

344

Psychiat. Neurol. med. Psychol., Leipzig 31 (1979), April, 4, S. 194–196

Nervenklinik des Bereichs Medizin (Charité)
der Humboldt-Universität zu Berlin
(damaliger Direktor: Prof. Dr. sc. med. K. Seidel) und

Institut für Physiologische und Biologische Chemie
der Humboldt-Universität zu Berlin
(Direktor: Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. S. M. Rapoport)

Einfluß von LSD und 5-Methoxy-N,N-Dimethyltryptamin auf die RNS-Synthese in Zellkernen aus Rattenhirn

Ralf Uebelhack

Jutta Belkner

Karl Seidel

Mit einer Abbildung

LSD und 5-Methoxy-N,N-Dimethyltryptamin (5 MeODMT) sind für die Untersuchung von Modellpsychosen wichtige psychotomimetische Substanzen [5]. Für LSD ist bekannt, daß es Veränderungen der Entladungsrateserotoninerger Neuronengruppen bewirkt [1]. Veränderungen der Chromosomenstruktur unter LSD [3] wurden berichtet, scheinen aber nicht gesichert zu sein. LSD steigert außerdem die Acetylierung von Histonen und die RNS-Synthese in Zellkernen von Kaninchenhirn nach intravenöser Applikation. Die Effekte treten 30 Minuten bzw. 2½ Stunden nach der Applikation auf [2]. Da adaptive Prozesse, die mit der Regulation von Genaktivitäten im Zusammenhang stehen könnten, möglicherweise Bedeutung für den Verlauf von Psychosen haben, wurde die Wirkung von LSD und dem wahrscheinlich auch endogen gebildeten 5 MeODMT auf die RNS-Synthese untersucht. Zur Erfassung der frühen Effekte wurde die Wirkung auf isolierte Zellkerne innerhalb von 30 Minuten getestet.

Material und Methoden

Für die Untersuchungen wurden die Kernfraktionen einer an anderer Stelle beschriebenen Präparationsmethode für angereicherte Synaptosomenfraktionen aus dem Gesamthirn adulter Ratten verwendet [4]. Die Wirkung von LSD (Firma Spofa Prag) und 5 MeODMT (Firma Sigma München) wurde bei einer Endkonzentration von 10^{-9} M untersucht.

Das Testsystem ist in seiner Zusammensetzung optimal für die Aktivität der RNS-Polymerase B und enthielt in 100 µl:

10 µMol Tris-HCl, pH 7,5, 0,4 µMol $MnCl_2$
1 µ Dithiothreitol, 20 µMol $(NH_4)_2SO_4$,
je 30 nMol ATP, GTP, CTP und 0,6 nMol
 3H -UTP (spezifische Aktivität 48 Ci/mMol).

Zur Bestimmung der RNS-Synthese-Rate wurde die in-vitro-Reaktion durch Zugabe von Zellkernen zum Testsystem gestartet. Die Inkubation erfolgte bei 37°.

Der Inkubationsstopp erfolgte durch Zugabe von 100 µl 0,6 mM UTP – 10 mM EDTA – 0,1% SDS-Lösung, gefolgt von ca. 5 ml eiskalter 5%iger TCE mit 40 mM NaH_2PO_4 und 25 mM $Na_2P_2O_7$ sowie etwa 50 µl 1%igem Serumalbumin als Träger.

Nach Inkubationsstopp wurden die Proben 30 min im Eisbad stehengelassen und der Niederschlag auf Glasfibre-Filter gesammelt und mit Hilfe einer Wasser-

strahlpumpe über eine Fritte mit ca. 100 ml phosphathaltiger TCE gewaschen. Nach der TCE-Waschung werden die Filter einmal mit absolutem Alkohol gewaschen, an der Luft getrocknet und mit Hyaminhydroxid (Neu-England Nuclear) durchtränkt ca. 14 h bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Messung des Einbaus von ^3H -UMP in die synthetisierte RNS erfolgte nach Zugabe von 10 ml Scintillator-Lösung (4 g POP, 0,05 g DM-POPOP/1 Toluol) in einem Packard-Tricarb-Flüssigkeitsscintillationszähler. Um die durch Hyamin bedingten Photolumineszenzen abklingen zu lassen, wurden die Proben vor der Messung ca. 10 h im Dunkeln aufbewahrt.

Die Meßpunktbestimmungen erfolgten jeweils als Dreifachwerte und wurden mit dem Nullwert (Inkubationsstop bei 0 min korrigiert).

Ergebnisse und Diskussion

Wie aus dem Kurvenverlauf (Abb. 1) zu entnehmen ist, hemmen LSD und 5 MeODMT die RNS-Synthese in den Zellkernen. Der Kurvenverlauf ist repräsentativ für 3 unabhängige Versuche. Die Hemmung der RNS-Synthese innerhalb des untersuchten Zeitraumes ist möglicherweise ein Teilmechanismus bei den adaptiven Veränderungen, die sich im Verlauf von Psychosen an bestimmten neuronalen Systemen vollziehen. Die Untersuchungen wurden an Kernfraktionen durchgeführt, die mit Zelltrümmern verunreinigt waren und aufgrund der Verwendung vom Gesamthirn in bezug auf die Herkunft der Kerne sehr heterogen sind. Es sollte

