

И. А. РАПОПОРТ

МУТАЦИИ ПОД ВЛИЯНИЕМ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ АЛЬДЕГИДОВ

(Представлено академиком Л. А. Орбели 1 VI 1948)

Открытие мутагенных раздражителей среди каких-нибудь химических соединений ставит новые специфические задачи для дальнейших экспериментов. Прежде всего необходимо установить пределы увеличения или уменьшения подобной же активности у более простых или сложных членов того же гомологического ряда.

Подобное сравнение интересно и для определения затрат энергии, связанных с единичной мутационной реакцией гена, и для определения пространственных, стерических очертаний молекулы, способной войти в соприкосновение с внутриврохромосомными наследственными единицами.

При анализе нескольких гомологических рядов соединений, среди которых имеются вещества, активные в мутационном отношении, нам удалось установить следующую закономерность: наибольшая мутационная деятельность присуща первому или второму члену гомологического ряда. Таким образом, наличие несомненной связи с химической активностью, так как эти же члены гомологических рядов обычно занимают первое место и при характеристике химической активности.

Эта закономерность очень четко выражена для эфиров карбаминной кислоты, где этиловый эфир является более активным в мутационном и в химическом отношении, чем метилкарбамат и пропилкарбамат, занимающие соседние места по обе стороны от него (2).

Среди альдегидов первое место занимает начальный член ряда — формальдегид (1). Ацетальдегид, второй член ряда, действует в 15—20 раз слабее, все остальные альдегиды (от пропионового с 3 атомами углерода и до альдегида с 14 углеродными атомами) очень слабо влияют на частоту мутаций. Особое место среди высших альдегидов занимает гептальдегид, увеличивающий, по нашим данным, частоту мутаций в 4 раза.

В связи с установлением этих закономерностей интересно исследовать мутагенную активность непредельных альдегидов этиленового и ацетиленового рядов. Полученные данные позволили бы сравнить активность предельных и непредельных альдегидов с одинаковым числом атомов углерода и определить таким образом степень увеличения реактивности, а также установить, какое место в гомологическом ряду непредельных альдегидов занимают вещества, наиболее действенные в генетическом отношении.

Исследование включало 6 альдегидов: акролеин, кротоновый альдегид, цитраль, цитронеллаль, гидроксцитронеллаль и пропаргильный альдегид.

Исследованные ненасыщенные альдегиды обычно эмульгировались в воде и наносились на поверхность питательной среды в мелких пробирках, где находились личинки первого возраста и яйца *Drosophila melanogaster* незадолго до вылупления личинок. Как растворители применялись также этилацетат (в одном из опытов с акролеином), глицерин (в опытах с цитронеллалем) и серный эфир (для растворения пропаргилового альдегида).

Генетическому анализу подвергались половые клетки насекомых из культур, в которых воздействие было особенно жестким и вызывало гибель по крайней мере $\frac{3}{4}$ личинок и яиц.

Использованные линии и методика определения частоты летальных мутаций в половой хромосоме были такими же, как и в предыдущих наших экспериментах по химическим мутациям.

Следует указать, что токсичность пропаргилового альдегида (простейшего альдегида ацетиленового ряда) оказалась, вопреки ожиданию, очень небольшой. Насекомые выдерживают воздействие таких количеств пропаргилового альдегида, которые в десятки раз выше летальных концентраций формальдегида и акролеина.

Результаты всех опытов приведены в табл. 1.

Таблица 1

Частота летальных мутаций в половой хромосоме

	Число хромосом	Число мутаций	Процент мутаций
Акролеин	671	15	2,23
Кротоновый альдегид	449	2	0,44
Цитраль	427	2	0,47
Цитронеллаль	387	7	1,80
Гидроксцитронеллаль	240	2	0,83
Пропаргиловый альдегид	303	4	1,32
Контроль	1061	2	0,19

Среди сцепленных с полом мутаций в опыте с акролеином было одно видимое изменение. Не вошла в табл. 1 доминантная аутосомная мутация (грубые глаза), возникшая в этом же опыте.

Под влиянием цитронеллала (в водной эмульсии) возникла сцепленная с полом мутация коричневой окраски глаз.

