

МИКРОБИОЛОГИЯ

Член-корреспондент АН СССР В. Л. РЫЖКОВ и Н. К. МАРЧЕНКО

**ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ НУКЛЕИНОВОГО ОБМЕНА
НА РАЗМНОЖЕНИЕ ВИРУСА МОЗАИЧНОЙ БОЛЕЗНИ
ТАБАКА (ВТМ)**

В этой работе приводятся данные о влиянии на размножение вируса мозаичной болезни табака (ВТМ) фолиевой кислоты (ФК), 4-аминоптероилглутаминовой кислоты (аминоптерина), 4-диметилптероилглутаминовой кислоты (диметилптерина), 2,6-диаминопурина, урацила, тиюрацила и дестиобиотина. Нами применялся описанный ранее метод накопления (1). Результаты опытов приводятся в табл. 1, из которой видно, что ФК в большей части опытов стимулировала размножение вируса. Этот эффект, однако, был подвергнут сильным колебаниям, о причинах которых судить затруднительно. Возможно, что содержание ФК в листьях табака подвержено колебаниям, и эффект добавления ФК более значителен в тех случаях, когда первоначальное ее содержание невелико. Из аналогов ФК

Таблица 1

Влияние различных веществ на титр ВТМ, выраженный в количестве некрозов на 20 половинок листьев *N. glutinosa*

| Вещество | Титр вируса | | Отношение опыта к контролю в % | Экспозиция в сутках |
|---|-------------|----------|--------------------------------|---------------------|
| | опыт | контроль | | |
| ФК 0,1% | 2237 | 1203 | 185 | 8 |
| | 184 | 107 | 172 | 12 |
| | 1779 | 1235 | 143 | 7 |
| | 386 | 292 | 132 | 7 |
| | 1759 | 1543 | 116 | 11 |
| Аминоптерин 0,02% | 841 | 801 | 105 | 8 |
| | 641 | 1870 | 34 | 7 |
| | 400 | 1995 | 20 | 8 |
| Аминоптерин 0,02% + | | | | |
| + ФК 0,1% | 884 | 1147 | 77 | 8 |
| Диметилптерин 0,02% | 609 | 764 | 79 | 7 |
| 2,6-диаминопурин 0,02% | 58 | 661 | 8 | 7 |
| Урацил 0,05% | 279 | 251 | 110 | 7 |
| Тиюрацил 0,05% | 76 | 856 | 8 | 11 |
| | 173 | 919 | 18 | 7 |
| Тиюрацил 0,05% + урацил 0,05% | 77 | 152 | 50 | 7 |
| Дестиобиотин 0,01% | 1244 | 1409 | 88 | 9 |
| | 1362 | 1657 | 82 | 9 |

диметилптерин не влиял на размножение ВТМ, в то время как аминокперин обладал выраженным подавляющим эффектом, причем этот эффект легко снимался ФК. 2,6-диаминопурин, а также тиоурацил также оказались ингибиторами размножения ВТМ, причем эффект тиоурацила отчасти снимался урацилом. Дестиобиотин оказался неэффективным.

Действие аминокперина и 2,6-диаминопурина на ВТМ было испытано также *in vitro*, причем оказалось, что в этих условиях названные соединения не действуют на ВТМ в концентрациях, применявшихся для подавления размножения вируса, следовательно, влияние их виростатическое, а

не виroidное. Влияние перечисленных соединений на некротическую реакцию листьев *Nicotiana glutinosa* на ВТМ ясно видно из табл. 2. Обращает на себя внимание, что тиоурацил, сильно подавляющий размножение ВТМ, вовсе не подавляет некротическую реакцию, а аминокперин подавляет ее лишь незначительно.

С подобным расхождением данных, полученных методом накопления и методом подавления, мы встречались еще раньше (2). Так, в условиях анаэробноза некрозы развиваются нормально, тогда как накопление вируса резко уменьшено. Вообще метод подавления не дает полного представления о влиянии данных условий на размножение вируса, что подчеркивалось нами неоднократно*.

Расхождение данных названных выше двух методов зависит, очевидно, от того, что для наступления некротической реакции достаточно уже небольших количеств вируса, а так-

Таблица 2
Влияние различных веществ на некротическую реакцию *N. glutinosa* на ВТМ

| Вещество | Индекс подавления * |
|--------------------------------|---------------------|
| Тиоурацил 0,05% | 0 |
| Аминокперин 0,1% | 58 |
| 0,02% | 58 |
| 0,01% | 40 |
| Диметилптерин 0,2% | 27 |
| Дестиобиотин 0,1% | 21 |
| 2,6-диаминопурин 0,02% | 84 |
| Вода | 21 |

* Под индексом подавления понимается, как и в работе (1), отношение между числом некрозов над жидкостью и числом некрозов на поверхности листа, погруженной в жидкость, выраженное в процентах; чем индекс ниже, тем подавление меньше.

же, может быть, от того, что разные виды рода *Nicotiana* реагируют на соответствующий ингибитор по-разному.

