

Zakład Farmakologii. Instytut Patologii Klinicznej. Wydział Lekarski.
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Zdzisław Kleinrok

Elżbieta WOJCIK

Wpływ metioniny na ośrodkowe działanie tranilcyprominy

Влияние метионина на центральное действие транилципромина

Influence of Methionine on the Central Action of Tranilcypromine

W ostatnich latach pojawiło się szereg teorii dotyczących etiopatogenezy schizofrenii. Obok dawniej postulowanej teorii katecholaminowej (5, 24), czy serotoninowej (22, 26) powstała teoria, według której przyczyną schizofrenii są zaburzenia transmetylacji (11, 14, 17), prowadzące do powstania w organizmie nadmiaru metylo- i metoksypochodnych amin biogennych. Potwierdzeniem tej hipotezy było stwierdzenie przez K e t y'ego (14), a następnie przez innych badaczy (7, 21), że równoczesne stosowanie inhibitorów oksydazy monoaminowej oraz metioniny (MET) wywołuje wyraźne pogorszenie stanu chorobowego schizofreników. Zdaniem tych autorów, zablokowanie oksydazy monoaminowej powoduje przesunięcie metabolizmu amin biogennych z oksydatywnej dezaminacji na transmetylację, czemu sprzyja równoczesne stosowanie MET, głównego donatora grupy metylowej w żywym organizmie. Prowadzi to do powstania nadmiernej ilości metylo- i metoksypochodnych amin biogennych, spełniających rolę psychotogenów. Stwierdzono również, że stosowanie samej MET bez inhibitorów oksydazy monoaminowej prowadzi także do pogorszenia stanu schizofreników (1). Za rozumowaniem tym przemawia fakt, że wiele środków halucynogennych jest metylo pochodnymi amin katecholowych czy indolowych. Ponadto wykazano, że naturalne, powstałe w wyniku transmetylacji, metabolity amin biogennych (15, 16) oraz sama MET (2, 3, 4, 26) wywierają wyraźne działanie ośrodkowe u zwierząt doświadczalnych. Ostatnio Pearce i Waterbury (20) stwierdzili, że MET zmniejsza skuteczność DOPA w leczeniu choroby Parkin-

sona. Autorzy ci sugerują, że mechanizm tego działania jest związany z powstawaniem metylowej pochodnej DOPA (3-hydroksy-4-metoksyfenyloalaniny), która pozbawiona jest działania biologicznego.

Celem podjętej pracy było zbadanie wpływu 5-tygodniowego stosowania MET, inhibitora MAO tranilcyprominy (TRC) oraz obydwu tych związków łącznie na ośrodkowy układ nerwowy oraz na poziom noradrenaliny (NA) i dopaminy (DA) w mózgu szczurów.

METODY

Doświadczenia przeprowadzono na białych szczurach szczepu Wistar, obu płci, o c.c. 160—200 g. Zwierzęta podzielono na 4 grupy, z których każda liczyła 15—20 szczurów. Grupa I (kontrolna) otrzymywała placebo; grupa II — MET (300 mg/kg); grupa III — TRC (10 mg/kg); grupa IV — MET i TRC. Badane leki stosowano dootrzewnowo przez okres 5 tygodni, 2 razy dziennie. W trakcie doświadczenia wykonano badanie ruchliwości spontanicznej i poznawczej, badanie wpływu stosowanych leków na stereotypię, katalepsję oraz na poziom NA i DA w mózgu szczurów.

Ruchliwość spontaniczną mierzono w ciągu 30 min. Po 15 min. od podania kolejnej dawki leków zwierzęta umieszczano w metalowych pojemnikach o średnicy 32 cm, zawierających dwa urządzenia fotokomórkowe. Każde przecięcie wiązki promieni świetlnych przez poruszające się zwierzę było rejestrowane przez fotokomórkę.

