

# Mecanismo de Ação do Lítio: O Papel do Fosfatidil Inositol.

*Gustavo Mantovani Ruggiero\**, *Moacyr Alexandro Rosa\*\** & *Marcelo Feijó de Mello\*\*\**

## **Introdução**

Há muitos anos que se sabe dos efeitos do íon Lítio como agente estabilizador do humor na doença conhecida como Distúrbio Bipolar do Humor ou Psicose Maníaco-Depressiva (CADE, 1970). Entretanto, ainda não foi descoberto o mecanismo preciso de ação deste cátion, apesar de sua comum utilização clínica no tratamento do referido distúrbio.

As muitas alterações bioquímicas provocadas pelo  $Li^+$ , conhecidas até o presente, foram revisadas recentemente (WOOD & GOODWIN, 1987), mas ainda permanecem várias dúvidas.

Propomo-nos neste artigo, revisar um dos vários mecanismos propostos para a ação do  $Li^+$ : seu envolvimento no ciclo do fosfatidil inositol.

Antes disto, revisaremos brevemente as tentativas de se explicar as origens bioquímicas e fisiológicas do Distúrbio Bipolar do Humor e os vários mecanismos de ação propostos para o Lítio. Em seguida, repassaremos brevemente, os sistemas de neurotransmissão, com ênfase aos que utilizam o sistema de segundo mensageiro, especificamente os que ativam o ciclo do fosfatidil inositol.

## **Teorias sobre o Distúrbio Bipolar do Humor**

A fisiopatologia do Distúrbio Bipolar do Humor permanece desconhecida e acredita-se que um maior esclarecimento sobre as ações do Lítio proverá de dados importantes este distúrbio.

Até o momento, há várias teorias que tentam explicar este distúrbio. As mais importantes são:

- ✓ A teoria catecolaminérgica, que sustenta existir uma deficiência de Norepinefrina na fase depressiva e excesso de Norepinefrina na fase maníaca (BUNNEY & DAVIS, 1965; SCHILDKRAUT, 1965).
- ✓ A hipótese do balanço adrenérgico-colinérgico, que sustenta haver um desequilíbrio na proporção relativa de Norepinefrina e Acetilcolina. Haveria um aumento proporcional de Norepinefrina na fase

## **RESUMO**

Neste artigo são revisados os diversos mecanismos de ação propostos para o Lítio, dando maior ênfase à ação no ciclo do fosfatidil inositol e suas consequências para o entendimento da fisiopatologia e bioquímica do Distúrbio Bipolar do Humor (Psicose Maníaco-Depressiva).

## **UNITERMOS**

Lítio, Psicofarmacoterapia.

---

\* Acadêmico da F.C.M.S.C.S.P.

\*\* Médico Residente do Depto. de Psiquiatria e Psicologia Médica da F.C.M.S.C.S.P.

\*\*\* Professor Assistente do Depto. de Psiquiatria e Psicologia Médica Da F.C.M.S.C.S.P.

maníaca, e um aumento proporcional de Acetilcolina na fase depressiva (JANOWSKY et al., 1972).

- ✓ Teoria da alteração da atividade funcional dos complexos de receptores, que sustenta haver uma hiperatividade a nível de receptores variáveis com a fase da doença (STAHL & PALAZIDOU, 1986; LIPINSKI et al., 1987).

### Mecanismos Propostos para a Ação do Lítio

São vários os mecanismos propostos para a ação do Lítio (WOOD & GOODWIN, 1987). Destacamos apenas os mais importantes:

- ✓ a) Substituição de um ou mais eletrólitos (especialmente  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Mg^{++}$  e  $Ca^{++}$ ), com destaque para a ação na bomba de Sódio-Postássio. A ação específica no  $Ca^{++}$  parece ser de importância elevada (WILLIAMS, 1976; MELTZER, 1986).
- ✓ b) Ação nos sistemas de neurotransmissores como a Serotonina (TREISER et al. 1981; MULLER OERLINGHAUSEN, 1985), a Acetilcolina (MILLINGTON et al., 1979) e a Norepinefrina (FANN et al., 1972; GROSS et al., 1988).
- ✓ c) Ação sobre os sistemas de receptor acoplado a segundo mensageiro.
  - c.1.) Inibição do AMPc (FORN & VALDECASAS, 1971; PALMER et al., 1972; WALKER, 1974;

EBSTEIN et al., 1976; EBSTEIN et al., 1980; MORK & GEISLER, 1989; NEWMAN & BELMAKER, 1987).

c.2) Alterações na Proteína G (SCHREIBER & AVISSAR, 1991).

c.3) Alterações na proteína Kinase C (GIMBALVO, 1988; WALAAS et al., 1983 a, b; WRENN et al., 1980).

c.4) Alterações na formação de GMP cíclico (KANBA et al., 1986).

c.5) Alterações no metabolismo do ciclo do fosfatidil inositol (HALLCHER & SHERMAN, 1980; BERRIDGE et al., 1982; CASEBOLT & JOPE, 1987; GODFREY et al., 1989; KENDALL & NAHORSKI, 1987).

Muitos dados levam a crer que este último (ciclo do fosfatidil inositol) é um sítio de ação importante do Lítio, como veremos adiante.

