



Memelilerde Genomik Damgalanmanın Epigenetik Düzenleyicileri

Zeynep Demirtaş, Fatih Bilgi, Levent Mercan*

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarımsal Biyoteknoloji Bölümü, 55139 Samsun, Türkiye

MAKALE BİLGİSİ

Geliş 09 Eylül 2016
Kabul 10 Kasım 2016
Çevrimiçi baskı, ISSN: 2148-127X
Anahtar Kelimeler:
Paternal genom
Maternal genom
Damgalanmış genler
DNA metilasyonu
Epigenetik

*Sorumlu Yazar:

E-mail: lmercan@omu.edu.tr

ÖZET

Genomik damgalanma, bir genin maternal ya da paternal kökenine bağlı olarak homolog kromozomlardan yalnız bir allelindeki genin ifade edilmesidir. Damgalanma etkisi altında olan çok sayıda genin memelilerin gelişiminde önemli rol oynadığı tespit edilmiştir. Damgalanmış olduğu tespit edilen ilk üç gen fare genomunda keşfedilen *Igf2r*, *Igf2* ve *H19* 'dur. Günümüzde memelilerde 100'den fazla damgalanmış gen tanımlanmıştır. Damgalanmış genlerin birçoğunun büyüme ve farklılaşma için anahtar role sahip olduğu düşünülmektedir. Bu derlemede memelilerde damgalanmış genlerin epigenetik düzenleyicilerinden bahsedilmiştir.

Turkish Journal Of Agriculture - Food Science And Technology, 4(12): 1139-1142, 2016

Epigenetics Regulators of Genomic Imprinting in Mammals

ARTICLE INFO

Article history:
Received 09 September 2016
Accepted 10 November 2016
Available online, ISSN: 2148-127X
Keywords:
Paternal genome
Maternal genome
Imprinted genes
DNA methylation
Epigenetics

*Corresponding Author:

E-mail: lmercan@omu.edu.tr

ABSTRACT

Genomic imprinting is expression of gene's only one allele in one of homolog chromosome depending on its maternal or paternal origin. A waste number of genes which are under the imprinting effect were identified as it has a key role in mammalian growth. The first three genes which is identified as imprinted are *Igf2r*, *Igf2* and *H19* which are first discovered in mouse genome. Over a hundred genes are identified as imprinted in mammals. Most of the imprinted genes are considered as they have a key role in growth and differentiation. In this review, epigenetic regulators of imprinted genes in mammals were mentioned.

Giriş

Genomik damgalanma (imprinting), bir genin maternal (anadan) ya da paternal (babadan) kökenine bağlı olarak homolog kromozomlardan yalnız bir allelindeki genin ifade edilmesidir. Damgalanma etkisi altında olan çok sayıda genin memelilerin gelişiminde önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (Barlow ve Bartolomei, 2014). Memeliler, biri anneden diğeri babadan gelen iki eş kromozom setine sahip olan diploid canlılardır. Bu nedenle memelilerde her genin bir çifti mevcuttur. Normalde anne ve babadan gelen her bir genin kopyası herhangi bir hücrede aynı potansiyel etkiye sahiptir (Weaver ve Bartolomei, 2013). Bununla birlikte özellikle erken embriyonik dönemdeki gelişim ve farklılaşma genomik damgalanma mekanizmasıyla

düzenlenir. Bu süreç, epigenetik mekanizmadaki potansiyel değişime bağlı olarak ebeveyn homolog kromozomlarından gelen iki genden birinin ekspresyonunu kısıtlar. Genomik damgalanma, hem erkek hem de dişi yavruları etkileyen ebeveyn bağlı kalıtımın bir sonucudur. Damgalanmış genler memeli üremesinde anahtar role sahiptir.

Memelilerde partenogenetik üreme görülmemesinin nedeni fetal gelişim için gerekli olan genlerin maternal kromozom üzerinde damgalanmış ve susturulmuş olması ve bu genlerin sadece paternal kromozomlar üzerinde ifade edilmesidir. Bu yüzden memelilerde sağlıklı bir üreme için iki ebeveyn genomuna da gereksinim vardır. Ebeveynlerden gelen homolog kromozomlar arasındaki

gen ifadesinin genomik damgalanma düzeyinde düzenlenmesi bakımından karşılıklı bağımlı denge yavrunun sağlıklı olarak büyümesi ve gelişmesi açısından çok önemlidir. Bu derlemede memelilerde genomik damgalanmanın epigenetik düzenleyicileri üzerinde durulmuştur (Barlow ve Bartolomei, 2014).

Genomik Damgalanma Mekanizması

Genom üzerinde maternal ve paternal genomların etkisinin eşit olmadığı ilk kez 1984'te bağımsız iki grup tarafından nükleer transferaz çalışmaları ile gösterilmiştir (Tükün, 2001; Reik ve Walter, 2001; Robbins ve ark., 2012). Bu bulgular bazı genler için anne ve babaya ait genomların, embriyonun gelişimine farklı şekilde katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur. Damgalanmış genlerin, anne ya da babaya özgü veya monoallelik ifade edilmekte olduğu; fetal ve doğum sonrası gelişim, besin metabolizması ve yetişkin davranışlarının düzenlenmesi için de anahtar role sahip olduğu düşünülmektedir (Barlow ve Bartolomei, 2014).

