

Araştırma Makalesi

RUMİNANLARDA SÜT PROTEİNLERİ ve POLİMORFİZMİ

Hasret YARDİBİ*

Geliş Tarihi : 22.09.2008

Kabul Tarihi : 06.10.2008

Milk Proteins and Polymorphism on Ruminants

Summary : According to Mendels Laws, genetic variations of major six milk proteins in ruminants were identified; α_{s1} casein, α_{s2} casein, β casein, κ casein, α -lactalbumin, β -lactoglobulin. Polymorphisms were detected in the DNA region containing milk protein genes in ruminants. In this review, it is aimed to determine the milk protein genes which effect the milk production traits and milk quality.

Key Words: Cattle, milk proteins, polymorphism.

Özet : Mendel kanunlarına göre, sığırlarda dominant olmayan otosomal genler tarafından kontrol edilen 6 büyük süt proteini fraksiyonu, farklı allel formlarında mevcuttur; α_{s1} kazein, α_{s2} kazein, β kazein, κ kazein, α -LA, β -LG. Sığırlarda süt protein genlerini içeren DNA bölgelerinde polimorfizm belirlenmiştir. Bu derlemeyle, ruminantlarda süt verimi ve kalitesi gibi ekonomik verim özelliklerine etki eden süt protein genleri hakkında araştırmacılara bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sığır, süt proteinleri, polimorfizm.

Giriş

Populasyonların genetik yapılarının kendilerini oluşturan genotiplerin damızlık değerine dayandığı ve bir genotipin genetik değerinin en iyi ölçüsünün damızlık değeri olduğu bilinmektedir. Damızlık değerinin teorik olarak genlerin ortalama etkileri toplamı ile ölçüldüğü ve başka bir ifadeyle, damızlık değerinin toplanabilir gen etkilerinin bir ürünü olduğu ifade edilmektedir (5).

Aschaffenburg ve Drewy (1)'nin sığır sütündeki beta-Ig'nin A ve B varyantlarını göstermelerinden bu yana süt proteinlerini konu alan pek çok çalışmanın yapıldığı ve süt proteinlerinin kodominant Mendel kalıtımı gösterdiği saptanmıştır. Bu genlerin pek çoğu haritalanmış ve dizileri bilinmektedir. Günümüzde süt proteinleri bakımından polimorfizmlerin gerek protein gerekse DNA düzeyinde saptanabildiği belirtilmiş ve süt proteinlerindeki bu polimorfizmlerden bazılarının süt verimini, kompozisyonunu, misel organizasyonunu, pıhtılaşma özelliklerini ve sütün peynir verimini etkilediği saptanmıştır (27).

Ruminantlarda süt proteinlerinde genetik değişkenliğin iyi bilindiği ve bu değişkenliğin süt kompozisyonunu ve teknolojik kaliteyi etkilediği bilinmektedir (3). Son yıllarda, süt proteinlerinin genetik varyantlarının süt verimi ve kompozisyonuna, özellikle peynir kalitesi üzerine çalışmaların ağırlık kazandığı görülmüştür (5).

Ekonomik karakterlerle polimorfik sistemler arasında yeter düzeyde bir ilişkinin varlığı tespit edilebilirse polimorfik karakterleri belirleyen gen, markör gen olarak kabul edilmek suretiyle seleksiyonda bu markörlerden faydalanmak mümkün olacaktır. Böylece süt verme yeteneğinde olmayan erkek damızlıklarda ve laktasyona yeni girmiş düvelerde daha erken yaşta seleksiyon yapma imkan dahiline girecektir. Yani markör genlerden dolayı seleksiyonda faydalanmak mümkün olacaktır. Süt protein varyantlarının az sayıda gen tarafından belirlenebilmesi sebebiyle gen ve genotip frekanslarının zaman içerisinde gösterdiği değişme kolayca takip edilebilmekte ve populasyonun bu gen yerleri bakımından yapısı analiz edilebilmektedir. Böylece hem populasyon genetiği teorisinin geliştirilmesi ve hem de yetiştirme sistemlerinin belirli bir amaca yönlendirilmesi kolaylaşmaktadır (16,23).

