

## Epigenetik ve genomik baskılanma

Ömer Faruk GÜNGÖR<sup>1</sup>, Necmettin ÜNAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Zootehni Anabilim Dalı, Ankara

Geliř Tarihi / Received: 18.11.2014, Kabul Tarihi / Accepted: 26.10.2015

**Özet:** Çiftlik hayvanlarında verim özellikleri çok sayıda gen tarafından kontrol edilmektedir. Genlerin ifadesinde epigenetik mekanizmalar etkili olmaktadır. Epigenetik mekanizmalar DNA diziliminde bir değişikliğe neden olmadan genomik aktivitede değişikliklere neden olur. Epigenetik olaylardan biri olan genomik baskılanma bazı genlerin ebeveyn kökenine göre ifadesinin baskılanmasıdır. Maternal genomik baskılanma anadan gelen allelin, paternal genomik baskılanma ise babadan gelen allelin ifadesinin susturulmasıdır. Çiftlik hayvanlarında bu tip baskılanma görülen bazı genlerin verim özellikleri üzerine etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Bu derlemede epigenetik ve genomik baskılanma ele alınmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Epigenetik, genomik baskılanma, metilasyon, IGF2, H19, callipyge

### Epigenetic and genomic imprinting

**Abstract:** Production traits of livestock are controlled by a lot of genes. Epigenetic mechanisms have effects on the genes' expression. Epigenetic mechanisms cause changes genomic activity without any alterations in the DNA sequence. Genomic Imprinting which is one of epigenetic events is suppression of some genes' expression differs and this expression depending on which parent the gene is inherited from. Maternal genomic imprinting implies maternal allele is silenced while paternal genomic imprinting means paternal allele is silenced. Some imprinted genes in livestock were determined to have an influence on production characteristics. In this review, epigenetic and genomic imprinting will be discussed.

**Key words:** Epigenetic, genomic imprinting, methylation, IGF2, H19, callipyge

### Giriř

Epigenetik terimi ilk olarak 1950'lerde Conrad Waddington tarafından önerilmiştir [42]. Eski Yunancada "epi" ön eki, "üstünde", "üzerinde", "ötesinde" anlamına gelmektedir. Böylece epigenetik "genler üstü genetik" anlamını taşımaktadır [21]. Epigenetik gen ifadesindeki değişiklikleri inceler. Epigenetik düzenleme, DNA'nın nükleotid yapısında değişikliğe yol açmadan mitoz ve/veya mayoz bölünmeyle aktarılabilen, genlerin ne zaman, nerede ve ne kadar aktif olacağını belirlemektedir [21,26,32]

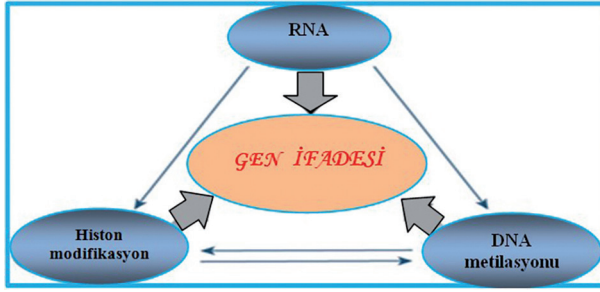
İnsanlar ve hayvanlardaki çeşitli doku ve organlar çok sayıda hücreden oluşmaktadır. Her hücrenin DNA dizisi (sekansı) aynıdır [8,30]. Ancak DNA'dan protein sentezlenmesi sırasında gerçekleşen replikasyon, transkripsiyon ve translasyon aşamalarının zamanı, yeri ve süresi hücrelerde farklılık gösterebilmektedir [21,25]. Örneğin beyin, karaciğer veya kalp gibi organların dokuları aynı DNA

dizisine sahip olsalar da şekil ve işlev bakımından farklıdırlar. Bunun nedeni hücre tipine göre bazı genlerin çalışıp bazı genlerin suskun kalmasıdır. Bu hücreysel farklılaşma epigenetik düzenlemeye örnek verilebilir [30].

### Epigenetik mekanizmalar

DNA'da depolanan bilgiler, organizmanın potansiyel fenotipini belirlemektedir. Epigenetik mekanizmalar ise çevresel etkiler ve henüz tanımlanmamış bazı faktörlerin de katkısıyla epigenotip adı verilen bir yapı oluşturur [8,21]

Epigenetik mekanizmalar arasında en çok bilinenleri RNA ile gen ifadesinin kontrolü, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonudur [8,10,25]. Bu mekanizmalar transkripsiyonu aktive eden ve baskılayan proteinlerin aktivitelerini; DNA ve kromatinde meydana gelen modifikasyonları düzenlemektedir [8].



Şekil 1. Gen ifadesinin kontrolü [11]

Kromatinler DNA ve DNA-protein komplekslerinden meydana gelmektedir. Gen ifadesinin kontrolü kromatinin yapısındaki değişikliklerle sağlanmaktadır. Kromatin sıkılaşmış yoğunlaştığında (**heterokromatin**) genler inaktive (sessiz) olurken, kromatin yapısı gevşeyerek açıldığında (**ökromatin**) ise genler aktive olmaktadır [1,42]. Kromatinin yapısındaki bu dinamik durum DNA metilasyonu ya da histon modifikasyonları ile sağlanmaktadır [42].

**RNA ile gen ifadesinin kontrolü:** Memeli genomunun sadece % 3'lük kısmı, protein kodlayan mesajcı RNA'ları (mRNA) sentezlemektedir. Geri kalan % 97'lik kısmın etkileri tam olarak aydınlatılmamıştır. Buralardan non-coding RNA (ncRNA) adı verilen, protein kodlamayan RNA'lar sentezlenmektedir [3,22]. Bu ncRNA'ların bazılarının epigenetik süreçlerde rol aldıkları bildirilmektedir [8]. ncRNA'ların bazıları nükleusta transkripsiyon aşamasını engelleyerek; bazı ncRNA'lar ise sitoplazmada mRNA'ları kesip parçalayarak veya translasyonu durdurarak gen ifadesini baskılayabildiği ifade edilmektedir [22, 7]. Ayrıca ncRNA'lar histon modifikasyonlarının ve DNA metilasyonunun başlaması için itici güç oluşturduğu, bu sayede heterokromatin bölgenin oluşumuna katkıda bulunarak DNA'nın suskun kalmasını sağladığı düşünülmektedir [3,8].

