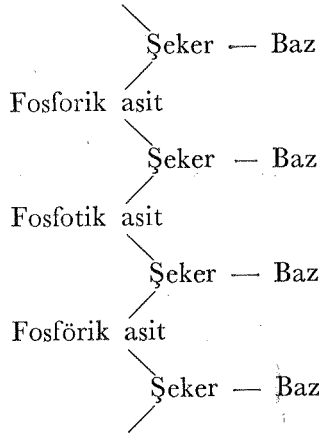


ÇEŞİTLİ FAKTÖRLERİN DNA SERTEZİNE OLAN ETKİLERİ

Canlıların bütün morfolojik ve fizyolojik karakterleri, kısaca bütün canlılık olayları nükleik asitler ve bilhassa Deoksiribonukleik asit (DNA) tarafından kontrol ve idare edilir. Bu kadar önemli bir ödevi olan DNA'nın, moleküler yapısını kısaca inceleyecek olur isek, nukleotitlerin polimerizasyonundan, yani birleşmesinden meydana geldiğini görürüz. Nukleotitler ise 3 kısımdan hasıl olmuşlardır. Bunlar da purin veya pirimidin-cinsinden bir baz, 5 karbonlu bir şeker ve fosforik asitten ibarettir. Fosforik asitler arasındaki bağlar ile nukleotitler peş peşe birbirine bağlanırlar



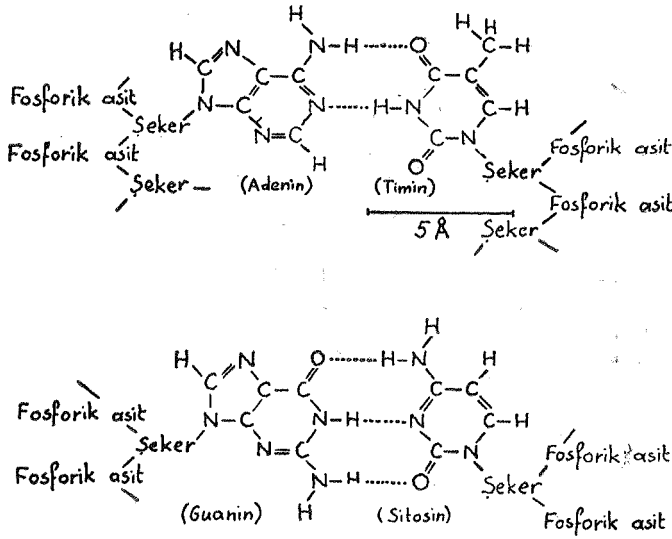
Şekil 1 : Nukleotitlerin fosforik asitler arasındaki bağlar vasıtası ile polimerizasyonu.

DNA'nın bazları; purin olarak, en çok adenin, guanin ve daha nadir olarak, 6 - metilaminopurin, pirimidin olarak da, sitosin ve timin daha nadir olarak, 5 - hidroksimetilsitozin ve 5 - metil sitosindir. DNA da ise timin yerine Uracil bulunmaktadır. Bundan başka DNA'nın 5 karbonlu Deoksiriboz şekerinin RNA şekerinden bir oksijen atomu da eksiktir.

Genel olarak DNA molekülü bir tek nukleotit zincirinden meydana gelmez. 2 nukleotit zinciri yan yana gelerek DNA'yı hasıl ederler. Fajların

DNA sı ise tek zincirden meydana gelmiştir. Yan yana gelen 2 nukleotit zincirinin serbest uçlarını teşkil eden bazlar arasında, H.bağları meydana gelir ve bu suretle çift zincir birbirine bağlanmış olur. Yalnız bu bağlantı rastgele olmayıp ancak muayyen bazlar arasında vuku bulmaktadır.. Örneğin timin sadece adenin ve sitosin sadece guanin ile bağ teşkil etmekte olup bunun aksi imkânsızdır. Şekil 2 de de görüldüğü gibi, timin – adenin arasında 2 H. bağı ve sitosin – Guanin arasında 3 H bağı mevcuttur. Buna göre sitosin – guanin arasındaki bağlantı timin – adenin arasındakinden daha sağlamdır.

Yine dikkat edilecek olur ise biri biri ile birleşen bazlardan daima bir tanesi diğerine göre daha uzun bir moleküldür. Bu da, DNA yı hasil eden nukleotit zincirlerinin birbirinin aksi yönde spiral yapması sonucunu doğurmaktadır.



Şekil 2 : DNA heliksinde baz çiftleri arasındaki hidrojen bağları (Guthe K. F. den).

