

## SON OPTİK ALETLERİN ve SİTO-HİSTOLOJİK METODLARIN HÜCRE ve ÇEKİRDEK STRÜKTÜRÜNDE MEYDANA GETİR- DİĞİ YENİLİKLER

İbrahim AYKAÇ(x)

Filogenetik seviyesi canlılar aleminde en üstün olan insan ve ondan daha az gelişmiş hayvanlar aleminin teşkil ettiği değişik türlerin en küçük hayat ünitesi hücredir. "ELEMENTER ORGANİZMUS" adını da alan bu oluşum protozoerlerde bütün vücudu temsil ettiği malumdur. 17 ve 18. ci asırlardan beri hücre üzerindeki araştırmalar henüz tamamlanmış değildir. Bugün için hücrede şekillenip tam anlamı ile izah edemediğimiz bir çok olayların nedenini bilmemekteyiz. Örneğin kanser sürecinde hücrenin atipik karakter kazanarak önüne geçilemeyen mitoz halinin durdurulamamasıdır. Keza canlıdaki hücre aktivitesi ile canlıdan ayrıldıktan sonraki aktivitenin aynı olmadığı hususu da izaha muhtaştır.

Hücre komponentleri arasında en önemli unsurlardan olan nükleus, Golgi kompleksi, mitokondriolar, doku homojenatları yapılarak ve yüksek devirli santrifujlerden geçirilerek ayırt edebilmek imkânına sahip olmamıza rağmen (17), artifisyel olarak yerlerinden ayrılan bu yapılar üzerindeki araştırmaların sonucu, acaba intrasellüler normal hallerin aynine uymaktadırmıdır? Şüphesiz ki değildir. Zira

hücrenin bütün elementleri tek bir hücre içinde kendi aralarında karşılıklı bir ahenk etkisiyle vazife görmektedirler. Bunun yanında diğer hücrelerin provokatör veya inhibitör etkisiyle, hormon-enzim, sinir sistemi etkisi, osmotik ve onkotik basınç ve ve daha başka faktörlerden mahrum edilmiş, yani vital pozisyonun dışında bir ortamda yapılan araştırmaların ve onlardan çıkarılacak sonuçların sıhhatini kaydı ihtiyatla kabul edilmeleri sonucunu ortaya koymaktadır. Aynı durum doku kültürlerinde de bahis konusudur. Zaten bu nedendir ki ister cyto, ister organotipik doku kültürlerinde hücrenin ana vatanı olan ortamdaki ayrılıp artifisyel bir ortama eksplante edilince, dış etkenlere karşı olan rezistansında bir düşmenin şekillenmesi ve en ufak bir kontaminasyon halinde leze olması, onun invivo karakterinin invitronunkinden tamamiyle farklı olduğunu izah etmektedir.

Sitolojik veya histolojik tetkikler için kullanılan boya metodlarının sonuçları canlıdakine noktası noktasına uymıyacağı hususunu da unutmamak lazımdır. Zira ölümden sonra boyanan preparasyonlarda gerek hücre çe-

(X) Doç. Dr. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji—Embriyoloji Enstitüsü yöneticisi.

kirdeğinde ve gerekse sitoplazması ile membranında şekillenen farklı hallerin canlıdakinin tam aynı mıdır suali bile bugünkü bilgilerimize göre tam anlamıyla izah edilmiş değildir. Boyanmış preparasyonlarda aynı karakter ve yapıda olan hücrelerin niçin birbirinden farklı tarzda boyandıkları hususunda aydınlanmamıştır. Hücrede şekillenen fizyolojik prosesler çekirdekten gelen impulşlerin farklı tarzlarda meydana gelmesini etkileyen çok sayıda faktörlerin mevcut olduğunu da hatırdan çıkarmamak lazımdır. Mesela açlık ve tokluk halleri normal bir hücrenin çekirdeğinde bazı değişiklikler husule getirir. Toklukta nükleusta 10-16 % ve hatta 30-37 % oranında bir büyümenin şekillenmesine sebep olduğu halde, aç bırakılanlarda durum ters olur ve çekirdek volümünde bir küçülme meydana gelir. Bunların dışında menstruasyonda ve hücrenin fonksiyonel periyodunda çekirdek hacminde bir artma şekillenir. Buna paralel olarak tripaflavinin çok zayıf konsantrasyonlardaki eriyikleri, çekirdeğin hacmini artırdığı halde, bazı nar-kotikler ve üreten solusyonları nükleusun küçülmesine sebep olurlar. Nükleus canlı hücrede fiks değildir, mekanik etkenler ve açlık halleri onun intrasitoplasmik lokalizasyonunda yer değiştirmelerine yol açar.