Сопоставим полученные результаты с имеющимися в литературе данными. 2,6-диаминопурин несколько иным методом, чем наш, был ранее испытан в отношении вируса мозаики люцерны и вируса кольцевой пятнистости, причем оказался мало эффективным (6). Это же соединение способно подавлять размножение фактора «каппа» парамеции (7), вируса клещевого энцефалита (8), вируса энцефаломиелита мышей (9) и вируса вакцины (10). Отсутствие влияния на вирусы мозаики люцерны и кольцевой пятнистости зависело, по видимому, от нерационального способа применения (обрызгивание листьев).

Способность тиоурацила подавлять размножение ВТМ была раньше показана уже цитированными выше авторами (3). Они воспользовались

* В этой связи нельзя не удивляться тому, что Коммонер и Мерцер пишут: «Второй тип исследований представлен работами Рыжкова и его сотрудников, которые определяют эффект разных веществ по образованию поражений на инокулированной *N. glutinosa*» (3, стр. 279), и приписывают приоритет в изучении накопления вируса при воздействии различных веществ американским авторам. Метод накопления введен нами в 1938 г., когда мы изучали влияние на накопление вируса гидролизатов белка (4). Следует отметить, что цитированные выше авторы ссылаются на наши работы, из которых они могли бы узнать, что мы одновременно пользуемся как методом подавления, так и методом накопления; например, в одной из этих работ написано: «После того как было обнаружено подавляющее действие ряда веществ на некротическую реакцию у *N. glutinosa*, был поставлен вопрос о том, в какой мере эти вещества могут задерживать накопление вирусного белка в листьях табака, не реагирующего некротической реакцией на заражение» (5, стр. 199).

методом определения концентрации вируса, основанным на адсорбции ультрафиолетовых лучей. Как мы видим, наши данные, полученные при помощи биологического титрования вируса, совпадают с данными этих авторов.

Влияние аналогов фолиевой кислоты на вирусы фитопатогенные в настоящей работе устанавливается впервые. Из литературы известно, что эти соединения являются ингибиторами размножения вирусов группы пситтакоза (¹¹).

В свете полученных данных интересно вернуться к обсуждению вопроса о механизме подавляющего действия тиаминна на размножение ВТМ (¹²). Как известно, молекула тиаминна состоит из двух частей — из пиримидинового и тиазолового кольца. Было бы важно выяснить, не зависит ли подавляющий эффект от пиримидиновой части молекулы. Не исключается, однако, что подавление зависит от тиазоловой части молекулы или же от молекулы в целом. Вопрос этот, во всяком случае, заслуживает дальнейшего внимания. До настоящего времени обращалось главным образом внимание на способность аналогов ФК подавлять образование тимонуклеиновой кислоты (¹³). То обстоятельство, что аминоптерин подавляет размножение ВТМ, указывает на значение ФК также для синтеза дрожжевой нуклеиновой кислоты.

Как литературные данные, так и факты, приведенные в этой работе, показывают, что ВТМ крайне чувствителен к веществам, являющимся аналогами входящих в состав нуклеиновой кислоты пуриновых и пиримидиновых оснований, а также к аналогам ФК, играющей важную роль в синтезе этих оснований. Эти факты показывают, что при образовании ВТМ происходит не присоединение готовой нуклеиновой кислоты, а построение ее из более низкомолекулярных соединений. Учитывая опубликованные ранее данные о построении белковой части вирусного нуклеопротеида из аминокислот (¹), мы можем говорить теперь о довольно полной картине путей построения вирусной корпускулы. Мы позволили себе еще в 1938 г. утверждать, что ВТМ «ведет себя подобно настоящей паразиту и образно может быть назван паразитическим белком» (¹⁴, стр. 365). Данные, которыми мы располагаем теперь, полностью подтверждают это положение и совершенно непримиримы с представлением о репродукции вируса, как процессе биокатализа.

В заключение приносим искреннюю благодарность проф. Г. Н. Першину и проф. В. Н. Букину за предоставление необходимых для работы реактивов.

Лаборатория физиологии вирусов
Института вирусологии им. Д. И. Ивановского
Академии медицинских наук СССР

Поступило
29 VII 1952

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ В. Л. Рыжков, ДАН, 80, № 4 (1951). ² В. Л. Рыжков, В. А. Смирнова, Микробиология, 16, № 3 (1947). ³ В. Commoner, F. Mercer, Arch. biochem. and biophys., 35, No. 2 (1952). ⁴ В. Л. Рыжков, Е. П. Громько, Микробиология, 7, № 8 (1938). ⁵ В. Л. Рыжков, В. А. Смирнова, О. С. Городская, Биохимия, 11, № 3 (1946). ⁶ R. Matthews, Nature, 67, No. 4257 (1951). ⁷ C. Stock, W. Jacobson, M. Williamson, Proc. Soc. exp. biol. and med., 78, No. 3 (1951). ⁸ Ch. Friend, *ibid.*, 78, No. 1 (1951). ⁹ D. Visser, D. Lageborg, H. Pearson, *ibid.*, 79, No. 4 (1952). ¹⁰ R. Thompson, M. Price et al., J. Immunol., 65, 529 (1950). ¹¹ H. Morgan, J. exp. med., 95, No. 3 (1952). ¹² В. Л. Рыжков, К. С. Сухов, Биохимия, 9, № 4 (1944). ¹³ W. Prusoff, L. Teply, C. King, J. biol. chem., 176, No. 3 (1948). ¹⁴ В. Л. Рыжков, Усп. совр. биол., 9, № 3 (1938).