Bu spiralın çapı, 21 Å ve bir turunun uzunluğu 34 Å olup, çapı 5 Å ve tur uzunluğu 5,4 Å olan proteinlerin Alfa – helixinden çok daha büyük bir yapıdır (13).

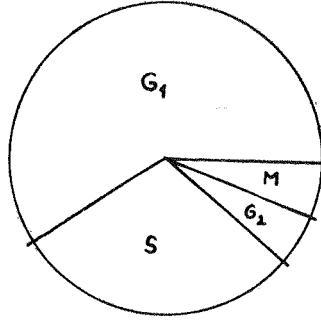
2 nukleotit zincirinin bazları arasındaki bağlantıdaki kısıtlı durumun aksine bir nukleotit zincirinden peşpeşe olan bazların sıralanışında böyle bir durum mevcut değildir. Bazlar akla gelebilecek her şekilde nukleotit zinciri üzerinde sıralanmış olabilirler. Bu da her canlı türüne has özel DNA yapısını ortaya çıkarmakta olup, yine her türe ait özel proteinlerin sentezi ancak bu şekilde mümkün olabilmektedir.

DNA molekülünü hasıl eden çift zincirin yan yana durmasında su moleküllerinin büyük rolü olduğu, son zamanlarda anlaşılmıştır. Su molekülleri zincirlerinin ayrılmasını önlemektedir.

Canlılar için en önemli bir madde oluşu sebebi ile, DNA'nın hücre bölünmesi sonucunda yavru hücrelere taksim edilmesi ve bunun için de artması icap etmektedir. Hakikaten de, DNA aynen kendi gibi olan bir DNA hasıl edebilmektedir, yani ekviprodiktifdir.

Hücre bölünmesinden önce RNA'nın sentez edildiği ve 2 misline yükseldiği bulunmuştur. Acaba bu hadise yani DNA sentezi ne zaman ve ne şekilde meydana gelmektedir ?

Bir hücreyi hayat devreleri bakımından inceleyecek olursak, birbirini takip eden 4 devrenin mevcut olduğunu görürüz (Şekil : 3).



Şekil 3 : Hücrelerin hayat devrelerinde birbirini takip eden 4 devre.

Bunlar sırası ile G1, S, G2 ve M periyodlarıdır. G1 periyodu esnasında RNA ve protein sentezi vuku bulur. DNA sentezi S periyodu esnasında meydana gelir. G2 periyodu bölünmeye hazırlık devresidir ve nihayet M ile gösterilmiş olan devre de hücre bölünmesinin cereyan ettiği devredir. M. periyodunda DNA sentezi normal olarak vuku bulmaz.

Çeşitli hücre tiplerinde bu devrelerin müddetleri çok farklıdır. Doku kültüründe hayvan ve bitki hücreleri ile yapılan araştırmalarda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir (13).

G1	: 10 – 20 Saat.
S	: 6 – 8 Saat.
G2	: 1 – 4 Saat. (veya daha fazla)
M	: 1 Saat.
Toplam	: 18 – 33 Saat.

Yine bazı faktörler bu devrelerin zamanlarında bazı değişikliklere sebep olabilir. Bu cümleden olarak. MACKENZIE T.B. ve ARK. (18). Tetrahymena pyriformis'de farklı temperatürlerde G1, S ve G2 periyot-

ları ile M. periyodunun müddetlerini araştırmışlar ve aşağıdaki sonuçları bulmuşlardır.

Temperatür C°	Optimum					
	17	20	23	26	29	32
G1 (+ 1/2 M). Müddet, Dk.	287	204	136	109	120	139
S Müddet, Dk.	183	143	105	72	69	81
G2(+1/2 M) Müddet, Dk.	162	128	100	84	67	81
Generasyon Müddeti, Dk.	632	475	341	265	256	301

DNA'nın ne şekilde çoğaldığı hakkında bazı hipotezler mevcuttur.

Bunlardan bir tanesi Şemi - konservatif tip DNA çoğalmasındır. Bu teoriye göre, çift DNA zincirinde, bazlar arasındaki H bağları yer yer kopar ve bu yerlerde bazlar birbirlerinden ayrılırlar. Serbest kalmış olan bazlar ortamda kendisini tamamlayacak olan bazı bulur ve aralarında yeni H bağları teşekkül eder bu arada şeker ve fosforik asitler arasında da bağlantılar meydana gelerek yeni nukleotit zincirleri hasıl olur. Bu olayın sonunda 1 DNA zincirinden, 2 yeni DNA zinciri hasıl olmaktadır.

