



DERLEME

REVIEW ARTICLE

CBU-SBED, 2022, 9(1): 164-168

Oosit Matürasyonuna Yeni Bir Bakış: N6-metiladenosin Metilasyonu

A Novel View at Oocyte Maturation: N6-methyladenosine Methylation

Damla Akoğulları^{1*}, H. Seda Vatansever^{2,3}

¹ Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı YÖK 100/2000 Kök Hücre Çalışmaları Programı Doktora Öğrencisi, Manisa Türkiye

² Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Manisa Türkiye

³ Yakınoğu Üniversitesi, Deneysel Sağlık Bilimleri Araştırma Enstitüsü, Lefkoşa, KKTC

e-mail: daakogullari@gmail.com, seda.vatansever@cbu.edu.tr

ORCID: 0000-0001-9778-8532,

ORCID:0000-0002-7415-9618

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Damla Akoğulları

Gönderim Tarihi / Received:04.07.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 29.07.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.962188

Öz

Oosit matürasyonu prenatal dönemden puberteye kadar süren birçok proteinin karşılıklı etkileşimiyle kontrol edilen bir süreçtir. Matür oositin kalitesi ileri fertilizasyon ve implantasyon başarısını doğrudan etkileyerek kaliteli embriyo oluşumuna temel oluşturmaktadır. Oositin matürasyon süreci *in vivo* ve *in vitro* ortamlarda araştırma konularından biri olup günümüzde hem sürecin anlaşılması hem de kültür ortamındaki koşulların belirlenmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir. N6-metiladenosin (m6A) en yaygın RNA modifikasyonlarından biridir. m6A metilasyonunda metil gruplarının eklenmesinden sorumlu metiltransferazlar (yazıcılar), metil gruplarının kaldırılmasından sorumlu dimetilazlar (siliciler) ve metil grubunu bağlayıcı proteinler (okuyucular) olmak üzere üç grup protein görev almaktadır. Son yıllarda kanser, metabolik hastalıklar gibi süreçlerde önemli rolleri olduğu kanıtlanan m6A metilasyonunun oogenez ve spermatogenez süreçlerindeki yeri ve önemi de yapılan çalışmalarla ortaya çıkarılmaktadır. Bu derlemede oosit matürasyonu ve m6A metilasyonunu tanımlanması, aralarındaki ilişkinin araştırılması ve sonuçta oosit matürasyonuna m6A metilasyonu ve/veya proteinlerinin direkt/indirekt etkilerinin tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Oosit Matürasyonu, m6A Metilasyonu, N6-metiladenosin

Abstract

Oocyte maturation is a process controlled by the interaction of many proteins from the prenatal period to puberty. The quality of the mature oocyte directly affects the success of advanced fertilization and implantation and forms the basis for the formation of quality embryos. Oocyte maturation process *in vivo* and *in vitro* is one of today in research and understanding of the process is underway for determining the conditions in both the culture medium. The maturation process of the oocyte has been one of the most interesting research topics for many years, and studies are still ongoing today. N6-methyladenosine (m6A) is one of the most common RNA modifications. Three groups of proteins are involved in m6A methylation: methyltransferases (writers) responsible for adding methyl groups, dimethylases (erasers) responsible for removing methyl groups, and methyl group-binding proteins (readers). The place and importance of m6A methylation, which has been proven to have important roles in processes such as cancer and metabolic diseases in recent years, in the processes of oogenesis and spermatogenesis has also been revealed by studies. In this review, it is aimed to define oocyte maturation and m6A methylation, to investigate the relationship between them, and ultimately to discuss the direct/indirect effects of m6A methylation and/or proteins on oocyte maturation.

Keywords: Oocyte Maturation, m6A Methylation, N6-methyladenosine

1. Giriş

1.1. Oosit matürasyonu

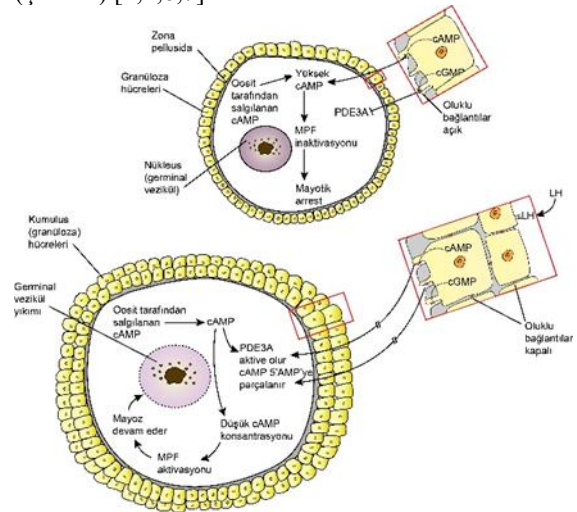
Prenatal dönemde oogoniaların mayotik sürece girerek postnatal döneme kadar I. mayoz bölünmenin profaz I'inin diploten evresinde arreste uğradığı, pubertede

