

## WPLYW FLUOROWANYCH POCHODNYCH PIRYMIDYNY NA SYNTEZĘ WIRUSA MOZAIKI TYTONIU W LIŚCIACH RÓŻNEGO WIEKU TYTONIU ODM. SAMSUN

*Lucyna Wajda*

Pracownia Wirusologii Zakładu Fizjologii Roślin PAN, Kraków

W 1954 r. Rutman i inni [13] stwierdzili, że uracyl może być wykorzystywany w biosyntezie kwasów nukleinowych komórek rakowych wątroby szczura, w znacznie większym stopniu niż w normalnych komórkach wątroby. To odkrycie stało się punktem wyjścia dla dalszych intensywnych badań nad wbudowywaniem uracylu do szybko dzielących się komórek rakowych innych typów.

Na podstawie uzyskanych wiadomości przypuszczano, że pochodne uracylu mogłyby być wykorzystywane jako środek hamujący rozwój różnego rodzaju guzów.

Przez podstawienie atomu fluoru w miejsce atomu wodoru w uracylu otrzymano antymetabolity, które jak się okazało potem były przydatne dla celów badawczych. Stąd też w następnych latach powstało ogromne zainteresowanie badaczy fluorowanymi pochodnymi pirymidyny.

Ponieważ 5-fluorouracyl okazał się związkiem bardzo stabilnym i o dużej aktywności biologicznej, posłużył więc jako forma wyjściowa dla uzyskania fluorowanych pochodnych odpowiednich nukleozydów takich jak: 5-fluorourydyna i 5-fluoro-2-deoxyurydyna.

Należy podkreślić, że atom fluoru jest podobny wielkością do atomu wodoru, a właściwości chemiczne i fizyczne pochodnych fluorowanych uracylu są podobne do właściwości uracylu i jego pochodnych, chociaż jak stwierdzono związki te są lepiej rozpuszczalne w wodzie i mają nieco bardziej kwaśny charakter. Ogólnie uważa się, że związki te są chemicznie bardzo stałe, wykazują dużą aktywność biologiczną w stosunku do bakterii, hamują wzrost wielu guzów rakowych różnego pochodzenia, często bez toksycznego działania. Ze względu na szerokie działanie biologiczne związków tego typu wydawało się ciekawe zbadać wpływ niektórych fluorowanych pochodnych pirymidyny na namnażanie się wirusa mozaiki tytoniu w liściach tytoniu różnego wieku.

## MATERIAŁ I METODY

Doświadczenia przeprowadzano z wirusem mozaiki tytoniu „vulgare stamm” oczyszczonym metodą przemiennego wirowania [11], używając do inokulacji wodnej zawiesiny w koncentracji 0,05%.

Do doświadczeń używano roślin tytoniu odmiany Samsun w stadium 9 liści, z których nie inokulowano liścia najmłodszego, którego wymiary były zbyt drobne, oraz dwóch liści najstarszych, tzw. młodocianych. Na każdej roślinie inokulowano zatem 6 liści, z których najmłodszy szczepiony oznaczano jako pierwszy, a najstarszy inokulowany jako szósty. Liście opylano karborundem, a następnie inokulowano zawiesiną wodną wirusa, po czym dokładnie splukiwano liście bieżącą wodą.

Po 24 godzinach z każdego liścia osobno wycinano krążki o średnicy 15 mm, ważono i przenoszono do szalek napełnionych 15 ml pożywki o składzie: 20 g sacharozy, 0,2 g  $\text{CaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , oraz 0,3 g sulfonilamidu w 1 litrze wody [1, 6, 9]. Krążki hodowane w pożywce służyły za kontrolę w stosunku do krążków hodowanych na pożywce z dodatkiem fluorodeoxyurydyny (FUDR) czy fluorouracylu (FU).

Najmłodsze inokulowane liście były zbyt małe, aby z nich można było wycinać krążki, dlatego też liście te przecinano wzdłuż głównego nerwu i połówki układano na szalkach. Wszystkie szalki przenoszono do komór o stałym oświetleniu i temp.  $22^\circ \pm 1$ .

Po trzech dniach krążki płukano przez 15 min w wodzie bieżącej, osuszano delikatnie bibułą filtracyjną, ważono i przechowywano zamrożone aż do momentu analiz. Krążki takie analizowano metodami biologicznymi, chemicznie i serologicznie.

Dla przeprowadzenia testów biologicznych zamrożone krążki rozcie-rano w moździerzu z taką ilością wody lub buforu fosforanowego, aby uzyskać rozcieńczenie 1:10. Sok wirowano przez 15 min przy 6000 obr./min i z niego przygotowywano kolejne rozcieńczenia: 1:1000, 1:2000, 1:3000 i 1:5000, którymi inokulowano połówki liści *Nicotiana glutinosa*. Z liczby ukazujących się plamek wnoszono o koncentracji wirusa jak i o jego infekcyjności w krążkach wyciętych z kolejnych liści. Liczby plamek przeliczano na 1 cm<sup>2</sup> powierzchni inokulowanych liści roślin testowych dla każdego rozcieńczenia i zestawiono w tabeli 1.

