

ФИЗИОЛОГИЯ

В. В. АЛПАТОВ и О. К. НАСТЮКОВА

**ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЖИВОТНЫХ В ИХ РЕАКЦИИ
НА ОПТИЧЕСКИЕ ИЗОМЕРЫ АКРИХИНА**

(Представлено академиком И. И. Шмальгаузенем 29 XII 1947)

В наших предшествующих работах (^{3, 4, 5}) нам удалось показать, что растения и животные чаще более чувствительны к *l*-акрихину. Однако встречаются инверсные виды, которые сильнее подавляются правым изомером акрихина, чем левым. Для числовой характеристики этих особенностей организмов нами был предложен коэффициент диссимметрии (к. д.), который может принимать или отрицательное значение в случае большей эффективности действия правого изомера акрихина, или положительное значение, когда левый изомер оказывается более токсичным. Было естественно представить себе такой случай, когда к. д. равен или близок нулю, т. е. имеется почти полное равенство действия левого и правого антиподов.

По абсолютному значению к. д. можно таким образом судить о степени рацемизованности рецептирующего вещества. Помимо этого, в указанных выше работах на основании исследований Хааса (⁸), Райта и Сабина (⁹) мы писали, что рецепторами акрихина являются белковые носители ряда дыхательных ферментов, т. е. инверсии подвергаются белковые компоненты протоплазмы.

В качестве объектов для изучения нами были взяты две группы животных: 1) водные животные, которые помещались в растворах акрихинов (*Daphnia pulex*, *D. magna* и *Physa acuta*), и наземные (белые мыши), которым акрихин вводился под кожу в рингеровском растворе при помощи шприца.

Культуры дафний содержались в лаборатории при температуре 22—24° С. Корм состоял из взвеси дрожжевых клеток. Молодые дафнии брались в возрасте 1—2 суток, тогда как старые шли в опыт в возрасте 3—4 недель после пребывания при температуре 22—24°. Дафнии помещались в 1% растворы акрихинов и через равные интервалы (10 мин.) отмечалось число подвижных и неподвижных особей. Общее число дафний в опытах было равно 404 экз. Моллюски были представлены видом *Physa acuta*. Молодые особи были в возрасте до 14 дней, тогда как старыми считались крупные, сильно пигментированные особи с высотой раковины от 5 до 10 мм, полученные из культур лаборатории гидробиологии МГУ. Моллюски помещались на время от 3 до 19 мин. в 0,1% раствор акрихинов. После промывания их водопроводной водой они оставались в воде на 2 суток, после чего производился учет живых и мертвых особей. Всего под опытом было 302 моллюска.

Белые лабораторные мыши получались нами от поставщиков мышей. Особую трудность представляло получение старых («отработанных» по терминологии поставщиков) мышей со сниженной плодовитостью и по-

тому непригодных для использования в получении приплода. Объективным критерием их возраста, помимо указания поставщиков, был вес животных.

Растворы акрихина готовились в день опыта на растворе Рингера и вводились под кожу при помощи шприца из расчета на вес животного. Учет выживаемости мышей производился через сутки после инъекции.

Было произведено 6 опытов*, а также пересчитаны данные Г. Ф. Гаузе и В. В. Алпатова (10). В наших опытах было использовано всего 282 мыши. Методика обработки процентных кривых выживания показана на рис. 1.