hipofizin ön lobundan salınan lutein hormonunun (LH) etkisi ile germinal vezikülün yıkımının (GVBD) başlaması, primer oositlerin I. mayoz bölünmeyi tamamlaması ve II. mayoz bölünmenin metafaz II (MII) evresine kadar gelmesi olaylar zinciri oosit matürasyonu olarak tanımlanmaktadır [1, 2, 3, 4]. Oosit matürasyon süreci; postnatal dönemde mayotik sürecin yeniden başlaması ve metafaz II evresine geçişi içeren nükleer matürasyon ile oosit sitoplazmasının fertilizasyon ve embriyo gelişimi için hazırlanmasını kapsayan sitoplazmik matürasyon olarak iki kısımda incelense de her ikisi de birbirlerini ve matürasyon sürecini doğrudan etkilemektedirler [2, 4]. Oosit matürasyon sürecinin temelini oluşturan mayotik arrest büyüme faktörleri, çeşitli proteinler ve dahil oldukları birçok mekanizma tarafından kontrol edilmektedir.

Büyüme faktörleri, ovaryum fonksiyonunda düzenleyici bir role sahip olan ve oosit matürasyonunu etkileyen karmaşık bir otokrin ve parakrin faktör sisteminin bileşenleridir. Eksojen büyüme faktörlerinin in vitro uygulamasının birçok türde (örn. sığır, köpek, koyun, at vb.) nükleer matürasyonu hızlandırdığı ve mayoz bölünmeye devam eden oosit yüzdesini arttırdığı bildirilmiştir [5]. Dönüştürücü büyüme faktörü beta-1 (TGF- β 1), dönüştürücü büyüme faktörü beta-3 (TGF- β 3), kemik morfogenetik proteini 15 (BMP15) ve büyüme farklılaşma faktörü 9 (GDF9) dahil olmak üzere dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) süper ailesinin üyeleri, çok erken aşamalardan itibaren oositte eksprese edilmekte olup oosit matürasyonundan sorumludurlar [5]. Buna ek olarak mitoz bölünme sürecinde işlev gören TGF- β , anti müller hormon (AMH), aktivin, inhibin ve follistatin gibi inhibe edici sinyallerin mayoz bölünmede de rol aldıkları ve oosit-teka/granuloza hücreleri arasındaki bağlantı birimleri (oluklu bağlantı) ve foliküler sıvı aracılığıyla oosite iletildiği düşünülmektedir [2].

Oositin mayotik arrestinde rol alan en önemli faktörler; oosit kaynaklı ve foliküler hücrelerce üretilip oosit ve foliküler hücreler arasındaki oluklu bağlantılarla oositin sitoplazmasına salınan siklik adenosin monofosfat (cAMP), foliküler hücreler tarafından üretilen ve taşınan siklik guanosin monofosfat (cGMP), cAMP'yi 5'adenosin monofosfata (5'AMP) dönüştüren bir enzim olan fosfodiesteraz 3A'yı (PDE3A) ve matür oositte G2'den M fazına geçişten sorumlu olan matürasyon destekleyici faktördür (MPF) (Şekil 1) [1,2]. Mayotik arrestte hem oosit kaynaklı hem de foliküler hücreler aracılığıyla oosite iletilen cAMP ve buna ek olarak cGMP varlığıyla cAMP'i parçalayan PDE3A enzimi inaktive olmasıyla oosit sitoplazmasındaki cAMP konsantrasyonu artmaktadır. Bu artış MPF'nin inaktivasyonu, mayotik arrest ve germinal vezikül (GV) oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Mayoz bölünmenin yeniden başlaması ise LH'nin etkisi altında oosit ile foliküler hücreler arasındaki oluklu bağlantıların kapanmasıyla oosit sitoplazmasına cAMP ve cGMP girişi engellendiğinde, azalan cGMP seviyesi PDE3A enziminin aktive olmasına ve hızla cAMP'yi 5'AMP'ye parçalayarak oosit sitoplazmasındaki oosit

