

HAYVANLarda DNA ARTIRIMI MEKANİZMALARI

Ramazan KAYAPINAR¹,

Mehmet YILDIRIM²

ÖZET

Hayvanlarda somatik dokularda DNA artırımı; genomun total replikasyonu, kısmi replikasyonu ve hücre kaynağması ile olur.

Total genom replikasyonunda DNA artışı geometrik diziler şeklindeşdir. Mitozun erken safhalarde bloke edilmesiyle binukleat hücreler oluşur. Bir sonraki mitozda da her iki nukleusun materyali karışır. Mitoz daha geç safhalarde bloke edilirse hücre yeniden siklus'a girerek DNA sentezler. Endoreduplikasyon adı verilen bu olay sonucunda oluşan kromatidler birbirinden ayrılsa endo(poli)ploidi, ayrılmazsa politeni olayından sözedilir.

Kısmi genom replikasyonunda ise DNA artışı geometrik dizi şeklinde değildir. Artış ya genomun bir kısmında, ya da bir takım genlerde meydana gelmektedir.

Multinukleat hücreler hücre kaynağması ile de meydana gelebilir. Bu hücrelerin mitoza girmesi ile multinukleatların kromatini karışarak poliploidi meydana gelmektedir. Kaynaşan hücre nukleuslarının DNA içeriğine göre meydana gelen hücrenin DNA'sı geometrik diziye uygun veya uymaz.

Anahtar Kelimeler: DNA artırımı, Total genom replikasyonu, Kısmi genom replikasyonu, Hücre kaynağması.

THE DNA INCREASING MECHANISMS IN ANIMALS

ABSTRACT

The DNA increasing at somatic tissues in animals occurs with total replication of genome, partial replication and cell fusion.

The DNA increasing in total genome replication is in the form of geometric series. When mitosis is blocked in early phases, binucleate cells occur. The material of both nuclei in the latter mitosis mixes. If the mitosis is blocked in late phases, cell enters a new cycle and synthesizes DNA. If chromatids which occur as a result of that event, known as endoreduplication separate, the event known as endo (poly) ploidy, if don't, it is known as polyteny.

The DNA increasing in partial genome replication is not in the form of geometric series. The increasing occurs either in part of genome or some genes.

Multinucleate cells can also occur with cell fusions. Polyploidy occurs by mixing chromatin of multinuclei when these cells enter into mitosis. The DNA of cells which occur according to DNA contents of fusing nuclei, conform to geometric series or not.

Key Words: The DNA increasing, Total genome replication, Partial genome replication, Cell fusion.

1. Trakya Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu (Öğr. Gör. Dr.) Edirne.
2. Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Morfoloji Anabilim Dalı (Yrd. Doç. Dr.) Edirne

GİRİŞ

Morfolojik olarak bazı hücrelerin diğerlerine göre büyük oldukları yıllardır bilinmektedir. Ancak DNA sitofotometrisinin kullanılmaya başlamasından (1) bu yana 35 yıl gibi kısa bir zaman geçmiş olmasına rağmen, DNA fazlalığı, nedenleri, biyolojik önemi gibi birçok soruya yanıt arayan araştırmaların sayısı hızla artmıştır. Ancak halen pek çok bilinmeyenin bulunduğu gerçeği karşısında konuya ilgi çekmek amacıyla ilgili literatür gözden geçirildi.

Somatik dokularda DNA artırımı ya genomun total replikasyonu, ya kısmi replikasyon, ya da hücre kaynaşması ile olmaktadır (2). Her ne kadar DNA artırımı mekanizmaları ayrı başlıklar altında incelenebilirse de, DNA artışı ile sonuçlanmaları yönünden düşünülürse poliploidizasyon adı altında tek bir terim ile ifade edilebilir.

