

И. А. РАПОПОРТ

ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА И СИММЕТРИЯ ОРГАНИЗМА

(Представлено академиком Л. А. Орбели 15 VI 1947)

Мутации *twisted* и *abdomen rotatum*, вызывающие правые и левые асимметрии в строении тела насекомых, дают возможность использовать последние при исследовании закономерностей наследования морфологической асимметрии с неменьшим успехом, чем до сих пор в этой области использовались моллюски.

Нами изучались основные аллеломорфы мутаций правой и левой асимметрии у *Drosophila melanogaster* (левая форма *twisted* в первой хромосоме, левый *abdomen rotatum* и правый *abdomen rotatum* в четвертой хромосоме) и установлено несколько новых генетических особенностей.

Во-первых, совершенно отсутствует явление материнского эффекта, характерное для наследования асимметрий у мягкотелых. Повидимому, эмбриональный механизм асимметрии у насекомых совершенно не зависит от асимметрического характера первичного дробления яйца, типичного для некоторых мягкотелых. Во-вторых, не удалась поиски ненаследственных инверсных форм (правых в левых линиях и левых в правой). У моллюсков ненаследственные инверсии симметрии появляются с весьма большой частотой. В-третьих, при скрещиваниях левого и правого *abdomen rotatum* доминирует правая форма, а при скрещиваниях левого *twisted* с правым *abdomen rotatum*, осложненным большой стерильностью некоторых компонентов опыта, правая форма подавляется. Не удалось найти общего доминирования или эпистаза одного из знаков симметрии. В одном скрещивании доминировали правые формы, а в другом — левые были эпистатическим вариантом.

Указанные в первых двух пунктах различия между особенностями эмбрионального становления и наследственной передачи асимметрии у моллюсков, для которых она является древним таксономическим признаком, и у насекомых, у которых она известна как мутация, лишь свидетельствуют о необходимости дальнейшего экспериментального изучения проблемы морфологической симметрии в обоих классах. Закономерность, указанная в третьем пункте, не была до сих пор исследована у моллюсков.

В 1940 г. ⁽³⁾ нами были описаны изменения симметрии под влиянием веществ, не обладающих оптической активностью. Ненаследственную левую асимметрию (в этом и других случаях насекомых укладывают на спинку, головой к наблюдателю) вызывают гидрохинон $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ и парабензохинон. Парааминофенол $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$ вызывает такую же асимметрию. Однако уже парафенилендиамин $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$ приводит к появлению правой асимметрии.

Аналогичные соединения с орто- и метоположениями гидроксильных и аминогрупп не вызывают подобных модификаций. Паратолуидин вызывает поворот тела влево, но одновременно и некоторые другие изменения. Ацетилирование не уменьшает морфогенную активность, так как ацетилпарааминофенол и ацетилпарафенилендиамин по действию не отличаются от соответствующих неацетилированных соединений. Глюкозид гидрохинона, арбутин, по характеру действия совершенно сходен с гидрохиноном.

Мы предполагали, что гидрохинон, парааминофенол и парафенилендиамин при последующих своих химических превращениях в клетке, вероятно, более всего зависевших от сильных восстановительных свойств всех этих соединений, могут синтезировать в протоплазме оптически активные продукты. Согласно этой гипотезе, асимметрии вызываются не гидрохиноном и близкими к нему соединениями, синтезируемыми некоторыми растениями и животными, а вторичными оптически активными продуктами, образующимися из них.

Этот вывод подтверждается уже оптической активностью глюкозида гидрохинона, арбутина (в водной среде $[\alpha]_D = -64^\circ$). Исходя из этого, мы произвели широкое исследование разнообразных оптически активных продуктов. Объектом были нормальные и мутационные линии *Drosophila melanogaster*.

Изучалось влияние оптических изомеров солей виннокислотной кислоты, нескольких аминокислот, оптически активных красок (производных аминонитродитолила) и многих других оптически активных веществ.