### Fisiologia do Sistema de Receptor Acoplado a segundo Mensageiro

Para entender melhor a ação do Lítio no ciclo do fosfatidil inositol, é necessário que se faça um breve resumo sobre a fisiologia dos sistemas pós sinápticos de

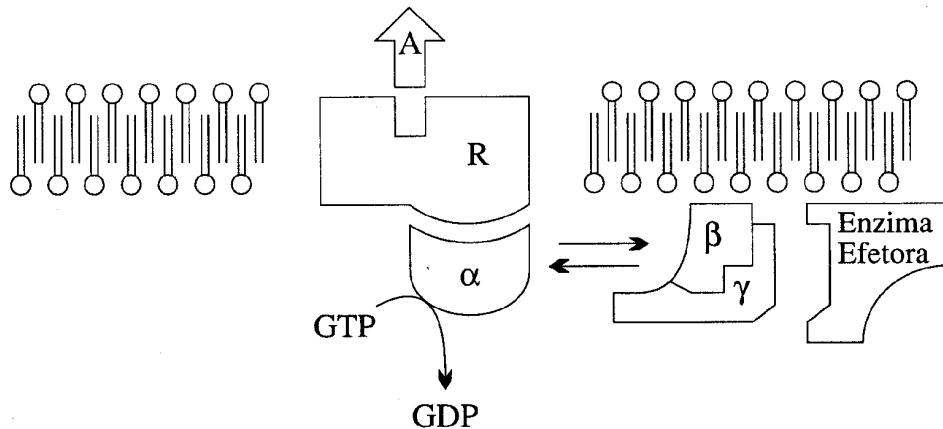


FIGURA 1  
Ativação de enzimas efetoras pela proteína G.

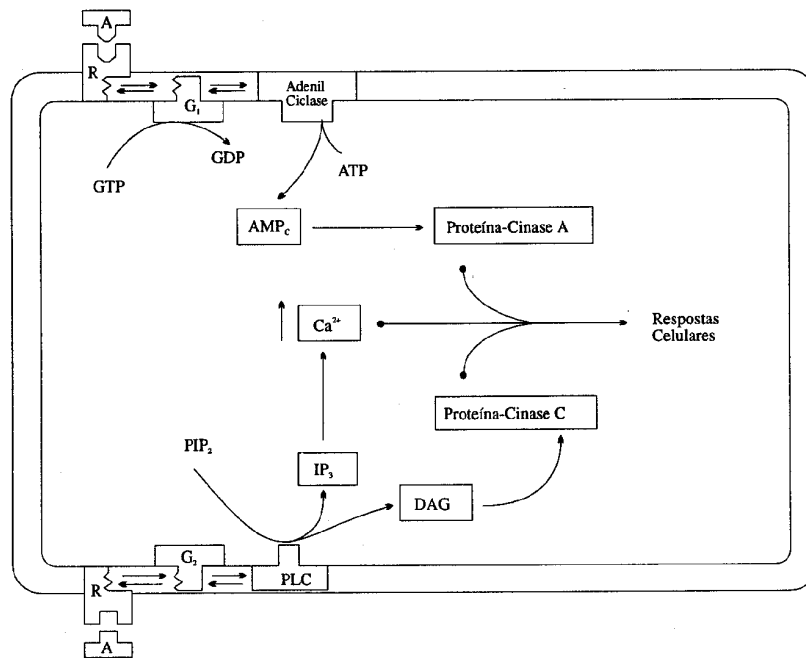


FIGURA 2  
Mecanismos de respostas celulares por segundo mensageiro acoplados às proteínas G (G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>)

transmissão que utilizam o 2º mensageiro, dando alguns detalhes sobre o sistema que envolve a proteína G (Kruk & PICOCK).

Os receptores pós-sinápticos que envolvem a proteína G (guanine nucleotide binding proteins) promovem respostas mais lentas que aquelas produzidas por receptores acoplados a canais de íons.

Os receptores que envolvem a proteína G funcionam da seguinte maneira (vide figura 1).

Quando um agonista (A) liga-se ao sítio de ação do receptor (R), ocorre um aumento da afinidade da subunidade  $\alpha$  da proteína G para o GTP (guanosina trifosfato). A ligação da subunidade  $\alpha$  com o GTP, diminui muito a afinidade desta subunidade  $\alpha$  com o restante da proteína, a subunidade  $\beta$ - $\gamma$ . Há então dissociação desta molécula de proteína G. A subunidade  $\beta$ - $\gamma$  dissociada apresenta grande afinidade para determinadas enzimas efetoras, que faz com que se ligue a elas alterando sua atividade.

São descritas 2 principais enzimas reguladas pelas proteínas G:

- ✓ a) Adenil Ciclase: promove a geração de AMP<sub>c</sub> (3-5- adenosina monofosfato cíclica) que ativa pro-

teínas quinases, principalmente a proteína quinase A (SCHREIBER & AVISSAR, 1991), desencadeando vários efeitos metabólicos.

