

Р. П. МАРТЫНОВА и Б. А. КИРСАНОВ

О ВЛИЯНИИ КАНЦЕРОГЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА МУТАЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС У *DROSOPHILA MELANOGASTER*

(Представлено академиком И. И. Шмальгаузенем 6 X 1946)

В литературе имеется ряд указаний на то, что одной из возможных причин возникновения опухолей является изменение элементов клетки.

Это предположение до сих пор базируется только на косвенных доказательствах, в частности на том хорошо известном факте, что некоторые заведомо мутагенные агенты, как, например, лучи Рентгена и радия, являются, в известной степени, и канцерогенными агентами.

Получение данных о том, что заведомо канцерогенные агенты являются в то же время и мутагенными значительно подкрепило бы мутационную теорию происхождения рака, являющуюся в настоящее время одной из наиболее распространенных и обоснованных теорий возникновения злокачественных опухолей.

В литературе имеются работы, в которых делались попытки выяснить влияние канцерогенных веществ на мутационный процесс.

Данные С. Dodge and В. Dodge (1) и Мейселя (2, 3) по дрожжам и бактериям показывают, что канцерогенные вещества вызывают изменения, возможно, наследственного характера.

В 1939 и 1940 гг. появились три работы по изучению действия канцерогенных веществ на мутационный процесс у *Drosophila melanogaster* (4-6). В этих работах первые два автора пришли к диаметрально противоположным выводам. Сахаров пишет, что полученные им результаты „позволяют не с окончательной, но все же высокой достоверностью считать мутационный эффект метилхолантрена при воздействии им на дрозофилу доказанным“. По данным Ауербах, ни одно из испытанных ею канцерогенных веществ и ни один из испытанных ею методов их применения не дали увеличения частоты мутаций. Демерек и соавторы поставили предварительные опыты по изучению совместного действия ультрафиолетовых лучей и дибензантрацена. По заключению авторов, значительного увеличения числа леталей при этом воздействии не наблюдалось.

При изучении распределения канцерогенных веществ в клетке после воздействия на нее этими веществами оказалось, что последние иногда откладываются в одном из элементов ядра — ядрышке (7).

Противоречивость литературных данных и их неполнота в отношении модификации применяемых методик побудили нас наметить ряд опытов. Методику и результаты двух из опытов, в настоящее время законченных, мы излагаем ниже.

В первом опыте изучалась частота появления леталей в X-хромосоме методом С1В.

Самцы white, являющиеся потомками от одной пары мух white, скрещивались с виргинными самками. Эти самцы white вылуплялись

из яиц, отложенных на корм, содержащий метилхолантрен; личинки, развивающиеся из этих яиц, питались тем же кормом.

Употребляемый дрожжевой корм приготавливался по обычной рецептуре. К еще не совсем остывшему корму добавлялось 50 г рафинированного подсолнечного масла, в котором было растворено 0,1 г метилхолантрена. Прибавление производилось сначала к небольшой порции корма (около 200,0 см³), и масса тщательно размешивалась, затем остальной корм постепенно добавлялся к приготовленной массе с метилхолантrenom и растирался вместе с ней до получения полной гомогенности (процедура размешивания продолжалась 1 час 20 мин.). Полученная масса разогревалась до жидкого состояния, тщательно размешивалась и разливалась по пробиркам.

Концентрация метилхолантрена в подсолнечном масле составляла, следовательно, 0,2⁰/₀ (50 г масла : 0,1 г метилхолантрена). Концентрация метилхолантрена во всей массе приготовленного корма составляла 0,004⁰/₀ (2600 г корма : 0,1 г метилхолантрена). Такая концентрация выбрана нами не случайно. В отношении методики мы, насколько в нашем опыте было возможно, повторили методику В. В. Сахарова, которую он описывает (4). В. В. Сахаров употреблял корм с метилхолантrenom, причем в 400 см³ корма содержалось 14,45 мг метилхолантрена, что составляет 0,004⁰/₀.