Hücrenin bazı genleri baskılamak amacıyla kullandığı RNA interferansı (RNAi) yolları, başlıca "small interfering RNA (siRNA)" ve mikro RNA (miRNA) adı verilen RNA parçacıkları ile olduğu bildirilmektedir [7,8,22,26]. Bu RNA'ların mRNA ile etkileşimi RNA ve RNA bağlayan proteinlerden zengin bir kompleks olan RISC kompleksi [RNA-induced silencing complex] içinde meydana geldiği ifade edilmektedir [7]. siRNA hedef mRNA dizisiyle birebir eşleşir ve mRNA molekülü eşleşme bölgelerinden endonükleazlar ile kesilerek parçala-

nır [7,22]. miRNA, siRNA'dan farklı olarak, mRNA ile tam bir eşleşme göstermediğinden mRNA'yı parçalayamaz [22]. Ancak başlangıç faktörlerinin mRNA'ya bağlanmasını engelleyerek veya başlamış translasyonda mRNA'nın ribozomdan ayrılmasına neden olarak translasyonu baskılar [7]. Ancak bazı miRNA'lar, siRNA gibi mRNA ile tam olarak uyum gösterebilir ve mRNA'yı parçalayarak gen ifadesini engelleyebilir [22].

ncRNA'lar yaygın olarak uzunluklarına göre sınıflandırılmaktadır. Nükleotit sayısı 200'den daha uzun olan ncRNA'lar uzun kodlanmayan RNA (*long non-coding RNAs*-lncRNAs) olarak tanımlanmaktadır [3,22]. 200 nükleotitten daha kısa olanlar ise küçük kodlanmayan RNA olarak isimlendirilir. Bu sınıflandırmaya göre ncRNA'ların sınıflandırılması ve fonksiyonları ilgili bazı bilgiler Tablo 1'de verilmiştir.

**DNA metilasyonu:** DNA düzeyindeki modifikasyonların en çok çalışılan, bilinen ve işlevsel olanı DNA metilasyonudur [12,25,32]. Genel olarak DNA metilasyonu, omurgalılarda CpG (C sitozin, p fosfat, G Guanin) dinükleotitlerinin (CpG adacıkları) sıklıkla bulunduğu alanlarda sitozine bir metil grubunun (-CH<sub>3</sub>) bağlanması ile meydana gelir [12,25,42]. Metilasyonun etkileri hala tam olarak anlaşılmasa da gen ifadesinin değişmesi ve heterokromatin yapının ortaya çıkmasında rol aldığı düşünülmektedir.

**Histon modifikasyonları:** DNA'nın paketlenmesinde görevli olan histon proteinlerine metil ve asetil (CH<sub>3</sub>CO) gibi bazı yapıların bağlanmasıyla asetilasyon ve metilasyon gibi modifikasyonlar meydana gelmektedir [10,26,32,52]. Bu modifikasyonlar kromatinin yapısını değiştirdiklerinden epigenetik etkilere neden olurlar [8].

## Epigenetik olaylar

Epigenetik mekanizmalar ile yapılan düzenlemeyle DNA'da bulunan genetik bilginin ifadesi veya ifade edilmemesi sağlanır (Şekil 1). Bu mekanizmalar sayesinde genomik baskılanma (imprinting), gametogenezis (gametlerin oluşum süreci), yaşlanma, embriyoda gen aktivasyon ve inaktivasyonu, X kromozom inaktivasyonu, erişkinlerde hücre yenilenmesi gibi epigenetik olaylar düzenlenmektedir [25,54].

**Tablo 1.** Bazı ncRNA'lar ve fonksiyonları [3,7,22,51]

Kısa ncRNA	
miRNA	Translasyonun baskılanması, DNA metilasyonu ve kromatin modifikasyonu ile pek çok genin transkripsiyon sonrası regülasyonundan sorumludur. Gelişim, hücre ölümü ve hücre farklılaşmasında rol oynar.
siRNA	Transkripsiyon sonrası (mRNA'nın parçalanması) regülasyon, histon ve/veya DNA modifikasyonu ile heterokromatin yapının oluşumu
piRNA	Memelilerin eşey hücrelerinde transpozon ve retro elementlerin baskılanmasından ve DNA metilasyonundan
tiRNA	Transkripsiyonun düzenlenmesi
shRNA	Genomik baskılanma
snoRNA, snRNA, gRNA, RNaz P, telomeraz RNA	Post-transkripsiyonel modifikasyonda veya DNA replikasyonunda görevlidirler
Uzun ncRNA	
Xist RNA	X kromozomunun inaktivasyonu, histon deasetilasyonu ve metilasyonu
Tsix RNA	X kromozomunun inaktivasyonu
Linc RNA	X inaktivasyonu, imprinting, transkripsiyonda aktif genlerin regülasyonu ve embriyonik pluripotent hücrelerinin üreme hücrelerine farklılaşması

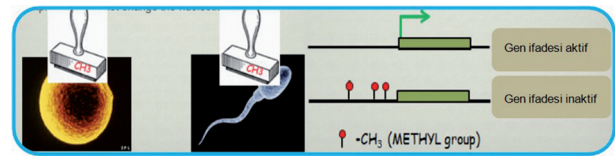
## Genomik baskılanma (Genomic imprinting)

“Imprinting”, ifade edilebilir durumdaki genin baskılanması demektir. Genin baskılanması sonucu ortaya çıkan etki olumlu veya olumsuz olabilir. Genin baskılanması, DNA düzeyinde baz dizilimi değişmeden gen ifadesinin epigenetik mekanizmalarla baskılanmasıdır. Dolayısı ile gen baskılanması (imprinting) bir mutasyon değil geri dönüşümü olabilen bir gen inaktivasyonu [49].

Genomic imprinting karşılığı olarak bazı Türkçe kaynaklarda “genomik damgalama” veya “genomik iz” gibi ifadeler kullanılmaktadır. Ancak “genomik baskılanma” ifadesinin kullanımının daha uygun olduğu düşünülmektedir.

Genomik baskılanmada bazı genlerin ebeveyn kökenine göre susturulması söz konusudur [22,36]. İlk kez 1984'te nükleer transfer çalışmaları ile gösterilen genomik baskılanma [50], maternal (anasal) ve paternal (babasal) genomların bazı bölgelerinin işlevsel olarak eşit olmaması ve böyle bölgelerdeki gen lokuslarının ebeveyn kökenine göre aktivitesinde farklılıklar bulunmasından kaynaklanır [2]. Bu mekanizma maternal veya paternal allellerden birini baskılar ve sadece bir allelin ifadesine (mono-allelic expression) izin verir. Böylece genlerin aktarıldığı ebeveyn kökenine göre farklı ifadesi ortaya çıkar (Şekil 2) [8,12,25].

Genomik baskılanma maternal ve paternal genomik baskılanma olarak iki şekilde görülmektedir. **Maternal genomik baskılanma** anneden gelen allelin, **paternal genomik baskılanma** ise babadan gelen allelin ifadesinin baskılanmasıdır. Bu baskılanmalar sonucunda babadan gelen genin ifade durumuna padumnal, anneden gelen genin ifade durumuna madumnal denilmektedir [49,52].