Ruchliwość poznawczą badano przy pomocy testu „otwartego pola” (10). Zwierzę umieszczano na kwadratowej płycie o wymiarach 100×100 cm, ograniczonej ściankami o wysokości 50 cm. Podstawa podzielona była na 25 kwadratów o boku 20 cm. Ponadto na podstawie znajdowały się cztery klocki o wymiarach 4×4×12 cm. 30 min. po iniekcji badanych leków szczury umieszczano pojedynczo pośrodku „otwartego pola” na czas 5 min. Wtedy liczone: przekroczone kwadraty, wspięcia, epizody mycia, zbliżenia do klocków oraz defekacje.

W badaniach wpływu stosowanych leków na stereotypię w 31 dniu doświadczenia wszystkim zwierzętom 15 min. po podaniu badanych środków wstrzykiwano podskórnice d-amfetaminę w dawce 6 mg/kg i oceniano stereotypię za pomocą czterostopniowej skali opisanej przez Janssen a i wsp. (12). Stereotypię określano w odstępach 15-minutowych przez okres 5 godz. od momentu podania amfetaminy.

Ocenę wpływu badanych związków na katalepsję przeprowadzono w 33 dniu doświadczenia, podając dootrzewnowo haloperidol w dawce 3 mg/kg po 15 min. od zastosowania kolejnej dawki badanych leków. Katalepsję oceniano według 6 testów opisanych przez Simon i wsp. (27). Za katalепtyczne uznano zwierzęta, które przez okres 10 sek. pozostawały nieruchomo w nadanej im pozycji.

Oznaczanie poziomu NA i DA w mózgu szczurów przeprowadzono po 35 dniach doświadczenia. Po 30 min. od podania kolejnej dawki badanych leków zwierzęta zabijano przez dekapitację, wypreparowywano mózgi, które ważono i homogenizowano w 4 objętościach kwasu nadchlorowego, a następnie oznaczano zawartość NA i DA według metody opisanej przez Ch a n g a (6).

Wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach zestawiono w postaci średnich i opracowano statystycznie posługując się testem t-Studenta.

BADANIA WŁASNE

1. Ruchliwość spontaniczna

MET zastosowana w dawce 300 mg/kg powoduje zmniejszenie ruchliwości spontanicznej szczurów. Statystycznie istotne różnice występują jednak jedynie w 31 dniu podawania MET. TRC stosowana w dawce 10 mg/kg tylko w 7 dniu powoduje statystycznie istotne zwiększenie ruchliwości spontanicznej. Łączne podawanie MET i TRC wyraźnie zwiększa efekty działania TRC (ryc. 1).

2. Ruchliwość poznawcza

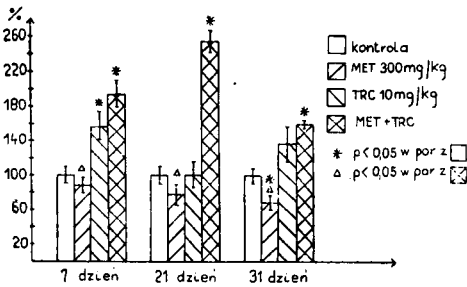
Ruchliwość poznawcza zwierząt mierzona za pomocą testu „otwartego pola” ulega zahamowaniu we wszystkich dniach pomiarów, zarówno po zastosowaniu MET, jak i TRC. Łączne podawanie tych związków powoduje nasilenie ich działania, przy czym statystycznie istotne różnice między grupą otrzymującą obydwie leki oraz grupą otrzymującą MET stwierdza się w 13 i 36 dniu doświadczenia (ryc. 2).

3. Stereotypia amfetaminowa

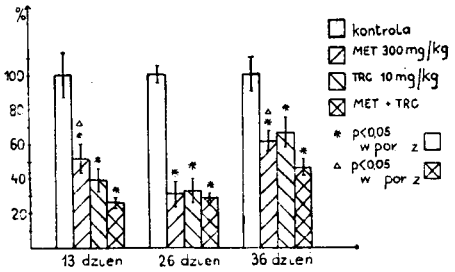
MET powoduje istotne nasilenie stopnia stereotypii jedynie w czasie 45 i 75 min. obserwacji. TRC wywiera słabe działanie antagonistyczne, przy czym istotne różnice w porównaniu z grupą kontrolną obserwuje się w czasie od 135 do 165 minuty od momentu wprowadzenia amfetaminy. Łączne podawanie MET i TRC powoduje wyraźne nasilenie działania TRC, a statystycznie istotne różnice w porównaniu z grupą kontrolną utrzymują się od 75 do 165 minuty doświadczenia. Różnice te są również statystycznie istotne w porównaniu z grupą otrzymującą samą MET (ryc. 3).

