

## HAYVANLARDA DNA ARTIRIMI MEKANİZMALARI

Ramazan KAYAPINAR<sup>1</sup>,

Mehmet YILDIRIM<sup>2</sup>

### ÖZET

Hayvanlarda somatik dokularda DNA artırımını; genomun total replikasyonu, kısmi replikasyonu ve hücre kaynaşması ile olur.

Total genom replikasyonunda DNA artışı geometrik diziler şeklindedir. Mitozun erken safhalarda bloke edilmesiyle binukleat hücreler oluşur. Bir sonraki mitozda da her iki nukleusun materyali karışır. Mitoz daha geç safhalarda bloke edilirse hücre yeniden sıklusa girerek DNA sentezler. Endoreduplikasyon adı verilen bu olay sonucunda oluşan kromatidler birbirinden ayrılırsa endo(poli)ploidi, ayrılmazsa politeni olayından söz edilir.

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

Multinukleat hücreler hücre kaynaşması ile de meydana gelebilir. Bu hücrelerin mitoz girmeşi ile multinukleatların kromatini karışarak poliploidi meydana gelmektedir. Kaynaşan hücre nukleuslarının DNA içeriğine göre meydana gelen hücrenin DNA sı geometrik diziye uyar veya uymaz.

Anahtar Kelimeler: DNA artırımını, Total genom replikasyonu, Kısmi genom replikasyonu, Hücre kaynaşması.

### THE DNA INCREASING MECHANISMS IN ANIMALS

#### ABSTRACT

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

The DNA increasing in total genom replication is in the form of geometric series. When mitosis is blocked in early phases, binucleat 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 genom replication is not in the form of geometric series. The increasing occurs either in part of genom 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 genom replication, Partial genom 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 pekçok bilinmeyen bulunduğu gerçeği karşısında konuya ilgi çekmek amacıyla ilgili literatür gözden geçirildi.

Somatik dokularda DNA artırımını ya genomun total replikasyonu, ya kısmi replikasyon, ya da hücre kaynaşması ile olmaktadır (2). Her ne kadar DNA artırımını 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).

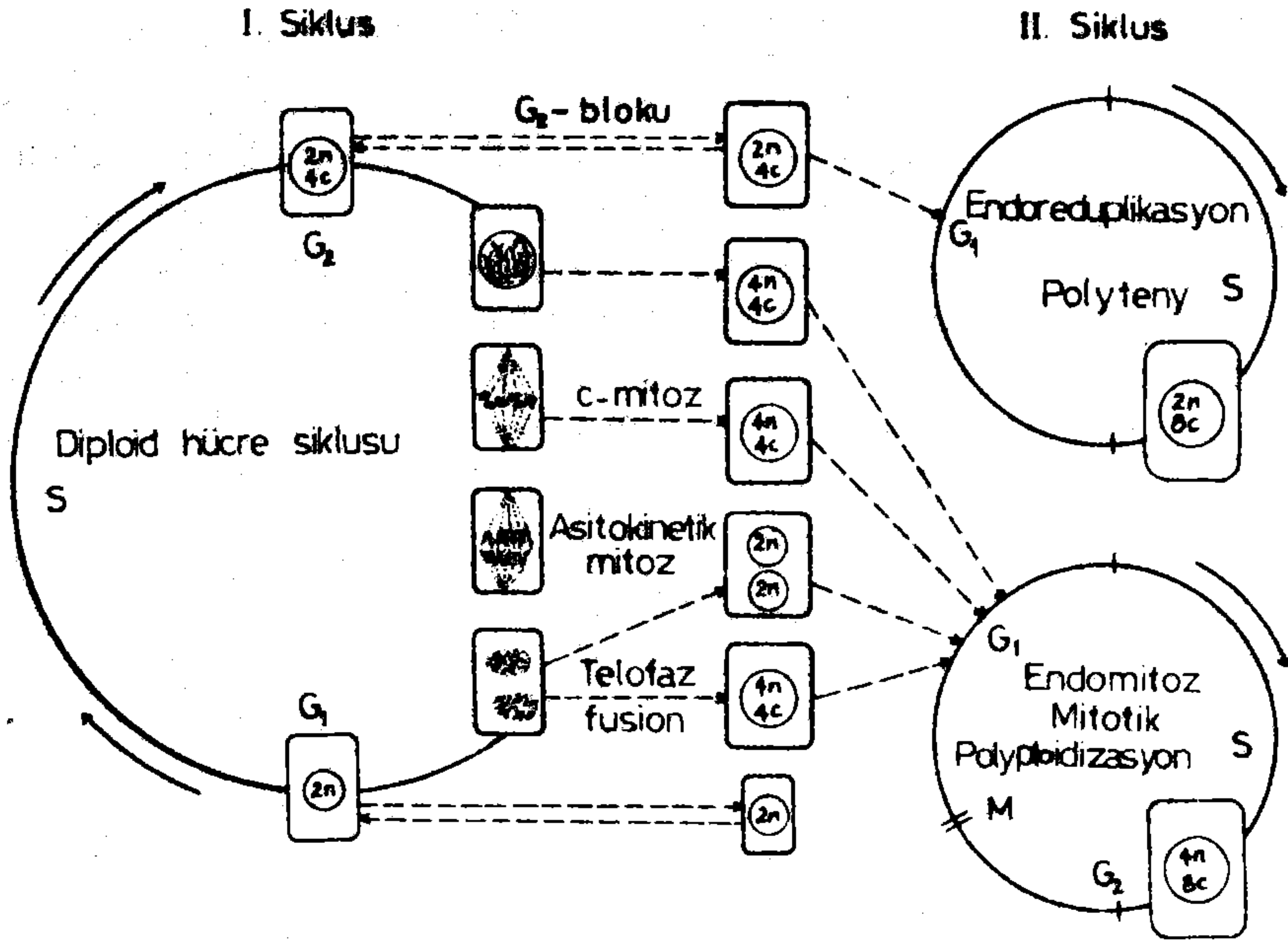
Polinukleat hücreler omurgasızlarda, özellikle Crustacea dokularında (3, 4, 5, 2, 6) oldukça yaygındır. Memelilerde ise, karaciğerde (7, 8, 9), retina (10), kalb miyositlerinde (11), ayrıca memeli doku kültürlerinde (12) gözlenmiştir.