**Şekil 2.** Üreme hücrelerinde DNA metilasyonu [47]

Hayvan ıslahında ekonomik öneme sahip karakterlerin çoğunluğu çok sayıda gen tarafından kontrol edilmektedir. Bu kantitatif karakterlere her bir genin katkısı azdır [1,54]. Diğer taraftan major etkili bazı genler kantitatif bazı özelliklerin gösterdiği varyasyonda büyük bir paya sahip olabilmektedirler. Kantitatif Karakter Lokusları (QTL) kromozomlar üzerinde kantitatif özellikleri etkileyen genleri veya DNA sekanslarını bulunduran bölgelerdir [54]. Bu lokusların belirlenerek seleksiyonda yararlanılması, seleksiyonun güvenilirliğini ve entansitesini artırmakta, generasyon süresini kısaltmaktadır. Bazı kantitatif karakter lokuslarının

ebeveyn kökenine bağlı olarak ifadesinde farklılıkların olduğu yani genomik baskılanmanın olduğu görülmüştür. Bu yüzden bu kromozom bölgeleri ebeveyn kökenine göre etki gösteren QTL olarak isimlendirilebilir. Bu baskılanmış genler eşey hücrelerinin gelişimi aşamasında yapılanmaktadır. Bu durum genlerin spermatozoon veya ovumda farklı olarak etkilenmesi ve erken zigot aşamasında farklı olarak kendini göstermesi anlamlarına gelmektedir [54]. Baskılanmış genlerin memeli genomunun yalnızca % 0,1-1 'ini oluşturdukları düşünülse de [50] bu genlerin fonksiyonları bir haploid olduğundan mutasyon etkilerine daha duyarlı olmaları ve bazılarının da major etkilerinin olmasından dolayı dikkat çekmektedirler.

### Genomik baskılanmanın mekanizması

Genomik baskılanmada DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve ncRNA lar etkili olmaktadır. Bunlar içinde özellikle DNA metilasyonu genomik baskılanmada daha etkili olduğu bildirilmektedir [12]. Ebeveyn kökenine göre DNA metilasyonunun olduğu bölgelere imprinting kontrol bölgeleri (ICRs-imprinting control regions) adı verilmektedir. Bu kontrol bölgelerinin metilasyon durumu erkek ve dişi üreme hücreleri arasında farklılık göstermektedir [12]. Çoğunlukla baskılanan genler kromozomlar üzerinde kümeler halinde yerleşir ve birlikte kontrol edilirler [12,50]. Yapılan çalışmalar, farklı imprinting merkezlerinin farklı yapıda olduklarını ve işleyiş mekanizmalarının birbirinden değişik olduğunu göstermektedir [50].

Allele özgü ifade (genomik baskılanma) çok basamaklı bir gelişim süreci olarak düşünülebilir. Bu sürecin başarıya ulaşması için çeşitli faktörler gereklidir. Bu faktörler 4 başlık altında aşağıdaki gibi sıralanabilir [54].

**a. DNA metilasyonu:** Fertilizasyon öncesi gametogenez sürecinde maternal ve paternal kromozomlarda oluşur. Bu işaretleme daha önce anlatılan DNA metilasyonu mekanizması ile gerçekleştirilmektedir [54].

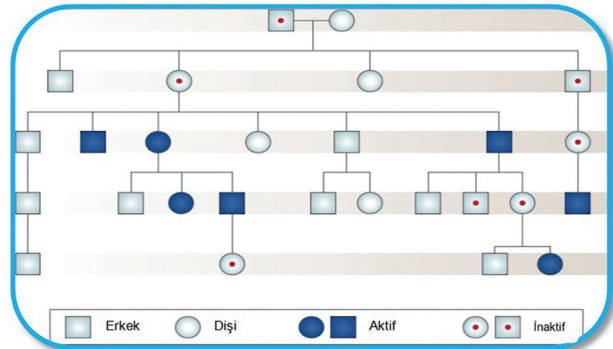
**b. DNA metilasyonunun korunması:** Fertilizasyon öncesi DNA metilasyonuna uğramış (ebeveyn orjinine göre işaretlenmiş) genlerin fertilizasyon sonrası embriyonun preimplantasyon döneminde gerçekleşen genel demetilasyondan korunması ge-

rekmetedir. Ayrıca bu metilasyonların hücre farklılaşmalarında korunduğu gibi hücre bölünmeleriyle yeni hücrelere aktarılması da gerekir [50].

**c. Baskılanmanın kendini göstermesi:** Bu durum tek allelin ifadesi ile sonuçlanmaktadır. Yani ebeveyn kökenine göre metilasyonun tanınmasıdır [54]. Bu metilasyon, transkripsiyonu gerçekleştiren hücresel birimler tarafından tanınmakta ve böylece mono allelik ifade sağlanmaktadır (Şekil 2). Bu şekilde gametogenesis sürecinde metilasyona uğrayan, erken embriyo döneminde korunan baskılanmış (imprinted) genler, embriyonun farklılaşma ve gelişimi sırasında kendini göstermektedir. Bu baskılanmış genlerin etkisi çoğunlukla transkripsiyon aşamasında ortaya çıkmaktadır. Baskılanmış genler kendi aralarında da etkileşim göstermektedirler. Nitekim şu anda bilinen baskılanmış genlerin yaklaşık % 80'ninin diğer baskılanmış genlerle ilişkili olduğu bildirilmektedir [54].

**d. Yeniden metilasyon:** Daha çok üreme hücrelerine spesifiktir [54]. Üreme hücrelerinde metilasyonlar silinerek yeniden uygun şekilde düzenlenmektedir [50]. Üreme hücrelerinde ebeveyn kökenine özgü metillenme kalıbının (Şekil 2) yeniden kurulması önemlidir. Eğer bu basamakların herhangi birinde değişiklik olursa baskılanmış genlerde kayıplar olacak; bu da anormal fenotiplere ve hastalıklara neden olacaktır.

Paternal baskılanmayla ilgili bir örnek Şekil 3'da gösterilmiştir. Baskılanan gen paternal aktarıldığında inaktif olarak taşınmaktadır. Eğer bu geni alan dişi bir yavruysa gen paternal atadan aktarıldığından dişi yavrunun kendisinde etkisini göstermez. Ancak gen paternal baskılandığı ve maternal ifade edildiğinden bu dişinin yavrularında kendisini gösterecektir.