Memelilerde Genomik Damgalanma

Memelilerde bugüne kadar 100'den fazla damgalanmış gen tanımlanmıştır (Bachmann ve Bergmann, 2012). Damgalanmış ilk üç gen 1991 yılında fare genomunda keşfedilen: *Igf2r*, *Igf2* ve *H19*'dur. Bunlardan *Igf2* (insülin benzeri büyüme faktörü 2), sadece paternal kökenli allelde eksprese olmaktadır. Örneğin *Igf2*'nin bozulmuş paternal kopyasına sahip fareler canlı ağırlığı düşük doğarken, bozulmuş maternal kopyaya sahip farelerin canlı ağırlığında bir değişim görülmemiştir. Çünkü *Igf2* geninin paternal alleli normal olarak eksprese olmuştur. *H19*, maternal kökenli allelde eksprese olan bir gendir. Bu gen kodlanamayan bir RNA'yı üretmektedir. Bu RNA'nın *Igf2*'yi kodlayan gen üzerinde baskılayıcı bir rolü olduğu düşünülmektedir. *Igf2r* ise, farede 17. kromozom üzerinde yer alan maternal kökenli genlerin ekspresyonuyla üretilir (Recillas-Targa, 2002; Kaneda 2011). Damgalanmış genlerin çoğunluğu ifadelerini kontrol eden damgalanma kontrol bölgeleri (Imprinting Control Regions - ICRs) ile birlikte kümeler halinde organize olmaktadır (Williams ve ark., 2006). Damgalanma kümesindeki genlerin monoallelik ifadesini kontrol eden ICR'ler, iki ebeveyn allelinden sadece birinde metillenmiş ve CpG tekrarlarınca zengin farklı metillenen bölgeleri (Differentially Methylated Regions – DMRs) içerir (Ishida ve Moore, 2013). Histon modifikasyonları ve miRNA'lar gibi birçok epigenetik mekanizmanın da dâhil olmasına rağmen DNA metilasyonu damgalanmış genlerin ifadesinin düzenlendiği temel etkendir (Swaney, 2010). Genomik damgalanma her generasyonda bireylerin cinsiyet özelliklerini yansıtmaları için tekrar düzenlenmek zorundadır. Cinsiyete özgü düzenleme embriyoda gametogenez sırasında gerçekleşmektedir. ICR'lerin çoğunluğunun dişi bireylerde oogenez sırasında metillendiği ve sadece 3 ICR'nin spermatogenez sırasında metillendiği tespit edilmiştir. Bu bulgular, damgalanma mekanizmasının çoğunlukla annenin kontrolünde ve dişi eşey hücrelerindeki maternal kökenli allellerin susturulması ile gerçekleştiğini ortaya koymuştur (Sasaki ve Matsui, 2008; Swaney, 2010).

DNA metilasyonu, tipik olarak sitozinin 5-metilsitozine metillendiği sitozin-fosfat-guanin (CpG) bölgelerinde gerçekleşir (Cansın ve Balcı Peynircioğlu, 2016). DNA metiltransferazların iki seti, gelişim boyunca istenilen metilasyon deseninin elde edilmesi için gereklidir. Bunların ilki, eşey hücrelerinin tüm genomunda meydana gelen de-metilasyondan kısa bir süre sonra gamete özgü gametogenez sırasında metilasyonu oluşturan *de novo* metiltransferazlardır. İkincisi ise, her hücre döngüsünde düzgün metilasyonu sağlayan metiltransferazlardır (Bachmann ve Bergmann, 2012; Toparslan ve ark., 2015).

Genomik damgalanmanın belirleyici karakteristiği sadece homolog kromozom çiftlerinden biri üzerinde etkili olması olarak tanımlanan “*cis acting*” özelliğidir. *Cis acting* mekanizması, susturma faktörlerinin nükleus boyunca aktif gen kopyasına ulaşmasını engellemek için çalışır. Damgalanmış genler sadece bir ebeveyn kromozomunda baskılanmalarına rağmen genomik damgalanma sadece bir susturma mekanizması olmamakla birlikte gen düzenlenmesinin herhangi bir safhasına katılma potansiyeline de sahiptir (Barlow ve Bartolomei, 2014).