A. Total Genom Replikasyonu ile DNA Artırılması

1. *Mitotik Poliploidizasyon*

a) Asitokinetik Mitoz: Kromatidlerin ayrılmasına kadar mitoz ilerler. Fakat kardeş kromatidler kutuplara sürüklenemezler veya kutuplara çekildikten sonra sitoplazma bölünmesi olmaz. Böylece binukleat hücreler oluşur. Sonraki mitozda ise her iki nukleusun kromatini karışarak, mononukleat tetraploidler oluşacaktır (Şekil 1). Asitokinetik mitozun tipik özelliği, çoğu kez poliploid olan mitotik şekillerin görülmesidir (2).

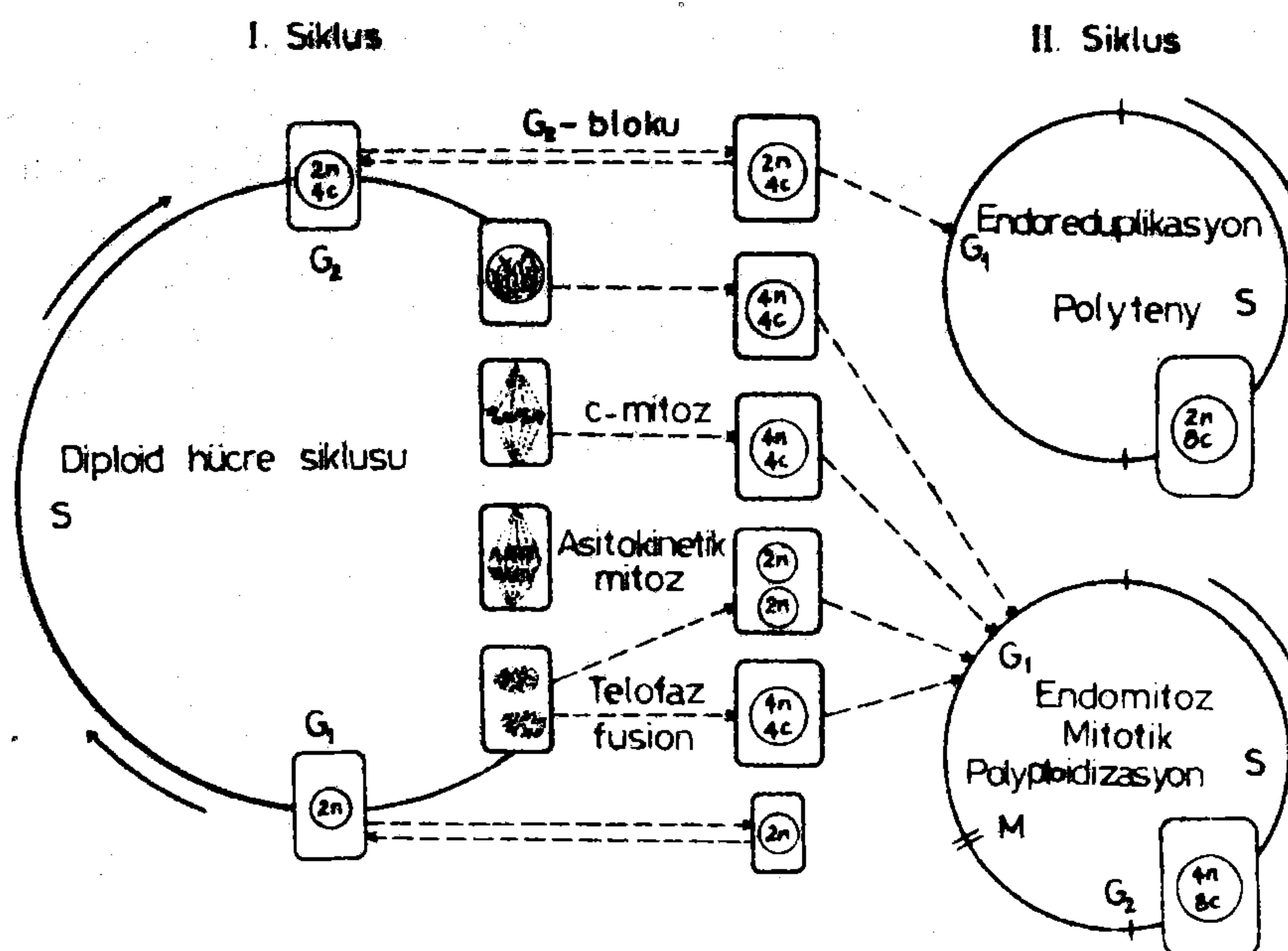
Polinukleat hücreler omurgasızlarda, özellikle Crustacea dokularında (3, 4, 5, 2, 6) oldukça yaygındır. Memelilerde ise, karaciğerde (7, 8, 9), retina (10), kalb miyositlerinde (11), ayrıca memeli doku kültürlerinde (12) gözlenmiştir.