- ✓ b) Fosfolipase C (PLC): promove a geração de IP<sub>3</sub> (1,4,5 Inositol trifosfato) e DAG (1,2 Diacilglicerol), a partir da lise de fosfatidil inositol presente na membrana citoplasmática.

O IP<sub>3</sub> liga-se a receptores intracelulares (principalmente no retículo endoplasmático e mitocôndrias) (STREB et al., 1983) que mediam a abertura de canais de Cálcio, levando a um aumento na concentração de Ca<sup>++</sup> no citoplasma. Esse aumento promove a ativação de vários processos cálcio-dependentes (ativação de proteínas quinases, ativação de proteínas carreadoras de Ca<sup>++</sup> como a Calmodulina). O próprio Cálcio pode funcionar como segundo mensageiro agindo na superfície citoplasmática de alguns canais de íons, alterando seus estados de abertura.

O DAG ativa proteínas quinases C que fosforilam uma ampla gama de proteínas estruturais e funcionais.

Esses segundos mensageiros aparecem esquematizados na figura 2.

## Ciclo do Fosfatidil Inositol

O ciclo do fosfatidil inositol é uma cascata de fosforilações e desfosforilações ativadas após a ligação do agonista ao receptor acoplado à proteína G com ativação da fosfolipase C (BERRIDGE & IRVINE, 1984).

Um agonista (A) liga-se ao sítio de ação do receptor (R) acoplado à proteína G. Ao ligar-se, há ativação da proteína G (ver figura 1) levando a ativação da fosfolipase C. Esta vai catalisar a quebra do PIP<sub>2</sub> (4,5 fosfatidil inositol bifosfato) em DAG (diacilglicerol) e IP<sub>3</sub> (inositol trifosfato) (DOWNES & MICHELL, 1985; ACKERMAN et al., 1987).

O DAG realizará suas ações (ativação de proteínas quinases C e fosforilações) e será transformado em ácido fosfatídico, o qual, sob a ação de uma transferase (CTP-fosfatidato-citidil-transferase) dar origem à CDP-DAG (citidina difosfo-diacil-glicerol).

O IP<sub>3</sub> promoverá influxo de Ca<sup>++</sup> para o citoplasma e será metabolizado em IP<sub>2</sub> (inositol bifosfato) e inositol monofosfato (D-mio-inositol-1-fosfato). Este sofrerá ação da enzima mio-inositol-fosfatase, transformando-o em inositol.

Finalmente, a ação de uma transferase (CDP-DAG-inositol-transferase) catalisará a união do CDP-DAG com o inositol, liberando CMP (citidina monofosfato) e dando assim origem ao fosfatidil inositol (PI) que em seguida sofrerá duas fosforilações, originando respectivamente o PIP (4-fosfatidil inositol monofosfato) e o PIP<sub>2</sub> (4,5-fosfatidil inositol bifosfato).

Recupera-se portanto o fosfolípido que iniciou o ciclo na membrana e teremos novo reinício do ciclo caso haja nova estimulação da fosfolipase C. Todo este processo está esquematizado na figura 4.

Ainda na fig. 4 podem ser vistas as três fontes disponíveis para a célula de inositol:

- 1) Inositol plasmático
- 2) Inositol reciclado (D-mio-inositol).
- 3) Inositol resintetizado a partir da Glicose (L-mio-inositol).

Há várias vias metabólicas que servem para finalizar rapidamente a atividade do IP<sub>3</sub> (WHITMAN et al., 1989; STEPHENS et al., IRVINE et al., 1988; MAJERUS et al., 1988). Essas vias servem para conservar os suprimentos celulares de mio-inositol e, potencialmente, para diversificar os mensageiros pela provisão de co-sinais tais como (1,3,4,5) IP<sub>4</sub> (IRVINE e MOOR, 1986) e, talvez, (1,3,4,5,6)IP<sub>5</sub> e (1,2,3,4,5,6) IP<sub>6</sub> (VALLEJO et al., 1987; HANLEY et al., 1988).

## Ação do Lítio no Ciclo do Fosfatidil Inositol

O Lítio promove a inibição de duas importantes enzimas deste ciclo:

- \* mio-inositol-1-fosfatase
- \* polifosfato-1-fosfatase

Não há, todavia, muitos dados sobre o efeito da inibição desta última (BATTY & NAHORSKI, 1985)

A maior ação do Lítio está na inibição da mio-inositol-1-fosfatase com conseqüente acúmulo de mio-inositol-fosfato e depleção de inositol celular (BERRIDGE et al., 1982; BERRIDGE et al., 1989, HALLCHER & SHERMAN, 1980; SHERMAN et al., 1981).