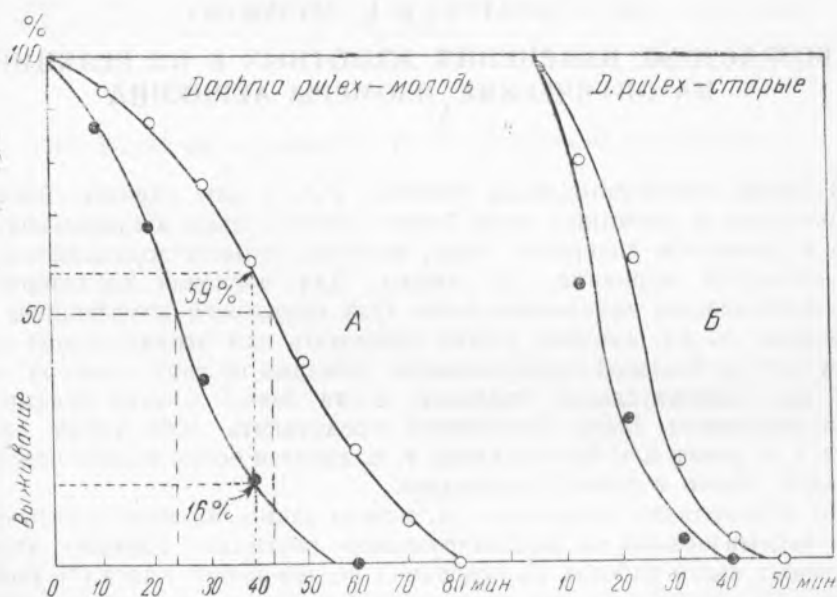


Рис. 1. Кривые выживания молодых и старых *Daphnia pulex* под воздействием: ● — *l*- и ○ — *d*-акрихина и способ определения коэффициента диссимметрии и показателя относительной токсичности. А — к. д. = $100 \cdot \frac{16}{59}$ —

$$-100 = -72.8; d/l = \frac{44}{25} = 1.76$$

Через эмпирические точки выживания от руки были проведены оги-вы, сглаживающие эмпирические точки. Для того чтобы численно выразить близость или удаленность кривых для правого и левого акрихина друг от друга, мы вычислили, во-первых, к. д. для каждой партии животных по формуле $100(l/d) - 100$, где *l* — процент особей, выживших при той или иной дозе акрихина (мыши), или том или ином времени пребывания в растворе акрихина (дафнии и моллюски). Для нахождения этих процентов на графиках выживания мы брали на оси абсцисс точки посередине максимальной абсциссы или для доз акрихина (мыши), или для шкалы времени пребывания в растворе акрихина (дафнии и моллюски). Положения этих точек на оси абсцисс приведены в последних столбцах табл. 1 и 2. Во-вторых, мы вычислили для

* Оптические изомеры акрихина-хлоргидрата были получены нашей лабораторией из Института малярии и паразитарных заболеваний благодаря вниманию к нашей работе директора института, действительного члена Академии Медицинских Наук СССР П. Г. Сергеева и заведующего отделом химиотерапии проф. К. С. Топчиева.

каждого вида животных и каждого насекомого показатель относительной токсичности левого и правого акрихина по формуле d/l , где d — доза (мг на г веса) или время воздействия d -акрихина, а l — доза или время воздействия l -акрихина, дающие 50% смертность подопытных животных.

Таблица 1

Характеристики кривых выживания под влиянием d - и l -акрихинов и вычисленные показатели относительной токсичности и коэффициенты диссимметрии для моллюсков и дафний

Объект для <i>Mus musculus</i>	Возраст	Время пребывания в акрихине, дающее 50% выживания, в мин.		d/l	% выживших особей		к. д.	Время, принятое для определения % выживания, в мин.
		d	l		d	l		
<i>Physa acuta</i> <i>Daphnia pulex</i> <i>D. magna</i>	Молодые	3,0	5,65	0,53	26	55	+112,0	5,3
		44	25	1,76	59	16	— 72,8	40
		39	18	2,17	58	14	— 75,8	35
<i>Physa acuta</i> <i>Daphnia pulex</i> <i>D. magna</i>	Старые	14,8	17,6	0,84	53	79	+ 49,0	14,5
		21	14	1,50	29	14	— 51,7	25
		29	21	1,38	50	14	— 72,0	30

Таблица 2

То же, что в таблице 1, но для белых мышей

Объект	Опыт	Вес в г	Мг акрихина на 1 г веса, дающие 50% выживания		d/l	% выживших особей		к. д.	Доза, принятая для определения % выживания
			d	l		d	l		
<i>Mus musculus</i>	III	7,5	0,660	0,280	2,36	95	12	—87,4	0,45
	IV	8,4	0,565	0,190	2,97	72	4	—94,0	0,45
	V	10,3	0,390	0,210	1,86	87	6	—93,1	0,3
	0	11,0	0,600	0,345	1,74	93	17	—91,7	0,45
	VI	18,6	0,420	0,225	1,65	99	9	—90,0	0,3
	II	27,5	0,535	0,370	1,45	76	21	—72,4	0,45
	I	32,5	0,560	0,360	1,55	82	18	—78,0	0,45

В табл. 1 приведены все относящиеся к нашему материалу характеристики прохождения кривых выживания и вычисленные на основании этих показателей к. д. и показатели относительной токсичности. В графической форме изменения к. д. с возрастом показаны на рис. 2. Изменения показателей относительной токсичности дают сходную картину.