Bu hususta ortaya atılmış olan 2. teori Copy Choive teorisidir. Buna göre, ana ve babadan gelen kromonemalar, diğer bir deyimle DNA zincirinin homolog bölgeleri yan yana gelirler. Bunlardan önce biri, daha sonra da diğeri yeni bir DNA hasıl eder ve bunlar birbirlerini tamamlarlar. Yani yeni hasıl olan DNA'nın yarısı anaya, yarısı da babaya ait DNA dan hasıl olmuştur. Bunun sonucunda genetik rekombinasyonda meydana gelmiş olur. Netice olarak 2 DNA zinciri 3 DNA zinciri vermektedir.

Nihayet DNA'nın çoğalmasını başka bir şekilde izah eden de Stent olup, 1959 da bu konuda ortaya atmış olduğu teori «İdential RNA Duplex» adını almaktadır. Bu son teoriye göre, çoğalmadaki esas faktör çift spiralli DNA molekülüdür. Bu DNA, RNA ve proteinden ibaret bir nukleoprotein hasıl eder. Bunun sonucu 2 DNA ve 1 Nukleoproteinden ibaret, üçlü bir bir spiral meydana gelir.

Daha sonra bu RNA ayrılır. Bu ayrılmayı yeni bir RNA ve protein zincirinin sentezi takip eder. Bu 2 RNA homolog bölgeleri karşılıklı gelecek birleşirler. İşte bu çift RNA teoriye adını vermiş olup, «İdential RNA duplex» diye adlandırılmaktadır. Bunu takiben bu DNA zincirlerinden önce biri daha sonra diğeri, kendilerinin meydana gelişi gibi, yeni RNA zincirleri hasıl ederler. Bu esnada eski RNA zincirleri birbirinden ayrılmaktadır., bunlar yeni RNA molekülünün meydana getirilmesinde kullanılırlar. Eski DNA da başka işler için kullanılabilir. Bunun sonucunda da 1 DNA zincirinden RNA aracılığı ile 2 DNA zinciri hasıl olmaktadır.

DNA sentezinin hasıl olabilmesi için bazı enzimlerin kontrolünün şart olduğu da ortaya çıkmıştır. Meselâ *Escherichia coli*'den elde edilen polimerase enzimi, DNA sentezinin kontrol eder. Bu enzim yardımı ile nukleotitlerden DNA sentezi yapılabilir. Ancak sadece polimeraze ve nukleotitlerin mevcut olması sentez için kâfi gelmez, ayrıca starter (başlatıcı) DNA'nın da mevcut olması gerekir. Yeni sentez edilen DNA'nın özelliklerini bu eski DNA kontrol eder (16).

Yukarda anlatılan 3 hipotezde de yeni bazların ortamda hazır olduklarını ve serbest kalan eski bazların karşısına geldiğini zikrettik. Acaba bu bazlar yani gerek purinler, gerekse pirimidinler vücutta hangi reaksiyonlar sonucunda ve hangi maddelerden meydana gelirler ?

Pirimidinler'in teşekkülünde ön madde aspartik asit ve karbamil fosfat'ın karbimal grubudur. Bunlar birleşerek, karbamilaspartat'ı meydana getirirler. Karbamilaspartat ise orotik asit üzerinden urasil'i meydana getirir. Urasil'in aminleşmesi ile sitosin ve metilleşmesi ile timin hasıl olur.

Hasıl olan bu pirimidinler riboz 1 – fosfat ile nukleositlere ve ATP ile nukleotitlere dönüşürler.

Purinler ise şu şekilde teşekkül ederler : Riboz 5 fosfat, ATP yardımı ile 5 – fosforibozil pirofosfat'a dönüşür. Daha sonra bir NH₃ grubu alarak 5 – fosforibozilamin meydana gelir. Bunun amino grubu ile glisin bir peptit bağı yaparak glisin amid ribotit hasıl olur. Daha sonra N – Formil glisinamid ribotit meydana gelir. Bu maddeden de, 4 – amino – 5 imidazol karboksiamid – ribotit ve inozinik asit üzerinden purinler hasıl olurlar (29).

Buraya kadar anlatılanlar, kısaca DNA'nın moleküler yapısı, ne zaman ve ne şekilde sentez edildiği hakkında idi. Şimdi de bu sentezin ne gibi faktörlerle yavaşlatılabileceğini, hızlandırılabileceğini, normal süresinin ve zamanının değiştirilebileceğini yani kısaca DNA sentezine etken olan bazı faktörleri inceleyeceğiz. Bu faktörleri başlıca 4 grupta toplayabiliriz.