Esasen sitoplazma içinde normal hallerde dahi nükleus fiks değildir. Bu özelliği mikrosinematografik ve akselerasyon süretiyle alınan filmlerde tespit edilmiş, özellikle bazı hücrelerde ve sinir sistemi nöronlarında kendi

ekseni etrafında çok ayavaş ve fakat intizamsız hareket ettiği, yani yarım saat devam eden bir harekete karşılık 20 dakika bir durma periyodu başlar. Bu kendi eksteni etrafında çekirdeğin dönüşü sitoplazma ile değişik yönlerden kompleks olan alış veriş işini sağlamak amacıyla husule geldiği kanısını vermektedir (12). (Hücrenin vitalitesinin devamında çekirdeğin rolü başta gelir. Her ne süretle olursa olsun hücre içerisindeki çekirdek mikrodiseksiyon metodu ile alınıp tekrar yerine yerleştirildiği zaman, fonksiyon yapma kapasitesini tamamiyle yetirdiği deneysel yollarla doğrulanmıştır. Bu hal hücreyi teşkil eden bütün bölümlerin ahenkli bir şekilde karşılıklı olarak birbirlerine yaptıkları etkilerin integre bir sistem dahilinde çalışmasının şart olduğu kanısını tam anlamıyla ifade etmektedir (12, 13, 34, 5). Nitekim doku kültürleri üzerinde yapılan denemelerde çeşitli fazlarda faz-kontrast ve mikrosinematografik filmler almak süretiyle 24 ile 48 saatlik yaşlı kültürlerde çekirdek membranından zaman zaman uzantılar çıkarak ona yakın mitokondriolar ile temas tesis ettiği ve bu temastan sonra membranda bir korpüskülün şekillendiği ve nükleusa yakın bölgede aktif kondriomların çoğaldıkları tespit edilmiştir (9, 10, 11). Bu arada nükleuslerin nükleus membranını daimi itmelerini görmek imkânı da hasıl olmuştur (9,10). Bu çalışma elverişli ortamlarda çekirdek, çekirdekcik ve mitokondriolar arasında üçlü bir tarzda madde alışverişinin husule geldiği halini açıklıkla ortaya koymaktadır.

Hücrede yapılan biokimyasal analizler sonunda başlıca element olarak şu yapılardan meydana geldiği ve bunların; protein, asit nükleikler, lipidler ve glucidler oldukları anlaşılmıştır. Proteinler 20 kadar amin asitinden teşekkül eder. Ancak bunlar canlı hücrelerde birbirinden farklı zincirler teşkil ederler. Yani bazı amin asitleri birinde mevcut olduğu halde diğerinde bulunmaz. Bu asitler soluble (yumurta akı), bazıları ise insoluble-dirler (ipek böcekleri ve domuzların sırt kıllarında) olduğu gibi. Bu amin asitlerinin çoğu enzim şeklinde bileşikler meydana getirirler ki bu enzimler hücrelerin canlılık karakterlerinin izahında önemli bir kriteriyum olmaktadır.

Nükleik asitler birbirine benzer, moleküllerin bir araya gelmesiyle nükleotid adı verilen bir molekülü meydana getirirler. Bunların kombinasyonu şu şekilde olmaktadır :

Asitfosforik / ————— / Şeker-pürük veya primidik baz

Nükleotidler: Bunlar da kendi aralarında şeker yahut fosforik asit aracılığı ile bağlanırlar.