Среди алкалоидов не удалось обнаружить морфологической активности *d*- и *l*-цинхонина, стрихнина, бруцина, гиосциаминина и т. д. Однако несколько других оптически активных алкалоидов, являющихся производными изохинолина, обнаружили влияние на симметрию насекомого с предельной четкостью. Эметин и цефелин, оптически активные левовращающие алкалоиды, краткая физиологическая характеристика которых будет дана ниже, вызывают асимметрию морфологически „правого“ типа. Модификация весьма напоминает соответственные изменения, характерные для парафенилендиамина. Неочищенная смесь алкалоидов из *Cephaelis*, в которую, кроме эметина и цефелина, входят еще несколько алкалоидов (в меньшем количестве), также вызывает правую асимметрию. Бульбокапнин, оптически активный алкалоид с противоположным (правым) знаком вращения вызывает модификацию „левого“ типа, противоположного по сравнению с эметином. Асимметрия весьма напоминает морфоз, который является результатом действия гидрохинона и парааминофенола. Как под влиянием парааминофенола, так и под влиянием бульбокапнина резко выражена асимметрия в положении брюшка, но некоторые различия в форме правого крыла по сравнению с левым более заметны в опытах с парааминофенолом. Оптическая активность эметина в хлороформе $[\alpha]_D = -50^\circ$, цефелина -43° , а бульбокапнина $+237^\circ$.

В экспериментах с сублетальными концентрациями солянокислого эметина, солянокислого цефелина, бульбокапнина, добавленных в питательную среду к началу развития личинок, появилось от 500 до 2000 взрослых насекомых. От 90 до 100% насекомых в каждой пробирке проявляли четкие модификации правого и левого типа, в зависимости от алкалоида, который употреблялся в данном опыте. В контроле подобные изменения не возникали. Модификация проявлялась в обоих полах, однако, благодаря овальной форме и меньшему размеру брюшка у самцов по сравнению с самками, у последних асимметрия заметна несравненно яснее. У куколок, которые развивались после пребывания личинок в среде с алкалоидами в течение 72—96 час. (температура $25,5^\circ\text{C}$), положение тела было необычным. Сред-

няя и каудальная части куколок были изогнуты в определенную сторону, чего никогда не бывает в нормальных условиях. Какие процессы вызывают все перечисленные алкалоиды у других животных?

Эметин (метилцефелин) — один из главных алкалоидов, добываемых из растений, принадлежащих к некоторым видам *Cephaelis* и *Psychotria*. Это общий протоплазматический яд, токсические свойства которого используются для лечения амебной дизентерии, но смертоносный и для непатогенных амев, инфузорий и т. д. Цефелин и эметин вызывают при сублетальных дозах одинаковые асимметрии в описанных опытах. По отношению к паразитическим амевам эметин более токсичен, чем цефелин, но в других случаях токсичность цефелина в два раза выше. Эметин парализует гладкую мускулатуру пищеварительного тракта, и рвотное его действие, согласно последним данным, скорее связано с непосредственным его воздействием на мышцы, чем с нервной системой. При воздействии на ткани он вызывает „мутное набухание“ и дегенерацию. Наиболее чувствительны к его действию мышцы, в частности сердечная мышца перерождается и атрофируется при хроническом введении яда⁽⁵⁾. Следует указать на способность эметина кумулироваться в организме⁽⁶⁾. Последнее свидетельствует о том, что у животных отсутствуют достаточно эффективные энзиматические приспособления для разложения алкалоида.

Бульбокапний содержится в *Corydalis solida*, *C. decumbens*, *C. tuberosa*, *Dicentra canadensis* и нескольких других растениях. Он вызывает у человека и других теплокровных кататоническое оцепенение скелетных мышц. Благодаря ригидности, мышцы сохраняют положение, которое им придает экспериментатор. В отличие от действия эметина этот мышечный эффект зависит от центральных отделов нервной системы. При больших дозах состояние пластического оцепенения переходит в наркоз^(1, 2). У лягушек каталептический эффект алкалоида не обнаружен, а у рыб он вызывает судороги. В некоторых неврологических исследованиях, посвященных влиянию бульбокапнина на человека, мы находим указание на изгиб позвоночника под его влиянием. Однако авторы не описывают характера изгиба в деталях. Чалисов и соавторы⁽⁵⁾ сообщают об изменении азотистого обмена под влиянием бульбокапнина.