konsantrasyonunun düşmesine neden olmaktadır ve sonuçta aktive olan MPF mayoz bölünmenin devam etmesine ve GVBD'ye yol açmaktadır (Şekil 1) [1]. MPF çekirdeğin dağılmasından, kromozomların kondensasyonundan ve fonksiyonel iğ iplikliği oluşturmak için tübüler kompleksin organizasyonundan sorumludur. Bu nedenle MPF seviyeleri GVBD sırasında artış, metafaz I'e doğru yükseliş, daha sonra kaybolma ve MII'de tekrar yükselerek fertilizasyona kadar yüksek seviyelerde kalarak oosit matürasyon sürecinde farklı evrelerde değişiklik göstermektedir. MPF aktif formunu; katalitik p34-cdc serin/trionin kinaz ve siklin B seviyesi maksimum seviyeye ulaşırken GVBD nedeniyle p34-cdc seviyesi sabit kalmaktadır. Özetle cAMP ve MPF ters yönlü çalışmaktadır; cAMP GV oluşumunu sağlarken, MPF GVBD'den sorumludur. cAMP'in GVBD'yi engellemesi MPF'yi inhibe etmesi ya da p34-cdc'nin katalitik rolünün engellenmesiyle gerçekleşmektedir [2]. Bunun yanında oosit sitoplazmasındaki yüksek cAMP konsantrasyonuna neden olan bir diğer süreç matür oositte foliküller sıvıda bulunan hipoksantin ve adenosin gibi pürin bazlarının fosfodiesteraz aktivitesini inhibe etmesidir. Ayrıca Ca²⁺'a duyarlı p39mos da oosit matürasyonunun anahtar düzenleyicilerinden biri olan siklin B ile ilişkiye geçerek MPF'yi aktive veya stabilize edebilmektedir. Fertilizasyonda Ca²⁺ artışıyla eş zamanlı olarak cAMP seviyesinde bir azalma olmaktadır. GVBD sonrası oositin tümünün matüre olamamakta, nükleer matürasyonun tamamlanması için gerekli I. polar cisim atılamamaktadır. Oositin GV evresinden MII'ye geçişinde ve fertilizasyona dek MII evresindeki arrestinin sürdürülmesinde protein sentezi önemli olup bu süreçte oosit protein sentezinin bloke olması, MPF'nin de aktivasyonunu engellemektedir (Şekil 1) [1,2,6,7].



Şekil 1. A) Granuloza hücreleri ile oosit arasındaki oluklu bağlantılar açıkken foliküler hücreler tarafından salınan cAMP ve cGMP oosit sitoplazmasında artmaktadır. cGMP, cAMP'i 5' AMP'ye parçalayan PDE3A'yı inaktive ederek cAMP moleküllerini

parçalamasını önlemektedir. Hem granüloza hücrelerinden oluklu bağlantılarla gelen hem de oosit tarafından salgılanan cAMP ile oosit sitoplazmasında oluşan yüksek cAMP konsantrasyonu ile MPF'yi inaktive etmekte ve mayotik arrest oluşmaktadır. B) LH etkisi altında, oluklu bağlantıları kapanmasıyla birlikte granüloza hücrelerinden oosite aktarılan hem cAMP hem de cGMP'nin miktarı azalmaktadır. cGMP'deki azalma, oosit içinde cAMP'yi parçalayan PDE3A'yı harekete geçirirken, oosit sitoplazmasındaki azaltılmış cAMP konsantrasyonu da MPF'yi aktive etmekte ve mayozun yeniden başlatılmasını ve GVBD'yi uyarmaktadır [Uyarlanmıştır, 1].