Z zamrożonych krążków, roztartych w stos. 1:10 z buforem fosforanowym ekstrahowano wirusa metodą Schneidera [15], a zawartość wirusa w każdej próbce oznaczano spektrofotometrycznie przy 260 m $\mu$ . Dla każdej próbki oznaczano całe widmo w zakresie od 210 m $\mu$  do 310 m $\mu$ . Obliczano współczynnik 260/280. Zawartość wirusa obliczano przyjmując, że 1 mg wirusa w 1 ml daje 2,7 OD [14] lub 1  $\mu$ g wirusa daje 340 OD w 1 ml [16]. Dla każdej próbki przeliczono zawartość wirusa na gram masy krążków na początku doświadczenia i w stosunku do masy tychże

Tabela 1

## Wyniki testów biologicznych

Liść	Rodzaj pożywki	Średni ciężar krążków, w mg			mg WMT/g masy		Liczba plamek na 1 cm <sup>2</sup>			
		początkowy	końcowy	przyrost	początkowej	końcowej	1 1000	1 2000	1 3000	1 5000
1	Kontrola	213	492	279	1,093	0,484	—	0,5	0,3	0,3
	+FUDR	202	544	342	1,2165	0,450	—	1,9	1,5	0,9
	+FU	230	495	265	2,2600	1,028	—	3,5	2,5	1,7
2	Kontrola	388	808	325	2,9611	1,436	12,3	4,9	4,1	1,2
	+FUDR	362	800	438	3,8719	1,7521	10,9	6,3	3,5	1,8
	+FU	398	782	384	3,7555	1,887	9,4	8,3	6,3	3,5
3	Kontrola	363	639	276	2,434	1,711	12,8	6,8	3,9	1,3
	+FUDR	364	666	302	3,111	1,628	10,8	8,4	4,9	2,2
	+FU	364	591	222	3,040	1,8563	9,3	6,5	5,1	3,1
4	Kontrola	371	586	215	2,2215	1,3752	10,2	3,5	2,5	1,5
	+FUDR	370	589	219	2,3275	1,4469	8,5	7,0	3,9	3,4
	+FU	366	556	189	1,672	1,0913	13,2	9,0	8,6	4,1
5	Kontrola	374	563	190	1,8837	1,0568	4,1	2,2	1,4	1,3
	+FUDR	363	548	185	1,449	0,958	4,7	3,7	3,4	2,5
	+FU	366	529	163	1,414	1,186	3,1	2,8	2,0	1,8
6	Kontrola	364	541	177	1,3349	0,9916	4,0	1,6	1,6	0,5
	+FUDR	363	553	190	1,3179	0,8608	6,8	2,8	2,8	2,3
	+FU	374	561	187	1,4295	0,9622	2,3	2,1	1,9	1,9

krążków na końcu doświadczenia, aby uwzględnić przyrost masy w ciągu doświadczenia. Oznaczenia przeprowadzano w spektrofotometrze produkcji węgierskiej „Spektromom 21” MOM (tab. 1).

Badania serologiczne. Sok otrzymany z roztartych krążków badano również serologicznie przy pomocy precypitacji kropelkowej w ciemnym polu według metody podanej przez Jermoljeva i Hruškę [8].

Do precypitacji używano surowicy uczulonej przeciwko wirusowi mozaiki tytoniu o mianie 4096. Miano tej surowicy oznaczono w stosunku do zawiesiny wirusa 1%. Surowicę rozcieńczono roztworem soli fizjologicznej w stosunku 1:16. Wyniki zestawiono w tabeli 2.

Używane w tych doświadczeniach pochodne fluorowane pochodziły z firmy „Serva” Entwicklungslabor Heidelberg.

Fluorouracyl używano w koncentracji  $14 \times 10^{-6} \text{M}$  (1,8214 mg/l), a fluorodeoxyurydynę w koncentracji  $7,6 \times 10^{-6} \text{M}$  (1,8468 mg/l).

## WYNIKI

W toku trwania doświadczeń przeprowadzano obserwacje krążków hodowanych w szalkach na pożywce (kontrola) i na pożywce z dodatkiem fluorodeoxyurydyny (FUDR) lub fluorouracylu (FU).