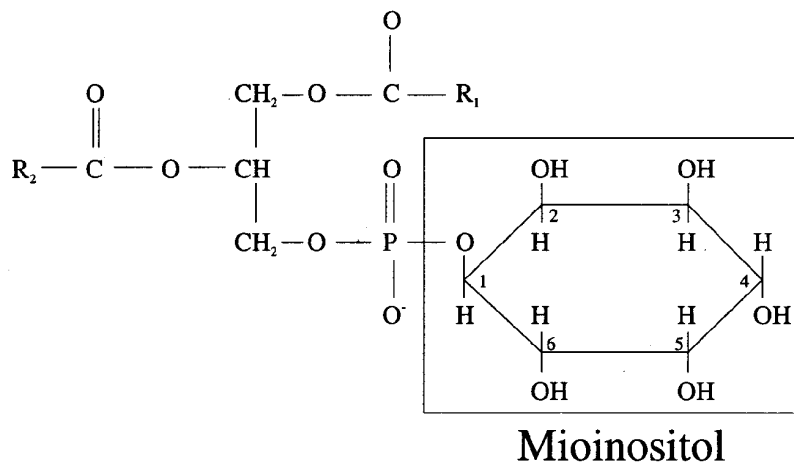
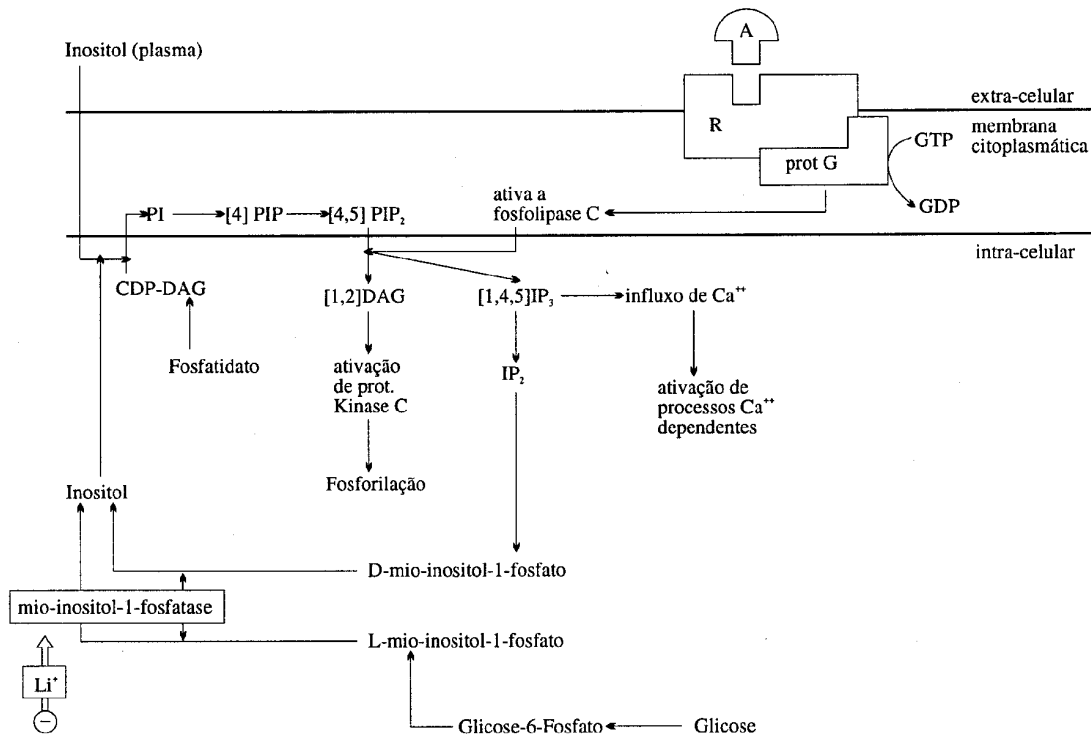


FIGURA 3  
A molécula de Fosfatidil Inositol



**FIGURA 4**  
Ciclo do Fosfatidil Inositol, inibição do Lítio e fontes de Inositol para a célula. Abreviações explicadas no texto.

A mio-inositol-1-fosfatase ocupa uma posição pivô nos mecanismos homeostáticos do inositol pois localiza-se na confluência de duas vias distintas para a manutenção dos níveis intra-celulares de inositol (ver figura 4): a recuperação do inositol via d-mio-inositol-1-fosfato, e pela síntese de novo inositol a partir da glicose (via L-mio-inositol-1-fosfato). A única via livre da dependência desta enzima é a baseada no inositol proveniente do plasma.

A inibição desta enzima foi confirmada por vários autores (ALLISON & STEWART, 1971; BERRIDGE et al., 1982) e demonstrada em tecido cerebral (RENSHAW et al., 1986; SONG & JOPE, 1991).

Em concentrações séricas consideradas terapêuticas (0,5-1,0 mM) o Lítio efetivamente inibe a mio-inositol-1-fosfatase (CASEBOLT e JOPE, 1989).

A ação terapêutica do Lítio pode ser postulada, portanto, pela redução do suprimento de inositol requerido para manter o ciclo do fosfatidil inositol e a geração dos 2º mensageiros IP<sub>3</sub> e DAG (BERRIDGE, 1982; NISHUZUKA, 1986; NISHUZUKA, 1988).

De fato, a concentração de inositol é um fator limitante para a síntese de IP<sub>3</sub> na presença do Lítio (LEE et al., 1991).

A ação do Lítio na enzima mio-inositol-1-fosfatase é inibitória não competitiva, o que significa que ele age apenas quando há ligação do complexo enzima-substrato (GEE et al., 1988).