Hücrede iki büyük nükleik asit grubu vardır: 1) DNA (Desoxyribonucleic acide), 2) RNA (Ribonucleic acide). DNA'nın yapısına giren önemli amin asitleri yani bunun Prekürsörleri ADENİN- GUANİN- CYTOSİNE ve THYMIN dir. RNA ise ADENİN GUANİN, CYTOSİNE- URACYLE şeklindedir.

Bu her iki asitteki 4 bazdan üçü yani adenin, guanin, cytosine müşterek olduğu halde 4. cü baz olan thymin DNA da ve Uracyle ise RNA da değişik ola-

rak yer alırlar (3,6,12,13,14,15,16,17).

DNA ve RNA'nın intreasellüler lokalizasyon ve fonksiyonları birbirinden farklıdır ve bu nedenledir ki aynı bir hücre içerisinde DNA ve RNA'nın farklı molekülleri vardır. DNA'nın bu farklı hali herediter karakterin individüel özelliğini ifade etmektedir(24).

Demekki fertlerin herediter karakteri DNA ile değişik tarzda bağlı histonların tertiplenme göstermesi esasına dayanmaktadır. DNA+Histon bağlantı farkları şahsa has özellikleri vermektedir. Ve bu bağlantı 500 mil yar tarzda farklı bir şekilde olmaktadır. Yani yapı ve bazik protein muhtevası çekirdekte bir olduğu halde her fertteki bağlantı tarzı ayrı ayrıdır(6). Bu nedenledir ki homozigot ikizler müstesna, hiç bir insan diğerine mutlak bir şekilde benzerlik göstermemektedir.

Nitekim bazı araştırıcıların, (6) ayrı ayrı türlerden olan Pekin ve Khaki Campell kazları üzerinde yaptıkları araştırma çok enteresan sonuç vermiştir. Khaki campelle kazından elde edilen DNA iki sene süre ile Pekin kazına intraperitoneal olarak injekte edildikten sonra Pekin kazında Khaki Campell kazında mevcut morfolojik karakterler teşekkül ettiği görülmüştür. Bu deney DNA'nın herediter karakterin teşekkülünde oynadığı rolü göstermesi bakımından çok enteresan olmuştur.

Histo-autoradiographic ve marke amin asitleri ile yapılan çalışmalarda phenil alanin amin asidinin çekirdeğin büyüklüğüne göre ve mesela büyük çekirdeklere küçük çekirdeklere nazaran daha çok aktif olduğu tespit

edilmiştir. Buna paralel olarak adenin radyoaktif aktivitesinin çekirdek volumu ile bir paralellisim gösterdiği tesbit edilmiştir. RNA'nın metabolik hızı yönünden diğer proteinlere nazaran daha fazla olduğu meydana çıkarılmıştır (24). DNA çekirdek koromatininde, RNA ise nükleus ve endoplasmik retikulumun dış membranı üzerinde ribosom (Palad granülleri) veya polisomlar tarzında tertiplenme gösterir. Bu bölgelerden başka Claude ve arkadaşları 1943 yılında mitokondrialarda konsantre sakkaroz solusyonu kullanmak suretiyle bileşimlerinde RNA'nın mevcut olduğunu görmüşlerdir. Ancak RNA hücrede yer alan her mitokondriada mevcut değildir. Mesela böbrek tubulilerinde ve tükrük bezlerinin sekreto-ekstratorik kanallarında yerleşik mitokondrialarda RNA bulunmadığı halde, epidermisin intrasitoplasmik supranükleer lokalizasyonlu mitokondrialarında RNA mevcuttur. Bu özellik adı geçen mitokondriaların nükleus ile sitoplasma arasındaki alış veriş vazifesini ifaya yarar özelliklerden ileri geldiği kanısını vermiştir. Bazı hücrelerin Golgi apareyinde RNA'nın mevcudiyeti kabul edildiği halde, barsak epitellerinin benzeri organellerinde bulunmadığı iddia edilmektedir.

