

И. А. РАПОПОРТ

О ВЕЩЕСТВАХ, НАРУШАЮЩИХ СИММЕТРИЮ ОРГАНИЗМА

(Представлено академиком В. И. Вернадским 18 VII 1939)

Теория дисимметрического строения протоплазмы, развитая Пастером после открытия им в 1860 г. разницы в использовании *Penicillium glaucum* правой и левой виннокаменной кислоты, утвердила представление, что целый ряд молекулярных структур в протоплазме животных и растений имеет асимметрическое строение.

Например, показано, что из протеинов можно выделить только один оптический изомер определенной аминокислоты, другой оптический изомер отсутствует. Если вводить один (природный) изомер с пищей, то он усваивается организмом, если вводить другой оптический изомер, то он совсем или почти не ассимилируется и т. д. Изредка встречаются нарушения в системе оптических изомеров аминокислот, составляющих протеины живого организма, но эти отклонения являются следствием серьезных физиологических сдвигов. Так, Кегль и Эрксleben показали, что в разных тканях злокачественных опухолей встречаются отклонения стереохимического порядка,—появляется лейцин, валин, лизин, глутаминовая кислота неестественной правой конфигурации. Авторы даже приписывают этому сдвигу очень большую роль в этиологии злокачественных новообразований.

Однако дисимметрия иногда находит непосредственное морфологическое выражение. Известны правозавитые и левозавитые формы раковины моллюсков, колонии бактерий, стебля растений и т. п. Следует помнить, что морфологическая дисимметрия может иметь совершенно другую природу, чем молекулярная. Она также не находится в прямой связи со способностью утилизировать питательные вещества определенного молекулярного строения (l- или d-конфигурации); декстральные и синистральные формы одного вида отличаются одинаковым коэффициентом ассимиляции питательных веществ с l- или d-группировкой и в одинаковой степени чувствительны к оптическим изомерам ядов. Морфологическая левизна или правизна может служить систематическим признаком и характеризовать целый вид. Иногда же внутри вида содержатся правые и левые популяции или колонии. В других случаях среди массы гомозиготных особей правого типа возникает редкая мутация левизны или мутация декстрального типа в гомозиготном синистральном материале.

Наследование правого и левого завитка раковины у *Limnaea* подверглось исчерпывающему генетическому исследованию и монофакториальный характер этого различия в настоящее время твердо установлен.

Однако до сих пор, несмотря на огромное количество накопленных фактов и интересные гипотезы (Эрленмейер, Фишер, Кушни, Кольцов, Вернадский, Гаузе и мн. др.), мы не приблизились к выделению химически чистых веществ, связанных с установлением морфологической дисимметрии (вызывающих левизну или правизну завитка раковины моллюска, роста бактериальной колонии и т. д.), хотя выделение этих веществ является одной из конечных целей подобных исследований, так как только знание этих соединений позволит точно установить механизм действия их в организме. Не найдены химические соединения, способные вызвать правую или левую асимметрию у организмов, которым свойственна нормальная двусторонняя симметрия и для которых правая или левая формы вовсе неизвестны.

С целью приблизиться к решению вопроса о химической природе веществ, вызывающих декстральность и синистральность, мы воспользовались генетическим объектом *Drosophila melanogaster*. Среди сотен мутаций этого вида, отличающегося нормальной двусторонней симметрией, известно около десяти мутаций асимметрии, выражающейся в том, что брюшко насекомого повернуто по спирали на 30—90° в правую или левую (в зависимости от мутации) сторону. Мутации эти локализованы во всех четырех хромосомах и известны под названием *twisted, abdomen rotatum* и т. д. Это наследственное изменение не представляет исключительной редкости и лишь за 1938 г. мы нашли 3 мутации этого рода. К сожалению, мутации типа *twisted* рассматриваются как морфологический курьез и почти не подвергнуты изучению. Известно, что из двух аллеломорффов правого и левого мутации *abdomen rotatum* (в IV хромосоме) один доминирует над другим и оба они рецессивны по отношению к дикому типу. Исследование взаимодействия правых и левых неаллеломорфных мутаций в разных сочетаниях, материнской наследственности и пр., которое мы сейчас производим, обещает дать интересные результаты.

Так как в экспериментах по химическим фенокопиям у дрозофилы (Рапопорт, 1939) удалось найти копии многих редких наследственных изменений, мы предприняли специальные поиски соединений, которые могли бы вызвать появление ненаследственных изменений, копирующих действие мутации типа *twisted*. Таким образом была поставлена задача идентификации активных веществ не путем их выделения из организма, несущего асимметрию (или указания на отсутствие каких-либо веществ в таком организме сравнительно с нормой), а посредством изучения формообразовательной реакции нормального организма на известные химические соединения, вводимые через кишечник.

Постановка этой задачи, трудность которой вполне очевидна, оправдывалась тем, что в случае нахождения активных веществ можно было ожидать действия их не только на близкие к дрозофиле объекты, но более широко, так как число известных асимметрий весьма ограничено и можно думать, что и у некоторых отдаленных видов происходят изменения сходных морфогенных реакций.

После анализа влияния весьма значительного количества неорганических и органических соединений, подбиравшихся на основании тех или иных гипотез о характере их химической деятельности в организме, интересовавшие нас соединения были, наконец, установлены.