1. DNA sentezini stimule eden fiziksel faktörler :

Radyasyon DNA sentezini stimule eden fiziksel bir faktördür, bu cümleden olmak üzere, RASMUSSEN R.E. ve ARK. (23). UV ışını ile memeli hücrelerinde DNA sentezinin stimule edildiğini otoradyografi ile ispatlamış olup, UV, ile stimule edilmiş DNA sentezinin karakteristiklerini şu şekilde özetlemektedirler :

- a) Semi – konservatif değildir.
- b) DNA molekülünde 5 – bromodeoxyuridin (5 – BUdR) mevcudiyeti ile artar.
- c) Stimulasyon derecesi UV. dozuna bağlıdır.

d) Normal sentez fazında olmayan (G1 ve G2 de) hücrelerde de görülür.

Bu tip senteze 5 ayrı spesiesin kültüre edilmiş hücrelerinde rastlanılmıştır.

UV ile muamele edilmiş hücrelerde, mitosiste bulunanlarda dahi 3H – Timidin inkorporasyonu görülmüştür. Yüksek dozda (1500 Erg) UV. ye maruz kalmış olan He La hücrelerinde, otoradyografide S fazındaki hücreler, diğerlerinden ayrılmazlar. Çünkü UV. hemen hemen bütün normal DNA replikasyonunu bozar. Meselâ geç anafaz veya telafazda bulunan bir hücre, kuvvetli otoradyografi gösterir. Mitozisin bütün safhalarında damgalı hücreler mevcuttur. Oysa başta da zikrettiğimiz gibi, normal olarak mitozis esnasında DNA sentezi hiç olmaz. Yine nukleuslardaki dane sayısı UV.nin artan dozu ile artmaktadır ve 5 SUDR ihtiva eden ortamda yetişen hücreler Timidin (TdR) ihtiva eden ortamdaki hücrelerden, aynı UV dozunda, daha çok dane ihtiva etmektedirler ki bu sonuçlar oldukça önemlidir.

DNA sentezini stimule eden diğer bir fiziksel faktör de yaralamadır. MATTHYSSE A.G. ve ARK. (19). gerek hayvan ve gerek bitkilerde, olgun hücrelerde çeşitli şekilde yaralama sonucu mitozisi stimule etmenin mümkün olduğunu zikretmektedir.

Bu muameleler DNA Sentezine etki eder veyahut da etmeyebilir.

2. DNA sentezini inhibe eden fiziksel faktörler :

ZIMMERMAN A.M. ve ARK. (30). Basıncın DNA sentezini inhibe ettiğini Arabica yumurtalarında göstermişlerdir. Adı geçen araştırmacılar 5000 lb/in² lik bir basıncın, timidin inkorporasyonunu bloke edemediğini fakat mitotik aktiviteyi inhibe edebildiğini rapor etmektedirler. Buna mukabil 7500 lb/in² lik bir basınç DNA sentezini inhibe eder inkorporasyon ancak yumurtaların % 0 – 4 ünde görülür. 7500 – 15000 lb/in² ise DNA sentezini bloke etmektedir. Araştırmacılar 500 lb/in² lik basıncın DNA sentezini inhibe edemediği halde, mitotik aktiviteyi inhibe etmesinden, bu iki unsurun birbirinden ayrı şeyler olduğunu ileri sürmektedirler.

Basıncın başka soğuk muamelesi de DNA sentezini inhibe eden fiziksel bir faktördür. VIOLA MAGNİ M.M. (27 farelerin adrenal medulla-nukleusunda soğuk muamelesi ile DNA sentezinin azaldığını ileri sürmektedir. Adı geçen araştırmacı Feulgen histomertri metodu ile DNA muhtevasını ve otoradyografi ile DNA sentezini incelemiştir. Soğuğa maruz kalma sonucunda hem DNA muhtevasında bir azalma olmuş ve hemde DNA sentezinde bir inhisisyon meydana gelmiştir. Buna mukabil bu tip

hücreler normal ısıya getirildiklerinde, DNA sentezi tekrar normale dönmekte ve netice olarak DNA muhtevası da normal seviyesinde erişmektedir.

Bütün bunlardan başka ROPP M. (5) de dikotil bitkilerin, internodyum veya hipokotillerinde, DNA sentezinin karanlık ile inkitaa uğradığını ve sonra aydınlığa alınınca tekrar normale döndüğünü, nukleusların 3H - Timidin ile damgalanması ve otoradyografi metodu ile gördüğünü rapor etmektedir.