1.2. N6-metiladenosin (m6A) ve Oosit Matürasyonundaki Rolü

Son birkaç yılda, ökaryotik RNA'da 150'den fazla RNA modifikasyonu türü tanımlanmıştır, bunlar arasında m6A en yaygın RNA modifikasyonu olup ökaryotik mRNA'da geri dönüşümlüdür. m6A proteinleri işlevlerine göre; mRNA'nın belirli bölgelerini metilleme görevi yapan metiltransferazlar (yazıcılar), belli bir mRNA bölgesindeki metil grubunun kaldırılmasında rol alan dimetilazlar (siliciler) ve bağlayıcı proteinler (okuyucular) olarak üç protein grubuna ayrılmaktadır [8]. Sonuçta m6A, metiltransferaz kompleksi tarafından kurulabilir, demetilazlar tarafından çıkarılabilir ve RNA bağlayıcı protein tarafından tanımlanabilir [9]. Metiltransferaz kompleksi; metiltransferaz benzeri-3 (METTL3), metiltransferaz benzeri-14 (METTL14), Wilms Tümör 1-WT1 ilişkili protein (WTAP), VIRMA, vir-benzeri m6A metiltransferaz ilişkili (KIAA1429), metiltransferaz benzeri-16 (METTL16), RNA bağlayıcı protein 15 (RBM15) ve Çinko Parmak CCCH Tipi 13 içeren proteinden (ZC3H13), dimetilazlar; yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili protein (FTO) ve α -ketoglutarat bağımlı dioksijenaz (alkB) homologu 5'ten (ALKBH5), okuyucuların bir sınıfı ise YT521-B homoloji (YTH) alanını içerir ve çeşitli heterojen nükleer ribonükleoproteinler (HNRNP'ler), temel olarak hedef transkriptlerin alternatif eklenmesini veya işlenmesini düzenleyen diğer kategoriye girmektedir [10].

RNA'ların en yaygın epigenetik modifikasyonunu temsil eden m6A metilasyonu; RNA eklenmesi, çekirdek dışı transport, RNA parçalanması ve translasyonunu kontrol ederek çeşitli biyolojik süreçlerde gen fonksiyonunu düzenlemektedir [11]. m6A seviyelerindeki dalgalanmaların, hücreSEL düzeyde apoptoz, mayoz bölünme, pluripotensinin korunması ve sirkadiyen satin uzunluğunu etkilemesinin yanında mRNA stabilitesini, taşınmasını, birleşmesini ve bozulmasını da etkilediği gösterilmiştir [12]. Anormal m6A modifikasyonları RNA disfonksiyonu ile birlikte kanser, oosit matürasyon bozuklukları ve metabolik hastalıklar gibi süreçlerin tetiklenmesine neden olabilmektedir [9]. Ovaryum folikülleri ve somatik hücrelerdeki m6A dağılımı ve fonksiyonu hakkında sınırlı bilgi olsa da deneysel kanıtlar, m6A modifikasyonunun, germ hücresi

matürasyonu gibi birçok reprodüktif süreci de etkilendiğini göstermektedir [11]. Ancak m6A seviyesinin kadın üreme yeteneğini etkileyip etkilemediği hakkında yeterli bilgi azdır [12]. Son yıllarda m6A modifikasyonunun reprodüktif yaşamda kritik bir role sahip olduğu en önemlisi oosit matürasyonunu etkilediği bildirilmiştir [10].

Memelilerde mayoz bölünme için önemli olduğu bildirilen m6A metiltransferazlarından METTL3'ün yokluğunda farelerde iğ oluşumu ve kromozom hareketinin bozulması ile mayotik sürecin bozulduğu ve anöloid oositler görüldüğü bildirilmiştir [13]. Sui ve arkadaşlarının oosit matürasyonu ve pre-implantasyon embriyonik gelişim sürecinde METTL3'ün rolünün araştırıldığı çalışmada; matür GV oositlerine spesifik siRNA veya morfolin mikroenjeksiyonu aracılığıyla METTL3-/- farelerde, mRNA translasyon verimliliğinin azaldığı, oosit matürasyonunun ciddi şekilde inhibe olduğu gözlenmiş ve sonuçta m6A modifikasyonunun oosit matürasyonu ve maternal zigotik geçişte hayati bir rol oynadığı rapor edilmiştir [8]. METTL3 ve KIAA1429 dahil olmak üzere metiltransferaz kompleksi oosit gelişimi ve matürasyonunda rol oynamaktadır [9].

Normalde, çekirdekte lokalize olan noktasal tarzda lokalize olan FTO ve ALKBH5, metil grubunu RNA içindeki m6A'dan uzaklaştıran iki demetilazdır [12]. Son çalışmalar anormal FTO seviyelerinin oosit matürasyonu ile yakından ilişkili olduğunu bildirmiştir [9]. İnsan ve fare örneklerinin genç ve yaşlı gruplarından oluşan çalışmada FTO seviyeleri karşılaştırdığında hem insan hem de farelerde genç gruplarda yaşlılara göre daha yüksek FTO seviyeleri ile karşılaşılmıştır [9]. METTL3, METTL14 ve ALKBH5 fare oositlerinde yüksek seviyelerde eksprese edilmektedir [15]. m6A yazıcıları METTL3-METTL14-WTAP metiltransferaz kompleksi içinde organize olurlar ve m6A modifikasyonunun seviyesini dinamik olarak düzenlemek için siliciler (FTO ve ALKBH5) ile birleşirler [15]. Wang ve arkadaşları domuz oositlerinde m6A protein gruplarının endojen ekspresyon seviyeleri ile oosit matürasyonu sırasında global m6A seviyesini incelemeyi amaçladıkları çalışmada, domuzda da oosit matürasyonu ile m6A seviyelerinin ilişkili olduğu ve METTL3, WTAP ve FTO transkript seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir [15].