Normal hücrelerin bölünme ve evolusyonu esnasında bazı reaktif farklar gösterdikleri, çekirdek stoplasma relasyonunda değişmeler husule geldiği ve yaşlı hücrelerde nükleo-sitoplasmik oranın nükleer substans lehine gelişme kaydettiği anlaşılmıştır. Hücre çekirdeği şimikman 90 % oranında nükleoproteinleri ihtiva ettiği, bun-

larında kalsiyum aracılığı ile asit ve fosfatidlere bağlı olarak dizildikleri meydana çıkarılmıştır (2,7,8).

Genel bir kural olarak her hücrede bir ve yerine göre birden fazla çekirdek olmasına karşılık, çekirdeği ihtiva etmeyen kanın renkli hücreleri olan eritrositler vardır. Ancak bunların ömürleri kısa, ve mitoz aktivitesi göstermezler. Çekirdekli hücrelerin çekirdek yapısındaki suda bol miktarda (-SH) sülfidril grupları, nötral maske lipidler, proteinler ve serbest olmıyan glikojen maddeleri vardır. Ayrıca katalase, peptidase gibi enzimler ile hidrokarbonlar mevcuttur. Primitif yaratıklardan batracien'ler üzerinde yapılan araştırmalarda DNA'nın iki helisli ve fakat çekirdektekine nazaran daha zayıf şekilde Feulgen reaksiyon verdiği yani (HCL n)'e dayanaklı olmadığı tesbit edilmekle bunun çekirdektekinden farklı bir özelliğe malik olduğunu göstermektedir. Tavuk embriyonundan yapılan fibroblast doku kültürlerinde mitokondriaların DNA pozitif reaksiyon verdikleri müşahade edilmiştir (9, 20, 23).

Yukarıda belirtildiği üzere nükleusta mevcut önemli organik madde DNA'dır. Bununla birlikte histonlar, ve basit proteinler de vardır. Bilindiği üzere nükleusta hücrenin interfaz safhasında kromatin, mitoz fazında ise kromozomlar teşekkül eder. Kromozomlar chromosomin denen bir kompleksten ibaret oldukları iddia edilmektedir. Chromosomin de DNA, histon, histon olmıyan proteinlerden meydana gelir. Purin metabolizması sonunda nukleusta kristal ve pigment materyelleri husule gelir.

Bu intranükleer pigmentin mevcudiyeti insan karaciğer parankim hücrelerinde tesbit edilmiştir.

Kromatografik metodlardan faydalanılarak çekirdekte, glycin, threonin, aspartic, glutamic acidleri, serin, lysin, analin ve histidin mevcut olduğu takdirde thyrosin, keza arjinin, pirolin, valine phenylalanine, leucin ve isoleucin gibi amin asitleri ayırt edilmiştir.

Çekirdek, stoplasma içerisinde lipoprotein tabiatında ve nükleus membranı adı verilen bir zar ile çevrilidir. Bu zar alterasyona maruz kalınca hücre zarı gibi repara edilemez. Çekirdek mekanik, şimik ve hücrenin metabolik faaliyeti ve hatta salgı yaptığı zaman yer değiştirme özelliği gösterir. Nitekim dış etlerinde yaralanma husule geldiği zaman, çekirdeğin daima yaralı tarafa kaydığı görülmüştür. Canlı bir hücre çekirdeği çok ince bir mikromanipulator ile tenbih edildikte homojen bir görünümde olan çekirdek içindeki kromatin yığınına tekabül eden çok refranjan lekelerin belirmeye başladığı görülür. Şu halde nükleus membranına yapılan mikrotraumalar, kromatin yığınına tekabül eden lekelerin belirmesine paralel olarak hidrofilik özelliğinin azalmasına sebep olacaktır (19,20).

Hücrenin önemli elementlerinden olan nükleus üzerinde, gerek canlı hücrede, gerekse ışık ve elektronmikroskopik ve Bio-şimik araştırmalardan çok enteresan sonuçlar alınmıştır. Mitozun başlanğıcında kaybolan ve son safhasında kromozomlarda mevcut olduğu kabul edilen nükleolus organizatör bir sistem tarafından yeniden meydana gelen nucleolus retinanın koni ve