Fertilizasyonda Metilasyonun Oluşumu

Damgalanmış genlerin transkripsiyon mekanizmasının, bu genlerin ifade edilmiş ve bastırılmış ebeveyn allellerini ayırt etmesini sağlamak için epigenetik işaretleme sürecine gereksinimi vardır. Ebeveyn kökenine özgü olan bu epigenetik işaretler zigotun fertilizasyonu sırasında kombine olur. Sperm ve oosit genomları fertilizasyon sırasında metilasyona uğradıklarından dolayı transkripsiyon yapamazlar. Kromatin DNA'sı, hücre diploid olduktan sonra embriyonun somatik gelişimini sürdürebilmesi için metilasyon durumunda değişiklik yaparak yeniden şekillenir. Bu yüzden, erken embriyonik dönemde babadan gelen genom, fertilizasyonun ilk birkaç saati içerisinde demetilasyon geçirirken, anneden gelen genom iki hücreli embriyo dönemini takiben sadece pasif bir demetilasyon süreci izler. Morulla ve blastosist geliştikten sonra ise her iki genom da eşit metil kaybına uğrar ve daha sonra yeni metilasyon desenleri oluşturur. Bu veriler, kromozomların ve spesifik genlerin metilasyonunun, normal bir embriyo gelişiminde esas olduğunu göstermektedir (Muniswamy ve Thamodaran, 2013).

Şekil 1'de farede yaşam döngüsü boyunca genomik damgalanmanın kurulması, korunması ve silinmesi şematize edilmiştir. Üreme hücrelerinde damgalanma, cinsiyete özgü olacak şekilde primordial germ hücrelerinin gonadlardaki göçü sırasında DNA metilasyonu deseninde ve kromatin yapısında değişiklikler ile ortaya çıkar. DNA metilasyonu erkek bireylerde doğum öncesi safhada spermatogenez sırasında, dişi bireylerde ise doğum sonrası safhada oosit olgunlaşması sırasında belirlenir. Bu damgalanmalar fertilizasyon sonrasında DNA metilasyonu deseninde meydana gelebilecek değişikliklere rağmen korunurlar. Zigot safhasında paternal kökenli genomun aktif demetilasyonu gerçekleşirken, maternal kökenli genomun demetilasyonu pasif olarak embriyo safhasında gerçekleşir. ZFP57 ve PGC7/STELLA metilasyon bölgelerinin korunmasına öncülük eden proteinlerdir.

hangi bir özelliği tanımlayan genin istenilen alleleline sahip bireylerin seleksiyonunun yeterli olamayacağı, bu genlerin ifadenmesi ya da baskılanması durumunu kontrol eden mekanizmalardaki süreçlerin de bilinmesi gerektiği ortadadır. İleride bu konularda elde edilen bulgu ve bilgiler arttıkça DNA dizi bilgisi yanında ve ötesinde bu verilerin de seleksiyon kriterleri arasına girebileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

- Bachmann N, Bergmann C. 2012. Epigenetics and imprinting. *Archives de Pe'diatrie* 19: 1145-1147.
- Barlow DP, Bartolomei MS. 2014. Genomic imprinting in mammals. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 6: a018382.
- Güler C, Balcı Peynircioğlu B. 2016. DNA metilasyonu ve hastalıklarla ilişkisi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* (2): 61-68.
- Ishida M, Moore GE. 2013. The role of imprinted genes in humans. *Molecular Aspects of Medicine* 34(4):826-40.
- Kaneda M. 2011. Genomic imprinting in mammals. *Epigenetic Parental Memories Differentiation* 82: 51-56.
- Muniswamy K, Thamodaran P. 2013. Genomic imprinting: A general overview *Academic Journals* 8(2): 18-34.
- Recillas Targa F. 2002. DNA methylation, chromatin boundaries and mechanisms of genomic imprinting. *Archives of Medical Research* 33: 428-438.
- Reik W, Walter J. 2001. Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nature Reviews Genetics* 2(1):21-32.
- Robbins KM, Chen Z, Wells KD, Rivera RM. 2012. Expression of KCNQ1OT1, CDKN1C, H19, and PLAGL1 and the methylation patterns at the KvDMR1 and H19/IGF2 imprinting control regions is conserved between human and bovine. *Journal of Biomedical Science* 19: 95.
- Sasaki H, Matsui Y. 2008. Epigenetic events in mammalian germ-cell development: reprogramming and beyond. *Nature Reviews Genetics* 9(2):129-40.
- Swaney WT. 2010. Genomic imprinting and mammalian reproduction. *Hormones and Behavior* 59: 369-374.
- Toparslan E, Mercan L, Kuran M. 2015. Kalıtımın epigenetik boyutunda DNA metilasyon desenleri. *Hayvansal Üretim Dergisi* 56(2): 38-42.
- Tükün A. 2001. İmprinting merkezleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 54(3): 371-356.
- Weaver JR, Bartolomei MS. 2014. Chromatin regulators of genomic imprinting. *Biochimica et Biophysica Acta* 1839: 169-177.
- Williamson CM, Turner MD, Ball ST, Nottingham WT, Glenister P, Fray M, Tymowska-Lalanne Z, Plagge A, Powles-Glover N, Kelsey G, Maconochie M, Peters J. 2006. Identification of an imprinting control region affecting the expression of all transcripts in the Gnas cluster. *Nature Genetics* 38: 350-355.