y aspartato aumentaron por la acción del lindano tanto en cerebro (21 % y 22 %, respectivamente), como en cerebelo (25 % y 38 %, respectivamente). El contenido de glicina y alanina apenas se modificó (variaciones inferiores al 5 % respecto al grupo control). La actividad específica de las enzimas marcadoras, acetilcolinesterasa (104 mU/mg) y lactato-deshidrogenasa (357 mU/mg), da una idea de la integridad de las fracciones estudiadas.

Se ha encontrado que, tanto en cerebro como en cerebelo, la administración de lindano provoca un descenso de los niveles de GABA, acompañado de una elevación de los niveles de glutamato y aspartato, lo que podría deberse a la inhibición de la GAD como ha sido propuesto por otros autores (1, 6, 12). La fácil interconversión del glutamato en aspartato mediante la glutamato-oxalacetato aminotransferasa podría explicar el incremento en los niveles de aspartato. Al estar estos aminoácidos íntimamente relacionados con el metabolismo energético cerebral, tampoco se puede descartar una acción generalizada del lindano sobre los procesos energéticos, si bien la ausencia de cambios en los niveles de glicina y alanina parece sugerir que la acción del lindano se ejerce específicamente sobre el ciclo del GABA.

Bibliografía

1. ABE, M. y MATSUDA, M.: *J. Biochem.*, **82**, 195-200, 1977.
2. ABE, M. y MATSUDA, M.: *J. Nutr. Vitaminol.*, **25**, 459-468, 1979.
3. ADAMS, R. F.: *J. Chromatogr.*, **95**, 198-212, 1974.
4. ALDEGUNDE, M., PARAFITA, M. y FERNÁNDEZ-OTERO, P.: *Rev. esp. Fisiol.*, **36**, 307-310, 1980.
5. CZEDLIEDI-JANKO, G. y AVAR, P.: *Br. J. Ind. Med.*, **27**, 283-286, 1970.

6. FISHER, S. K. y DAVIES, W. E.: *Biochem. Pharmacol.*, 25, 1881-1885, 1976.
 7. HESS, H. H., LEES, M. B. y DERR, J. E.: *Anal. Biochem.*, 85, 295-300, 1978.
 8. LAI, J. C. K. y CLARK, J. B.: *Biochem. J.*, 154, 423-432, 1976.
 9. LOSCHER, W.: *Biochem. Pharmacol.*, 28, 1397-1407, 1979.
 10. RAY, A. C., MORRIS, J. D. y RAEGOR, J. C.: *J. Am. Vet. Assoc.*, 166, 1180-1182, 1976.
 11. STARR, H. G. Jr. y CLIFFORD, N. J.: *Arch. Environ. Health*, 25, 374-375, 1972.
 12. TAPIA, R., SANDOVAL, M. H. y CONTRERAS, P.: *J. Neurochem.*, 24, 1283-1285, 1975.
- J. MUÑOZ-BLANCO, F. CÓRDOBA
y J. M. GONZÁLEZ *
- Departamento de Bioquímica
Facultad de Ciencias
Universidad de Córdoba. Córdoba
- (Recibido el 10 de febrero de 1982)
-
- * Departamento de Farmacología. Facultad
de Veterinaria. Universidad de Córdoba. Córdoba.