Şekil 3. Paternal kökene bağlı baskılanmış gen ifadesi [13]

## Bazı baskılanmış genler

Bilinen baskılanmış genlerin çoğunluğu deney hayvanlarında veya insanlarda belirlenmiştir. Diğer türlerde de çalışılmalar bulunmaktadır. Bazı bilim adamları farelerde 600 den fazla genin baskılanmış olduğunu savunmaktadır [54]. Ekim 2014 verilerine göre fare, insan, domuz, koyun, sığan, köpek, sığır ve diğer hayvanlarda maternal baskılanmış gen sayısı toplam 151, paternal baskılanmış gen sayısı ise toplam 120'dir. Bunların dışında baskılanmış olduğu tahmin edilen 66 paternal, 43 maternal gen daha olduğu belirtilmektedir [14]. Böylece tanımlanmış baskılanmış genlerin %56'si maternal, % 44'i paternal kökenlidir. Çeşitli türlerde baskılanmış gen sayısı ile ilgili veriler Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** Bazı türlerde baskılanmış gen sayıları

Baskılanma	Sığır	Koyun	Domuz	Köpek	İnsan	Fare
Paternal	7	8	6	1	29	61
Maternal	12	6	14	0	59	49
<b>Toplam</b>	<b>19</b>	<b>14</b>	<b>20</b>	<b>1</b>	<b>88</b>	<b>110</b>

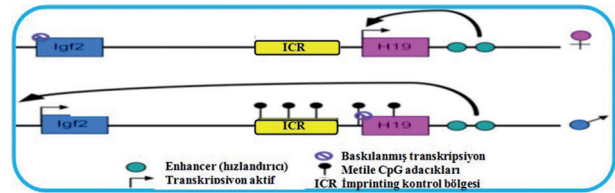
Tablo 2'de görüldüğü gibi şu ana kadar yapılan çalışmalarla [14] fare ve insanlarda diğerlerine göre daha fazla sayıda baskılanmış gen tespit edilmiştir. Çiftlik hayvanlarında ise en fazla domuzlarda tespit edilmiş olup bunu sığırlar takip etmektedir.

**IGF2 ve H19 genleri:** Bu genler insan ve farede en iyi karakterize edilmiş baskılanmış genlerdir [8]. İnsülin-benzeri büyüme faktör 2 geni (*Igf2*: insülin-like growth factor 2 gene) yapısal olarak insülinle ilişkili bir proteindir. Bu gen fare, insan, sığan, koyun, sığır, domuz gibi türlerde baskılanmış olduğu tespit edilmiştir [54]. Ancak kanatlılarda bu genin baskılanma özelliği göstermediği bildirilmektedir [14,31, 39]. Yapılan çalışmalarda embriyonik dokuların çoğunun IGF2 geninin paternal kökenli allele uygun olarak ifade edildiğini, yani maternal kopyanın aktif olmadığı (baskılandığı) görülmüştür [8,54]. IGF2 ve H19 genleri karşılıklı etkileşim içindedirler. IGF2, H19'un yokluğunda kendini daha fazla gösterdiğinden fetüsün anormal olarak hızla büyümesine yol açmaktadır [54].

Genlerin transkripsiyon başlangıç bölgesinin öncesinde bulunan ve gen ifadesini kontrol eden DNA dizisine promotör olarak ifade edilmektedir. Enhancer (hızlandırıcı) ise gen ifadesine etkisi olan

diğer bir DNA bölgesidir. IGF2 ve H19 baskılanmış bir gen kümesi oluştururlar ve birlikte kontrol edilmektedirler.

IGF2 ve H19 genleri paternal metilasyon göstermektedir (Şekil 4). Paternal allelede IGF2 ve H19'u kontrol eden imprinting kontrol bölgesi metilasyona uğrayınca, H19 geninin etkisi baskılanmakta, bu durumda IGF2 geni aktif hale geçmektedir. Maternal allelede ise bu kontrol merkezinde metilasyon olmadığı için H19 geni aktif, IGF2 geni inaktif durumdadır. Burada metilasyonun iki farklı fonksiyonu söz konusu olup, buna **karşılıklı çapraz baskılanma** denir [50].



**Şekil 4.** H19 ve IGF2 genlerinde karşılıklı çapraz baskılanma [5]

Çiftlik hayvanlarında IGF2 fetal mitozun düzenlenmesinde önemli rol oynadığından bu genele büyüme ve çeşitli karkas özellikleri arasında ilişki bulunmaktadır [54]. Bu gen insanlarda 11., farelerde 7., atlarda 12., sığırlarda 29., koyunlarda 21., domuzlarda 2. kromozom üzerinde bulunmaktadır [18]. IGF2'nin domuzlarda canlı ağırlık, et verimi, karkas özellikleri, fertilitte ve yaşama gücü özellikleri ile siyah renk üzerine etkisi bildirilmektedir [54]. IGF2'nin sığırlarda canlı ağırlık ve et kalitesini; sütçü sığırlarda süt verimini etkilediği belirtilmektedir [54].

Domuzlarda yapılan bir çalışmada [33], IGF2 ile ilişkili bir bölgede (IGF2-intron3-3072) tek nükleotid polimorfizmi (A>G) tespit edilmiş ve bu polimorfizmin kas büyümesi ve kalp büyüklüğüne etkili olduğu görülmüştür. Polish Landrace ve Large White domuzlarda yapılan bir başka çalışmada [40] IGF2 deki bu SNP'in seleksiyonda kullanılabileceği bildirilmiştir. IGF2 bölgesinde SNP yoksa bu bölgeye bağlanan bir proteinin (ZBED6) IGF2'nin ifade düzeyini azalttığı; SNP varsa (A>G) bölgeye bu proteinin bağlanmadığını ve bu durumun da IGF2'nin ifadesinde artışına neden olduğu bildirilmektedir [34]. Ancak, domuzlarda IGF2 maternal genomik baskılanma gösterdiğinden, bu SNP'in

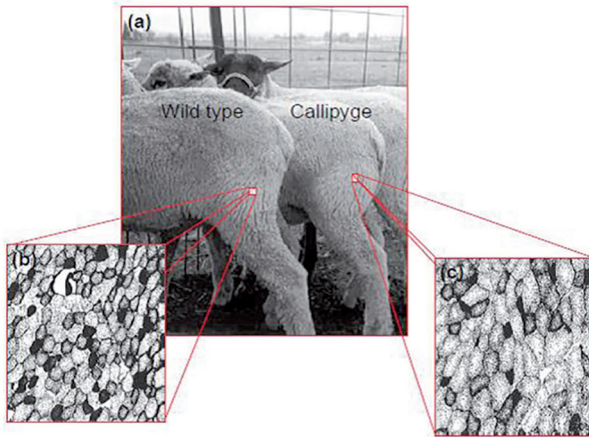
etkisini gösterebilmesi için babadan gelen IGF2'de bulunması gerekmektedir.