Uma consequência importante (CORNISH & BOWDEN, 1986) é que o aumento do substrato falha em deslocar o inibidor. Pelo contrário, com o aumento do substrato há mais complexo enzima-substrato e reforça-se a ação inibitória. Isto fala a favor de uma ação maior em células cujos receptores estejam estimulados (ação estímulo-dependente).

Como consequência, o Li<sup>+</sup> tem poucos efeitos quando os receptores estão operando normalmente, mas torna-se progressivamente efetivo quando os receptores são mais estimulados.

Cortes de cérebro de ratos tratados com Lítio mostraram uma marcada redução na formação do mio-inositol-1-fosfato em resposta a estimulação noradrenérgica e serotoninérgica (CASEBOLT e JOPE, 1989).

A hiperatividade dos receptores é uma das hipóteses para o Distúrbio Bipolar do Humor, porém ainda não foi localizada e identificada tal atividade aberrante.

Alguns autores focalizam-se em receptores do sistema límbico (WOOD & GOODWIN, 1987).

O fato do Lítio ser um inibidor não competitivo com pequeno efeito em sistema de receptores que estão funcionando normalmente poderia explicar a relativa ausência de ação central quando administrado a pessoas normais.

Com a inibição da mio-inositol-1-fosfatase, há prejuízo em duas fontes de inositol (reciclagem e síntese), restando apenas o inositol plasmático. Como este não atravessa a barreira hemato-liquórica (MARGOLIS et al., 1971; BARKAI, 1979) poderia-se explicar a relativa especificidade do Lítio para a ação no Sistema Nervoso Central, com poucos efeitos em tecidos periféricos (BERRIDGE et al., 1989; NACCARATO et al., 1974).

Os principais sistemas de neurotransmissores que estão ligados ao ciclo do fosfatidil inositol no cérebro são o adrenérgico, o colinérgico e o serotoninérgico, que são principalmente afetados pelo Lítio em córtex cerebral, hipocampo e núcleo estriado (CASEBOLT & JOPE, 1989). Também foi encontrada diminuição dos níveis de inositol no hipotálamo e núcleo caudado (ALLISON & BLISNER, 1976; ALLISON, 1978).

Os efeitos do Lítio foram mais marcados nas regiões do córtex e outras estruturas subcorticais com inervação colinérgica demonstrável (ALLISON et al., 1980).

## Discussão

A descoberta da ação do Lítio no metabolismo do fosfatidil inositol suscitou a hipótese da depleção do inositol para explicar o mecanismo de ação do Lítio.

Esta hipótese explicará muitos dos fatos observados no uso crônico do Lítio, dos quais citamos:

- ✓ a) Ação estabilizante do humor pois afetaria preferencialmente vias de receptores que estejam anormalmente ativados e sobre áreas cerebrais ligadas a regulação do comportamento humano e controle emocional.
- ✓ b) A relativa especificidade para o Sistema Nervoso Central com poucos efeitos periféricos, como explicado anteriormente.
- ✓ c) Ausência de efeito do Lítio em pessoas normais por agir de forma não competitiva sobre células mais estimuladas, também explicado anteriormente.
- ✓ d) Correção da alteração do sono, freqüentemente presentes no Distúrbio Bipolar do Humor. O Lítio provoca um alongamento no ritmo circadiano (ENGELMANN, 1987). Este efeito pode ter relação com o sistema fosfatidil inositol (BERRIDGE et al., 1989).

- ✓ e) Demora para início da ação terapêutica do Lítio pois levaria algum tempo para consolidar-se a inibição no ciclo do fosfatidil inositol (WHITWORTH & KENDALL, 1988).
- ✓ f) O Lítio provoca malformações congênitas quando usado no 1º trimestre de gestação (BERRIDGE et al., 1989). Isso poderia ser explicado pela relativa falta de suprimento sanguíneo para o embrião, com ausência de inositol plasmático para compensar a falta do inositol reciclado e sintetizado conseqüente à inibição da mio-inositol-1-fosfatase pelo Lítio, não protegendo portanto os tecidos periféricos em formação desta ação do Lítio. A coinjeção de mio-inositol bloqueia os efeitos teratogênicos do  $Li^+$  em animais (BUSA e GIMLICH, 1989).

Além disso as duas hipóteses postuladas para explicar o Distúrbio bipolar do Humor poderiam ser ratificadas por este mecanismo de ação.

- ✓ 1) Hipótese do balanço colinérgico-adrenérgico: Os receptores noradrenérgicos (MINNEMAN & JOHNSON, 1984; SCHOEPP et al., 1984) e colinérgicos muscarínicos (ALLISON & BLISNER, 1976; ACKERMANN et al., 1987; CLARO et al., 1989 a, 1989 b) estão entre os receptores ligados ao sistema fosfatidil inositol no cérebro.
- ✓ 2) Teoria da alteração funcional dos complexos de receptores pode ser justificada pois as ações do Lítio dariam-se principalmente em receptores hiperativados.

## Conclusão

Apesar da conhecida ação do Lítio sobre o ciclo do fosfatidil inositol explicar muitas das dúvidas sobre suas ações terapêuticas e efeitos teratogênicos, há estudos recentes que falam contra este mecanismo (CASEBOLT & JOPE, 1989; CASEBOLT & JOPE, 1991).