3. DNA Sentezini Stimule Eden Kimyasal Faktörler :

BARKA T. (2), farelerde izopterenol (İPR) un submaksimallar ve parotis bezlerinde DNA sentezini ve mitotik aktiviteyi önemli derecede stimule ettiğini rapor etmektedir. İzoproterenol ile stimule edilen DNA sentezi erkek ve dişi farelerde farklıdır. Yani bu fenomen cinsiyete bağlıdır. Bu hal yazarı stimülasyonun hormonlara bağlı olduğu fikrine götürmüş ve hormonlardaki değişikliğin İPR'nin tesirine farklı cevap vermeye sebep olduğu sonucuna vardırıştır. Buna rağmen İPR, DNA sentezini her iki cinste de tükrük bezinden stimüle etmektedir. DNA sentezindeki stimülasyon dişilerde, erkeklere nazaran daha fazla görülür. İlacın 3 enjeksiyonu ile 40 saat içinde dişi hayvanlarda submaxilar bezde sentez 35 misli, erkeklerde ise 5 misli artar. Ophorektomi ve testosteron muamelesi, dişi hayvanlarda İPR'nin tesirinde bir değişiklik hasil etmektedir. Testislerin çıkarılması ise, erkek hayvanların İPR ye olan hassasiyetini arttırır. Bununla beraber İPR'nin DNA sentezini stimule ediş mekanizması henüz bilinmemektedir. Fakat Muhakkak olan bir husus varsa o da, kontrollarda işaretili nukleus oranı % 40 - 60 iken, İPR ile muamele edilmiş nukleuslarda bu oran % 90 civarında görülmüştür.

Yine bu çalışmasında Barka, DNA sentezi ve mitotik aktivitenin birbirine bağlı unsurlar olduğunu müşahede etmiştir. Oysa biraz önce zikrettiğimiz çalışmasında, ZIMMERMAN A.M. ve ARK. (30) bu iki unsurun müstakil olduğunu ileri sürmektedirler.

Yine BARKA T. (1), İPR ile DNA sentezinin stimülasyonunda, ganglionektomi'nin etkisini araştırmış ve aşağıdaki sonuçlara varmıştır. Bu tecrübelerinde farelerin sol superior cervical ganglionu eter anestezisi ile çıkarmıştır. Ganglionekomiye takiben hemen verilen İPR ile timidin inkorporasyonu 10 misli artmış buna mukabil ganglionektomi tarafındaki bezde % 30 nisbetinde bir azalma kaydedilmiştir. Fakat yazar bu azalmayı istatistiki bakımdan önemli saymamaktadır. İki lob arasında RNA konsantrasyonu ve total muhtevası bakımından da fark görülmemiştir. Yine histolojik bakımdan da loblar arasında fark yoktur.

Ganglionektomi'den 25 gün sonra ise, İPR ile muamele edilmemiş farelerde, denerya lobun ağırlığı, inerve loba kıyasla biraz fazladır. İPR'-

nin 2 haftalık muamelesi ile, bezin ağırlığında, 2,6 misli bir artış görülür. Ganglionektomiden sonra 3 doz İPR ile muamele sonucu, 3H - Timidin inkorporasyonunda denerve bezde bir dereceye kadar azalma görülür. Bu da aşağı yukarı 30 mislidir. Total DNA muhtevası bakımından fark yoktur. Ancak inerve lob % 10 kadar ağırdır. Histolojik olarak iki lob arasında bir fark mevcut değildir. İPR'nin DNA sentezini stimule ettiğini BASSERGA R. ve ARK. (3) da rapor etmektedirler. Adı geçen araştırmacılar İPR'nin (1,0 mole/g) lik tek bir enjeksiyonunun farelerde tükrük bezindeki tesirini araştırmışlar ve İPR muamelesinde 18 saat sonra, hücrelerde DNA sentezinin artmadığını, 30 saat sonra ise süratle arttığını müşahade etmişlerdir.

Yine aynı tecrübeye İPR ile stimule edilen DNA sentezinin, Actinomycin D ile inhibe edildiği de rapor edilmektedir. Actinomycin D'nin bu etkisinden, ilerde ayrıca bahsedilecektir. Bu tecrübeye İPR nin stimule edici etkisi 3H. Uridin kullanılarak RNA sentezinde de aynı şekilde müşahade edilmiştir.

İPR den başka Auxin ve Kinatin'in de DNA sentezine stimule ettiği MATTHYSSE A.G. ve ARK. (19) tarafından ileri sürülmektedir. Bu maddeler de hem DNA sentezini stimule etmekte ve hem de mitosisi başlatmaktadırlar. Adı geçen maddeler bütün öz dokusunda DNA sentezini stimule eder. Bu hormonların stimulant mekanizması bilinmemekle beraber, DNA sentezini direkt olarak stimule ettikleri büyük bir ihtimaldir.