Süt proteinlerinin su bağlama, jelasyon, emülsifikasyon ve köpürme gibi spesifik fonksiyonları direkt olarak proteinin fiziko kimyasal karakterleri ile ilişkilidir. Süt protein genlerinin bazı hormonlar tarafından kontrol edildiği ve nükleer faktörler tarafından düzenlendiği açıklanmıştır. Süt protein genlerinin polimorfizmleri süt proteininin yapısındaki bir aminoasidin değişmesine veya aminositlerden bazılarının silinmesine neden olduğu saptanmıştır (20).

Proteinler insanların büyüme ve gelişmeleri için gerekli olan temel maddelerin başında gelir. Süt en iyi protein kaynaklarından birisidir. İnek sütü ortalama %3,4-3,8 protein içerir. Kimyasal veya fiziksel özelliklerine ve biyolojik işlevlerine göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilen süt proteinlerinin, kazeinler ve peyniraltı suyu proteinleri önemli bir kısmını oluşturur. Sütün başlıca proteini kazeindir. İnek sütünde %3 oranında bulunur. Peyniraltı suyu proteinleri sütteki proteinlerin yaklaşık olarak % 20'sini oluştururlar. Peyniraltı suyu proteinleri çok iyi çözünürler; α laktalbumin (α -LA), β -laktoglobulin (β -LG), kan serum albumini, immunglobulinler, çeşitli proteinler ve polipeptitler şeklinde sınıflandırılırlar (2).

Mendel kanunlarına göre, sığırlarda dominant olmayan otosomal genler tarafından kontrol edilen 6 büyük süt proteini fraksiyonu, farklı allel formlarında

* İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya ABD. Avcılar-İstanbul.

mevcuttur; α_1 kazein, α_2 kazein, β kazein, κ kazein, α -LA, β -LG. Dört adet kazein varyantı 4. kromozomdaki otozomal gen kümesiyle kodlanırken, 5. kromozomda α -LA ve 11. kromozomda ise β -LG genleri lokalize olmuştur. Son 30 yıl içinde farklı hayvan türlerinde de süt protein genotiplerinin oluşu ve sıklığını belirlemek için geniş çalışmalar yapılmıştır. Kazein ve β -LG geninin süt verimi ile sütün yağ ve protein içeriği üzerine önemli etkilerinin olduğu bildirilmiştir (7).

Kazeinler;

Sütün esas proteini olarak bilinen kazeinler, sütün asit ile reaksiyonundan sonra çökmeyen kısımdır ve dört farklı doğal kazeinden (α -S₁, α -S₂, β -, κ -) oluşmuştur. Bu proteinler keçilerde 6.kromozomda yer alan 250 kb'lik genomik bölgede bulunan bir gen kümesi tarafından kodlanırlar (13,19). Koyun sütü diğer sültere nazaran daha geniş konsantrasyonda kazein içerir. Türlerin genetik gelişimi için sütün pıhtılaşma durumu önemli bir faktördür. Genel olarak sütün pıhtılaşabilirliği önemli bir husus olarak değerlendirildiğinde, ırkların iyileştirilmesinin, genetik değişkenlerin sütün kesilebilirliğini azaltmasındaki gibi yaygın olabileceği belirtilmiştir. Bu durumun, diğer kazein değişkenlerine göre β -kazeine daha benzerlik gösteren sığır α -S₁ kazein A'nın kalsiyuma olan hassasiyeti sebebiyle söz konusu olabileceği vurgulanmış ve bu gibi genetik varyantları içeren sülterin, A,B,C varyantları içeren sülle kıyaslandığında daha az çökelek göstereceği ifade edilmiştir (4).

α -LA;

Süt proteinleri içerisinde tüm türlerde hakkında en az araştırma bulunan proteinin α -LA olduğu belirtilmiştir. Meme bezinde laktoz biyosentezi için gerekliliği nedeniyle süt sentezinde önemli rolü bulunduğu saptanmıştır(28). α -LA, tipik peyniraltı suyu proteindir. A ve B olmak üzere 2 genetik varyanta sahiptir. Varyant A'nın B'den farkı Glutamin aminoasidinin 10. pozisyonunda Arijinin ile yer değiştirmesiyle oluşmuştur. 10. kodondaki değişim α -LA B varyantının varlığında, A varyantının yokluğunda *MspI* restriksiyon enzimiyle tanımlanabilen tek nükleotit polimorfizmleri (SNP)'ye sebep olmuştur (21). Mitra ve ark. (21) α -LA geninin Hindistan ineklerinde A allel frekansının Afrika Polonya ve Rus ırklarından daha fazla olduğunu buna karşı Avrupa ırklarının çoğundan daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.