Sığırlarda IGF2 geninin domuzlardaki etkisine benzer bir durumun varlığı üzerine çalışmalar yapılmıştır. Ancak sığırlarda bu gen için tespit edilen SNP'lerin çeşitli özelliklere etkisinin tartışmalı olduğu bildirilmektedir [6, 17, 19, 46, 55]. Diğer taraftan embriyonik dönemden ergin döneme kadar meme bezlerinin gelişmesinde IGF2'nin etkili olabileceği bildirilmektedir [4, 6].

Koyunlarda yapılan çalışmalar maternal alleldeki IGF2'nin baskılandığını ve bu nedenle H19 transkripsiyonunun maternal allelden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca koyunlarda H19 geninin imprinting kontrol bölgesinin yapısal olarak insanlar ve farelerdekilerle benzer olduğu da tespit edilmiştir [37,53].

### Callipyge fenotipi

İlk defa 1983 yılında Oklahoma'da bir çiftlikteki Dorset koyun sürüsünde rapor edilmiştir [40]. Callipyge fenotipli koyunlarda kaslarda hipertrofi görülür. Kaslardaki bu hipertrofi but bölgesinde, gövdede ve toraksta daha belirgindir [16]. Üç haftalık kuzularda butlarda kendini göstermeye başlayan bu fenotip, Tip II B kas liflerinin çapında ve oranında artıştan kaynaklanmaktadır. Bu kas hipertrofisiyle karakterize fenotip adı 'beautiful buttocks' anlamına gelen 'callipyge' (CLPG) kelimesiyle ifade edilmiştir (Şekil 5) [15].



**Şekil 5.** Callipyge fenotipi ve kas hipertrofisi (Tip I kas lifleri siyah, Tip IIA kas lifleri gri, Tip II B kas lifleri açık gri renkli) [16]

Callipyge genlerinin etkisinin ortaya çıkması kuzuların doğumundan sonra 3. hafta [16] veya 4-6. haftalarda [27] olduğu bildirilmektedir. Bu fenotip ortaya çıkmasının gecikmesi, kaslarında hipertrofi görülen sığır ve domuzlardan farklı bir durum olup doğum güçlüğü bakımından önemli bir avantaj sağlamaktadır. Yani Callipyge genlerini taşıyan koyunlarda doğum güçlüğünde artış görülmemektedir. Callipyge geninin kalıtımı polar overdominans (tek yönlü overdominans) olarak adlandırılmaktadır [27].

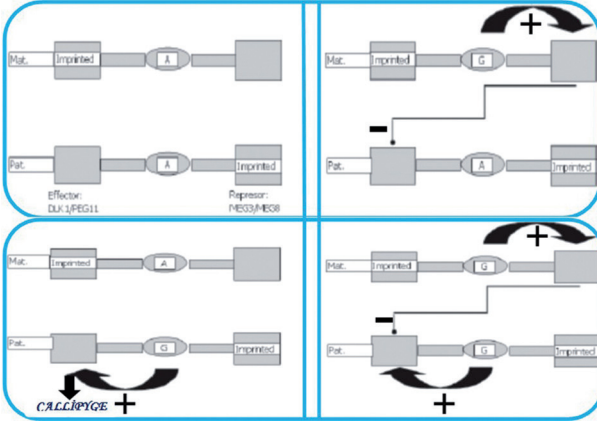
Koyunlarda Callipyge fenotipine neden olan lokus 18. kromozom üzerinde bulunmaktadır [9, 40]. Bu lokus baskılanmış bir gen kümesi içermektedir. Bu lokusta bulunan DLK1 ve PEG11 genleri maternal kökenden geliyorsa baskılanmakta, paternal ise ifade edilmektedir. Yani maternal baskılanma görülmektedir. Bu lokusta bulunan MEG3 ve MEG8 genlerinin ise paternal kökenden gelenler baskılanmakta, maternal olanlar ifade edilmektedir. Callipyge fenotipinin görülmesi için DLK1 ve MEG3 genleri arasında kodlanmayan DNA bölgesinde bir SNP'in bulunması gerekir [40]. Bu SNP'in maternal gelen lokusta A nükleotidi, paternal gelen lokusta ise G nükleotidi olması gerekir [15].

Callipyge nükleotidi (G) bulduran DNA dizisinde parental kökene bağlı olarak ilgili bölgelerin ifadelerinin artışı ilişkili alanlarda azalmış CpG metilasyonundan ve daha gevşek kromatin yapısından ileri geldiği belirtilmektedir. G nükleotidinin paternal ( $Mat^+ / Pat^c$ ) DNA dizisinde olması DLK1 ve PEG11 genlerinin, maternal DNA dizisinde olmasının ( $Mat^c / Pat^c$ ,  $Mat^c / Pat^+$ ) ise MEG3 (GTL2), PEG11AS, MEG8 ve MIRG (MEG9) bölgelerinin ifadesini artırdığı bildirilmektedir. MEG3, PEG11AS (asRTL1), MEG8 ve MIRG (MEG9) bölgelerinden DLK1 ve PEG11 (RTL1) genlerinin transkripsiyonel ve/veya posttranskripsiyonel safhada ifadesini baskılayan ncRNA'ların (long ncRNA ve miRNAs) sentezlendiği bildirilmektedir. [38,40]

Callipyge fenotipine sahip koç ve koyunun birleştirilmesiyle elde edilen yavruarda bu fenotip bakımından dağılım Tablo 3'de gösterilmiştir. Yavruarda bu fenotipin görülme oranı % 25 ( $C^{pat} / N^{mat}$ ) olup, geri kalan % 75 de ( $C^{pat} / C^{mat}$ ,  $N^{pat} / C^{mat}$ ,  $N^{pat} / N^{mat}$ ) bu fenotip görülmez [37].