basili hücrelerinde bulunmaz. Diğer hücrelerde bazan bir ve bazan da birden fazla sayıda olabilir. Canlı hücre az miktarda su ihtiva ettiği için daha çok refranjan olur. Ve bu nedenle kolaylıkla farkedilebilmektedir (12). Genellikle sferik bir form ile dikkati çeker. Bazı hallerde de şekil değişikliğine maruz kalır. Çekirdek membranına yaklaşır ve tekrar uzaklaşır. Hatta membrana temas ederek dinamik bir karakter kazanır. Nükleustaki kuru madde oranı 40-80% kadar olmasına karşılık, bu miktar hücrenin genel yapısında ancak 10-25% arasında değişir. 3-7% kadar RNA ihtiva eder. nucleolus Feulgen negatif reaksiyon verir. Sinir hücrelerinin çekirdekcikleri içinde nucleolus veya Schrön granülleri adı verilen yuvarlak cisimcikler mevcuttur. Nükleus genellikle konstant bir element olup, çoğunlukla asit boyalara karşı affinitesi vardır. Bazı hücreler üzerinde yapılan doku kültürleri çalışmalarında ve fazkontrast mikroskopu ile elde edilen mikrosinematografik resimlerden, endoplasmik retikulumun dış membranı üzerinde yerleşme gösteren ribosomların evvela nükleolusta ve sonra sırasıyla nükleus, nükleus membranı ve nihayet stoplasmaya geçerek endoplasmik retikulumun dış membranında yerleşme gösterdiği tespit edilmiştir. Bu çalışma özellikle plazma hücreleri üzerinde tespit edilmiştir(22). Şu halde RNA'nın esas orijini nükleolus olmaktadır. Nükleolusun alkalin fosfatase aktivitesi de çok yüksektir. Nükleolusların yapısında kromatinin mevcudiyeti ilk defa bitki hücrelerinde tesbit edilmiştir. Bundan faydalanılarak işaretlenmiş thy-

midinle hayvanlarda önceleri dipteralarda ve daha sonra da rattusların karaciğerlerinden izole edilen nükleolüslerde 17 % oranında DNA'nın mevcudiyeti tesbit edilmiştir. Bu buluş ayrıca Feulgen reaktifi kullanmak suretiyle de doğrulanmıştır (16).

Kromatinin memeli hayvanların nükleolüslerinde de mevcut olduğu elektronmikroskopik ve bioşimik tetkiklerle meydana çıkarılmıştır. Elektron mikroskopta nükleolus sünger görünümündedir. Çapları 15 ila 18 mikron olan granüller ve filamentö şeklinde bir yapı gösteren iki formda RNA ihtiva ettikleri meydana çıkarılmıştır. Granülö ve filamentö RNA granülleri çok ince bir kromatin kesafeti ile çevrilmiş şekilde nükleoler kromatini bünyelerinde bulundururlar. Hatta bunun RNA granülleri arasında yayılma gösterdiği hallere de rastlanmıştır. Nükleolüslerde protein madde sentezi aynı şekilde nükleuslarda da çok iyi gelişme gösterir. Segmentasyon gösteren embriyonal hücrelerde nükleolüslerde bir küçülme görülmesine rağmen, embriyonal gelişmenin ileri peryotlarında tekrar büyümeye başlarlar ve böylece intrauterin hayatta periyodik bir form değişikliğine maruz kalırlar.

Gerek çekirdekte yer alan DNA ve gerekse nükleusta yerleşik asitlerin ribonükleaz ve desoksiribonükleaz enzimleriyle inhibe edildikleri gösterilmiştir (7,21). Ayrıca cytophotometric metodlar ile her hücre çekirdeğinde mevcut DNA miktarı ölçülebilmektedir. Bilindiği üzere hücrenin mitozu kalkması halinde kromatin, kromozomlara döner. Kromozom sayısı her tür için fikstir, ve (n) ile gösterilmektedir.

