

Б. П. УШАКОВ

ЗАВИСИМОСТЬ НАРКОТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ТИОЛОВЫХ ЯДОВ ОТ ИХ КОНЦЕНТРАЦИИ

(Представлено академиком Е. Н. Павловским 13 VI 1953)

Нами было установлено ⁽¹⁾, что зависимость скорости потери возбудимости соматической мускулатуры от концентрации ферментативных ядов может быть количественно охарактеризована уравнением параболы $v-KC^n$, где v — скорость потери возбудимости или наркотизации, C — концентрация, K и n — константы. Такое соотношение между скоростью развития наркоза и концентрацией было на мышцах впервые обнаружено Д. Н. Насоновым ⁽²⁾ при действии растворов сулемы и названо непороговой зависимостью. Оказалось, что и зависимость инактивации ферментов от концентрации различных ядов в модельных опытах также подчиняется уравнению параболы n -го порядка. Этот факт и ряд других данных привели нас к выводу, согласно которому наступление наркоза при действии ферментативных ядов является прямым следствием взаимодействия ингибиторов обмена с определенными ферментативными системами, входящими в белковую структуру мышцы.

Изучение термонаркоза мускулатуры ^(3, 4) показало, что причина наркоза в случае термического раздражителя заключается в тепловой денатурации мышечных белков и, насколько позволяет судить примененная авторами методика, не осложнена никакими другими процессами, протекающими в мышце. При этом экспериментальные данные, полученные на мускулатуре 10 различных видов животных, подтверждают также степенную зависимость и для скорости развития термонаркоза от абсолютной температуры ($v-KT^n$), хотя авторы цитируемых работ последнего вывода сами не делают.

Все вышеизложенное дает основание думать, что степенная зависимость математически выражает частный случай параболы мышцы, когда реакция мышечного волокна как целого практически зависит только от реактивных свойств белковой структуры, непосредственно взаимодействующей с данным раздражителем.

Придавая последнему выводу принципиальное значение, мы считали необходимым подвергнуть его дополнительной экспериментальной проверке посредством изучения зависимости токсичности тиоловых ядов от их концентрации, так как интимный механизм отравляющего действия этих ядов заключается в химическом взаимодействии их с сульфгидрильными группами белковой структуры клетки ⁽⁵⁾. Прямая связь токсичности тиоловых ядов с действием их на белки, содержащие SH-группы, показана в настоящее время с такой убедительностью, что эти яды широко используются как специфические индикаторы для обнаружения и оценки физиологического значения сульфгидрильных групп ^(6, 7). Таким образом, исследование наркоза соматических мышечных волокон, развивающегося под влиянием тиоловых ядов, может представлять и самостоятельный интерес.

Решение поставленной задачи значительно облегчалось благодаря тому обстоятельству, что степенная зависимость была уже обнаружена Д. Н. Насоновым ⁽²⁾ при действии на мышцу раствора сулемы, являющейся типичным тиоловым ядом. Поэтому в нашей работе мы повторили опыты Д. Н. Насонова, несколько расширив диапазон исследуемых концентраций, а также поставили ряд новых экспериментов с тремя другими тиоловыми ядами: серноокислым кадмием, моноиодацетатом и красителем малахитовым зеленым на портняжной мышце травяной лягушки, и с двумя ядами: сулемой и малахитовым зеленым на кожно-мышечном мешке медицинской пиявки *. Все эти вещества приготавливались добавле-