O motivo para isso é que talvez não seja possível depletar suficientemente o inositol *in vivo* para que haja repercussão bioquímica importante.

Novos estudos são necessários, e já estão em andamento, para confirmar ou descartar esta hipótese, e certamente dentro de alguns anos teremos dados mais unânimes a respeito do mecanismo preciso de ação do Lítio.

## SUMMARY

All the lithium mechanisms of action proposed, are reviewed by the authors. The authors also stressed the alterations in the phosphatidylinosi-

tol turn-over and its correlations with the physiopathology and biochemical changes of the Bipolar Illness (Maniac-Depressive Illness).

## KEY WORDS

Lithium, Psychopharmacotherapy.

## Bibliografias

1. ACKERMANN, K.E.; et al. (1987). Evidence that inositol 1-phosphate in brain of lithium-treated rats results mainly from phosphatidylinositol metabolism. *Biochem. J.* **242**, 517-524.
2. ALLISON, J.H. (1978). In: *Cyclitols and Phosphoinositides*. (Eisenberg, F & Wells, W. W., eds.), pp. 507-519, Academic Press, New York.
3. ALLISON, J.H. & BLISNER, M.E. (1976). Inhibition of the effects of lithium on brain inositol by atropine and scopolamine. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **68**, 1332-1338.
4. ALLISON, J.H. & STEWART, M.A. (1971). Reduced brain inositol in lithium treated rats. *Nature New Biology* **233**, 267-268.
5. ALLISON, J.H.; et al. (1976). Increased brain myo-inositol-phosphate in lithium treated rats. *Biochemical and Biophysical Research Communication* **71**, 664-670.
6. ALLISON, J.H.; et al. (1980). The effects of lithium in frontal cerebral cortex, in cerebellum, and in corpus callosum of the rat. *Journal of Neurochemistry* **34**, 456-458.
7. BATTY, I. & NAHORSKI, S.R. (1985). Different effects of lithium on muscarinic receptor stimulation of inositol phosphates in rat cerebral cortex slices. *Journal of Neurochemistry* **45**, 1514-1521.
8. BARKAI, A.I. (1979). *Neurosci. Lett.* **14**, 109-113.
9. BERRIDGE, M.J., and IRVINE, R.F. (1984). Inositol triphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction. *Nature* **312**, 315-321.
10. BERRIDGE, M.J., DOWNES, C.P. & HANLEY, M.R. (1982). Lithium amplifies agonist-dependent phosphatidylinositol responses in brain and salivary glands. *Biochem. J.* **206**, 587-595.
11. BERRIDGE, M.J., DOWNES, C.P. & HANLEY, M.R. (1989). Neuro and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell* **59**, 411-419.
12. BUNNEY, W.E. & DAVIS, J.M. (1965). Norepinephrine in depressive reactions. *Arch. Gen. Psychiatry* **13**, 483-494.
13. BUSA, W.B. & GIMLICH, R.L. (1989). Lithium-induced teratogenesis in frog embryos prevented by a polyphosphoinositide cycle intermediate or diacylglycerol analog. *Dev. Biol.* **132**, 315-324.
14. CADE, F.F.J. (1970). The story of lithium, In: *Biological Psychiatry* (Ayd, F.J. Jr. & Blackwell, B., eds.). JB Lippincott, Philadelphia.
15. CASEBOLT, T.L. & JOPE, R.S. (1987). Chronic lithium treatment reduces norepinephrine-stimulated inositol phospholipid hydrolysis in rat cortex. *Eur. J. Pharmacol.* **140**, 245-246.
16. CASEBOLT, T.L. & JOPE, R.S. (1989). Long-term lithium treatment selectively reduces receptor-coupled inositol phospholipid hydrolysis in rat brain. *Biol. Psychiatry*, **25**, 329-340.
17. CASEBOLT, T.L. & JOPE, R.S. (1991). Effects of chronic lithium treatment on protein kinase C and cyclic AMP-dependent protein. *Biol. Psychiatry* **29**, 233-243.