4. DNA Sentezini İnhibe Eden Kimyasal Faktörler :

DNA sentezini inhibe eden çok kimyasal madde mevcuttur. Bunlardan biri olan Puromycin, aslında bir protein sentezi inhibitörüdür. Fakat DNA sentezini de inhibe ettiği hakkında çeşitli raporlar mevcuttur. Meselâ, LEGROS F. ve ARK. (17) tarafından, bölünen Amphibia yumurtalarında ve BRACHET J. ve ARK. (19), HUTTIN T. (14) ve RUSTAD R. ve ARK (24) tarafından, deniz kestanesi yumurtalarında DNA sentezini inhibe ettiği bildirilmektedir.

BLACK R.E. ve ARK. (4) da *Arbacia punctulata* yumurtalarında puromycin'in etkisini araştırmışlardır. Fertilizasyondan 30 Dk. önce 10 g/ml puromycin ilâvesi ile yapılan 3 tecrübeden, % 30, 15 ve 33 inhibisyon meydana gelmiş, 200 g/ml lik puromycin muamelesi ise protein sentezini % 85 - 90 inhibe ettiği halde DNA sentezini % 26 azaltmıştır.

Puromycin'in fertilizasyondan önceki bu az tesirine mukabil, fertilizasyonu takip eden ilk dakikalarda yumurta puromycin'e maruz kalırsa bölünme tamamen durur. 65 Dk. lik bir puromycin muamelesi bu safhada DNA sentezini % 99 inhibe etmektedir. Aynı araştırmacılar yine aynı çalışmalarında, Cychodeximide (Actidion) in de DNA sentezini inhibe ettiğini

rapor etmektedirler. Yine 400 g/ml cycloheximide ile inkübe edilen *A-bacia* yumurtalarında 10 Dk. sonra fenil alanin ve timidin inkorporasyonunda % 30 civarında bir azalma görülmüştür. Cycloheximid'in bu etkisi geç bölünme safhasında olmaktadır.

Cycloheximid'in bu inhibitör etkisini, CUMMINS J.E. ve ARK. (11) da *Physarum polycephalum* da yapmış oldukları tecrübeler sonucunda rapor etmektedirler. Bu araştırmacılar adı geçen maddenin bu objede de mitozisi bloke ettiğini bildirmektedirler.

DNA sentezini inhibe eden antibiotiklerden bir diğeri de Actinomycin D dir. BASERGA R ve ARK. (3) danha önce de zikrettiğimiz gibi izoproterenol (İPR) ile farelerin tükrük bezinde stimule edilen DNA sentezinin Actinomycin D ile inhibe edilebileceğini bildirmektedirler. Yaptıkları tecrübede gerek İPR muamelesinden önce ve gerekse sonra yapılan 0,25 µg/g lık bir Actinomycin D injeksiyonunun, tükrük bezindeki DNA sentezi stimülasyonunda bir inhibisyon meydana getirdiğini bulmuşlardır. 3H - Uridin kullanarak Actinomycin D'nin RNA sentezini de inhibe ettiği bulunmuştur.

NACHTWEY D.S. ve ARK. (20) de actinomycin D nin senkronize *Tetrahymena pyriformis*'de DNA sentezini bolake ettiğini bildirmektedirler. Adı geçen araştırmacılar Actinomycin D nin çeşitli kesafetlerini *Tetrahymena*'nin senkronize kültürüne ilâve etmiştir ve şu sonuçları almışlardır. 5 g/ml veya daha az madde, 1. bölünme tesir etmez, 10 µg/ml konsantrasyonu, bölünmeyi ufak nisbette alakoyar, 20 µg/ml bölünmeyi bloke eder. 10 µg/ml konsantrasyonu 1. bölünmeye çok az tesir etmesine rağmen 2. bölünmeyi büyük mikyasta alakoymaktadır. 5 µg/ml de 1 bölünmeye az ve 3. bölünmeye büyük mikyasta etki eder. Actinomycin D'nin 100 g/ml konsantrasyonunun 5 - 6 dakikalık muamelesi 1. bölünmeyi % 50 nisbetinde, 10 dakikalık muamelesi ise bütün hücrelerin bölünmesini bloke eder. Adı geçen araştırmacılar protein sentezi için ilk önce DNA ve onun mahsülü olan RNA'nın sentez edilmesi gerektiğini ileri sürmekte ve Actinomycin D nin ilk önce DNA ve RNA sentezini inhibe ettiğini ve buna bağlı olarak da hücre bölünmesi için gerekli proteinlerin sentez edilmediğini ileri sürmektedirler.

