

Keçilerde Kazein Genlerindeki Çeşitlilik ve Önemi

Faruk Bozkaya¹✉

¹Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Genetik Anabilim Dalı-ŞANLIURFA

ÖZET: Bazı insanlarda sık görülen inek sütüne karşı alerji, keçi sütünün önemini artırmıştır. Keçi sütü, kazein içeriği açısından büyük bir varyasyon göstermektedir. Keçi sütüne karşı oluşan alerjinin daha düşük düzeyde olmasının bir nedeni, bazı keçilerin sütlerindeki kazein içeriğinin düşük olmasıdır. Diğer taraftan, yüksek düzeyde kazein içeren sütler peynir yapımında tercih edilebilir. Bu nedenlerle, keçilerde kazein genlerindeki çeşitlilik yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Sunulan derlemenin amacı, kazein genlerindeki çeşitliliğin keçi sütünün besleyiciliği ve teknolojik özellikleri üzerindeki etkileri konusunda bilgi sunmaktır.

Anahtar Kelimeler: Çeşitlilik, Kazein, Keçi, Mutasyon

Variability and Importance of Casein Genes in Goats

SUMMARY: The importance of goat milk is increasing due to high incidence of cow's milk allergy in some countries. Goat milk shows a great variation in casein content due to the polymorphism in casein genes. The less allergenicity of goat milk might be attributed to the low amount of casein in the milk of some individuals. On the other hand milk with high casein content can be utilized for cheese making. Therefore, the variability of casein genes in goats is intensively studied. The aim of this review was to present information on the variability of casein genes and its effect on the nutritional and technological properties of goat milk.

Key words: Casein, Goat, Mutation, Variability

GİRİŞ

Keçi sütündeki proteinler, kazein (Cn), alfa-laktalbumin (α -La) ve beta-laktoglobulin (β -Lg) olarak isimlendirilir. Süt kazeini dört değişik proteinden oluşur ve alfa-s1- (α s1-Cn), alfa-s2- (α s2-Cn), beta- (β -Cn) ve kappa-kazein (κ -Cn) şeklinde sınıflandırılır. Bu proteinleri kodlayan genler ise sırasıyla CSN1S1, CSN1S2, CSN2 ve CSN3 olarak adlandırılmaktadır. Kazeini oluşturan proteinlerin her biri çeşitli genetik varyantlardan (allel) oluşmaktadır (Rijnkels, 2002). Kazein proteinlerini kodlayan genler aynı kromozom üzerinde ve 200-300 kb büyüklüğünde bir DNA bölgesinde

birleşik olarak bulunur (Ferretti ve ark., 1990; Threadgill ve Womack, 1990). Bu genlerin ilgili kromozom üzerindeki birbirlerine göre konumları bir çok memelide korunmuştur ve CSN1S1-CSN2-CSN1S2-CSN3 şeklinde sıralanırlar.

Alf-s1- Kazein (α s1-Cn)

Keçi α s1-Cn proteini varyantına göre 191-199 aminoasitten oluşur ve 18,800-23,800 kD (kilo Dalton) molekül ağırlığına sahiptir (Ferranti ve ark., 1997; Trujillo ve ark., 2000). Alfa-s1-Cn proteinini kodlayan gen (CSN1S1) 17.5 kb büyüklüğündedir

ve büyüklükleri 24 bp'den (exon 5,6,7,8,10,13,16) 385 bp'ye (exon 19) kadar değişen 19 exondan oluşmaktadır (Leroux ve ark., 1992; Ramunno ve ark., 2004). Keçilerde bu güne kadar CSN1S1 geninin A, B₁, B₂, B₃, B₄, C, D, E, F, G, H, I, L, M, N, O₁ ve O₂ olarak adlandırılan 15 farklı alleli tespit edilmiştir. Bu varyantlar birer nükleotit değişikliği, delesyon

veya insersiyon şeklinde kendini gösteren mutasyonlarla birbirinden ayrılmaktadır (Boulanger ve ark., 1984; Leroux ve ark., 1992; Ramunno, ve ark., 2000; Bevilacqua ve ark., 2002; Cosenza ve ark., 2003). CSN1S1 genindeki alleller ve bu allelleri tanımlayan değişiklikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. CSN1S1 genindeki allelleri tanımlayan değişiklikler (Marletta ve ark.,2007)