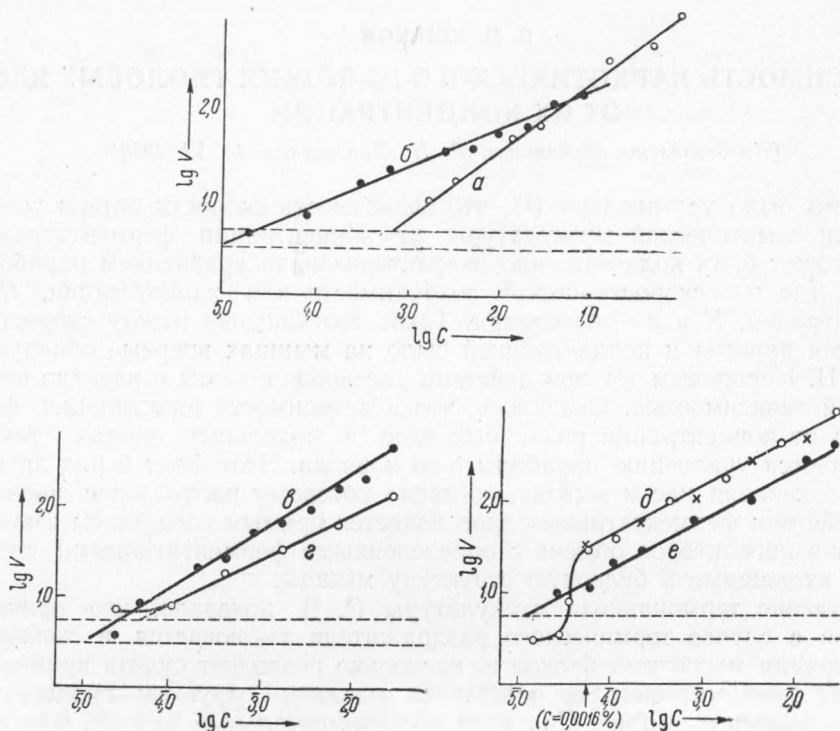


Рис. 1. Зависимость скорости наркоза от концентрации тиоловых ядов: *a* — серноокислого кадмия, *b* — моноиодацетата, *v* и *z* — малахитового зеленого, *d* и *e* — сулемы. Кривые *z* и *e* получены на мускулатуре пиявки, остальные — на мускулатуре лягушки.

По оси ординат отложены логарифмы относительной скорости наркоза, по оси абсцисс — логарифм молярной концентрации. Горизонтальный пунктир — скорость потери возбудимости в чистом рингеровском или физиологическом растворе. Крестиками на графике *d* нанесены данные из работы Д. Н. Насонова ⁽²⁾

нием их к раствору Рингера (сулема, моноиодацетат, малахитовый зеленый в опытах с мышцей лягушки) или к физиологическому раствору (в опытах с серноокислым кадмием и мускулатурой пиявки); о диапазоне испытанных нами концентраций можно судить по табл. 1. Для каждой концентрации яда с помощью индукционной катушки устанавливалось среднее (из 5—10 опытов) время t полной потери фарадической возбудимости мышц в минутах, а затем высчитывалась относительная скорость развития невозбудимости по формуле: $v = 10000/t$ ⁽⁹⁾. Наиболее наглядным способом проверки приложимости формулы параболы n -го порядка к разбираемому случаю является построение графика зависимости ско-

* Экспериментальное доказательство принадлежности малахитового зеленого к тиоловым ядам дано в работе А. Брауна ⁽⁸⁾.

рости действия наркоза от концентрации в логарифмических координатах. Если изучаемая закономерность соответствует степенной зависимости, то она имеет вид прямой, тангенс угла наклона которой к оси абсцисс соответствует значению n .

Из рис. 1, на котором приведены графики результатов 393 опытов, разбитых на 6 серий, видно, что при действии серноокислого кадмия, моноиодацетата и малахитового зеленого экспериментальные точки располагаются на графике на одной прямой. То же самое можно наблюдать при отравлении мышцы пивавки сулемой, хотя действие сулемы на портняжную мышцу лягушки оказывается несколько более сложным. Доминирующей зависимостью и в этом случае приходится считать степенную, так как она характеризует основную часть кривой, впервые обследованную Д. Н. Насоновым (крестики на рис. 1 δ), однако при концентрации сулемы ниже 0,0016% токсичность ее для портняжной мышцы падает значительно быстрее, чем это предусматривается экспоненциальной формулой. Однако естественно полагать, что кривая портняжной мышцы в данном случае отражает собой не принципиально новый тип закономерности, но лишь известную модификацию в реакции мышцы, при которой токсичность сулемы в слабых концентрациях чем-то ослаблена*.