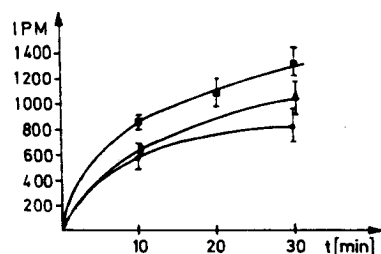


Abb. 1. Zeitkinetik der RNS-Synthese-Aktivität isolierter Ratten-Hirn-Zellkerne
 —■— Zellkerne im Testsystem (siehe Material und Methoden) ohne Effektor
 —●— mit LSD (10^{-9} M)
 —▲— mit 5 MeODMT (10^{-9} M)

Die Meßpunkte stellen den Durchschnitt von 3fach Bestimmungen dar.

in diesen Voruntersuchungen jedoch nur festgestellt werden, ob eine Beeinflussung der RNS-Synthese innerhalb des Zeitraumes von 30 Minuten unter LSD und 5 MeODMT eintritt. Die bisher durchgeführten Untersuchungen haben außerdem für beide Substanzen eine Konzentrationsabhängigkeit der Hemmung im Bereich von 10^{-7} – 10^{-11} M ergeben. Die Experimente werden gegenwärtig mit den Indolaminderivaten fortgesetzt, die ebenfalls Effekte gezeigt haben. Wenn bei den endogenen Psychosen veränderte Relationen zwischen dem Transmitter und den auch physiologisch vorkommenden methylierten Transmitterderivaten bestehen sollten, würde aus den Befunden zu schließen sein, daß bei einer Verschiebung der Konzentrationsverhältnisse zwischen den jeweiligen Transmitterderivaten eine Änderung der Genaktivität in bestimmten Neuronen eintreten könnte. Diese Veränderungen wären möglicherweise wichtige biologische Teilmechanismen im Prozeß der endogenen Psychosen. Im Gegensatz zu den in vivo Untersuchungen, bei denen eine Stimulation der RNS-Synthese eintrat, ist bei unseren Experimenten eine Hemmung aufgetreten. Diese Diskrepanz bedarf weiterer Klärung. Die

Unterschiede könnten zwar teilweise durch die unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkte bedingt sein, sind aber wahrscheinlich überwiegend damit zu erklären, daß LSD und 5-Methoxy-N,N-Dimethyltryptamin in vivo sehr komplex auf verschiedenste Strukturen wirken. Unter diesen in vivo Bedingungen sind daher kaum Aussagen über den Angriffsort zu treffen, so daß wir uns zu weiteren Untersuchungen an Zellkernen und Synaptosomen aus definierten Hirnstrukturen entschlossen haben.

Zusammenfassung

Der Einfluß von LSD und 5-Methoxy-N,N-Dimethyltryptamin (5 MeODMT) auf die RNS-Synthese wurde in Zellkernen aus Rattenhirn überprüft. LSD und 5 MeODMT hemmen die RNS-Synthese innerhalb des untersuchten Zeitraumes von 30 Minuten. Diese Hemmung ist möglicherweise an adaptiven neuronalen Prozessen im Verlauf von Psychosen beteiligt.

Резюме

Ю бел хак, Белкнер, Зайдель: Влияние ЛСД и 5-метокси-N,N-диметилтриптамина на синтез РНК в ядрах клеток мозга крыс.

Влияние ЛСД и 5-метокси-N,N-диметилтриптамина (5 MeODMT) на синтез РНК было исследовано в ядрах клеток мозга крыс. ЛСД и 5-MeODMT тормозят синтез РНК в течение исследованного срока в 30 минут. Это торможение, по-видимому, участвует в адаптивных нервных процессах в течение неврозов.

Summary

Uebelhack, Belkner, Seidel: Influence of LSD and 5-Methoxy-N,N-Dimethyltryptamine on the RNA Synthesis in the Cell Nuclei of Rat's Brain.

The influence of LSD and 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (MeODMT) on the RNA synthesis was verified in cell nuclei from rat's brain. LSD and 5-MeODMT inhibited the RNA synthesis within the test period of 30 minutes. This inhibition possibly participates in adaptive neuronal processes occurring in the course of psychoses.

Literatur

1. Bramwell, G. J.; T. Gönye: Responses of midbrain neurones to microiontophoretically applied 5-hydroxytryptamine: comparison with the response to intravenously administered lysergic acid diethylamide amide. *Neuropharmacology* **15** (1976) 457-461.
2. Brown, I. R.: RNA. Synthesis in isolated brain nuclei after administration of d-lysergic diethylamide (LSD) in vivo. *Proc. Nat. Sci. USA* **72** (1975) 3, 837-839.
3. Cohen, M.; K. Hirschhorn; W. Frasch: In vivo and in vitro chromosomal damage induced by LSD-25. *New. Eng. J. Med.* **277** (1967) 1044-1049.
4. Franke, L.; R. Uebelhack: Gewinnung von angereicherten Synaptosomen, synaptischen Membranen und Vesikeln. *Acta biol. med. germ.* **37** (1978) 205-213.
5. Gallagher, C. H.; J. H. Koch; R. M. Moore; J. D. Steel: Toxicity of Phalaris tuberosa for sheep. *Nature* **204** (1964) 542-544.

Verfasser

Dr. Ralf Uebelhack, Nervenklinik des Bereichs Medizin (Charité) der Humboldt-Universität zu Berlin, DDR-104 Berlin, Schumannstraße 20/21.