YT521 B homoloji (YTH) domain protein ailesi üyelerinden; YTHDC1'in oosit büyümesi ve matürasyonu için, YTHDC2'nin ise farede spermatogenez ve oogenez için gerekli olduğu, maternal transkript dozajını da düzenlediği bildirilmiştir [13]. YTHDC1'in farede embriyonik gelişim için gerekli olduğu bildirilen çalışmada, koşullu bir inaktivasyon yaklaşımı kullanarak, YTHDC1'in erkeklerde spermatogoninin sağkalımı için de gerekli olduğunu ve dişilerde postnatal oosit matürasyonunu kontrol ettiğini de bildirilmiştir [13]. Bunun yanında alternatif ekleme kusurlarına ek olarak, YTHDC1 kaybının, oositlerde yaygın alternatif

poliadenilasyona neden olduğu ve YTHDC1'in, SR proteinleri ve pre-mRNA 3' uç işleme faktörleri ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir [13]. Ayrıca, farelerde m6A okuyucu protein YTHDC2 eksikliğinin, kontrol yavrularına kıyasla önemli ölçüde daha küçük testis ve ovaryum ile sonuçlandığı da bildirilmiştir [10]. Zhao ve He'nin [14] yaptıkları çalışmada epitop işaretli YTHDF2 ile bir transgenik farelerde spermatogenez ve folikülogenez sırasında hem germ hücreleri hem de somatik hücrelerde ekspresyonu olduğu doğrulanmıştır [14]. Bununla beraber YTHDF2^{-/-} farelerde YTHDF2 tamamen tükendikten sonra başarılı bir ovulasyon gerçekleşse de dişiye özel infertilite izlenmiştir. Fareler oosit spesifik YTHDF2^{-/-} edildiğinde de steril fenotip göstermesi YTHDF2'nin oositlerde spesifik fonksiyonlara sahip olduğunu doğrulanmıştır. Her gelişim aşamasında gözlemlenen oosit popülasyonu ve fertilizasyon sonrası 2 pronükleus zigotların sayısı; hem ^{-/-} hem de kontrol gruplarında benzer izlenmiş; ancak, çoğu oosit spesifik YTHDF2^{-/-} embriyoları 2 hücreli aşamada veya öncesinde arrestte kalmış ve çeşitli derecelerde sitokinez defektleri görülmüştür. Bu veriler ile, YTHDF2'nin farede oosit mayotik yeterliliğini düzenlediği ve normal zigotik gelişim için gerekli olduğu düşünülmüştür [14]. Bununla beraber farelerde YTHDF2'nin oosit matürasyonu ve erken zigotik gelişimde gerekli olduğunu ve oosit matürasyonu sırasında YTHDF2 yokluğunun dişiye bağlı infertiliteye yol açtığını da rapor edilmiştir [9, 16].

2. Sonuç

Oosit matürasyonu, oosit kalitesini doğrudan etkileyen başarılı bir fertilizasyon ve implantasyon ile sonuçta kaliteli embriyo eldesine temel oluşturan bir süreçtir. Oosit matürasyon sürecinde büyüme faktörleri ve birçok protein rol almaktadır. Bunun yanında hücrel iletişim, protein konsantrasyonları ve enzimlerin aktivasyonu ile mayoz bölünme tamamlanmakta ya da duraksamaktadır. Bu karmaşık sürecin aydınlatılması özellikle in vitro matürasyon süreci ve klinik uygulamalara destek sağlayacaktır. m6A metilasyonu son yıllarda keşfedilen yaygın RNA modifikasyonlarından biridir. Hücre bölünmesi, hücre ölümü gibi hücrel olaylarda, rol almakla birlikte m6A metilasyonunun oogeneze, spermatogenez ve embriyonik dönem gibi gelişimsel evrelerde doğrudan etkilediği de bilinmektedir. Oosit matürasyon sürecini kontrol eden birçok protein, büyüme faktörü ve mekanizmaya ek olarak m6A metilasyonunun varlığının ya da yokluğunun oosit matürasyonuna etki ettiği aynı zamanda m6A metilasyonunda görev alan proteinlerin varlığı ve/veya yokluğunun oosit matürasyonunu doğrudan etkilediğini gösteren çalışmalarla matürasyon sürecine yeni keşifler sağlanmıştır. Sonuç olarak yapılan çalışmalar ile m6A metilasyonunun oosit matürasyon sürecine hem direkt ve indirekt etkilerinin olduğunu gösterilse de in vitro matürasyon ve klinik uygulamalar için hala daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Referanslar