4. Katalepsja haloperidolowa

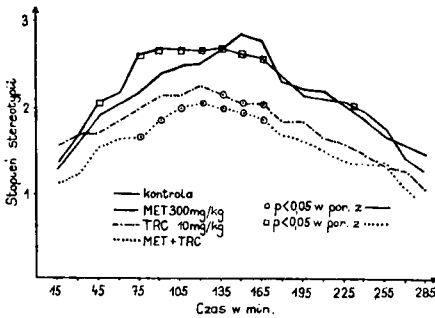
Zastosowane leki, a zwłaszcza TRC zmniejszają nasilenie katalepsji wywołanej haloperidolem, przy czym statystycznie istotne różnice utrzymują się do 3,5 godz. trwania doświadczenia. Łączne podawanie MET i TRC wywiera działanie antykataleptyczne, utrzymujące się przez cały 6-godzinny okres obserwacji, co wskazuje, że również i w tym przypadku MET nasila działanie TRC (ryc. 4).



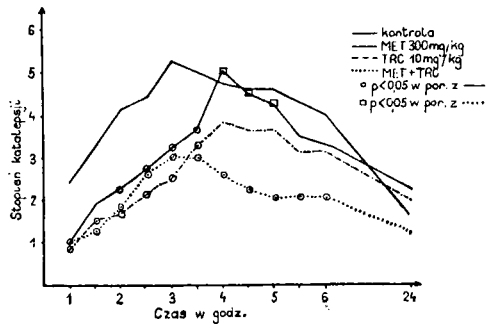
Ryc. 1. Wpływ metioniny (MET) i tran-
nylcyprominy (TRC) na ruchliwość
spontaniczną szczurów
Influence of methionine (MET) and tran-
nylcypromine (TRC) on the spontaneous
locomotor activity in rats



Ryc. 2. Wpływ metioniny (MET) i tran-
nylcyprominy (TRC) na zachowanie się
szczurów w teście „otwartego pola”
Influence of methionine and tran-
nylcypromine on the behaviour of rats
in „open-field” test



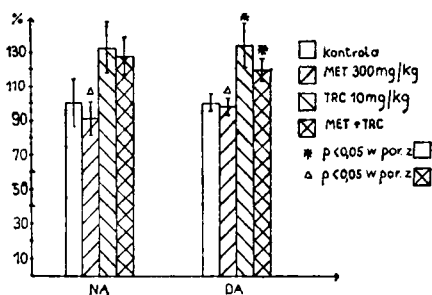
Ryc. 3. Wpływ metioniny (MET) i tran-
nylcyprominy (TRC) na stereotypię am-
fetaminową u szczurów
Influence of methionine and tran-
nylcypromine on the amphetamine induced
stereotypy in rats



Ryc. 4. Wpływ metioniny (MET) i tran-
nylcyprominy (TRC) na katalapsję ha-
loperidolową u szczurów
Influence of methionine and tran-
nylcypromine on haloperidol induced ca-
talepsy in rats

5. Poziom NA i DA w mózgu

Zarówno MET, jak i TRC zastosowane oddzielnie nie wpływają istotnie na poziom NA, natomiast stosowane razem powodują zwiększenie poziomu NA w porównaniu z grupą otrzymującą samą MET. TRC podana oddzielnie lub łącznie z MET powoduje istotne podwyższenie poziomu DA. Różnice statystycznie istotne występują również między grupami, w których zastosowano obydwa leki oraz samą MET (ryc. 5).