Возможно несколько гипотез относительно механизма влияния оптически активных веществ на морфологическую симметрию. Весьма вероятно предположение, что определенные оптически активные вещества способны нарушать стереохимическую структуру протоплазмы. Такие оптически активные продукты при добавлении извне в эксперименте или при естественном синтезе в организме являются „затравкой“ для процесса стереохимической ориентации всей протоплазмы и последующего появления четких морфологических нарушений симметрии. Например, отклонение в пространственном положении длинных фибриллярных белковых молекул протоплазмы может вызвать новое положение нитей веретена, одной из осевых пространственных структур при делении клетки. Такие вещества в состоянии вызвать появление спирального дробления яйца и определить правое или левое направление спирали. Они могут оставить след, определяя физические особенности будущих „скелетных“ материалов клетки. Поддерживая „стереохимические тонусы“ протоплазмы, хотя бы только в течение известного отрезка эмбриогенеза, такие вещества могут быть причиной асимметрии у растительных и животных организмов, закончивших свое развитие.

С другой стороны, если ограничиться только механизмом появления асимметрий у животных с развитой нервной системой, то нельзя исключить возможность дифференциального возбуждения всей нерв-

ной системы или правых и левых ее стволов под влиянием оптически активных раздражителей.

Хотя по второй гипотезе мы ограничиваемся реакцией нервных клеток, но она является лишь частным объяснением, вытекающим из первой общей гипотезы, так как объектом действия оптически активного вещества остается лишь специфическая протоплазма нервных клеток, а не протоплазма других тканей. Несмотря на высокую специализацию нервных клеток, вряд ли чувствительность к оптически активным веществам не будет свойственна также и плазматическим элементам с другими функциями и строением. В пользу последнего можно истолковать сильный периферический, а может быть, и чисто мышечный эффект эметина и цефелина. Таким образом, не внушает сомнения факт синтеза в растительном организме таких оптически активных соединений, с помощью которых можно нарушить симметрические пропорции в строении живых существ.

Чтобы вызвать морфологическую асимметрию, химические соединения должны отличаться, кроме оптической активности, еще несколькими существенными особенностями. С одной стороны, они не должны быть физиологически инертными, а должны резко нарушать нормальный тонус и метаболизм клетки. С другой стороны, для этого необходима большая устойчивость к действию ферментных систем, которые разлагают инородные продукты. Направивается заключение, что часть оптически активных продуктов, которые не проявили ожидаемого асимметрического эффекта в наших опытах, могут проявить активность при опытах с организмами, отличающимися иными энзиматическими свойствами. Чувствительные организмы могут быть лишены способности к разложению определенных оптических изомеров, которой обладает дрозофила.

Один из способов развития и проверки изложенного заключается в исследовании третьего алкалоида из группы эметина, психотрина. Благодаря некоторым различиям, при общем с эметином основном химическом строении психотрин отличается знаком вращения $[\alpha]_D = +39,2^\circ$, т. е. является правовращающим. Психотрин, вероятно, будет причиной появления асимметрии типа бульбокапнина — парааминофенола.

Нельзя не указать, что оптически левовращающий арбутин вызывает такой же морфоз, как и оптически правовращающий бульбокапнин. В данном случае не совпадают оптические свойства далеких по структуре чистых продуктов, установленные в гомогенных (и неодинаковых) физических средах.

Под влиянием непосредственных химических превращений, в гетерогенной среде организма некоторые соединения сохраняют оптическую активность, но иногда с изменением ее знака. Поэтому более ационально сравнивать эффект таких пар соединений, которые ближе между собой по химической структуре, т. е. эметин с психотрином и бульбокапнином, а оптически активные продукты из парааминофенола — с веществами, которые образуются из парафенилендиамина.

Институт цитологии, гистологии и эмбриологии
Академии Наук СССР

Поступило
16 VI 1947

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ H. De Jong u. G. Schalterbrand, *Klin. Wochenschrift*, **3**, 2045 (1924).
² F. Peters, *Arch. exp. Path., Pharmacol.*, **51**, 130 (1904). ³ И. А. Рапопорт, *ДАН*, **37**, 369 (1940). ⁴ J. F. Reinhart and H. H. Anderson, *Arch. Path.*, **11**, 546 (1931).
⁵ М. А. Чалисов, Н. М. Вольфсон и Д. Н. Арутюнов, *Невропат.*, **6**, 29 (1937).
⁶ A. L. Walters and E. W. Koch, *J. Pharmacol. and Exp. Ther.*, **10**, 73 (1917).