We wszystkich krążkach poddanych działaniu wymienionych związków nie stwierdzono występowania żadnych uszkodzeń lokalnych, utraty barwy, czy też turgoru. Natomiast po trzech dniach hodowania krążków w komorach w stałym oświetleniu i temperaturze zaobserwowano wyraźny wzrost średnicy krążków z 15 mm do 18 mm, a także i więcej u pojedynczych krążków. Okazało się, że użyte dawki nie tylko nie wywoływały żadnych objawów toksycznych, ale przeciwnie, stymulowały wzrost krążków w stosunku do wzrostu krążków kontrolnych. Wzrost średnicy krążków był największy w krążkach wyciętych z liści najmłodszych, to znaczy drugiego i trzeciego licząc od wierzchołka rośliny. Krążki wycięte z liści starszych nie powiększały swojej średnicy.

Z przedstawionych w tabeli 1 danych wynika, że badane związki dodane do pożywki, na której hodowano krążki, stymulowały przyrost tkanki w stosunku do kontroli. Przyrost tkanki był wyższy w krążkach hodowanych w obecności fluorodeoxyurydyny niż w obecności fluorouracylu, ale tylko w krążkach z liści najmłodszych. W krążkach pochodzących z liści czwartego i starszych przyrost masy był podobny do przyrostu w kontroli.

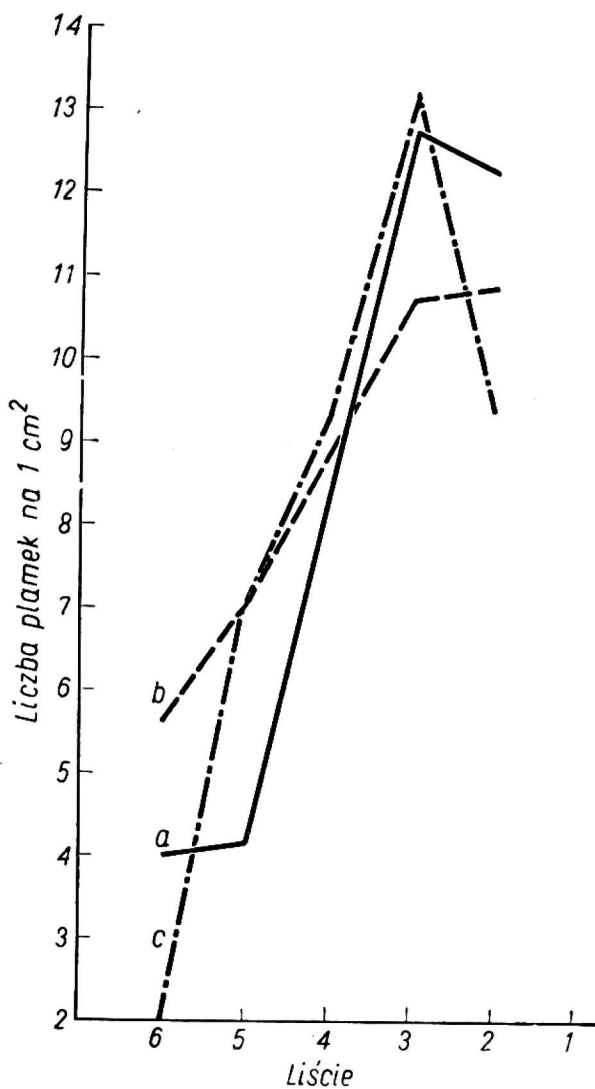
W tabeli 1 podane są również dane liczbowe dotyczące zawartości wirusa mozaiki tytoniu w przeliczeniu na gram masy na początku doświadczenia i w stosunku do masy końcowej. Z uzyskanych w toku analiz liczb wynika, że najwięcej wirusa stwierdzono w liściu drugim i trzecim, czyli najmłodszych szczepionych w tych doświadczeniach, i to zarówno w kontroli jak i w krążkach hodowanych w obecności fluorodeoxyurydyny czy fluorouracylu. Porównując wartości liczbowe określające zawartość wirusa w stosunku do masy końcowej z liczbami określającymi ilość wirusa w stosunku do masy początkowej krążków, możemy zauważyć znacznie niższy poziom wirusa w stosunku do masy końcowej, co łatwo wytłumaczyć wysokim przyrostem masy krążków w czasie doświadczenia. Niektóre krążki bowiem zwiększały swą wagę aż dwukrotnie. Niemniej jednak obydwie liczby są zawsze wyższe od odpowiednich liczb w kontroli, co wydaje się świadczyć wyraźnie o stymulującym działaniu użytych w doświadczeniach substancji. Stymulowanie to jest tym silniejsze, im młodsza tkanka poddana jest działaniu tych związków.

Na rysunku 1 przedstawiono graficznie zawartość wirusa w mg na gram masy początkowej w liściach od najmłodszego do najstarszego inokulowanych w tych doświadczeniach. Rysunek 2 przedstawia zawartość wirusa, ale w stosunku do masy końcowej krążków. Porównując obydwie krzywe stwierdzić można, że w obydwu przypadkach występuje wzrost zawartości wirusa w porównaniu z kontrolą.