Ryc. 5. Wpływ metioniny (MET) i tranilycyprominy (TRC) na poziom noradrenaliny (NA) i dopaminy (DA) w mózgu szczurów

Influence of methionine and tranilycypromine on the level of noradrenaline and dopamine in the brain of rats

OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

Z przeprowadzonych badań wynika, że MET nasila efekty ośrodkowego działania TRC. Wyjaśnienie mechanizmu tych zmian można wiązać z nagromadzeniem w ośrodkowym układzie nerwowym badanych zwierząt metylo- i metoksypochodnych amin biogennych, które, jak wynika z danych piśmiennictwa, wywierają istotny wpływ na zachowanie zwierząt (15, 16). Dane literaturowe odnoszące się do oddziaływania MET na poziom amin katecholowych są rozbieżne. Mager i wsp. (18) stwierdzili obniżający wpływ MET na poziom amin katecholowych. Shah i wsp. (25) nie potwierdzili tej zależności, natomiast wykazali, że MET hamuje wnikanie DOPA do wnętrza komórek.

Przeprowadzone badania wskazują, że TRC, zarówno podana oddzielnie, jak i razem z MET, zwiększa poziom DA w mózgu, co wyjaśnia ich antykataleptyczne działanie. Natomiast zmniejszenie stopnia stereotypii można tłumaczyć antystereotypowym działaniem metabolitów amin biogennych (16).

Na podstawie przytoczonych danych z piśmiennictwa oraz własnych wyników można sądzić, że stosowanie łączne MET i TRC prowadzi do nasilenia procesów transmetylacji i powstania w organizmie metylo- i metoksypochodnych amin biogennych, które między innymi wpływają na parametry zachowania. Wskazywałoby to, na istotną rolę procesów transmetylacji w czynności ośrodkowego układu nerwowego. Pewnym potwierdzeniem niniejszych badań są doniesienia kliniczne, w których wykazano zwiększony poziom metylo- i metoksypochodnych amin katecholowych i indolowych w płynach ustrojowych i moczu chorych na schizofrenię (7, 19, 22).

W mechanizmie działania MET obserwuje się także jej wpływ na metaboliczne procesy mózgu, co sugeruje Folbergova (9) oraz Kakimoto i wsp. (13). Stwierdzono również, że nadmiar MET hamuje syntezę RNA w wątrobie świnki morskiej (8). W działaniu MET należy więc uwzględnić nie tylko jej bezpośrednie efekty farmakologiczne, ale rów-

niez działanie pośrednie poprzez zwiększoną transmetylację amin biogennych oraz wpływ na procesy metaboliczne tkanki mózgowej.

Wnioski

1. 5-tygodniowe stosowanie MET wywiera hamujący wpływ na ruchliwość spontaniczną i poznawczą oraz nieznacznie nasila stereotypię i zmniejsza stopień katalapsji u szczurów.

2. 5-tygodniowe stosowanie TRC zwiększa ruchliwość spontaniczną, zmniejsza ruchliwość poznawczą oraz nieznacznie zmniejsza nasilenie stereotypii i katalapsji, a także podnosi poziom DA w mózgu szczurów.

3. 5-tygodniowe stosowanie MET łącznie z TRC nasila wpływ TRC na ruchliwość spontaniczną i poznawczą, stereotypię i katalapsję oraz podnosi poziom DA w mózgu szczurów.

