

А. ШМУК и А. ГУСЕВА

СТРУКТУРНЫЕ СООТВЕТСТВИЯ ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ НЕКОТОРЫХ КАРЦИНОГЕННЫХ И ПОЛИПЛОИДОГЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

(Представлено академиком А. А. Ризтером 9 IX 1940)

Действие карциногенных веществ, как известно, характеризуется прежде всего нарушением процессов клеточного деления в животных тканях, в результате которого образуются злокачественные опухоли.

Действие недавно обнаруженных полиплоидогенных веществ (1-6) характеризуется также нарушением клеточного деления в тканях растений, приводящим сначала к образованию опухолевидных утолщений, а затем к таким химерным частям растений, которые содержат полиплоидные наборы хромосом.

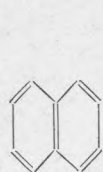
Между обоими этими явлениями, происходящими у животных и у растений, наблюдается известная аналогия как в гистологических и цитологических изменениях (7), так и в отношении наблюдающихся в тканях нарушений нормальных биохимических процессов (8).

Но наиболее ярко выражена аналогия между эффектом биологического действия карциногенных и полиплоидогенных веществ и особенностями их химической структуры.

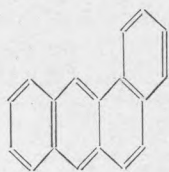
Среди открытых нами (3) полиплоидогенных веществ наибольшей биологической активностью обладает аценафтен и наименьшей биологической активностью нафталин.

Действие нафталина на растения выражается в появлении частой двуядерности клеток, и лишь в отдельных случаях наблюдается появление полиплоидных наборов хромосом. По данным Р. Gavaudan (9) нафталин имеет ясно выраженную, но гораздо более слабую, чем аценафтен, полиплоидогенную активность.

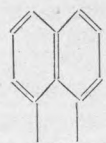
Полиплоидогенное действие нафталина, повидимому, может быть сравнено со слабым карциногенным действием 1,2-бензантрацена, в то время как очень сильное полиплоидогенное действие аценафтена может быть приравнено к такому же сильному действию холантрена.



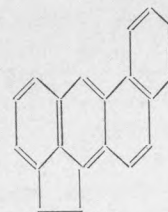
Нафталин,
слабая полиплоидогенность



1,2-бензантрацен,
слабая карциногенность



Аценафтен,
сильная полиплоидогенность



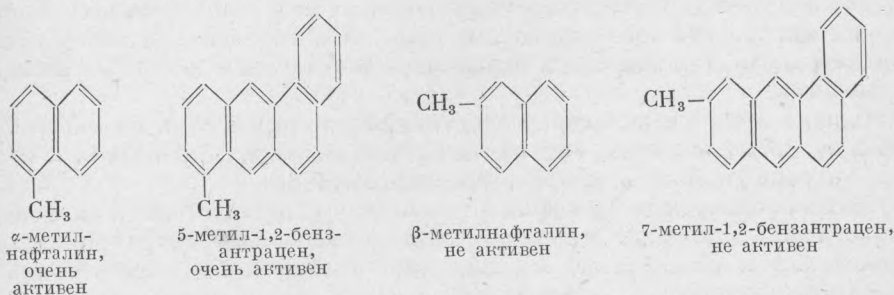
Холантрен, сильная карциногенность

В строении указанных веществ весьма не трудно заметить черты известной структурной близости: нафталин и аценафтен являются как бы левой половинной молекулы бензантрацена и холантрена.

Известно, что слабая карциногенная активность 1,2-бензантрацена заметно изменяется при введении метильных групп в молекулу бензантрацена. Причем в зависимости от места вхождения метильной группы карциногенная активность изменяется различно. Замена одного водорода в молекуле бензантрацена на метильную группу в пятом положении дает высоко активное вещество, а в седьмом положении приводит к полной потере активности.

Полную аналогию наблюдаем мы при введении одной метильной группы в молекулу нафталина; при этом альфа-метилнафталин имеет очень высокую полиплоидогенную активность, а бета-метилнафталин абсолютно не активен.

Сопоставление структур этих соединений также обнаруживает близкую и ясную аналогию:



Потеря активности у типичных карциногенных веществ, как бензпирен и метилхолантрен, наступает при самых незначительных изменениях в строении их молекулы (10). Так, введение хотя бы одной гидроксильной группы полностью лишает эти производные карциногенной активности. Подобные же исчезновения карциногенного действия наблюдаются при введении в карциногенные углеводороды групп: сульфо, нитро, amino, а также карбоксильной группы.

Полную аналогию этому мы имеем для соответственных производных полиплоидогенных веществ: для аценафтена и нафталина.

Введение групп:	Карциногенные вещества (бензпирен и метилхолантрен)	Полиплоидогенные вещества (нафталин и аценафтен)
Сульфо	Не активны (11, 12)	Не активны *
Нитро	» » (11, 12)	» »
Амино	» » (11, 12)	» »
Окси	» » (13)	» »
Карбоксил	» » (14)	» »
Галоид	Имеются активные (15)	Активны лишь в определенных замещениях
Циано	» » (15)	То же

Наконец, известно, что гидрирование ароматических колец в карциногенных углеводородах приводит также к потере их биологической активности, наблюдающейся даже при неполном гидрировании. По данным L. Fieser'a (15): гексагидрометилхолантрен, тетрагидрометилхолантрен и даже дигидрометилхолантрен совершенно не карциногенны.

* О полиплоидогенной активности альфа-нитронафталина см. ниже

Аналогичную потерю полиплоидогенной активности мы имеем при гидрировании как нафталина, так и аценафтена.