Wyniki testów biologicznych podano również w tabeli 1. Zamieszczone w niej liczby przedstawiają liczbę plamek na 1 cm<sup>2</sup> powierzchni liścia, w czterech rozcieńczeniach soku uzyskanego z krążków.

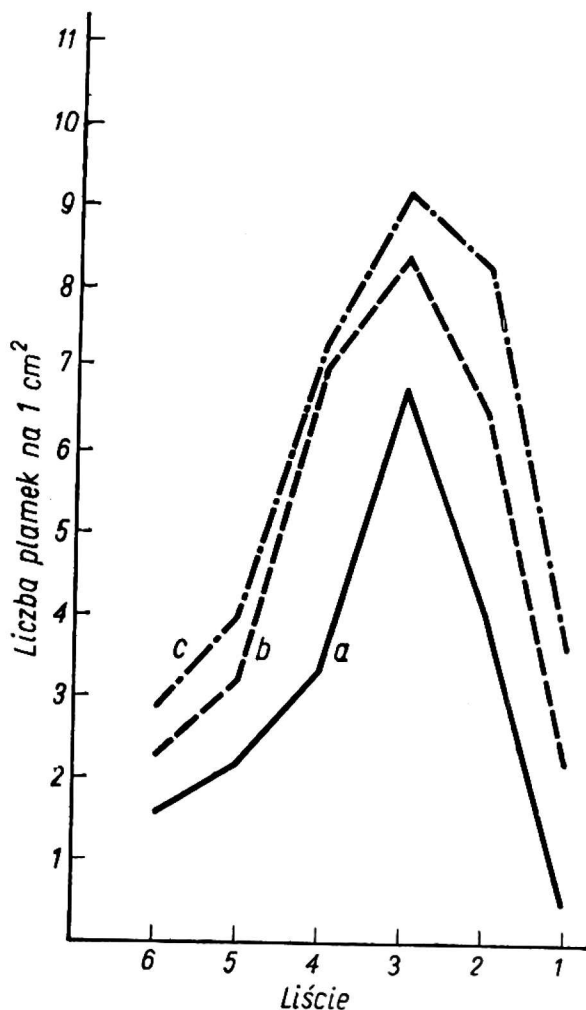
Rys. 1. Liczba plamek na 1 cm<sup>2</sup> powierzchni z soku krążków pochodzących z liści różnego wieku traktowanych FUDR, FU w porównaniu z kontrolą w rozcieńczeniu 1 : 1000

a — POZ, b — FUDR, c — FU

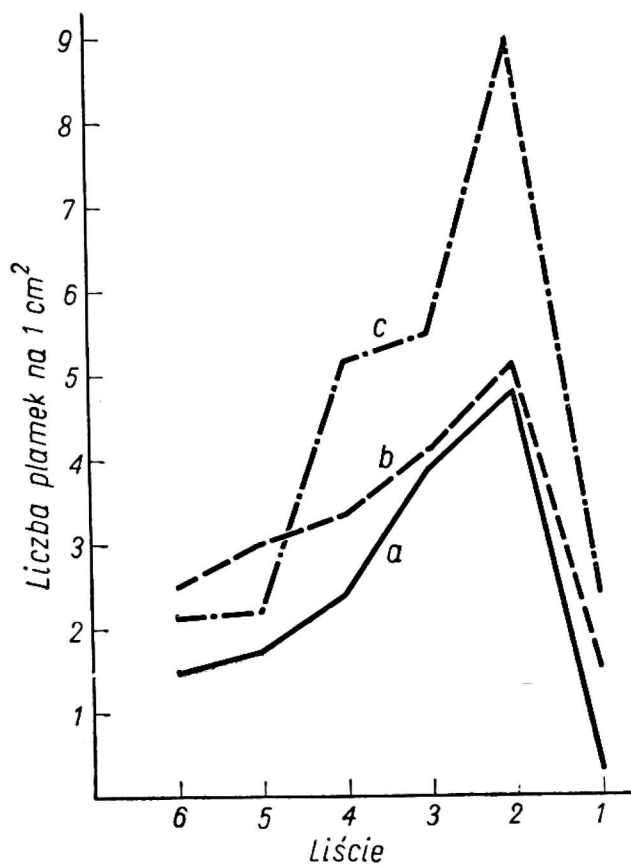


Rys. 2. Liczba plamek na 1 cm<sup>2</sup> powierzchni z soku krążków pochodzących z liści różnego wieku traktowanych FUDR, FU w porównaniu z kontrolą w rozcieńczeniu 1 : 2000