b) Endomitoz: Mitotik aparatlarda şiddetli karışıklıklardan meydana gelen poliploidi meydana getirici mitoz tipleridir. Endomitozda mitoz tümüyle atlanarak, nukleus zarı içinde DNA replikasyon devirleri birbirini izleyerek sürer (Şekil 1) (1).

Endomitoz özellikle böceklerin farklılaşmış dokularında ve diğer omurgasızlarda (5, 2), memelilerin karaciğerinde (13, 14), idrar kesesinde (15), trofoblast hücrelerinde (16) ve megakaryositlerde (17) yaygındır.

2. *Politenizasyon*

Bölünmek için hazırlanan G₂ periyodundaki bazı hücreler G₂ periyodunun tamamlanmasında gecikerek mitoza girememekte, fakat yeni rep-



Şekil 1. Genom multiplikasyonunun hücre siklusu mekanizmaları. c, DNA'nın haploid düzeyi: n, haploid kromozom takımı. (Brodsy ve Uryvarva, 1977'den alınmıştır.)

roduksiyon siklusuna girerek tekrar DNA sentezleyebilmektedir (Şekil 1). Bu süreç endoreduplikasyon olarak tanımlanmaktadır (18). Endoreduplikasyon sonucu oluşan kromatidler birbirinden ayrılrsa polisomati veya endo (poli) ploidi, ayrılmaz da bir arada kalırlarsa politeni olayından bahsedilir (19).

Şimdiye kadar politenizasyonla meydana gelen ençok DNA miktarı *Bombyx mori*'nın ipek bezi hücrelerinde, milyonlarca haploid ünit olarak bulunmuştur (20, 21).

Mitotik poliploidizasyon ve politenizasyonda DNA artışının sinkronize ve geometrik dizi şeklinde olduğu pekçok durum gösterilmiştir. Dermestes'in yağ cisimciği ve testis duvarında (22), *Bombyx mori*'nın ipek bezinde (23, 21), fare trofoblast hücrelerinde (24) yapılan çalışmalar örnek olarak verilebilir. Trofoblast hücrelerinde bir seks kromatinin cisimciğinin varlığı (25, 26) ve keza trofoblast hücresinin gelişmesi esnasında kromosentr sayısının sabit olması (27) ve birleşik sentromerik heterokromatin (28); genomun total replikasyonunun ve politen tabiatının sitolojik kanıtları olarak düşünülmektedir.

B. Kısmi Genom Replikasyonu ile DNA Artırılması

Total replikasyonla DNA artırımı oldukça kabul görmüş bir konu olmasına rağmen kısmi genom replikasyonuna halen şüpheyle bakılmaktadır. Oysa poliploidizasyonun araştırılmaya başlamasından beri modern yöntemlerle ortaya çıkan kanıtlar birikmiştir. Nihayet bu deyim ilk defa Brodsky ve Uryvaeva (2) tarafından cesaretle kullanılmıştır. Daha önceleri kullanılan eksik replikasyon, farklı replikasyon, asinkronize replikasyon gibi terimleri de kapsaması nedeni ile bu terim kabul görecek gibi görünülmektedir.