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 mitozu 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 ayrılırsa polisomati veya endo (poli) ploidi, ayrılmaz da bir arada kalırlarsa politeni olayından bahsedilir (19).

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

Mitotik poliploidizasyon ve politenizasyonda DNA artışının sinkronize ve geometrik dizi şeklinde olduğu pek çok durum gösterilmiştir. *Dermetes*'in yağ cisimciği ve testis duvarında (22), *Bombyx mori*'nin ipek bezinde (23, 21), fare trofoblast hücrelerinde (24) yapılan çalışmalar örnek olarak verilebilir. Trofoblast hücrelerinde bir seks kromatin cisimciğinin varlığı (25, 26) ve keza trofoblast hücrelerinin 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 artırımını 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 kapsamı nedeni ile bu terim kabul göreceği gibi görünmektedir.

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 açlıkta yağ cisimciği hücrelerinde komşu hücrelerin kaynaşmasıyla iki veya üç nukleuslu hücrelerin meydana geldiğini ve çoğunlukla komponent elementleri, hatta membran karışmasının ayırdedilebildiğini 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 bulunduğunu bildirmiştir. Bu dokuda belirgin kaynaşmaların frekansını % 3.6 bulan araştırmacıya 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 çoğunluğunun embriyonik hayatta 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 bazal tabakasında görülen mitotik şekillerin normal seviyenin 16 katı olduğunu ve bunların komşu hücrelerin kaynaşması ile oluştuklarını bildirmiştir. Dev trofoblast hücrelerinin oluşmasının da hücre kaynaşması ile olduğu ileri sürülmüşse de, modern metodlarla araştırmalarda bu hücrelerde DNA artırılmasının endomitozla (16) ve endoreduplikasyonla (43, 24) olduğu ortaya çıkmıştır. Bazı araştırmacılar refusion olarak adlandırılan (8), kardeş hücrelerin bölünmeden hemen sonra veya sitokinez esnasında birleşme olasılığına 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 polyploidy: Its relation to tissue growth and function*. Inter Rev Cythol 1977; 50:1977; 50:275-332.
3. Wigglesworth V.B. *Polyploidy and nuclear fusion*. Nature 1966; 5070: 1581.
4. Fox D.P.: *A non-doubling DNA series in somatic tissues of the Locusts Schistocerca gregaria (Forsk.) and Locusta migratoria (Linn.)*. Chromosoma (Berl.) 1970 a; 29:446-461.
5. Tschermak-Woess E.: *Endomitose*. Handb Allg Pathol 1971; II (1) :569-625.
6. Kayapınar R.: *Somatic polyploidy in Porcellio leavis (Isopoda: Crustacea): I. Cyto-morphological study*. İstanbul Üniv. Biyoloji Der. 1988; 53: 1-15.
7. Carriere R.: *Polyloid 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 polyploidy: 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)*. Ontogenez (USSR) 1974; 5: 192-197.
11. Brodsky W Ya, Arefyeva A.M., Uryvaeva IV.: *Mitotic polyploidization 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 occuring 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 Üniv Fen Fak. Basımevi (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 polyploidization of trophoblast cells*. Tsitologia 1967; 9:265-272.
26. Nagl W.: *Giant sex chromatin in endopolyploid 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 tritiated 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 comstockiella 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 Pseudococcus obscurus*. *Genetics* 1965; 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 Üniv. 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. Oftebro R., Wolf I.: *Mitosis of bi-and multinucleate HeLa cells*. *Exp Cell Res* 1967; 58:39-52.