β -LG;

β -LG'yi kodlayan gen koyun, inek ve keçide sekans edilmiştir.Koyunda 3. kromozom üzerinde keçi ve inekte 11.kromozom üzerinde harita edilmiştir. β -LG polimorfizmleri bazı türlerde belirlenmiştir. Koyunlarda 3 adet bir veya birden fazla aminoasit yerleşimine bağlı farklılık gösteren kodominant alel bilinmektedir (18). β -LG A, β -LG B 'den 20.pozisyondaki aminoasit duruşuna bağlı, β -LG' C den ise 148. pozisyondaki duruma bağlı farklılık gösterir. Bugüne kadar β -LG genindeki varyantlar protein kodlayan alan olarak açıklanmıştır. β -LG A ve B varyantları ile süt kompozisyonu, süt verimi, peynir üretimi arasındaki ilişki geniş ölçüde çalışılmıştır.

Sonuçlarda β -LG'nin BB genotipinin yüksek oranda kazein içermesi,yağ verimi ve içeriği olmasına karşın AA genotipinin peyniraltı suyu proteini ve süt protein kalitesi ile ilişkisi görülmüştür. Heterizot ineklerde β -LG sentezine bağlı aleller arasında, β -LG A' nın β -LG' B den büyük olması gibi farklılıklar işaretlenmiştir. Bu farklılıkların nedeninin net olmadığı fakat sitokrom P450IIE1 geninin 5' bölgesinde veya insan haptoglobulin 2-1 genindeki polimorfizmlerin transkripsiyondaki değişikliklerin nedeni olabileceği saptanmıştır. β -LG'yi kodlayan genin 5' bölgesindeki polimorfizmlerinin örtülmesi alel kombinasyonları ile süt proteinleri gen düzenlemeleri üzerindeki etkileri belirlemede yardımcı olabileceği ifade edilmiştir (29).

Ruminantlarda β -LG polimorfizmlerinin süt verimi ve kompozisyonu arasındaki ilişkiyi teyit etmek için çalışmalar yapılmış ve β -LG polimorfizmleri, süt verimi ve yağ-protein içeriği arasında anlamlı ilişki bulunduğu ifade edilmiştir (18). Domuz, at, balina, kedi, yunus balıkları ve ruminantların major süt serum proteini olan β -LG'in biyolojik fonksiyonu henüz bilinmemekle beraber retinol ve yağ asitlerinin transportunda bir rolü olduğu düşünülmektedir. β -laktoglobulin 162 aminoasitten oluşan ana süt protein bileşiklerinden birisidir. β -LG'nin sütte retinol ve küçük yağ asitleri gibi hidrofobik molekülleri taşımasının dışındaki biyolojik görevlerinin hala belirsiz olduğu ifade edilmiştir (14). İnsan retinol bağlayıcı proteini ile yapısal homologlar gösterdiği ve retinolu bağlayarak Vitamin A transportunda görevli olduğu ileri sürülmektedir (8). β -LG'nin süt lipidlerinin sindiriminde pozitif bir etkisinin olduğu da belirtilmiştir (25). Ruminant dışındaki türlerde iki farklı β -LG (β -LG I ve II) bulunmasına rağmen inek, koyun ve keçide sadece bir adet β -LG olduğu tespit edilmiştir (9,24). Sığır β -LG total süt proteinin % 7 ve 12'sini oluşturur (6). Sütteki kazein ve total protein miktarı peynir yapımında oldukça önemlidir ve bu iki parametrenin β -LG geni varyantlarıyla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. β -LG geni BB genotipine sahip olan ineklerin süt kazein miktarının AA ve AB genotipinde daha yüksek olduğu ileri sürülmektedir. Buna karşılık A varyantına sahip ineklerin süt protein miktarının B varyantından daha yüksek olduğu bildirilmiş ve bu durumun β -LG geni A ile B allellerinin farklı ekspresiyon yapmasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür (17,22). Ford ve ark. (11) ve Prosser ve ark. (26)'nın, ineklerin meme dokusunda β -LG geni A varyantının mRNA miktarının B varyantından dikkat çekici şekilde fazla olduğuna dair bulguları da bu görüşü destekler niteliktedir. Yine Geldermann ve ark. (12) ile Folch ve ark (10) β -LG geni A allelinin promoter ekspresiyonunun B allelinden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Tüm bu bulguların süt protein sentezinin çevresel faktörlerden etkilenmediğinin, gen bölgesindeki tek SNP sonucunda oluşan A ve B allel farklılığından kaynaklandığını gösterdiği belirtilmiştir. (15).