С целью учесть возможное возникновение пучков летелей мы в нашей работе — и в контроле и в опыте — учитывали, от какого самца из Р, подвергнувшегося воздействию метилхолантрена, произошла самка С1В.

Методом С1В, как известно, мы имеем возможность обнаружить в F₂ появление летелей и в некоторых случаях полулетелей (semi-lethal). Нами было получено:

В опыте на 1467 культур F₂—1 леталь (0,07%),

В опыте на 1319 культур F₂—1 леталь (0,08%)

и 1 semi-lethal.

Таким образом, указанным методом не удалось обнаружить влияния метилхолантрена на мутационный процесс. Быть может, это обусловлено тем, что метилхолантрен не достигает наследственного вещества; в работе Graffi (7) канцерогенное вещество было отмечено лишь в одном образовании ядра — ядрышке, т. е. в такой части ядра, которая не несет генного материала, причем и в ядрышке канцерогенное вещество обнаружено было лишь в редких случаях.

Данные Graffi указывают, следовательно, на то, что канцерогенное вещество проникает в ядро далеко не всегда (насколько возможно судить об этом по флуоресценции). Если это действительно так, то полученные нами отрицательные результаты можно объяснить и тем, что при данной методике нам не удалось найти условий, которые обеспечили бы проникание канцерогенного вещества в ядро. Помимо этого, весьма вероятно также, что цикл развития дрозофилы слишком короток для того, чтобы метилхолантрен мог оказать на нее необходимое действие. Из аналогичных опытов на других объектах известно, что для канцерогенного эффекта необходим довольно значительный период времени пребывания и, повидимому, метаморфоза бластемогенного вещества в организме животного.

Второй опыт и был поставлен с целью выяснения роли продолжительности действия метилхолантрена на дрозофилу. Был поставлен опыт по замедлению развития дрозофилы и, следовательно, по удлинению времени действия метилхолантрена на данный объект. Это замедление развития достигалось тем, что яйца, развивающиеся из них личинки и далее куколки содержались при более низкой температуре, чем обычно. В этом опыте концентрация метилхолантрена в корме

составляла 0,02%. Мухи на этом корме вначале содержались в термостате при 25° С. После откладки яиц культуры вынимались из термостата и в дальнейшем содержались при температуре 14—18° С до вылупливания потомства. Попытки содержания культур длительное время при значительно более низкой температуре (6—8° С) привели к потемнению и гибели личинок. Из полученного потомства отбирались самцы и скрещивались с виргинными самками СВ.

В этом эксперименте в F₂ на 1207 опытных культур и на 737 культур контроля летелей и полулетелей обнаружено не было. За исключением повышения концентрации метилхолантрена и понижения температуры содержания культур, методика проведения этого эксперимента явилась повторением предыдущего опыта. Цикл развития дрозофилы при температуре 14—18° С продолжался втрое дольше, чем при температуре 25° С.

Таким образом, применяя пониженную температуру, нам, так же как и в первом опыте, не удалось обнаружить влияния метилхолантрена на мутационный процесс.

С целью более систематического изучения мутагенного действия канцерогенных веществ, а также с целью найти условия, способствующие прониканию этих веществ в хромосомы, мы намечаем в дальнейшем провести еще ряд опытов с различными модификациями способов применения канцерогенных веществ.

Лаборатория наследственности рака
Центрального научно-исследовательского онкологического
института Министерства здравоохранения РСФСР

Поступило
16 IV 1946

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ C. Dodge and B. Dodge, Ann. Missouri Bot. Garden, **24** (1937). ² М. Н. Мейсель, ИМЕН, VII сер., № 6, 849 (1933). ³ М. Н. Мейсель, ДАН, **42**, № 9 (1944). ⁴ В. В. Сахаров, Журн. общ. биол., **3**, 1, № 3 (1940). ⁵ C. Auerbach, Proc. Roy. Soc. Edinb., **40**, No. 13 (1940). ⁶ M. Demerec, B. P. Kaufmann, E. Sutton and O. Hinton, Carn. Inst. Wash., Year Book, **50** (1939—1940). ⁷ A. Graffi, Z. Krebsforsch., **49**, 5 (1939).