a — POZ, b — FUDR, c — FU

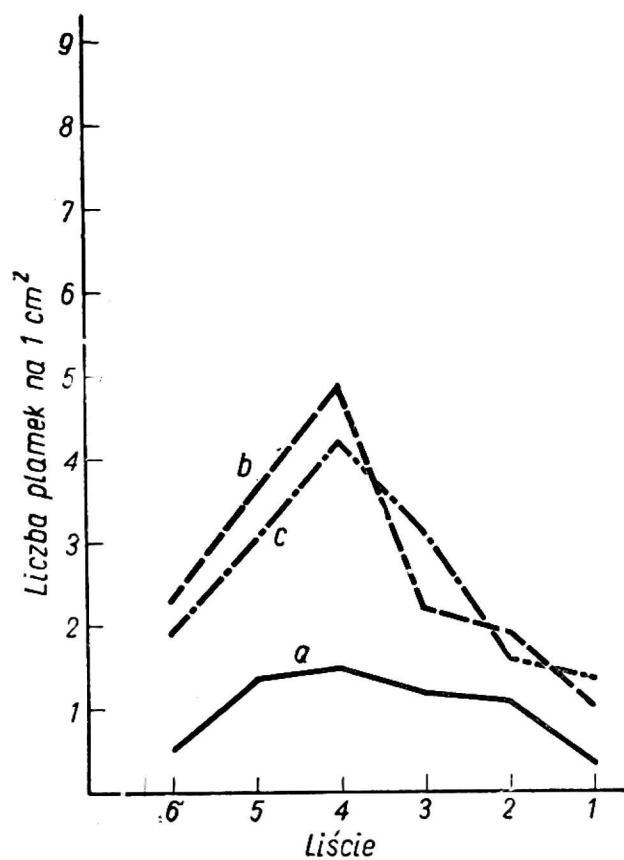






Rys. 3. Liczba plamek na 1 cm<sup>2</sup> powierzchni z soku krążków pochodzących z liści różnego wieku traktowanych FUDR, FU w porównaniu z kontrolą w rozcieńczeniu 1 : 3000

a — POZ, b — FUDR, c — FU

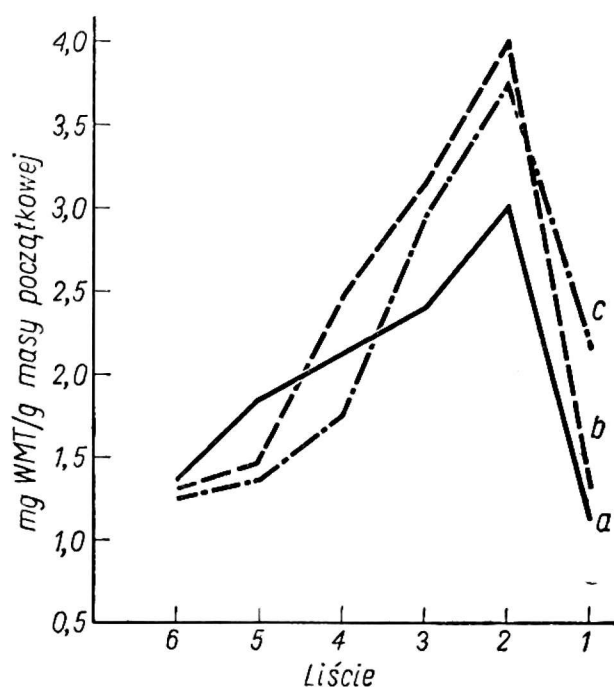


Rys. 4. Liczba plamek na 1 cm<sup>2</sup> powierzchni z soku krążków pochodzących z liści różnego wieku traktowanych FUDR, FU w porównaniu z kontrolą w rozcieńczeniu 1 : 5000

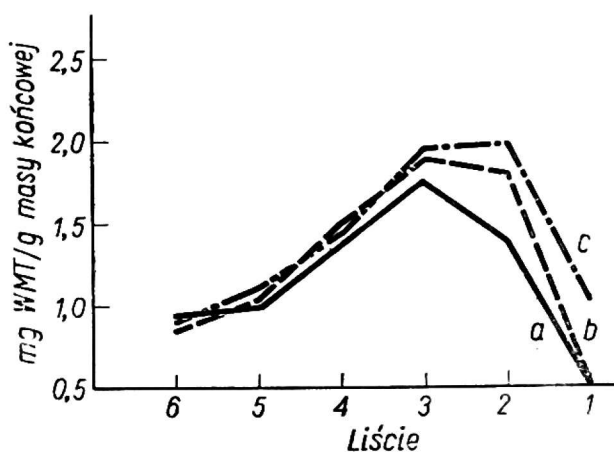
a — POZ, b — FUDR, c — FU

Rysunki 3-6 przedstawiają graficznie wyniki testów infekcyjności. Wynika z nich, że najwyższa infekcyjność dawała się stwierdzić w soku krążków wyciętych z liści drugiego, trzeciego i czwartego, a więc również w najmłodszych z inokulowanych. Porównując wyniki testów biologicznych soku wyciśniętego z krążków poddanych działaniu fluorodeoxyurydyny i fluorouracylu z kontrolą wnosić można, że nie ma obniżenia ani innych zmian w infekcyjności wirusa.