Diploid kromozom sayısı insanlarda  $2n$  (46) adettir. Bunların ikisi seks, diğer 44 adedi de homokromozomdur. Ancak bazı hücreler 4 ve hatta  $8n$  kadar bir sayı artması gösterirler. Bu durum bazı karaciğer hücrelerinde tespit edilmiştir. Spermatozoitlerde ise  $n$  kadar kromozom mevcuttur. Zira bu hücreler haploid yani 23 adet kadar kromozoma maliktirler. Her hücre çekirdeğinde mevcut DNA stabildir ve kromozomlarda yerleşen genlerin herediter faktörünü husule getirir. DNA'nın direkt genetik etkisi mikroplarda ve bakteriofajlarda gösterilmiştir. Deneysel yolla pnömokok serisi mikroplarından elde edilen pürifiye DNA ekstresi diğer tipten bir mikrop kültürüne ilave edildiği zaman, bu ikinci tip mikropların pnömokok mikropların karakterlerinden bir kısmını kazandıkları görülmüştür. Demekki bu durumda herediter bir hadise bahis konusudur.

En küçük hayat birimi olan hücrenin yapısı ve fonksiyonel aktivitesi esnasında meydana gelen çeşitli süreçlerin tanınmasında değişik metod ve araçlardan faydalanılmaktadır. Bunların arasında: Işık, karanlık saha, fazkontrast, interferensiyel, polarizasyon, infraruj televizyon ve elektron mikroskopları vardır. Bunlara ilaveten hücrenin sitofizyolojik özelliklerinin meydana çıkarılmasında işaretlenmiş marke amin asitlerinden ve histoautoradiografik metodlardan da yararlanılmaktadır. Ayrıca hücre çekirdeklerinde yerleşik DNA'nın miktarı cytophotometric metodları ile tayin edilebilmektedir. İster normal ister fizyolojik hali bozularak intibak hududunda yaşayan hücrelerde meydana gelen me-

tabolik ve katabolik olayların şekillenmesinde Husule gelen farkların değerlendirilmesinde Histo-şimi, Histo-enzimoloji metodlarına baş vurularak değerlendirilmektedir. Keza değişik ajanların canlı hücredeki etkileri ve meydana getirdiği değişiklikler hakkında bir kanıya varmak için cyto ve organotipik doku kültürlerinden de yararlanılmaktadır.

Ancak bütün bu imkânlara rağmen zamanımızda hücrenin canlıdaki hali ile gösterdiği vital-biyolojik özellik ve fonksiyonel aktivitesinin, canlının dışında değişik bir karakterde olabileceği ve onun içindir ki invitro veya canlı dışında meydana gelen olayların mutlak şekilde canlıdakinin aynı olmayacağı yukarıda anlatılan nedenlerden ötürüdür. Çünkü dışardan canlı hücreye yapılan herhangi bir etki onun normal halinin değişmesine sebep olacaktır.

20. ci asrın Moleküler Biyoloji, histo-şimi, histo-enzimoloji ve bio-şimi alanında kaydettiği üstün gelişmeye rağmen; canlının en küçük hayat birimi olan hücrenin morfo-fizyolojik ve şimik arktektüründe büyük ilerleme kaydedilmesine rağmen bilim adamları canlı bir hücrenin sentezini, yani yeniden canlı bir hücreyi yapmamışlardır. GOTHE'nin " TABİAT O BİZİ KUŞATIYOR- ONDAN DIŞARI ÇIKMAK ELİMİZDE DEĞİL FAKAT ONUN DERİNLİKLERİNE DE İNEMİYORUZ . O EBEDİ OLARAK YENİ ŞEKİLLER YARATYOR. ŞİMDİYE KADAR OLMİYAN YENİ ŞEKİLLER MEYDANA GETİRİR" sözleri bu konuları açıkça ifade etmiyor mu?

Bugün için insanoğlu canlıda meydana gelen olayların izahını ancak belirli bir sınıra kadar yapabilmektedir. Bununla beraber ileride halen meçhulumuz olayların nedeni elbette bulunacaktır. İMMANUEL KANT'ın "BANA MADDEYİ VERİN ONDAN BİR DÜNYA MEYDANA GETİREYİM" deyişi el'an karanlık olan bir çok biyolojik meçhullerin aydınlanmasına ışık tutmaktadır.