Приготовленный нами из аценафтена тетрагидроаценафтен оказался совершенно лишенным полиплоидогенной активности, лишены ее также и тетралин и декалин:



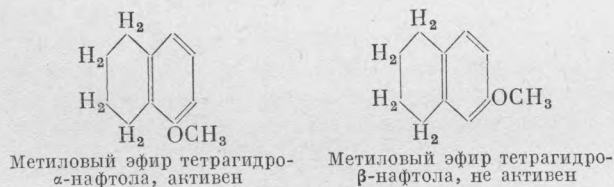
Таким образом все изученные нами метильные производные нафталина, а также функциональные производные нафталина и аценафтена и продукты гидрирования обоих этих соединений ведут себя в отношении полиплоидогенной активности совершенно так же, как и соответственные дериваты бензантрацена, холантрена и бензпирена в отношении их карциногенной активности.

Однако имеются некоторые отступления, которые пока не могли быть нами подробно изучены; они касаются биологического действия и строения нитронафталина и эфира тетрагидронафтола.

Нитропроизводные аценафтена не имеют полиплоидогенной активности аналогично отсутствию карциногенной активности у нитропроизводных холантрена и бензпирена, но, как уже указывалось, α -нитронафталин в противоположность его β -изомеру оказался сильно активным.

Таким образом полиплоидогенная активность нитропроизводного сильно зависит от места вхождения нитрогруппы в молекулу углеводорода. Полиплоидогенность α -нитронафталина интересно было бы сравнить с карциногенной активностью 5-нитро-1,2-бензантрацена, но, к сожалению, данные об этом соединении отсутствуют, и поэтому мы не можем сделать необходимого сравнения.

Гидрирование ароматических колец, как мы знаем, уничтожает полиплоидогенную и карциногенную активность соответствующих углеводородов, поэтому нам показалось весьма неожиданным, что частичное гидрирование метилового эфира альфа-нафтола несколько не снизило его полиплоидогенной активности, в то время как метиловый эфир тетрагидро- β -нафтола совершенно не активен.



В литературе имеются указания о карциногенном действии некоторых метиловых эфиров оксипроизводных карциногенных углеводородов, укажем хотя бы на 10-метокси-1,2-бензантрацен⁽¹⁵⁾ и на 3-метокси-1,2-бензантрацен⁽¹⁶⁾. Вместе с тем имеются указания на отсутствие активности у гидрокси- и метоксипроизводных карциногенных углеводородов, например, для 3-метокси-10-метилхолантрена и 4'-метоксибензпирена⁽¹³⁾.

Повидимому, карциногенная активность определяется как положением метоксильных групп в молекуле углеводорода, так и строением угле-

водородных ядер. Подобное же значение положения групп наблюдается для полиплоидогенного действия эфиров нафтолов и эфиров нафтойных кислот, для которых активными оказались только изомеры альфа-, но не бета-ряда (17).

К сожалению, и в этом случае мы лишены возможности сравнить биологическую активность метилового эфира тетрагидро- α -нафтола с аналогичным производным бензантрацена. Возможно, что полная потеря биологической активности (карциногенной и полиплоидогенной) имеет место лишь для гидрированных углеводов, но не для функциональных производных этих гидрированных углеводов.

Известно, что для появления злокачественных опухолей достаточно тысячных долей миллиграмма карциногенных веществ, которые в этом отношении напоминают собой биокатализаторы, подобные гормонам и витаминам (10).

Действие полиплоидогенных веществ в этом отношении вполне аналогично действию карциногенных веществ, так полиплоидогенное действие аценафтена на пшеницу является весьма сильным уже при внесении нескольких микрограмм вещества (18).

Как видим, почти по всем изученным нами отличиям химического строения и полиплоидогенного действия нафталина, аценафтена и их производных мы находим полное соответствие в особенностях структуры и биологической активности, установленных для карциногенных веществ, в частности, для бензантрацена и для холантрена.

Нам представляется, что это является не только формальной аналогией, но свидетельствует о более глубокой общности указанных биологических явлений у животных и у растений.

Институт генетики
Академии Наук СССР

Поступило
10 IX 1940

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ A. Blakeslee a. A. Avery, Journ. Hered., **28**, 393 (1937). ² А. Шмук, ДАН, XIX, 181 (1938). ³ А. Шмук и А. Гусева, ДАН, XXIV, 441 (1939). ⁴ Д. Костов, ДАН, XIX, 189 (1938). ⁵ М. Навашин, ДАН, XIX, 185 (1938). ⁶ D. Kostoff, Nature, **141**, 1144 (1938). ⁷ D. Kostoff, Curr. Science, **7**, 108 (1938). ⁸ А. Шмук, А. Гусева и Г. Ильин, Биохимия, **4**, 441 (1939). ⁹ P. et N. Gavaudan et I. Durand, C. R., **208**, 593 (1939). ¹⁰ A. Winterstein, Chim. et Industr., **41**, 3 (1939); см. также Успехи химии, **8**, 1600 (1939). ¹¹ W. Rossner, ZS. f. phys. Chem., **249**, 267 (1937). ¹² A. Windaus u. S. Rennak, ZS. f. phys. Chem., **249**, 256 (1937). ¹³ I. Cook a. C. de Worms, Journ. Chem. Soc., 1825 (1937). ¹⁴ I. Cook a. E. Kennaway, Amer. Journ. of Cancer., **33**, 50 (1938). ¹⁵ L. Fieser, Amer. Journ. of Cancer., **34**, № 1 (1938). ¹⁶ L. Fieser, Journ. Amer. Chem. Soc., **59**, 475 (1937). ¹⁷ А. Шмук и А. Гусева, ДАН, XXVI, 466 (1940). ¹⁸ А. Шмук и А. Гусева, ДАН, XXII, 444 (1939).