1. Carlson, B.M, Human Embryology and Developmental Biology, 5th Edition, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2014.
2. Delilbaşı, L, In vitro Fertilizasyon Laboratuvar Yöntemleri, Öncü Basımevi, Ankara, 2008.
3. Moore, K.L, Persaud, T.V.N, Torchia, M.G, The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 6th Edition, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008.
4. Kuyucu, Y, Tap, Ö, Oosit Olgunlaşma Süreci ve Düzenleyici Faktörler, *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2009, 18 (4), 227-240.
5. Nugraha Setyawan, E.M, Oh, H.J, Kim, M.J, Kim, G.A, Lee, S.H, Choi, Y.B, Ra, K, Lee, B.C, Despite the donor's age, human adipose-derived stem cells enhance the maturation and development rates of porcine oocytes in a co-culture system, *Theriogenology*, 2018, 115, 57-64.
6. He, M, Zhang, T, Yang, Y, Wang, C. Mechanisms of Oocyte Maturation and Related Epigenetic Regulation, *Frontiers in cell and developmental biology*, 2021, 9, 654028.
7. Arroyo A, Kim B, Yeh J, Luteinizing Hormone Action in Human Oocyte Maturation and Quality: Signaling Pathways, Regulation, and Clinical Impact, *Reproductive Sciences*, 2020;27(6):1223-1252.
8. Sui, X, Hu, Y, Ren, C, Cao, Q, Zhou, S, Cao, Y, Li, M, Shu, W, Huo, R, METTL3-mediated m6A is required for murine oocyte maturation and maternal-to-zygotic transition, *Cell Cycle*, 2020, 19(4), 391-404.
9. Sun, X, Zhang, Y, Hu, Y, An, J, Li, L, Wang, Y, Zhang, X, Decreased expression of m6A demethylase FTO in ovarian aging. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2021, 303(5), 1363-1369.
10. Jiang, X, Liu, B, Nie, Z, Duan, L, Xiong, Q, Jin, Z, Yang, C, Chen, Y, The role of m6A modification in the biological functions and diseases, *Signal transduction and targeted therapy*, 2021, 6(1), 74.
11. Fan, Y, Zhang, C, Zhu, G, Profiling of RNA N6-methyladenosine methylation during follicle selection in chicken ovary, *Poultry Science*, 2019, 98(11), 6117-6124.
12. Ding, C, Zou, Q, Ding, J, Ling, M, Wang, W, Li, H, Huang, B, Increased N6-methyladenosine causes infertility is associated with FTO expression, *Journal of Cellular Physiology*, 2018, 233(9), 7055-7066.
13. Kasowitz, S. D, Ma, J, Anderson, S.J, Leu, N.A, Xu, Y, Gregory, B.D, Schultz, R.M, Wang, P.J, Nuclear m6A reader YTHDC1 regulates alternative polyadenylation and splicing during mouse oocyte development, *PLoS Genetics*, 2018, 14(5), e1007412.
14. Zhao, B.S, He, C, Gamete On for m6A: YTHDF2 Exerts Essential Functions in Female Fertility, *Molecular Cell*, 2017, 67(6), 903-905.
15. Wang, Y.K, Yu, X.X, Liu, Y.H, Li, X, Liu, X.M, Wang, P.C, Liu, S, Miao, J.K, Du, Z.Q, Yang, C.X, Reduced nucleic acid methylation impairs meiotic maturation and developmental potency of pig oocytes. *Theriogenology*, 2018, 121, 160-167.
16. Ivanova, I, Much, C, Di Giacomo, M, Azzi, C, Morgan, M, Moreira, P.N, Monahan, J, Carrieri, C, Enright, A.J, O'Carroll, D, The RNA m6A Reader YTHDF2 Is Essential for the Post-transcriptional Regulation of the Maternal Transcriptome and Oocyte Competence, *Molecular cell*, 2017, 67(6), 1059-1067.e4.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