**Tablo 3.** Callipyge fenotipine sahip koç ve koyunların birleştirilmesiyle elde edilen yavruarda bu fenotip bakımından dağılım

KOÇ $C^{pat} / N^{mat}$		KOYUN $C^{pat} / N^{mat}$	
$C^{pat} / C^{mat}$	$C^{pat} / N^{mat}$	$N^{pat} / C^{mat}$	$N^{pat} / N^{mat}$
Yok	VAR	Yok	Yok

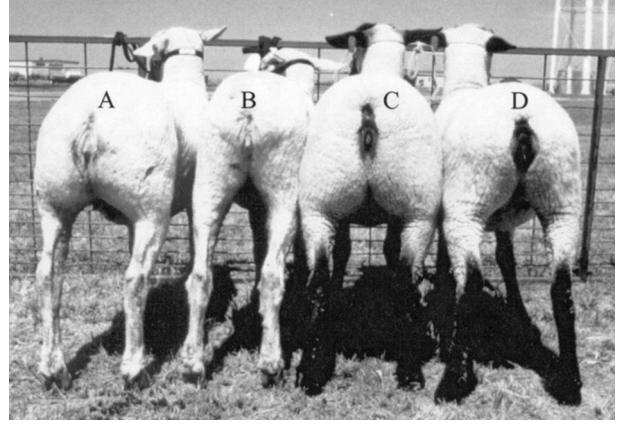


**Şekil 6.** Callipyge geninin kontrol mekanizması [40].

Bu dağılımdan yola çıkılarak bu fenotipi göstermeyen koçlarla ( $C^{pat}/C^{mat}$ ), koyunların ( $N^{pat}/N^{mat}$ ) birleştirilmesiyle %100 callipyge fenotipine sahip yavru elde edilebilir [9,16]. Callipyge fenotipine neden olan genlerin kontrol mekanizması Şekil 6 da gösterilmiştir.

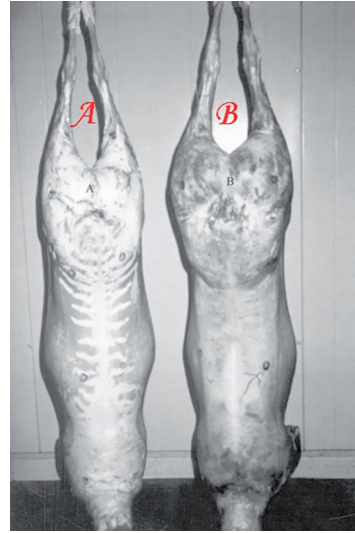
Yapılan bir çalışmada [20] callipyge fenotipine sahip Dorset-hamshire koçlarla Assaf ırkı yağlı kuyruklu koyunlar melezlenmiş, elde edilen erkek kuzulardan callipyge fenotipi gösterenler koç olarak seçilmişlerdir. Bu koçlarla yapılan geriye melezleme sonucu doğan ve callipyge fenotipi gösteren kuzularda diğerlerine göre et veriminin arttığı ancak et lezzetinin azaldığı bildirilmiştir.

Callipyge fenotipi taşıyan ve taşımayan Rambouillet kuzularda yapılan bir çalışmada [28] 120 günlük beside günlük canlı ağırlık artışının benzer olduğu, ancak Callipyge fenotipi taşıyan kuzularda kaslaşmanın çok iyi olduğu, yemden yararlanmanın yüksek olduğu, bunun da rasyondaki azottan daha iyi yararlanmadan kaynaklandığı ve rasyondaki protein oranı arttıkça bu fenotipteki kuzuların proteinden daha iyi yararlandıkları görülmüştür. Rasyondaki protein oranı % 18 olduğunda bundan oldukça iyi yararlandıkları bildirilmiştir (Şekil 7) [9].



**Şekil 7.** Callipyge fenotipi taşıyan ve taşımayan kuzular (A: Rambouillet Callipyge + ; B: Rambouillet Callipyge - ; C: Hampshire Callipyge + ; D: Hampshire Callipyge -)

Callipyge fenotipi taşıyan ve taşımayan Rambouillet kuzularda karkas özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada [29] ekonomik önemi olan 19 kasın ağırlığının bu fenotipe sahip kuzularda % 30 daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu kuzularda karkas randımanının % 5, MLD alanının % 70 ve karkasta yağsız et oranının % 12 daha fazla, karkasta yağ oranının ise % 6 daha az olduğu bildirilmiştir (Şekil 8).



**Şekil 8.** Rambouillet kuzu karkasları (A: Normal, B: Callipyge)

Tavuklarda genomik baskılanma gösteren genlerin ve bunların verimlere etkileriyle ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Tuiskula-Haavisto ve ark. [48] yumurtacılarında 7 QTL'in parental kökene göre etki gösterdiği, bunlardan üçünün paternal, dördünün ise

maternal etkinliğinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Kırkıncı hafta canlı ağırlık, yem tüketimi ve yumurta kalitesine maternal etkinin; ilk yumurtlama yaşı, 18-40. haftalar arası yumurta verimi ve 41-61. haftalar arası yumurta ağırlığına paternal etkinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Tuiskula-Haavisto ve ark. [48] tarafından yumurta ağırlığına paternal etkinin görüldüğü QTL bölgesinde McElroy ve ark. [35] tarafından etçi tavuklarda yapılan çalışmada bu bölgenin çeşitli büyüme ve karkas özelliklerine paternal etkisinin olduğunu gözlenmiştir. Rowe ve ark. [43] etçi tavuklarda vücut konformasyon skoru ve canlı ağırlığa etkili maternal ifade edilen yani paternal baskılanma gösteren ve 1. kromozomda bulunan QTL'lerin olduğunu belirlemişlerdir. Sharman ve ark. [45] kanatlılarda 10 QTL'in çeşitli özelliklere etkili olduğu, bunların altısının maternal baskılanma gösterdiğini bildirmişlerdir. Diğer taraftan etçi tavuklarda et verimi ve karkas yağlanmasına etkili genomik baskılanma gösteren genlerin olmadığını bildiren çalışmalar da [23,24,44] bulunmaktadır.

Pietrain ve Large White melezi domuzlarda yapılan bir çalışmada [37], 2. Kromozomda bulunan bir QTL bölgesinin maternal baskılanma gösterdiği ve bu bölgenin kaslanmanın artmasına ve yağlanmanın azalmasına etkili olduğu bildirilmiştir.

## Sonuç

Epigenetik olayların ortaya çıkmasında RNA ile gen ifadesinin kontrolü, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu en çok bilinen mekanizmalardır. Bu mekanizmalar genomik baskılanma, gametogenez, yaşlanma, embriyoda gen aktivasyon ve inaktivasyonu, X kromozom inaktivasyonu, erişkinlerde hücre yenilenmesi gibi epigenetik olaylarda rol oynamaktadır.

Epigenetik etkilerden biri olan genomik baskılanma bazı genlerin ebeveyn kökenine göre susturulması durumudur. Maternal genomik baskılanma anneden gelen allelin, paternal genomik baskılanma ise babadan gelen allelin ifadesinin baskılanmasıdır. Çiftlik hayvanlarında genomik baskılanma görülen ve çeşitli verim özelliklerine etkili çok sayıda gen (IGF2, H19, Callipyge gibi) belirlenmiştir. Bu genlerin ıslah programlarında önemli olduğu bildirilmektedir.