18. CLARO, E.; GARCIA, A. & PICATOSTE, F. (1989a). Carbachol and histamine stimulation of guanine nucleotide-dependent phosphoinositide hydrolysis in rat brain cortical membranes. *Biochem. J.* **261**, 29-35.
19. CLARO, E.; et al. (1989b). Carbachol in the presence of guanosine 5'-0-(3-thiotriphosphate) stimulates the breakdown of exogenous phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, phosphatidylinositol 4-phosphate, and phosphatidylinositol by rat brain membranes. *J. Biol. Chem.* **264**, 18288-18295.
20. CORNISH-BOWDEN, A. (1986). Why is uncompetitive inhibition so rare? A possible explanation, with implications for the design of drugs and pesticides, *FEBS Lett.* **233**, 3-6.
21. DOWNES, C.P. & MICHELL, R.H. (1985). In: *Molecular Mechanisms of Transmembrane Signalling*. P. Cohen & M. Houslay, eds. (Amsterdam: Elsevier Science Publishers), pp 3-56.
22. EBSTEIN, R.P.; et al. (1976). Lithium inhibition of adrenaline-sensitive adenylate cyclase in humans. *Nature* **259**, 411-413.
23. EBSTEIN, R.P.; et al. (1980). The effect of lithium on noradrenaline-induced cyclic AMP accumulation in rat brain: Inhibition after chronic treatment and absence of supersensitivity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **213**, 161-167.
24. ENGELMANN, W. (1987). Effects of lithium salts on circadian rhythms. In: *Neuropsychiatric Disorders and Disturbances in the Circadian System of Man*. A. Halaris, ed. (Amsterdam: Elsevier Science Publishers), pp 263-289.
25. FANN, W.E.; et al. (1972). Effects of lithium on adrenergic function in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* **13**, 71-77.
26. FORN, J. & VALDECASAS, F.G. (1971). Effects of lithium on brain adenylate cyclase activity. *Biochem. Pharmacol.* **20**, 2773-2779.
27. GEE, N.S.; et al. (1988). The purification and properties of myo-inositol monophosphatase from bovine brain. *Biochem. J.* **249**, 883-889.
28. GIMBALVO, C.T. (1988). Protein kinase C and dopamine release. 1. Measurement by thiophosphorylation. *Biochem. Pharmacol.* **37**, 4001-4007.
29. GODFREY, P.P.; et al. (1989). Subacute and chronic in vivo lithium treatment inhibits agonist and sodium fluoride-stimulated inositol phosphate production in rat cortex. *J. Neurochem.* **52**, 498-506.
30. GROSS, G.; DODT, C & HANFT, G. (1988). Effect of chronic lithium administration on adrenoceptor binding and adrenoceptor regulation in rat cerebral cortex. *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* **337**, 267-272.
31. HALLCHER, L.M. & SHERMAN, W.R. (1980). The effects of lithium ion and other agents on the activity of myo-inositol-1-phosphatase from bovine brain. *J. Biol. Chem.* **255**, 10896-10901.
32. HANLEY, M.R., et al. (1988). Neural function: metabolism and actions of inositol metabolites in mammalian brain. *Phil. Trans. Roy. Soc. (Lond.) B* **320**, 381-298.
33. IRVINE, R.F. & MOOR, R.M. (1986). Micro-injection of inositol (1,3,4,5) tetrakisphosphate activates sea urchin eggs by a mechanism dependent on external  $Ca^{2+}$ . *Biochem. J.* **240**, 917-920.
34. IRVINE, R.F.; et al. (1988). Inositol phosphates: proliferation, metabolism and function. *Phil. Trans. Roy. Soc. (Lond.) B* **320**, 281-298.
35. JANOWSKI, D.S.; et al. (1972). A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* **2**, 632-635.