### Bibliyografya

1. Andre, J.: Le centriol et la region centrosomienne. J. de Microscopie. 3, 23, 1964.
- 2- Bargoni, N.: Acide pyrüvique et reticulocytes dans le sang normaux. et cancéreux. Arkiv Für Kemi. 145, 11, 1964.
- 3- Beaconsfield, J.: Mais qu'est-ce le cycle de Krebs?. Documentation Medicale, 2, 1, 1964.
- 4- Bessis, M., Preton-Grous, J: Lereticulocyte. Colaration vitale et microscopie electronique. Neuv. Rev. Française d'Hematologie. 4, 77, 1964.
- 5- Bessis, M.: Traite de cytologie Sanguin. 480, 480, Masson Cie Ed. Paris, 1954
- 6- Benoit, J., Lerey, P. A'l ....: Modifications des carectere du canard Pekin par l'acide desoxyribonucleigque du canard khaki Campell et leur transmission a la decendance. Biochem. Pharmacol. 4, 91, 1960.
- 7- Brachet, J., Mirsky, A.E.: The cell. 337, Acad. Press, New York and London, 1961.

8- Codina, G.: I rapporti di interdipendenza tra assomi che crescono in vitro studiati in microcinematografia a contrasto difase. *Bull Della Soc. Italiana di Biologica sperimentale*, 11-2, 108, 1956.

9- Frederic, J.: Quelques aspects nouveaux de l'épithélium hépatique cilié in vitro. étude par la cinématographie et la microscopie en contraste de phase. *C.R. de L'assoc. des Anat.* XXXVIII. Reun 19-23. Mars. 1951

10- Frederic, J.: Installation de microcinematographie a l'accelere de IV. Cong. de L'Assoc. des Anat. Florence, 14-22. Octobre. 1950.

11- Frederic, J.: Robinaux, R.: Contribution a l'étude de cytophysiologie des leucocytes par la microcinematographie en contraste de phase. *J. de Physiol.* 43, 732, 1951. Press. Universitaires de France. Paris, 1957.

13- Ficq, A., Aielle, F., Scarmo, E.: Metabolisme des acides nucleiques dans l'oeuf d'ourcin en developpement experimental. *Cell. Research.* 29, 128, 1953.

14- Fruhling, L. Chadle, A.: Le sarcome plasmocytaire extrasquelettique. *Ann. Anat. Pathol.* 8, 317, 1963.

15- Gerebtzoff, M.A., Dresse, A.: Contribution a la recherche des catecholamines au microscope de fluorescence. *Ann. Nistochim.* 6, 2. 125, 1961.

16- Granboulon, N., and Gronboulon, Ph.: Cytochimie ultrastructurale du nucleol. I. Mise en evidence de chromatine a l'interateur de nuc-

leole. *Exp. Cell Research.* 34, 77, 1964.

17- Hubert, M.T., All....: Methode d'isolement des noyaux cellulaires a partir de foie de Rat. *J. de Microsc.* 1, 435., 1962.

18- Levi, G., Godnina, G.: La structure des neurones vivants. *C.R. de L'assoc. des Anaat.* VLVI. Reunion. 22-26. Mars. 1949

19- Policard, A., Baud, C.A. : Les structures infomicroscopiques des cellules 137, 287, Masson Ed. Paris, 1958.

20- Policard, A.: *Precis d'histologie physiologique.* C. Doin Ed. Paris, 1950.

21- Sentein, P.: La transformation de l'appareil achromatique et des chromosomes dans la mitoses normales et mitose bloquées de l'oeuf en segmentation. *Arch. D'anat, Histol. et D'embry.* XXXIV, 3377, 1952.

22- Thiery, J.P.: étude sur la plasmocyte en contraste de phase et en microscopie electronique. *Rev. Hemat.* 13, 61, 1958.

23- Tisque, J. All...: Fonctions d'absorbptions de cholesteride par la muqueuse de la vesicule biliaire variations experimentles sous l'action des hormones sexuelles. *Bull. de L'asso des Anat.* XLVIII. Reunionl. Toulouse. 15-m9, Avril, 1962.

24. Venderley, G.: Contribution a l'étude cytochimique des acides nucleiques de quelque organites cellulaires. *Arch. Anat. Histol. et D'embry.* 115, 1960.