Sonuç

Sığır ırklarının süt verimi, hastalıklara karşı direnç, et verimi gibi fenotipik özelliklerini belirleyen genetik yapıları hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu nedenle

fenotipik özelliklerinin değerlendirilmesi ve geliştirilmesi tam anlamıyla yapılamamaktadır. Hayvancılık alanında başarılı olmanın yolu mevcut ırkların genetik alt yapılarının en hızlı ve kesin şekilde belirlenmesinden geçmektedir. Ülkelere ait sığır ırklarında süt proteinleri genlerinin genotipik dağılımlarının ve bu genler açısından en avantajlı ırkların belirlenmesi o ülkenin bu alandaki eksikliğini tamamlamasına önemli katkılar getireceği gibi yerli ırkların verim özelliklerini geliştirmeye yönelik ıslah çalışmalarına da temel kaynak olacaktır.

K a y n a k l a r

- 1- **Aschaffenburg,R., Drewy,J.:** Occurrence of different beta lactoglobulins in cow's milk. *Nature*, 1955; 176: 218-219.
- 2- **Bylund G.:** Dairy Processing Handbook 2nd Ed., 2003; 440. Tetrapak, Sweden.
- 3- **Ceriott G., Chessa S., Bolla P., Budelli E., Bianchi L., Duranti E., Caroli A.:** Single Nucleotide Polymorphisms in the Ovine Casein Genes Detected by Polymerase Chain reaction-single Strand Conformation Polymorphism. *J. Dairy Sci.*, 2004; 87 (8): 2606-2613.
- 4- **Chianese L., Garro G., Addeo F., Lopez G., Ramos M. :**Discovery of an ovine α -s₂ casein variant. *J. Dairy Research*, 1993; 60: 485-493.
- 5- **Doğan, M.,Kaygısız, A.:** Türkiye'deki İsviçre Esmer Sığırlarda Süt Protein polimorfizmi ile Süt Verim Özellikleri Arasındaki İlişkiler. *Tr.J.of Veterinary and Animal Sciences*, 1999; 23-1: 47-49.
- 6- **Ehrmann, S., Bartenschlager, H., Geldermann, H.:** Polymorphism in the 5' flanking region of the bovine lactoglobulin-encoding gene and its association with beta lactoglobulin in the milk. *Fachgebiet Tierzüchtung, Institut für Tierhaltung, Universität Hohenheim, Stuttgart*, 1997.
- 7- **Erhardt, G., Juszcak, J., Panicke, L., Krick-Saleck, H.:** Genetic polymorphism of milk proteins in polish red cattle: a new genetic variant of beta lactoglobulin. *J.Anim.Breed.Gen*, 1997; 115: 63- 71.
- 8- **Erhardt, G.:** Evidence for a third allele at the beta lactoglobulin locus of sheep milk and its occurrence in different breeds. *Animal Genetics*, 1989; 20: 197-204.
- 9- **Folch, J.M., Coll, A., Hayes, H.C., Sanchez, A.:** Characterization of a caprine beta lactoglobulin pseudogene identification and chromosomal location by in situ hybridisation in goat, sheep and cow. *Gene*, 1996; 177: 87-91.
- 10- **Folch, J.M., Dova, M., Medrano, J.F.:** Differential expression of bovine beta lactoglobulin A and B promoter variants in transiently transfected HC 11 cells. *J. Dairy Research*, 1999; 66: 537-544.
- 11- **Ford, C.A., Connett, M.B., Wilkins, R.J.:** Beta lactoglobulin expression in bovine mammary tissue. *Proceed New Zeland Soc. Anim. Produc*, 1993; 53: 167-169.