Рассмотрение табл. 1 и 2 и рис. 1 и 2 приводит нас к выводу, что для всех четырех видов изученных организмов с возрастом уменьшается разница в реакции на антиподы акрихина, т. е. организм приближается к рацемическому состоянию рецепторов акрихина.

Для оценки получившейся разницы к. д. молодых и старых особей мы обработали материал статистически, взяв в порядке случайной выборки данные по одному опыту с молодыми мышами и по одному со старыми и все данные по опытам с двумя видами дафний и одним моллюском. Коэффициент диссимметрии для молодых животных оказался равным —88,6, а для старых —61,3, $\text{Diff} = 27,3 \pm 11,1$.

По таблицам В. И. Романовского⁽⁷⁾ полученная разница в порядке случайности могла бы возникнуть 5 раз на 100 испытаний. Это дает нам некоторое статистическое обоснование нашего вывода о сближении эффектов действия правого и левого антипода акрихина с возрастом у разных видов животных.

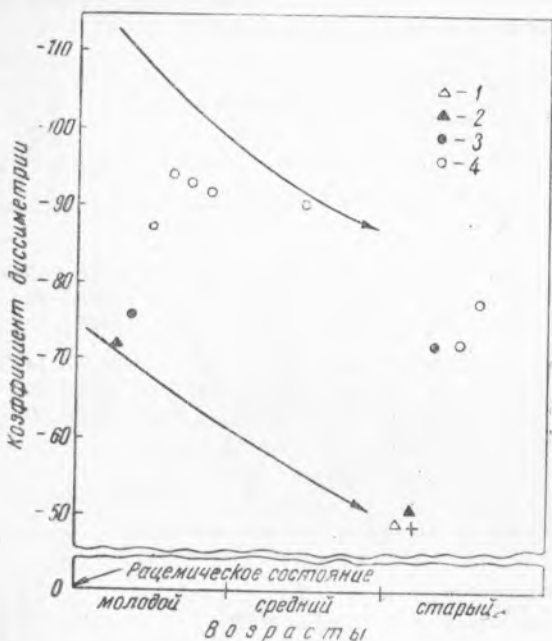
Так как выше было указано, что рецепторами акрихина, по всей вероятности, являются белковые молекулы, входящие в состав дыха-

тельных ферментов (т. е. белка — вещества оптически активного и, следовательно, состоящего из диссимметричных молекул), надо считать, что с возрастом в организме идет процесс рацемизации дыхательных ферментов (точнее, их белковых носителей).

При старении, очевидно, появляется все большее число таких молекул, которые адсорбируют правый изомер акрихина, а потому мы обнаруживаем сближение эффекта левого и правого акрихина, тогда как в молодости значительно преобладание диссимметричных белковых молекул, адсорбирующих легче левые молекулы акрихина.

Эти соображения и приведенный нами выше экспериментальный материал дают обоснование теории старения, которую можно назвать рацемизационной.

Рис. 2. Диаграмма изменения к. д. оптических антиподов акрихина с возрастом у дафний, моллюсков и белых мышей. 1 — *Physa acuta*, 2 — *Daphnia pulex*, 3 — *D. magna*, 4 — *Mus musculus*



Представление о том, что процесс старения связан с рацемизацией ферментов организма, высказывалось неоднократно акад. Н. Д. Зелинским в беседах со своими сотрудниками. Сходные и независимо возникшие мысли принадлежат химику Куну⁽⁶⁾.

Мы считаем, что в нашем исследовании приведены первые экспериментальные данные для обоснования рацемизационной теории старения.

Институт зоологии
Московского государственного университета
им. М. В. Ломоносова

Поступило
26 XII 1947

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ В. В. Алпатов, Природа, № 4, 49 (1947). ² В. В. Алпатов, Усп. совр. биол., 23, № 1, 141 (1947). ³ В. В. Алпатов и О. К. Настюкова, ДАН, 54, № 6 (1946). ⁴ В. В. Алпатов и О. К. Настюкова, ДАН, 59, № 5 (1948). ⁵ В. В. Алпатов и О. К. Настюкова, Бюлл. об-ва исп. прир., 52 (6), 1—10 (1947). ⁶ W. Kuhn, Erg. Enzymf., 5, 1 (1936). ⁷ В. И. Романовский, Применение математической статистики в опытно-деловом, М.—Л., 1947. ⁸ E. Haas, J. Biol. Chem., 155, 321 (1944). ⁹ C. Wright and J. Sabine, *ibid.*, 155, 135 (1944). ¹⁰ Г. Ф. Гаузе и В. В. Алпатов, ДАН, 32, № 7 (1941).