Rys. 5. Zawartość wirusa mozaiki tytoniu w mg/g masy początkowej w krążkach liści różnego wieku traktowanych FUDR, FU i w kontroli  
a — POZ, b — FUDR, c — FU



Rys. 6. Zawartość wirusa mozaiki tytoniu w mg/g masy końcowej w krążkach liści różnego wieku poddanych działaniu FUDR, FU i w kontroli  
a — POZ, b — FUDR, c — FU



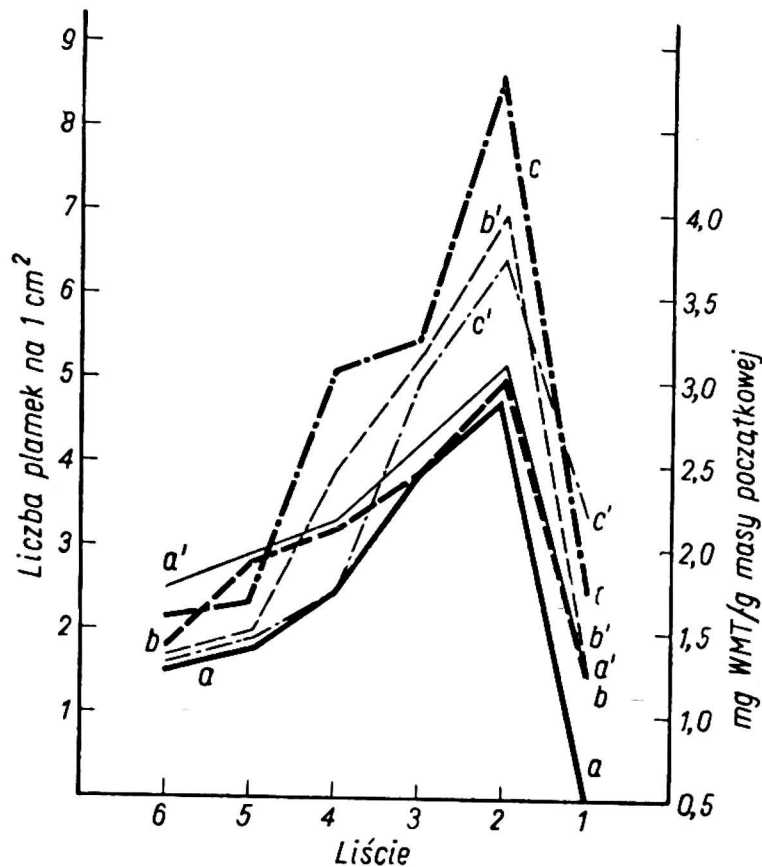
Na rysunku 7 porównano zawartość wirusa oznaczaną spektrofotometrycznie z wynikami testów infekcyjności w rozcieńczeniu 1:2000. Obie krzywe mają przebieg bardzo podobny, wydają się więc świadczyć o dużym prawdopodobieństwie uzyskanych wyników.

W tabeli 2 zamieszczono wyniki precypitacji kropelkowej. Wyniki badań serologicznych świadczą również o tym, że najwyższa koncentracja wirusa jest w krążkach wyciętych z liści najmłodszych, przy czym wyższe wartości uzyskano dla soku krążków hodowanych w obecności fluorodeoxyurydyny.

Wyższa jest też infekcyjność soku z liści najmłodszych. Nie stwierdzono utraty ani też obniżenia właściwości antygenowych wirusa otrzymanego z krążków hodowanych w obecności fluorowanych pochodnych zarówno FUDR jak i FU w porównaniu z kontrolą.

#### DYSKUSJA

W toku przeprowadzonych doświadczeń stwierdzono, że zarówno fluorodeoxyurydyna jak i fluorouracyl użyte w koncentracjach odpowiednio 1,8468 mg/l i 1,8214 mg/l wywołują stymulację namnażania się wi-



Rys. 7. Porównanie zawartości wirusa w krążkach różnego wieku i liczby plamek w rozcieńczeniu 1 : 3000

a — liczba plamek w kontroli w rozc. 1 : 3000, a' — zawartość WMT w kontroli, b — liczba plamek w krążkach traktowanych FUDR, b' — zawartość wirusa w krążkach traktowanych FUDR, c — liczba plamek w krążkach traktowanych FU, c' — zawartość wirusa mozaiki tytoniu w krążkach traktowanych FU  
a, b, c — liczby plamek na 1 cm<sup>2</sup>, a', b', c' — zawartość wirusa w mg/g masy początkowej

rusa mozaiki tytoniu, głównie w liściach najmłodszych. Innymi słowy najsilniejszy efekt stymulacji mnożenia się wirusa pod wpływem FUDR i FU stwierdzono w tych liściach, w których w normalnych warunkach zachodzi również najintensywniejsze namnażanie się wirusa [21]. Wydaje się, że w miarę starzenia się liści stają się one coraz bardziej odporne nie tylko na zakażenie, czy namnażanie w nich wirusa, ale także i na działanie różnych związków chemicznych nie tylko mających działanie stymulujące jak FUDR, czy FU, ale również i hamujących jak 1-nitro-9-amino-akrydyna [22] czy sulfotlenek dwumetylu [23]. Wydaje się to wynikać z dotychczasowych obserwacji, ponieważ w liściach starszych poddanych działaniu różnych związków nie daje się stwierdzić wyraźnych różnic w stosunku do kontroli.