4. MET we wszystkich próbach nasila efekty ośrodkowego działania TRC.

PIŚMIENNICTWO

1. Aułun F. T., Burnett G. B., Cooper A. J., Daly R., Smythies J. R., Zealley A. K.: *J. Psychiat. Res.* **8**, 63—71, 1971.
2. Beaton J. M.: *Ala. J. Med. Sci.* **10**, 146—147, 1973.
3. Beaton J. M., Pegram G. V., Bradley R. J., Smythies J. R.: *Behav. Biol.* **12**, 249—256, 1974.
4. Beaton J. M., Smythies J. R., Bridgers W. F., Me Clain L. D., Pegram G. V., Bradley R. J.: *Psychopharmacol.* (Berlin) **36**, 101—108, 1973.
5. Bunney W. E., Davis J. M.: *Arch. Gen. Psychiat.* **13**, 483—487, 1965.
6. Chang C. C.: *Int. J. Neuropharmacol.* **3**, 643—649, 1964.
7. Coper H., Deyhle G., Fahundrich C., Fahundrich E., Rosenberg L., Shauss S., Blum A., Dufour H.: *Neuropsychopharmacol.* **5**, 177—187, 1972.
8. Cox R., Martin J. T., Shinozuka H.: *Lab. Invest.* **29**, 54—59, 1973.
9. Folbergova J.: *J. Neurochem.* **20**, 547—552, 1973.
10. Fontaney M., Le Cornec J., Zaczinska M., Debavle M. Ch., Simon P., Boissier J. R.: *Pharmacol. (Paris)* **1**, 243—254, 1970.
11. Gilka R.: *Acta Psychiol. Scand.* **51** (supl. 238), 1—83, 1975.
12. Janssen P. A. J., Niemegeers C. J. E., Schellekens K. H. L., Lenaerts F. M.: *Arzneimittel-Forsch, Part IV*, **17**, 841—854, 1967.
13. Kakimoto J., Sano J., Kanazawa A., Tsujio T., Kaneks Z.: *Nature (London)* **216**, 1110—1111, 1967.
14. Kety S. S.: *New Engl. J. Med.* **276**, 325—331, 1967.
15. Kleinrok Z., Wójtowicz E.: *Acta Physiol. Pol.* **26**, 481—491, 1975.
16. Kruszewska A.: *Acta Physiol. Pol.* **26**, 583—590, 1975.
17. Laduron P.: *J. Psychiat. Res.* **11**, 257—258, 1974.
18. Mager P., Theil S., Klingberg F.: *Acta Biol. Med. Germ.* **28**, 1081—1084, 1972.

19. Naraskimbachari N., Heller B., Spaide J., Haskovec L., Fujimori M., Tabushi K., Himvich H. E.: *Biol. Psychiat.* **3**, 9—20, 1971.
20. Pearce L. A., Waterbury D.: *Neurology* **24**, 640—641, 1974.
21. Pollin W., Cardon P. W., Kety S. S.: *Science* **133**, 104—105, 1961.
22. Rodnight R.: *Int. Rev. Neurobiol.* **3**, 251—259, 1961.
23. Roussinov K. S., Lazarova M., Kleinrok Z., Kolasa K.: *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **27**, 535—547, 1975.
24. Schildkraut J. J.: *Amer. J. Psychiat.* **122**, 509—522, 1965.
25. Shah N. S., Kamano A., Gilson S.: *Int. J. Neuropharmacol.* **7**, 74—79, 1968.
26. Shaw D. M., Camps F. E., Ecelston E. G.: *Brit. J. Psychiat.* **113**, 1407—1413, 1967.
27. Simon P., Langwiński R., Boissier J. R.: *Therapie* **24**, 985—995, 1969.

Otrzymano 23 IX 1976.

РЕЗЮМЕ

В исследованиях проведенных на белых крысах показано, что 5-недельное отдельное или совместное применение метиона (300 мг/кг) и транилципромина (10 мг/кг) вызывает отчетливое изменение поведения животных. Именно метионин тормозяще влияет на центральную нервную систему, транилципромин возбуждающее, а при совместном применении метионин усиливает действие транилципромина. Кроме того показано, что метионин и транилципромин применяемые вместе вызывают увеличение уровня норадреналина и дофамина в мозге крыс.

SUMMARY

In the experiments carried out on Wistar rats it was found that a separate or combined administration of methionine (300 mg/kg) or tranilcypromine (10 mg/kg) during a period of 5 weeks treatment exerted an evident influence on the behaviour of rats. Namely, it was shown that methionine had a central depressant action whereas tranilcypromine had a central stimulant action. When given together they increased both NA and DA levels in the rat brain.