Actinomycin D nin bu inhibitör etkisi, LAZARUS L.H. ve ARK. (16) ve WHITSON G.L. ve ARK. (28) tarafından da rapor edilmiştir.

Mercaptoetanol'un DNA sentezini ve mitotik aktiviteyi inhibe ettiğini BUCHER N.L.R. ve ARK. (10) deniz kestanesinde yapmış oldukları tecrübelerle göstermişlerdir.

BOSE ve ARK. (8) Mskm (Embriyonik fare iskelet kası) ve MFS8 (Fare fibrosakkoma = Bağ dokusu ve türevleri sakromu) adını verdikleri

ve kültürde uzun müddet yetiştirildikleri hücrelerde Acriflavin (AF) in etkisini araştırmışalar ve genel olarak DNA sentezinde bir inhibisyona sebep olduğunu bulmuşlardır. 6 saat AF muamelesinden sonra 3H - Timidin inkorporasyonunda Mskm hücrelerinde % 51 ve MFS8 hücrelerinde ise % 15 bir azalma görülmektedir. Buna mukabil AF CHANG LIVER (CHANG tarafından 1954 dae elde edilmiş, insan karaciğer menşeli bir tip kültürde yetiştirilen hücre) hücrelerinde ise aynı müddet muamele ile % 88 bir inhibisyon meydana getirmektedir.

Yine BOSE ve ARK. (7) Acriflavin ile insan menşeli karaciğer hücrelerinde yapmış oldukları diğer bir tecrübeye 2,5 µg/ml Af nin 1/2 saatlik muamelesi ile, DNA sentezinde % 40 bir azalma müşahede etmişlerdir. Bu araştırmacılar düşük konsantrasyondaki AF'in kısa exposisyonu ile DNA sentezinde dikkate değer bir değişiklik olmadığını ileri sürmektedirler. AF'in 1/2 saatlik muamelesi ile DNA sentezinin % 40 azalmasını araştırmacılar, bu maddenin daha ziyade DNA duplikasyon fenomeninin başlangıcına etken olması şeklinde izah etmektedirler. AF aynı zamanda protein ve RNA sentezinde de bir inhibisyona sebep olmaktadır.

Yine BOSE S. ve ARK. (6) Hyohoxilamine'in de kültüre memeli hücrelerinde DNA sentezini inhibe ettiğini bildirmektedirler. Hydroxilamine (NH₂ OH) aynı zamanda virüsler için de bir mutagendir. Eğer bu madde 10-3 M. konsantrasyonunda kullanılırsa *Escherichia colide* DNA, RNA ve protein sentezlerinde bir inkita meydana gelir. Bu tecrübeye insan menşeli Chang liver ve fare menşeli MFS8 hücreleri 50 µg NH₂ OH ile muamele edilmiş ve şu sonuçlar alınmıştır. MFS8 hücrelerinde 1/2 ve 2 saatlik ekspozisyon sonucunda inkorporasyonda bir değişiklik olmaz. Fakat 4 ve 6 saatlik ekspozisyon % 30 nisbetinde DNA sentezini inhibe eder. Karaciğer hücrelerinde ise 15 saatlik ekspozisyon % 35 bir inhibisyon tevhit eder. Bu hal 2 hücre tipinin hydroxilamine'e karşı farklı hassasiyet gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu tecrübeye aynı zamanda Hydroxilamine'in protein sentezine 1/2 saatlik bir ekspozisyonu bile inhibitör bir etki göstermektedir. Oysa bu müddet muamele sonucu DNA sentezinde bir değişiklik olmamaktadır. Buna dayanarak araştırmacılar DNA sentezinde sonradan meydana gelen azalmanın primer olarak bir protein (enzim) noksanlığından olduğunu düşünmektedirler. Yine protein sentezinde meydana gelen düzelme ile DNA sentezinin de normal hale geçmesi bu düşüncüyü kuvvetlendirmektedir.

NACHTWEY D.S. ve ARK. (20) ise biraz önce de zikrettiğimiz gibi bu fikrin tamamen aksini iddia etmektedirler. Hydroxilamine RNA sentezini DNA ve protoin sentezinin aksine stimüle etmektedir.

5 - Fluorodeoxyuridine (FUdR) nin de DNA sentezini inhibe ettiği MATTHYSE A.G. ve ARK. (19) tarafından bildirilmektedir. Bu madde-

nin 10-4M konsantrasyonu *Vicia faba* köklerinde, 4 saat sonra bütün mitozu inhibe eder. Bu araştırmacılar FUDR nin 4X10-6M konsantrasyonunun DNA sentezini tamamen tuttuğunu, 4X10-7M konsantrasyonunun ise tamamen tutamadığını ileri sürmektedirler.