Użyte w doświadczeniach koncentracje fluorodeoxyurydyny czy też fluorouracylu nie wykazują działań toksycznych, ani też nie powodują zmiany w biologicznych właściwościach wirusa. Świadczą o tym zarówno wyniki reakcji serologicznych jak i testów biologicznych. Wcześniej-  
sze badania dokonane przez innych badaczy pozwoliły na stwierdzenie, że np. fluorouracyl może być stosunkowo łatwo wbudowywany do RNA





w ilości od 6% u *Ehrlich ascites carcinoma* [4], 50% do RNA *Escherichia coli* [7], do wirusa *polio* w ilości ok. 36% [12], a wirus mozaiki tytoniu wbudowuje fluorouracyl zamiast uracylu w ilości do 50% bez zmiany jego infekcyjności. Wyższe dawki według innych autorów mogą nawet hamować produkcję wirusa [5].

Hamowanie namnażania się wirusa mozaiki tytoniu może być odwracalne przez dodanie np. tyminy.

U zwierząt fluorowane pochodne pirymidyny jak wiele innych antymetabolitów wywołują efekty teratogenne i morfogenne [20, 21]. W literaturze naukowej są również doniesienia o uszkodzaniu przez fluorodeoxyurydynę chromosomów nie tylko u zwierząt, ale i u roślin [2, 3, 10, 17, 18]. Uszkodzenia te mogą powstawać raczej w fazie G<sub>2</sub> cyklu komórkowego niż w fazie S. W większości uszkodzenia te mogą być odwracalne przez dodanie tyminy lub tymidyny [2]. Natomiast związki te nie mogą być wbudowywane do DNA, chociaż mają działanie hamujące na bakteriofagi, a szczególnie na ich replikację. Wirusy zawierające DNA reagują również na obecność pochodnych fluorowanych pirymidyny. W kulturach HeLa np. fluorodeoxyurydyna hamuje całkowicie produkcję wirusa *Vaccinia* już po 6,5 godz. Jak się wydaje związki te pomimo wielkich nadziei jakie z nimi wiązano nie znajdują dużego zastosowania w leczeniu chorób wirusowych, ale mogą być przydatne w badaniach teoretycznych dotyczących zwłaszcza replikacji wirusów.

#### LITERATURA

1. Bawden F. C., Kassanis B.: Some effects of thiouracil on virus infected plants. *J. Gen. Microbiol.*, 1954, 10, s. 160-173.
2. Bell S., Wolff S.: Effects of FUDR and thymidine on incorporation of deoxycytidine into DNA of *Vicia faba*. *Expl. Cell Res.*, 1966, 22, s. 208-212.
3. Biesele J. J.: *Path. Biol. Semaine Hop.*, 1961, 9, s. 466.
4. Chaundhuri N. K., Montag B. J., Heidelberger C.: Studies on fluorinated pyrimidines. III. The metabolism of 5-fluorouracil-2-C<sup>14</sup> and 5-fluoroorotic-2-C<sup>14</sup> acid *in vivo*. *Cancer Res.*; 1958, 18, s. 318-328.
5. Gordon M. P., Staechlin M.: Studies on the incorporation of 5-fluorouracil into a virus nucleic acid. *Bioch. biophys. Acta*, 1959, 36, s. 351-361.
6. Gubański M.: Metody hodowli i ilościowych oznaczeń wirusa mozaiki tytoniowej. *Wiad. bot.*, 1961, 5, s. 19-30.
7. Horowitz J., Chargaff E.: Massive incorporation of 5-fluorouracil into a bacterial ribonucleic acid. *Nature*, 1959, 184, s. 1213-1215.
8. Jermoljev E., Hruška K.: Sérologická metoda určování virových chorob u brambor. *Sb. výzk. úst. zemed. sv.* 1947, 178.
9. Kassanis B.: Some effects of sucrose and phosphorus in increasing the multiplication of tobacco mosaic virus in detached tobacco leaves. *J. Gen. Microbiol.*, 1953, 9, s. 467-474.
10. Kihlman B. A.: Different effects of 5-fluorodeoxyuridine and 5-bromodeoxyuridine on the frequencies of chromatid aberrations obtained in *Vicia faba* after irradiation with X-rays. *Expl. Cell Res.*, 1962, 27, s. 604-609.