## References

1. **Akçapınar H, Özbeyaz, C** (1999): Hayvan Yetiştiriciliği Temel Bilgileri. 1. Baskı, Kariyer Matbaacılık, ISBN: 975-96978-0-7, Ankara. s:162-199.
2. **Akın H, Özknay F** (2005): Genomik Imprinting, Uniparental Dizomi, Mikrodelesyon Sendromları. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci., 1(2): 61-67.
3. **Akkaya ZY, Dinçer P** (2013): Tedavi Yaklaşımlarında Yeni Bir Dönem: Kodlamayan RNA'lar ve hastalıklar. Marmara Medical Journal, 26: 5-10.
4. **Bagnicka E, Siadkowska E, Strzalkowska N, Zelazowska B, Flisikowski K, Krzyzewski J, Zwierzchowski L** (2010): Association of polymorphisms in exons 2 and 10 of the insulin-like growth factor 2 (IGF2) gene with milk production traits in Polish Holstein-Friesian cattle. Journal of Dairy Research, 77: 37-42.
5. **Bartolomei MS** (2009): Genomic Imprinting: Employing And Avoiding Epigenetic Processes. Genes & Development, 23: 2124-2133.
6. **Berkowicz EW, Magee DA, Sikora KM, Berry DP, Howard DJ, Mullen MP, Evans RD, Spillane C, Machungh DE** (2010): Single Nucleotide Polymorphisms at the Imprinted Bovine Insulin-like Growth Factor 2 (IGF2) Locus are Associated With Dairy Performance in Irish Holstein-Friesian Cattle. Journal of Dairy Research, 78: 1-8.
7. **Bodur E, Demirpençe E** (2010): Kodlamayan RNA'lar ve Gen Susturumu. Hacettepe Tıp Dergisi, 41: 82-89.
8. **Bora G, Yurter HE** (2007): Epigenetik Hastalıklar ve Tedavi Yaklaşımları, Hacettepe Tıp Dergisi. 38: 48-54.
9. **Cockett NE, Jackson SP, Shay TL, Farnir F, Berghmans S, Snowden GD, Nielsen DM, Georges M** (1996): Polar Overdominance at the Ovine Callipyge Locus. Science, 273: 236-238.
10. **Çelik S** (2007): Kronik Myeloid Lösemili Hastalarda DAP Kinaz Geninin Metilasyon analizleri. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara.
11. **Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA** (2004): Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. Nature, 429: 457-463.
12. **Fauque P** (2013): Ovulation Induction and Epigenetic Anomalies, Fertility and Sterility, 99(3): 616-23.
13. **Ferguson-Smith AC** (2011): Genomic Imprinting: The Emergence Of An Epigenetic Paradigm. Nature Reviews. Genetics, 12: 565.
14. **Genomic Imprinting Website** (2014): Erişim: <http://www.genemprint.com/site/home>. Erişim Tarihi: 23.10.2014
15. **Georges M, Charlier C, Cockett N** (2003): The callipyge locus: evidence for the trans interaction of reciprocally imprinted genes. Trends in Genetics, 19(5):248-252.
16. **Georges M, Takeda H, Cheng H, Xuwen, X, Hadfield-shay T, Cockett N, Charlier C** (2013): Cis- and Trans-Effects Underlying Polar Overdominance at the Callipyge Locus. Epigenetics and Complex Traits, Publishing, Springer, p:89-106.
17. **Gill JL, Bishop SC, Mccorquodale C, Williams JL, Wiener P** (2010): Associations Between Single Nucleotide Polymorphisms in Multiple Candidate Genes and Carcass and Meat Quality Traits in a Commercial Angus-cross Population. Meat Science, 86: 985-993.
18. **Goodall JJ, Schmutz SM** (2003): Linkage mapping of IGF2 on cattle Chromosome 29. Animal Genetics, 34: 302-318.
19. **Goodall JJ, Schmutz SM** (2007): IGF2 gene characterization and association with rib eye area in beef cattle. Animal Genetics, 38: 154-161.