- 12- **Geldermann, H., Gogol, J., Kock, M., Tacea, G.:** DNA variants within the 5' flanking region of bovine milk protein encoding genes. *Fachgebiet Tierzüchtung, Institut für Tierhaltung, Universität Hohenheim, Stuttgart*, 1996.
- 13- **Ginger M.R., Grigor M.R.:** Comparative aspects of milk caseins. *Comp.Biochem.Phys.B.*, 1999; 124: 133-145.
- 14- **Godavac, Z., Conti, A., Liberatori, J., Braunitzer, G.:** The amino acid sequence of beta lactoglobulin II from horse colostrum; beta lactoglobulins are retinol binding proteins. *Biolog Chem*, 1985; 366: 601-608.
- 15- **Gustafsson, V., Lunden, A.:** Strong linkage disequilibrium between polymorphisms in the 5' flanking region and the coding part of the bovine β -lactoglobulin gene. *Department of Animal Breeding and Genetics, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, Sweden*, 2003.
- 16- **Haenlein G.F., Gonyon, Mather., R.E., Hines H.C.:** Association of Bovine Blood and Milk Polymorphism with Lactation Traits:Guernsey. *J.Dairy Sci.*, 1987; 70: 2599- 2609.
- 17- **Hill, J.P.:** The relationship between beta lactoglobulin phenotypes and milk composition in new Zealand dairy cattle. *J. Dairy Sci*, 1993; 76: 281- 286.
- 18- **Mele M., Conte G., Serra A., Buccioni A., Secchiari P.:** Relationship between beta-lactoglobulin polymorphism and milk fatty acid composition in milk of Massese dairy ewes. *Small Ruminant Research.*, 2007; 73 (1-3): 37-44.
- 19- **Mercier J.C., Violette J.L.:** Structure and function of milk protein genes. *J. Dairy Sci.*, 1993; 76: 3079-3098.
- 20- **Mioli, B., Pilla, F., Tripaldi, C.:** Detection of milk protein genetic polymorphisms in order to improve dairy traits in sheep and goats: a review. *Small Ruminant Research*, 1998; 27: 185-195.
- 21- **Mitra, A., Sashikanth., Yadav, B.R.:** Alpha lactalbumin polymorphism in three breeds of Indian zebu cattle. *J.anim.Breed.Gen.*, 1998; 115: 403-405.
- 22- **N.G., Hanh K.F., Kim, S.:** Different amount of beta lactoglobulin A and B in milk from heterozygous AB cows. *International Dairy J.*, 1996; 6: 689- 695.
- 23- **Özbeyaz C., Bayraktar M., Alpan O., Akcan A.:** Jerseylerde süt protein polimorfizmi ve ilk laktasyon süt verimiyle ilişkisi. *Lalahan Hayvancılık araştırma Enstitüsü Dergisi*, 1991; 31: 27-33.
- 24- **Passey, R.J., Mackinlay, A.G.:** Characterization of a second apparently inactive, copy of the bovine beta lactoglobulin. *European J. Biochem.*, 1995; 233: 736-743.
- 25- **Perez, M.D., Sanchez, L., Aranda, P., Ena, J., Oria, D., Calvo, M.:** Effect of beta lactoglobulin on the activity of pregastric lipase. A possible role for this protein in ruminant. *Biochim.Biophys.Acta.*, 1992; 1123: 151-155.
- 26- **Prosser, C.G., Turner, S.A., McLareen, R.D., Langley, B., Huillier, P.J., Molan, P., Auld, M.:** Milk whey protein concentration and mRNA associated with beta lactoglobulin phenotype. *J. Dairy Research*, 2000; 67: 287-293.
- 27- **Trujillo,A.J., Jordana, J., Guamis, B., Serradilla, J.M., Amills, M.:** El polimorfismo del gen de la caseína α -s₁ caprina y su efecto sobre la producción, la composición y las

propiedades tecnológicas de la leche y sobre la fabricación y la maduración del queso. Food.Sci.Tech.Int., 1998; 4: 217-235.

- 28- **Violette J.L., Soulier S., Printz C., Mercier J.C.:** Sequence of the goat alfa-lactalbumin encoding gene: Comparison with the bovine gene and evidence of related sequences in the goat genome. Gene, 1991; 98: 271-276.
- 29- **Wagner V.A., Schild T.A., Gelderman H.:** DNA variants within 5' flanking region of milk-protein-encoding genes.II.The β -Lactoglobulin-encoding gene. Theor. Appl. Genet., 1994; 89: 121-126.