Total genom replikasyonu ile DNA artışı geometrik dizi şeklinde olmakta, kısmi genom replikasyonunda ise artış geometrik dizi şeklinde olmamaktadır. Bu durumda ya genomun bir kısmı düzenli bir şekilde ayrı olarak artırılabilir (29, 4, 30), ya da çok az gende artma (gen amplifikasyonu) meydana gelebilir (24).

Bu durum birçok araştırmacı tarafından çoğunlukla Crustacea'da olmak üzere birçok omurgasız türlerinde (31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 30, 38, 4, 39, 29, 40, 41), memeliler de dahil omurgalı türlerinde (12, 17) gösterilmiştir.

C. Hücre Kaynaşması ile DNA Artırımı

Multinukleat hücreler asitokinetik mitozla oluşabileceği gibi hücre kaynaşmasıyla da meydana gelebilirler ve siklus esnasında nukleusların kromatin materyalinin karışmasıyla bir poliploid hücre klonu meydana gelir.

Wigglesworth (3) *Rhodnius*'da aşırı açılıkta yağ cisimciği hücrelerinde komşu hücrelerin kaynaşmasıyla iki veya üç nukleuslu hücrelerin meydana geldiğini ve çoğunlukla komponent elementleri, hatta membran karışmasının ayırdedilebileğini bildirmiştir. İki çekirge türünün (*Locusta* ve *Schistocerca*) somatik dokularında yaptığı detaylı çalışmada Fox (4); nukleus birleşmesinin dokuya özgü olduğunu ve yağ cisimciği dokularında oldukça sık görülmesine rağmen, diğer dokularda nadiren bulduğunu bildirmiştir. Bu dokuda belirgin kaynakmaların frekansını % 3.6 bulan araştırmıcıya göre nukleus kaynaşması DNA dağılımına frekansı oranında etkili olacaktır. Kayapınar (6) ise polinukleatların ve kaynaşma benzeri şekillerin *Porcellio laevis*'in bütün dokularında yaygın olduğunu bildirmekte, vas deferensin posterior bölgesinde gözlediği oldukça yüksek orandaki (yaklaşık % 65) polinukleatlar ve kaynaşma benzeri yapıların büyük çoğunuğunun embryonik hayatı meydana gelmiş olması gerektiğini, sonraki evrelerde de bu tablonun değişmeden kaldığını bildirmektedir. Ayrıca araştırmacı ortaya koy-

duğu sitolojik kanıtlarla hücre kaynaşmalarının da bu olguya katkısı olduğunu göstermiştir.

Memelilerde ise hücre kaynaşması olayı nadirdir. Martin (42), kobay idrar kesesinin aşırı gerilip bırakılmasından 24 saat sonra epitelin basal tabakasında görülen mitotik şekillerin normal seviyenin 16 katı olduğunu ve bunların komşu hücrelerin kaynaşması ile oluşuklarını bildirmiştir. Dev trofoblast hücrelerinin oluşmasının da hücre kaynaşması ile olduğu ileri sürülmüşse de, modern metodlarla araştırmalarda bu hücrelerde DNA artırılmاسının endomitozla (16) ve endoreduplikasyonla (43, 24) olduğu ortaya çıkmıştır. Bazı araştırmacılar refusion olarak adlandırılan (8), kardeş hücrelerin bölünmeden hemen sonra veya sitokinez esnasında birleşme olasılığuna dikkat çekmektedirler (2). Bu olay in vitroda megakaryositlerin olgunlaşmalarında (44, 17), HeLa S3 hücrelerinde (45) gösterilmiştir. Refusiona etken faktör iskelet kaslarının normal farklılaşmalarında miyoblastların kaynaşmalarında olduğu gibi hücre yüzeyinin tabiatındaki bir değişme olabilir (2).