36. KANBA, S.; et al. (1986). Lithium ions have a potent and selective inhibitory effect on cyclic GMP formation stimulated by neurotensin, angiotensin II and bradykinin. *Eur. J. Pharmacol.* **126**, 111-116.
37. KENDALL, D.A. & NAHORSKI, S.R. (1987). Acute and chronic lithium treatments influence agonist and depolarization-stimulated inositol phospholipid hydrolysis in rat cerebral cortex. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **241**, 1023-1027.
38. KRUK, Z.L. & PYCOCK, C.J.. Neurotransmission: sites at which drugs modify neurotransmission. In: *Neurotransmitters and Drugs*, 3rd ed. Chapman & Hall, London, New York, Tokyo, Melbourne, Madras. 1991, 195 pp.
39. LEE, C.H.; et al. (1991). Li<sup>+</sup> increases accumulation of inositol 1,4,5-triphosphate and inositol 1,3,4,5-tetrakisphosphate in cholinergically stimulated brain cortex slices in guinea pig, mouse and rat. *Biochem. J.* **282**, 377-385. (1992).
40. LIPINSKI, J.F.; et al. (1987). Adrenoreceptors and the pharmacology of affective illness: A unifying theory. *Life Sci.* **40**, 1947-1963.
41. MAJERUS, P.W.; et al. (1988). Inositol phosphates: synthesis and degradation. *J. Biol. Chem.* **263**, 3051-3054.
42. MARGOLIS, R.V.; et al. (1971). Inositol production by the brain in normal and alloxan-diabetic dogs. *Brain Res.* **28**, 535-539.
43. MELTZER, H.L. (1986). Lithium mechanisms in bipolar illness and altered intracellular calcium functions. *Biol. Psychiatry* **21**, 492-510.
44. MILLINGTON, W.R.; McCALL, A.L. & WURTMAN, R.J. (1979). Lithium and brain choline levels. *New England Journal of Medicine* **300**, 196-197.
45. MINNEMAN, K.P. & JOHNSON, R.D. (1984). Characterization of alpha-1 adrenergic receptors linked to [3H] inositol metabolism in rat cerebral cortex. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **230**, 317-323.
46. MORK, A. & GEISLER, A. (1989). Effects of lithium on calmodulin-stimulated adenylate cyclase activity in cortical membranes from rat brain. *Pharmacol. Toxicol.* **60**, 17-23.
47. MULLER-OERLINGHAUSEN, B. (1985). Lithium long term treatment: does it act via serotonin? *Pharmacopsychiatry* **18**, 214-217.
48. NACCARATO, W.F., RAY, R.E. & WELLS, W.W. (1974). Biosynthesis of myo-inositol in rat mammary gland: isolation and properties of the enzymes. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **164**, 194-201.
49. NEWMAN, M.E. & BELMAKER, R.H. (1987). Effects of lithium in vitro and ex vivo on components of the adenylate cyclase system in membranes from the cerebral cortex of the rat. *Neuropharmacology* **26**, 211-217.
50. NISHIZUKA, Y. (1986). Studies and perspectives of protein kinase C. *Science* **233**, 305-312.
51. NISHIZUKA, Y. (1988). The molecular heterogeneity of protein kinase C and its implications for cellular regulation. *Nature*, **334**, 661-665.
52. PALMER, G.C.; et al. (1972). Modification by psychotropic drugs of cyclic AMP response to norepinephrine in the rat brain in vitro. *Psychopharmacology* **23**, 201-211.
53. RENSHAW, P.F.; JOSEPH, N.E. & LEIGH, J.S. Jr (1986). Chronic dietary lithium induces increased levels of myo-inositol-1-phosphatase activity in rat cerebral cortex homogenates. *Brain Res.* **380**, 401-404.
54. SCHILDKRAUT, J.J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry* **122**, 509-522.
55. SCHOEPP, D.D.; KNEPPER, S.M. & RUTLEDGE, C.O. (1984). Norepinephrine stimulation of phosphoinositide hydrolysis in rat cerebral cortex is associated with the alpha-1-adrenoceptor. *J. Neurochem.* **43**, 1758-1761.
56. SCHREIBER, G. & AVISSAR, S. (1991). Lithium sensitive G protein hyperfunction: A dynamic model for the pathogenesis of bipolar affective disorder. *Medical Hypotheses* **35**, 237-243.
57. SHERMAN, W.R.; et al. (1981). Evidence that lithium alters phosphoinositide metabolism: Chronic administration elevates primarily D-myo-inositol-1-phosphate in cerebral cortex of the rat. *J. Neurochem.* **36**, 1947-1951.
58. SONG, L. & JOPE, R.S. (1991). Chronic lithium treatment impairs phosphatidylinositol hydrolysis in membranes from rat brain regions. *J. Neurochem.* **58**, 2200-2206 (1992).
59. STAHL, S.M. & PALAZIDOU, L. (1986). The pharmacology of depression: Studies of neurotransmitter receptors lead the search for biochemical lesions and new drug therapies. *Trends Pharmacol. Sci.* **7**, 349-354.
60. STEPHENS, L.; HAWKINS, P.I. & DOWNES, C.P. (1989). Metabolic structural evidence for the existence of a third species of poly-phosphoinositide in cells: D-phosphatidyl-myo-inositol-3-phosphate. *Biochem. J.* **259**, 267-276.
61. STREB, H.; et al. (1983). Release of Ca from a nonmitochondrial intracellular store in pancreatic acinar cells by inositol-1,4,5-triphosphate. *Nature* **306**, 67-69.
62. TREISER, S.L.; et al. (1981). Lithium increase serotonin release and decreases serotonin receptors in the hippocampus. *Science* **213**, 1529-1531.
63. VALLEJO, M.; et al. (1987). Occurrence and extracellular actions of inositol pentakis- and hexakisphosphate in mammalian brain. *Nature* **330**, 656-658.
64. WALAAS, S.I.; NAIRN, A.C. & GREENGARD, P. (1983a). Regional distribution of calcium- and cyclic adenosine 3':5'-monophosphate-regulated protein phosphorylation systems in rat mammalian brain. I. Particulate systems. *J. Neurosci.* **3**, 291-301.
65. WALAAS, S.I.; NAIRN, A.C. & GREENGARD, P. (1983b). Regional distribution of calcium- and cyclic adenosine 3':5'-monophosphate-regulated protein phosphorylation systems in rat mammalian brain. II. Soluble systems. *J. Neurosci.* **3**, 302-311.
66. WALKER, J.B. (1974). The effect of lithium on hormone sensitive adenylate cyclase from various regions of rat brain. *Biological Psychiatry* **8**, 245-251.
67. WHITMAN, M.; et al. (1988). Type I phosphatidylinositol kinase makes a novel inositol phospholipid, phosphatidylinositol-3-phosphate. *Nature* **332**, 644-646.
68. WHITWORTH, P. & KENDALL, D.A. (1988). Lithium selectively inhibits muscarinic receptor-stimulated inositol tetrakisphosphate accumulation in mouse cerebral cortex slices. *J. Neurochem.* **51**, 258-265.
69. WILLIAMS, R.J.P. (1976). Ion complexing with proteins and other macromolecules. *Neurosci. Res Prog Bull.* **14**, 145-154.
70. WOOD, A.J. & GOODWIN, G.M. (1987). A review of the biochemical and neuropharmacological actions of lithium. *Psychol Med* **17**, 579-600.
71. WRENN, R.W.; et al. (1980). Stimulation by phosphatidylserine and calmodulin of calcium-dependent phosphorylation of endogenous proteins from cerebral cortex. *J. Biol. Chem.* **255**, 12042-12046.