PUCK T.T. (22) ise, Timidin'in memeli kültürüne ilâvesi ile DNA sentezinin bloke edildiğini rapor etmektedir. Yine aynı araştırmacı bromouracil'in de tıpkı timidin gibi etki ettiğini bulmuştur. PUCK bu tecrübesinde, Streptonigrin'in de etkisini araştırmış ve bu maddenin ilâvesinden önce DNA sentezini tamamlamış hücrelerde tesirli maddenin olmadığını göstermiştir. Fakat streptonigrin'in mevcudiyeti esnasında DNA sentezi yapan hücrelerde bazı kromozom anormallikleri ile birlikte x-radyasyonunun tesiri gibi mitoziste geniş bir inkita görülmüştür.

Nihayet bir pirimidin analogu olan 5 - Amidouacil (5 - AU) *Vicia faba* kök ucu hücrelerinde bir senkronizasyon amili olup, DUNCAN R.E. ve ARK (12), PRENSKY W. ve ARK. (21) ve SMITH H.H. ve ARK. (26) tarafından DNA sentezini de bloke ettiği rapor edilmektedir. Buna mukabil, JAKOB K.M. ve ARK. (15) bu maddenin sentezin bloke etmediğini, fakat yavaşlattığını ileri sürmektedirler.

Sonuç olarak DNA sentezini ve onu etkileyen bazı faktörleri gözden geçirdik ve bu hususta birbirine zıt bazı fikirleri vermeye çalıştık. Fakat buna rağmen bu kadar geniş bir konunun, bu kadar dar bir çerçevede tamamen izah edilemeyeceği de muhakkak olan bir husustur.

LİTERATÜR

1. BARKA T. : (1967) Exp. Cell Res. 47, 564.
2. BARKA T. : (1967) Exp. Cell Res. 48, 53.
3. BASERGA R. ve Ark. : (1967) Exp. Cell Res. 46, 571.
4. BLACK R.E. : (1967) Exp. Cell. Res. 48, 431.
5. BOPP M. : (1967) Exp. Cell. Res. 48, 218.
6. BOSE S. ve Ark. : (1965). Exp. Cell. Res. 40, 619.
7. BOSE S ve Ark. : (1966) Exp. Cell. Res. 42, 89.
8. BOSE S. ve Ark. : (1967) Exp. Cell. Res. 47, 12.
9. BRACHET J. ve Ark. : (1963) Biachym, Biophus. Acta 72. 660.
10. BUCHER N.L.R. ve Ark. : (1960) J. Biophys. Biochem. Cytol 7. 651.
11. CUMMINS J.E. ve Ark. : (1966) The Jour. ou Cell Biol. 31, 577.

12. DUNCAN R.E. ve Ark. : (1953) Chromosoma 6. 45.
13. GUTHE K.F. : (1968) The Physiology of Cells.
14. HUTTIN T. : (1961) Experimentia. 17. 410.
15. JOKOB K.M. ve Ark. : (1965) Exp. Cell. Res. 40. 56.
16. LAZARUS L.H. ve Ark. : (1964) Exp. Cell. Res. 36. 672.
17. LEGROS F. ve Ark. : (1965) J. Embryol Exp. Morphol 13. 195.
18. MACKENZIE T.B. ve Ark. : (1966) The of Cell. Biol. 31. 633.
19. MATTHYSE A.G. ve Ark. : (1967) Exp. Cell. Res. 48. 484.
20. NACHTWEY D.S. ve Ark. : (1967) Exp. Cell. Res. 47. 581.
21. PRENSKY W. ve Ark. : (1964) Exp. Cell. Res. 34. 525
22. PUCK T.T. : (1964) Science 144. 565.
23. RASMUSSEN R. E. ve Ark. : (1966) The of Cell Biol. 29. 11.
24. RUSTAD R. ve Ark. : (1966) Radiation Res. 29. 203.
25. SMITH H.H. ve Ark. : Science 142. 595.
26. ŞENGÜN A. : (1967) Eczacılar İçin Genel Zooloji : 1 bölüm.
27. VIOLA MAGNI M.P. : (1966) The Jour. of Cell Biol. 30. 213.
28. WHITSON G.L. ve Ark. : (1964) Eksp. Cell. Res. 36. 667.
29. YENSON M. : (1965) Genel İnsan Biokimyası dersleri.
30. ZIMMERMAN A.M. : (1967) Exp. Cell. Res. 46. 469.