KAYNAKLAR

1. Geiter L.: *Endomitose und endomitotische polyploidisierung*. Protoplasmatologia 1953; 6C: 1-89
2. Brodsky W Ya, Uryvaeva IV.: *Cell polypliody: Its relation to tissue growth and function*. Inter Rev Cytol 1977; 50:1977; 50:275-332.
3. Wigglesworth V.B. *Polypliody and nuclear fusion*. Nature 1966; 5070: 1581.
4. Fox D.P.: *A non-doubling DNA series in somatic tissues of the Locusts Schistocerca gregaria (Forskal) and Locusta migratoria (Linn.)*. Chromosoma (Berl.) 1970 a; 29:446-461.
5. Tschernek-Woess E.: *Endomitose*. Handb Allg Pathol 1971; II (1) :569-625.
6. Kayapınar R.: *Somatic polypliody in Porcellio leavis (Isopoda: Crustacea): I. Cyto-morphological study*. İstanbul Univ. Biyoloji Der. 1988; 53: 1-15.
7. Carriere R.: *Polypliod cell reproduction in normal adult rat liver*. Exp Cell Res 1966; 46: 533-540
8. Wheatley D.N.: *Binucleation in mammalian liver. Studies on the control of cytokinesis in vivo*. Exp cell Res 1972; 74: 455-465.
9. Uryvarva IV.: *Biological significance of liver cell polypliody: an hypothesis*. J Theor Biol 1981; 89: 557-571.
10. Marschak T.L.: *Significance of mitosis for origine of binuclear cells in rat pigment epithelium and liver (Russian)*. Ontogenet (USSR) 1974; 5: 192-197.
11. Brodsky W Ya, Arefyeva A.M., Uryvaeva IV.: *Mitotic polypliodization of mouse heart myocytes during the first postnatal week*. Cell Tissue Res 1980; 210 (1): 133-144.
12. Church K.: *Pattern of DNA replication in binucleate cells occurring in mouse embryo cell cultures*. Exp Cell Res 1967; 46: 639-641.

13. Wilson J.W., Leduc E.H.: *The occurrence and formation of binucleate and multinucleate cells and polyploid nuclei in the mouse liver.* Amer J Anat 1948; 82: 353-392.
14. Altman H.W.: *Der Zelesratz, insbesondere an den parenchymatösen Organen.* Verh Dtsch Ges f Path 1966; 50:15-51.
15. Levi P.E.: Cowan D.M., Cooper E.H.: *Induction of cell proliferation in the mouse bladder by 4-ethylsulfonyl-naphthalene-1-sulphonamide.* Cell and Tissue Kinetics 1969; 2:249-262.
16. Chapman V.M., Ansell J.D., McLaren A.: *Trophoblast giant cell differentiation in the mouse: Expression of glucose phosphate isomerase (GPI-1) electrophoretic variants in transferred and chimeric embryos.* Develop Biol 1972; 29:48-54.
17. Sklarew R.J., Pachter B., Hoffman J., Post J.: *Formation of splenic megacaryocytes in young rat.* Exp Cell Res 1971; 64:195-203.
18. Levan A., Haushka T.S.: *Endomitotic reduplication mechanisms in ascites tumors of the mouse.* J Natl Cancer Inst 1953; 14:1.
19. Yakar N.: *Sitoloji.* İstanbul Univ Fen Fak. Basimevi (2nci baskı) 1987:267.
20. Nakanishi Y.H., Kato H., Utsumi S.: *Polytene chromosomes in silk gland cells of the silkworm, Bombyx mori.* Experientia 1969; 25: 384-385.
21. Rash E.M.: *The DNA content of sperm and hemocyte nuclei of the silkworm, Bombyx mori L.* Chromosoma (Berl.) 1974; 45:1-26.
22. Fox D.P.: *DNA values in somatic tissues of Dermestes* (Dermestidae: Coleoptera) I. Abdominal fat body and testis wall of adult. Chromosoma (Berl.) 1969; 28: 445-456.
23. Gage L.P.: *The Bombyx mori genome: Analysis by DNA reassociation kinetics.* Chromosoma (Berl.) 1974; 45:27-42.
24. Sherman M.I., McLaren A., Walker P.M.B.: *Mechanism of accumulation of DNA in giant cells of mouse trophoblast.* Nature, New Biol 1972; 238:175-177.
25. Zybina E.V., Mos'yan I.A.: *Sex chromatin bodies during endomitotic polypliodization of trophoblast cells.* Tsitologija 1967; 9:265-272.
26. Nagl W.: *Giant sex chromatin in endopolypliod trophoblast nuclei of the rat.* Experientia (Basel) 1972; 28: 217-218.
27. Barlow P.W., Sherman M.I.: *The biochemistry of differentiation of mouse trophoblast: Studies on polyploidy.* J Embryol Exp Morph 1972; 27 (2): 447-465.
28. Barlow P.W., Sherman M.I.: *Cytological studies on the organization of DNA in giant trophoblast nuclei of the mouse and rat.* Chromosoma (Berl.) 1974; 47: 119-131.
29. Sauaia H., Alves MAR.: *Non-replication of DNA in heterochromatin of the ovary nurse cells of Sciarids.* Exp Cell Res 1969; 55:127-129.
30. Fox D.P.: *DNA values in somatic tissues of Dermestes* (Dermestidae: Coleoptera): II. Malpighian tubules of the adult male. Chromosoma (Berl.) 1970b; 31:321-330.
31. Lima-De-Faria A.: *Differential uptake of triated thymidine into hetero-and euchromatin in Melanoplus and Secale.* J Biophysic and Biochem Cytol 1959; 6: 457-467.
32. Lima-De-Faria A.: *Initiation of DNA synthesis at specific segments in the meiotic chromosomes of Melanoplus.* Hereditas 1961; 47: 674-695.