20. Gootwine E, Rosov A, Bor A, Yossafi S, Zenuc A (2003): Introgression of the callipyge mutation into the Assaf Fat Tail Breed. *Ciheam*, 55: 125- 131.
21. Güneş S, Kulaç T (2013): Epigenetiğin Spermatogenezdeki Rolü. *Turkish Journal of Urology*, 39(3): 181-187.
22. Güzelgül F, Aksoy K (2009): Kodlanmayan Rna'ların İşlevi ve Tıpta Kullanım Alanları. *Archives Medical Review Journal*, 18(3): 141-155.
23. Ikeobi CON, Woolliams JA, Morrice DR, Law A, Windsor D, Burta DW, Hocking PM (2004): Quantitative Trait Loci for Meat Yield and Muscle Distribution in a Broiler Layer Cross. *Livestock Production Science*, 87: 143-151.
24. Ikeobi CON, Woolliams JA, Morrice DR, Law A, Windsor D, Burta DW, Hocking PM (2002): Quantitative Trait Loci Affecting Fatness In The Chicken. *Animal Genetics*, 33: 428-435.
25. İzmirlı M (2013): Epigenetik Mekanizmalar ve Kanser Tedavisinde Epigenetik Yaklaşımlar. *Van Tıp Dergisi*, 20(1): 48-51.
26. İzmirlı M, Tufan T, Alptekin D (2012): DNA Methylation. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi (Archives Medical Review Journal)*, 21(4): 274-282.
27. Jackson SP, Blanton BR (2013): The Callipyge Gene in Sheep. *The Professional Animal Scientist*, 17: 68-64.
28. Jackson SP, Miller MF, Green RD (1997a): Phenotypic characterization of Rambouillet sheep expressing the Callipyge gene: I. Inheritance of the condition and production characteristics. *J. Anim. Sci.*, 75: 14.
29. Jackson SP, Miller MF, Green RD (1997b): Phenotypic characterization of Rambouillet sheep expressing the Callipyge gene. II. Carcass characteristics and retail yield. *J. Anim. Sci.*, 75: 125.
30. Karaçay B (2009): Kalıtımın Yeni Boyutu: Epigenetik. *Bilim Teknik Aralık*: 32-37.
31. Koski LB, Sasaki E, Roberts RD, Gibson J, Etches RJ (2000): Monoallelic Transcription of the Insulin-Like Growth Factor-II Gene (Igf2) in Chick Embryos. *Molecular Reproduction and Development*, 56: 345-352.
32. Kürtüncü M, Eraksoy M (2008): Multipl Skleroz: Epigenetik Bir Hastalık Olabilir mi? *Nöropsikiyatri Arşivi*, 45: 15-20.
33. Laere AS, Nguyen M, Braunschweig M, Nezer C, Collette C, Moreau L, Archibald AL, Haley CS, Buys N, Tally M, Andersson G, Georges M, Anderson L (2003): A regulatory mutation in IGF2 causes a major QTL effect on muscle growth in the pig. *Nature*, 425: 832-836.
34. Markljung E, Jiang L, Jaffe JD, Milkelsen TS, Wallerman O, Larhammar M, Zhang X, Wang L, Saenz-Vash V, Gnrke A, Lindroth AM, Barres R, Yang J, Strömberg S, De S, Ponten F, Lander ES, Carr SA, Zierath JR, Kullander K, Wadelius C, Lindblad-Toh, K, Anderson G, Hjalm G, Anderson L (2009): ZBED6, a Novel Transcription Factor Derived from a Domesticated DNA Transposon Regulates IGF2 Expression and Muscle Growth. *PLoS Biology*. V. 7, Issue 12.
35. Mc-elroy JP, Kim JJ, Harry DE, Brown SR, Dekkers JCM, Lamont SJ (2006): Identification of Trait Loci Affecting White Meat Percentage and Other Growth and Carcass Traits in Commercial Broiler Chickens. *Poultry Science*, 85: 593-605.
36. Mc-laren RJ, Montgomery GW (1999): Genomic Imprinting of the Insulin-Like Growth Factor 2 Gene in Sheep. *Mammalian Genome*, 10: 588-591.
37. Nezer C, Moreau L, Wagenaar D, Georges M (2002): Results of a whole genome scan targeting QTL for growth and carcass traits in a Pietrain x Large White intercross. *Genet. Sel. Evo.*, 34: 371-387.
38. O'Doherty AM, MacHugh DE, Spillane C, Magee DA (2015): Genomic imprinting effects on complex traits in domesticated animals species. *Frontiers in Genetics*, 6: 156.
39. O'neill MJ, Ingram RS, Vrana PB, Tilghman SM (2000): Allelic Expression of IGF2 in Marsupials and Birds. *Dev Genes Evol.*, 210: 18-20.
40. Oczkowicz M (2009): Polar Overdominance a Putative Molecular Mechanism and the New Examples in Mammals. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 18: 17-27.
41. Oczkowicz M, Tyar M, Walinowicz K, Rozycki M, Rejduch B (2009): Known Mutation (A3072G) in Intron 3 of the IGF2 Gene is Associated with Growth and Carcass Composition in Polish Pig Breeds. *J. Appl. Genet.*, 50(3): 257-259.
42. Orcan S (2006): Epigenetik ve Epigenomik. Erişim:[http://yunus.hacettepe.edu.tr/~mergen/derleme/d\\_epigenetik.pdf](http://yunus.hacettepe.edu.tr/~mergen/derleme/d_epigenetik.pdf). Erişim Tarihi: 16.09.2013
43. Rowe SJ, Pong-Wong R, Haley CS, Knott, SA, Koning DJ (2009): Detecting Parent Of Origin And Dominant QTL In a Two-Generation Commercial Poultry Pedigree Using Variance Component Methodology. *Genetics Selection Evolution*, 41(6): 1-11.
44. Sewalem A, Morrice DM, Law A, Windsor D, Haley CS, Ikeobi CON, Burt, DW, Hocking PM (2002): Mapping of Quantitative Trait Loci for Body Weight at Three, Six, and Nine Weeks of Age in a Broiler Layer Cross. *Poultry Science*, 81: 1775-1781.
45. Sharman PWA, Morrice DR, Law AS, Burt DW, Hocking PM (2007): Quantitative Trait Loci for Bone Traits Segregating Independently of Those for Growth in an F 2 Broiler X Layer Cross. *Cytogenet Genome Res.*, 117: 296-304.
46. Sherman EL, Nkrumah JD, Murdoch BM, Li C, Wang Z, Fu A, Moore SS (2008): Carcass Merit in Beef Cattle and Their Associations with Measures of Growth, Performance, Feed Efficiency, and Receptor, Ghrelin, Insulin-Like Growth Factor 2, and Uncoupling Proteins 2 and 3 Genes Polymorphisms and Haplotypes in the Bovine Neuropeptide Y, Growth Hormone. *J. Anim. Sci.*, 86: 1-16.
47. Stamped DNA: How 'imprinting' affects inheritance, A TIDBIT by: Pat, Tammy, Marcie, Debbie, Eric and Tingting. Erişim:<http://cst.yale.edu/sites/default/files/how%20imprinting%20affects%20inheritance,%20boulder%202011.ppt>. Erişim Tarihi: 21.05.2015
48. Tuiskula-Haavisto M, Koning D, Honkatukia M, Schulman NF, Maki-Tanila A, Vilkki J (2004): Quantitative Trait Loci With Parent-of-Origin Effects in Chicken. *Genet. Res.*, 84: 57-66.
49. Turan MK (2006): Klasik Olmayan Kalıtım Kalıpları. Erişim: <http://tippedu.cumhuriyet.edu.tr/Donem3/KomiteVEndokrin ve UremeSistemleri/Genetik/nonmendeliyan.doc>. Erişim Tarihi: 19.09.2013
50. Tükün A (2001): Imprinting Merkezileri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 54(3): 73-76.
51. Vaziri PA, Rezaeieh KAP (2012): Ökaryot Hücrelerde Korunmuş Mikro RNA'lar ve Hedef Transkripsiyonların Faliyetleri. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 5 (2): 96-98.
52. Yaykaşlı KO, Hatipoğlu OF, Kaya E, Yaykaşlı E (2012): Epigenetik Mekanizmalar ve Kanser. *Düzce Tıp Dergisi*, 14(3): 58-68.
53. Young LE, Schnieke AE, McCreath KJ, Wieckowski S, Konfortava G, Fernandes K, Ptak G, Kind AJ, Wilmunt I, Loi P, Feil R (2003): Conservation of IGF2-H19 and IGF2R Imprinting in Sheep: Effects of Somatic Cell nuclear Transfer. *Mechanisms of Development*, 120: 1433-1442.
54. Zeric, D. (2012): Importance of Epigenetics in Animal Breeding: Genomic Imprinting. *Swedish University of Agricultural Sciences Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science Department of Animal Breeding and Genetics, Bachelor Thesis, Uppsala 2012.* Erişim: [http://stud.epsilon.slu.se/3888/1/zeric\\_d\\_120221.pdf](http://stud.epsilon.slu.se/3888/1/zeric_d_120221.pdf), Erişim Tarihi: 27.06.2013
55. Zwierzchowski L, Siadkowska E, Oprzadek J, Flisikowski K, Dymnicki E (2010): An Association of C/T Polymorphism in Exon 2 of the Bovine Insulin-like Growth Factor 2 Gene with Meat Production Traits in Polish Holstein-Friesian Cattle. *Czech J. Anim. Sci.*, 55(6): 227-233.