Впервые способность нарушать симметрию была открыта при исследовании действия парааминофенола и его ближайших производных. Эти соединения вызывают *abdomen rotatum* синистрального типа.

Последнее наблюдение направило дальнейшие анализы, и вскоре были найдены еще некоторые соединения, в первую очередь гидрохинон и парафенилендиамин, резко меняющие симметрию тела. Гидрохинон и мно-

тие производные также обладают способностью вызывать левый *abdomen rotatum*. После продолжительных поисков в парафенилендиамине и его производных были найдены соединения, способные вызывать асимметрию противоположного декстрального типа.

Методика исследования была следующей. Предварительно устанавливалась сублетальная доза (при которой уже не развивается значительная часть особей) и все дальнейшее исследование велось при этой дозе. Объектом служила линия дикого типа.

При сублетальной дозе парааминофенола у 100% особей в культуре бывал выражен морфоз *abdomen rotatum* левого типа («левого», если согласно существующему порядку классификации мутаций этого рода насекомое лежит на спинке, головой к наблюдателю). В основной серии опытов с парааминофенолом было найдено 9 640 особей с выраженным морфозом. В контроле, превышавшем опыт более чем в 2 раза, изменение не было обнаружено. Часто асимметрия распространяется на крылья,—с одной стороны крыло сильно расширено и укорочено, а с другой остается нормальным. У части измененных особей несколько смяты ножки. Имеются и некоторые другие мелкие изменения, в той или иной степени характерные и для мутации *abdomen abnormal*. Такой же морфоз вызывают многочисленные производные парааминофенола. При малых дозах изменения слабо выражены или не выражены совсем.

В основном опыте с гидрохиноном было просмотрено более 7 000 особей из культур с сублетальной концентрацией гидрохинона. У всех особей выражен синистральный *abdomen abnormal*. В контроле, выращивавшемся при нормальных условиях и по числу индивидов значительно превосходившем опыт, изменения *abdomen rotatum* не наблюдались. Любопытно, что парабензохинон слабее действует на симметрию и лишь при введении больших доз этого соединения наблюдается асимметрия, вызванная, может быть, превращением бензохинона в организме в иное соединение.

Введение парафенилендиамина вызвало появление морфоза правого *abdomen rotatum* у 4 146 особей из культур, содержавших сублетальную концентрацию вещества. В контроле, в 2 раза превышавшем опыт, асимметрия не была найдена. Идентичные морфозы вызвали производные парафенилендиамина.

Все перечисленные соединения вызвали такие же морфозы у нескольких других видов дрозофилы.

Получавшиеся асимметрии, как явствует из термина морфоз, имели ненаследственный характер и даже культивирование дрозофил в активных веществах в течение целого ряда поколений не привело к обнаружению мутаций асимметрии.

В случае одновременного введения в культуру соединений, вызывающих синистральный и декстральный *abdomen rotatum*, «доминирование» зависело от соотносительного количества обоих соединений и его можно было легко сдвигать в ту или другую сторону.

Любопытные результаты получились при введении активных соединений не в культуры дикого типа, а в культуры мутаций *abdomen rotatum* и *twisted* (правые и левые). Данные о них будут изложены в основном сообщении. Там же будет обсужден вопрос о механизме действия этих веществ. Можно лишь указать здесь, что все они отличаются очень сильным фармакодинамическим действием, однако их действие на асимметрию (легко преодолевающее влияние нормального аллеломорфа) не зависит ни от их токсичности, ни от сильно восстанавливающей способности всех этих соединений, так как, например, метагруппировки этих же радикалов обладают большей токсичностью, но совершенно или почти лишены специфического действия паразоложия на симметрию, а при уменьшении

восстанавливающей способности активных соединений сохраняется свойство вызывать асимметрию.

Предстоит установить, в какой форме действуют эти вещества в организме, так как по крайней мере часть из них претерпевает в организме некоторые химические изменения, а также при помощи качественных и количественных реакций решить вопрос о том, содержатся ли в мутационных линиях *abdomen rotatum* сходные соединения.

Широкий интерес представляет вопрос о том, как будут эти вещества влиять на организм с лучистой, а не двусторонней симметрией.

Важно также решить, влияют ли эти вещества на оптические свойства разных аминокислот и других органических молекул *in vitro* и насколько способны связывать протеиновые цепочки между собой.

Таким образом при помощи одного из методов генетического исследования найдена группа химических веществ с новым типом биологического действия. Вещества эти не выделены из тканей в отличие от витаминов и гормонов, а установлены при изучении действия чистых химических реактивов на наследственные и ненаследственные особенности организма.

Поступило
18 VII 1939

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ В. И. Вернадский, Пробл. биогеохимии, I (1934). ² Г. Ф. Гаузе, Микробиология, 7, 529 (1938). ³ E. Erlenmeyer, Biochem. ZS., 97, 261 (1919); 133, 52 (1922). ⁴ Н. К. Кольцов, Биолог. журн., III, 420 (1934). ⁵ A. Cushman, Biological Relation of Optically Isomeric Substances, Baltimore (1926); Pasteur, C. R. Ac. Sci., 51, 298 (1860); Pasteur, Rev. Sci., 2 (1884). ⁶ И. А. Рапопорт, Бюлл. эксп. биол. и медицины, 5, 424 (1939). ⁷ E. Fischer, ZS. physiol. Chem., 26, 60 (1898).