Как уже указывалось, действие тиоловых ядов направлено на белковый субстрат мышцы, содержащий сульфгидрильные группы, и поэтому константы формулы $v-KC^n$ можно использовать для оценки реактивности атакуемого ядом субстрата. С этой целью мы определили постоянные n и K при помощи логарифмических графиков (1). Из табл. 1 видно большое разнообразие констант K и n , несмотря на однотипность токсического действия тиоловых ядов. Учитывая хорошую повторяемость данных, о которой можно судить по совпадению результатов опытов с сулемой, выполненных Д. Н. Насоновым и нами, вариабильность констант не может быть сведена к ошибкам методики, но указывает на известное отличие в действии разных ядов. Однако тиоловые яды обладают одной общей для всех них характерной особенностью, выражающейся в относительно небольшой величине константы n , которая для исследованных нами тиоловых ядов колеблется от 0,4 до 0,8, в то время как для других ингибиторов обмена величины n получаются не менее 1, а для температуры — от нескольких сотен до многих тысяч. Это значит, что нарастание скорости наркоза с увеличением концентрации тиоловых ядов относительно невелико.

Таблица 1

Тиоловый яд	Мол. вес	Портняжная мышца лягушки			Кожно-мышечный мешок пивавки		
		диапазон исследов. концентраций в %	K (моль)	n	диапазон исследов. концентраций в %	K (моль)	n
Серноокислый кадмий	208,5	0,031—16,0	1450	0,87	—	—	—
Моноиодацетат . . .	185,9	0,00031—2,5	525	0,42	—	—	—
Сулема	272,0	0,0004—08	3630	0,50	0,0008—0,8	2820	0,54
Малахитовый зеленый	381,0	0,001—1,0	4270	0,63	0,001—1,0	525	0,50

Основной вывод, вытекающий из наших экспериментов, можно сформулировать следующим образом: степенная функция, связывающая ско-

* Весьма вероятно, что это ослабление имеет активный характер и окажется такой же компенсационной реакцией мышцы против отравляющего действия сулемы, какая была обнаружена нами при отравлении мышцы цианидом (1). Однако, каково бы ни было объяснение ослабления токсичности, оно указывает на то, что механизм отравления портняжной мышцы в слабых концентрациях сулемы представляет собой более сложную реакцию, чем простое взаимодействие сулемы с белковым субстратом, как это принято считать в настоящее время для других объектов (5, 10).

рость наркотизации с интенсивностью парабиотического воздействия, характеризует такой частный случай парабиоза мышцы, развитие которого определяется одним процессом — процессом взаимодействия раздражителя с белковым субстратом мышцы. Это обобщение находит себе экспериментальное подтверждение в опытах с тиоловыми ядами, с некоторыми ингибиторами обмена и температурой.

Зоологический институт
Академии наук СССР

Поступило
27 IV 1953

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Б. П. Ушаков, Вестн. ЛГУ, № 4 (1953). ² Д. Н. Насонов, ДАН, 64, 595 (1949). ³ В. П. Буткевич, Вестн. ЛГУ, № 1 (1948). ⁴ В. П. Ушаков, С. В. Гастева, ДАН, 88, 1071 (1953). ⁵ М. Л. Беленький, В. И. Розенгарт, Усп. совр. биол., 28, 387 (1949). ⁶ Х. С. Коштоянц, Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция, изд. АН СССР, 1951. ⁷ Х. С. Коштоянц, Тр. Ин-та морфол. животных им. А. Н. Северцова, в. 6, 7 (1952). ⁸ А. Б. Браун, Биохимия, 16, 399 (1951). ⁹ Д. Н. Насонов, ДАН, 63, 597 (1948). ¹⁰ C. R. Houck J. Cell. and Comp. Physiol., 20, 277 (1942).