При сравнении полученных данных с частотой мутаций под влиянием предельных альдегидов⁽³⁾ обращает на себя внимание тот факт, что 4 непредельных альдегида (из 6) вызывают учащение мутаций от 4 до 12 раз. Между тем, среди 14 предельных алифатических альдегидов только 2—3 соединения вызывают значительное увеличение частоты мутаций.

Повидимому, большая энергия реакции непредельных соединений накладывает свой резкий отпечаток и на количественные особенности взаимодействия с химическими группировками в генах.

В этом отношении очень наглядно сравнение между пропионовым альдегидом ($\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CHO}$) и акролеином ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}$). Благодаря этиленовой связи акролеин вызывает по крайней мере в 10 раз больше мутаций, чем пропионовый альдегид. Между тем, полученный нами выход мутаций под влиянием акролеина, повидимому, еще весьма далек от возможных при иной методике максимальных цифр. Между прочим, небольшие ориентировочные опыты свидетельствуют, что 3—4-суточное воздействие акролеина на взрослых насе-

комых также увеличивает количество летальных мутаций, но слабее, чем при опытах с личинками.

Резкий перелом мутационной эффективности при переходе от акролеина к его ближайшему соседу в гомологическом ряду — кротонному альдегиду не оставляет сомнений в том, что здесь, как и в случае предельных жирных альдегидов, первое место занимает самый простой член гомологического ряда.

Совершенно ясно, что простейший альдегид ацетиленового ряда уступает акролеину не только по токсичности, но и по мутагенным свойствам.

Нам удалось показать на примерах аллилтиомочевины, диаллилбарбитуровой кислоты, аллилсульфида и нескольких других веществ, что введение непредельных радикалов увеличивает, а порой даже сообщает мутагенную активность, усиливая реакционную способность смежных атомных групп. В случае акролеина совершенно ясно, что этиленовая связь увеличивает способность к конденсации между непредельным карбонильным соединением и аминогруппами в составе генов и хромосом (3).

Из технической химии известно, что акролеин конденсируется с мочевиной, тиомочевиной, а при повышении температуры и с аммиаком.

Акролеин препятствует развитию грибков и бактерий. Бактерицидное действие акролеина исследовали Вольрат и соавторы (8), а также Ингерсолл (6) и др.

Акролеин принадлежит к немногочисленным альдегидам, отличающимся дубильным действием (5). Правда, акролеин несколько уступает формальдегиду в этом отношении, занимая следующее место после него, но значительно превосходит действие ацетальдегида. Потенциалы ионизации акролеина и формальдегида очень близки.

На основании всех этих фактов можно полагать, что акролеин почти так же легко связывается со свободными аминогруппами гистонов и с триптофаном, как и формальдегид. Вместе с тем, в действии акролеина можно ожидать появления специфических особенностей, заслуживающих дальнейшего изучения. Манних, Гандке и Рот (7) показали, что акролеин и цитраль легко реагируют с вторичными аминами. Поэтому не исключено, что акролеин в состоянии вызывать и разрывы хромосомных нитей (фрагментационный эффект с последующими нехватками, транслокациями и инверсиями) в случае взаимодействия с иминогруппами пептидных связей в хромосомах.

При решении конкретного вопроса о причинах различия в действии акролеина и пропионового альдегида можно утверждать, что решающую роль играют не особенности основной стерической структуры, весьма сходной для обоих веществ, а неодинаковая энергия связей и степень их поляризации.

Интересно, что цитраль и пентальдегид сходным образом действуют на злокачественные новообразования, однако действие цитраля более сильное (4).

Институт цитологии, гистологии и эмбриологии
Академии Наук СССР

Поступило
28 V 1948

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ И. А. Рапопорт, ДАН, 54, 65 (1946). ² И. А. Рапопорт, Журн. общ. биол., 8, 359 (1947). ³ И. А. Рапопорт, Бюлл. экп. биол. и мед., 23, 198 (1947). ⁴ C. Dittmar, Z. Krebsforsch., 49, 515 (1939). ⁵ K. H. Gustafson, J. Int. Soc. Leath. Chem., 24, 377 (1940). ⁶ H. L. Ingersoll, R. E. Vollrath, B. Scott and C. C. Lindegren, Food Res., 3, 389 (1938). ⁷ C. Mannich, K. Handke u. K. Roth, Ber. Deutsch. Chem. Ges., 69, 2112 (1936). ⁸ R. E. Vollrath, C. Walton and C. C. Lindegren, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 36, 55 (1937).