11. Knight C. A.: Chemistry of viruses. Protoplasmatologia, Handbuch der Protoplasmaforschung. Springer-Verlag. B. IV. 1963, 13.
12. Munynon W., Salzman N. P.: The incorporation of 5-fluorouracil into poliovirus. Virology, 1962, 18, s. 95-101.
13. Rutman R. J., Cantarov A., Paschkis K. E.: studies in 2-acetylaminofluorene carcinogenesis. III. The utilization of uracil-2-C<sup>14</sup> by preneoplastic rat liver and rat hepatoma. Cancer Res., 1954, 14, s. 114-134.
14. Sarkar S.: Relative infectivity of tobacco mosaic virus and its nucleic acid. Virology, 1963, 20, s. 185-193.
15. Schneider J. R.: Solution of tobacco mosaic virus in the aqueous phase of a chloroform-water emulsion and application of this phenomena in virus assay. Science, 1953, 117, s. 30-31.
16. Süß R., Sander E., Röttger B., Senger H.: Versuche zur Vermehrung infektiöser Ribonukleinsäure aus Tabakmosaikvirus in *Chlorella*, Bioch, biophys. Acta, 1965, 95, s. 388-397.
17. Taylor J. H., Haut W. F., Tung J.: Effects of fluorodeoxyuridine on DNA replication, chromosome breakage and reunion. Proc. natn. Acad. Sci. U. S., 1962, 48, s. 190-198.
18. Taylor J. H.: Effects of inhibitors of thymidylate synthetase on chromosome breakage and reunion. Expl. Cell Res., Suppl. 1963, 9, s. 99-106.
19. Tencer R.: The effect of 5-fluorodeoxyuridine on amphibian embryos. Expl. Cell Res., 1961, 23, s. 418-419.
20. Vitry de F.: Etude de l'action la 5-fluorodeoxyuridine sur la croissance et la morphogenese d'acetabularia mediterranea. Expl. Cell Res., 1961, 25, s. 697-699.
21. Wajda L., Czuber B.: Obserwacje nad mnożeniem się wirusa mozaiki tytoniu w liściach tytoniu różnego wieku. Zesz. probl. Post. Nauk rol. 1971, 115, s. 101-109.
22. Wajda L.: Wpływ 1-nitro-9-amino-akrydyny na liście tytoniu odmiany Samsun zdrowe i porażone wirusem mozaiki tytoniu. Zesz. probl. Post. Nauk rol. 1971, 115, s. 11-120.
23. Wajda L., Czuber B.: Wpływ sulfotlenku dwumetylu na syntezę wirusa mozaiki tytoniu w krążkach wyciętych z liści *N. tabacum* var. Samsun. Zesz. probl. Post. Nauk rol., 1972, 133, s. 23-30.

*Pani mgr Bożenie Czuber dziękuję za pomoc w czasie wykonywania niniejszej pracy.*

*Люцина Вайда*

#### ВЛИЯНИЕ ВТОРИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНА НА СИНТЕЗ ВИРУСА МОЗАИКИ ТАБАКА В ЛИСТЬЯХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА ТАБАКА СОРТА САМСУН

#### Резюме

Целью настоящей работы было проведение исследований по влиянию двух производных фторированных пиридина на размножение вируса моzaики табака в кружках вырезанных из листьев разного возраста табака сорта Самсун. В опытах применено  $\pm$  фторурацил в концентрации  $14 \times 10^{-6} \text{M}$  (FU=1,821 мг/литр) и 5-фтордеоксиуридин в концентрации  $7,6 \times 10^{-6} \text{M}$  (FUDR = 1,8468 мг/литр питательной среды).

Из проведенных опытов следует, что эти соединения стимулируют размножение вируса мозаики табака. Наиболее заметный эффект стимулирования наблюдался в кружках, происходящих из самых молодых листьев, в которых, как установлено, происходит наиболее интенсивный синтез вируса.

Не установлено никакого токсического действия веществ в упомянутых концентрациях, а также и отрицательного влияния на биологические свойства вируса.

Определения содержания вирусов выполнены по биологическим, химическим и серологическим методам, являются вполне согласны.

*Lucyna Wajda*

INFLUENCE OF FLUORINATED DERIVATIVES OF PYRIMIDINES ON THE  
MULTIPLICATION OF TOBACCO MOSAIC VIRUS IN DISCS EXCISED  
FROM TOBACCO LEAVES

S u m m a r y

Experiments were performed to study the action of fluorinated derivatives of pyrimidines such as 5-fluorodeoxyuridine and fluorouracil on the multiplication of tobacco mosaic virus in discs excised from tobacco leaves of different age.

The most pronounced stimulatory effect was noted in the discs excised from the youngest leaves, in which most intensive synthesis of virus took place.

In the present experiments neither a toxic effect of the compounds used nor a negative effect on the biological properties of the virus could be observed.

The results of the biological, chemical and serological determinations of the virus content gave similar results.