33. Nur U.: *Modified constockiella chromosome system in the olive scale Insect, Parlatoria oleae* (Coccoidea: Diaspididae). Chromosoma (Berl.) 1965; 17: 104-120.
34. Nur U.: *Nonreplication of heterochromatic chromosomes in mealy bug, Planococcus citri* (Coccoidea- Homoptera). Chromosoma (Berl.) 1966; 19: 439-448.
35. Baer D.: *Asynchronous replication of DNA in a heterochromatic set of chromosomes in Psuedococcus obscurus*. Genetics 1963; 52: 275-285.
36. Keyl G.H., Hagele K.: *Heterochromatin-proliferation an den speicheldrüsen-chromosomen von Chironomus melanotus*. Chromosoma (Berl.) 1966; 19:223-231.
37. Berendes H.D., Keyl H.G.: *Distribution of DNA in heterochromatin and euchromatin of polyten nuclei of Drosophila hydei*. Genetics 1967; 57:1-13.
38. Fox D.P.: *The replicative status of heterochromatic and euchromatin DNA in two somatic tissues of Dermestes maculatus* (Dermestidae: Coleoptera). Chromosoma (Berl.) 1971; 33:183-195.
39. Rudkin G.T.: *Nonreplicating DNA in giant chromosomes*. Genetics 1965; 52:470.
40. Matlock D.B., Dornfeld E.J.: *Somatic polyploidy in the marine Isopod Idothea wasnesenskii*. Comp Biochem Physiol 1981; 69A:777-781.
41. Kayapınar R.: *Somatic polyploidy in Porcellio laevis (Isopoda): Crustacea*: II. Microdensitometric and autoradiographic study. İstanbul Univ. Biyoloji Der 1988; 53: 27-44.
42. Martin B.F.: *Cell replacement and differentiation in transitional epithelium: a histological and autoradiographic study of the guinea-pig bladder and ureter*. J Anat 1972; 112:433-455.
43. Gearhart J.D., Mintz B.: *Glucosephosphate isomerase subunit-reassociation tests for maternal-fetal and fetal-fetal cell fusion in the mouse placenta*. Develop Biol 1972; 29:55-64.
44. Kinoshita R., Ohno S., Nakazawa M.: *On differentiation of the thrombocytic series of cells*. Proc. Am Assoc Cancer Res 1959; 3:33.
45. Ostebro R., Wolf I.: *Mitosis of bi-and multinucleate HeLa cells*. Exp Cell Res 1967; 58:39-52.