Table 1. The changes describing the alleles of CSN1S1 (Marletta et al., 2007)

Allel	Değişiklik
A	Glu(77)→Gln
B1	Referans allel 199 aminoasit
B2	Leu(16)→Pro
B3	Leu(16)→Pro; Arg(100)→Lys
B4	Leu(16)→Pro; Arg(100)→Lys;Thr(195)→Ala
C	Leu(16)→Pro; Arg(100)→Lys; Thr(195)→Ala; His(8)→Ile
D	Leu(16)→Pro; Delesyon 59→69. aminoasitler
E	Leu(16)→Pro; Arg(100)→Lys; Thr(195)→Ala; 19. Exon 457 baz insersiyon
F	Leu(16)→Pro; delesyon 59→95; 9. Exon 23. nükleotidde delesyon; 9. intronda 11 ve 3 baz insersiyon
G	Glu(77)→Gln; delesyon 14→26. aminoasitler
H	Glu(77)→Gln; Arg(1)→Lys
I	Tanımlanmamış
L	Leu(16)→Pro; Arg(90)→His
M	Ser(66)→Leu; 9. Exon 23. nükleotidde C→T
O1	12. intron 181. nükleotidten itibaren 8,5 kb delesyon
O2	Tanımlanmamış bir insersiyon
N	9. Exon 23. nükleotidde delesyon

Alfa-s2-Kazein (αs2-Cn)

Keçilerde αs2-Cn proteini 223 aminoasit uzunluğundadır ve yaklaşık 25,500 kD molekül ağırlığına sahiptir (Wang ve ark., 2001; Trujillo ve ark., 2000; Cosenza ve ark., 2007). Alfa-s2-kazein geni (CSN1S2) ise yaklaşık 18,5 kb uzunluğundadır ve 18 adet exondan oluşmaktadır. Bunlardan 1. ve 18. exonlar mRNA'ya aktarılırken

protein şeklinde tercüme edilmemektedir (Ramunno ve ark., 2001a). Keçilerde bu güne kadar CSN1S2 geninin sekiz varyantı tespit edilmiştir (Boulanger ve ark., 1984; Bouiniol ve ark., 1994; Ramunno ve ark., 2001a ve 2001b; Lagonigro ve ark., 2001; Erhardt ve ark., 2002). Bunlardan A, B, C, E, F ve G varyantları birbirlerinden birer aminoasit değişikliği ile

ayrılmaktadır. A alleli referans alındığında, B alleli Glu(64)-Lys, C alleli Lys(167)-Ile, E alleli Lys(167)-Ile ve Pro(193)-Arg, F alleli Val(7)-Ile şeklindeki aminoasit değişiklikleriyle karakterizedir. Ramunno ve ark. (2001a, 2001b) CSN1S2 geninin 11. exonu ile bunu takip eden intronda 106 nükleotid uzunluğunda bir delesyon ve 11. exonun 80. nükleotidinde bir G-A mutasyonu tespit etmişlerdir. Bu mu-

tasyon NcoI adlı restriksiyon enzimine ait kesim bölgesini ortadan kaldırmaktadır. Ayrıca, aynı değişiklik DNA zincirinde bir stop kodonuna neden olmaktadır. Delesyon ve stop kodon taşıyan varyantlar sırasıyla D ve O olarak isimlendirilmiştir. CSN1S2 genindeki alleller ve bu allelleri tanımlayan değişiklikler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. CSN1S2 genindeki allelleri tanımlayan değişiklikler (Marletta ve ark.,2007)

Table 2. The changes describing the alleles of CSN1S2 (Marletta et al., 2007)

Allel	Değişiklik
A	Referans allel, 208 aminoasit
B	Glu(64)→Lys; 9. exon, 10. nükleotid G→A
C	Lys(167)→Ile
D	205 aminoasit, delesyon 122-124. aminoasitler; Thr(121)→Asn; 11. exonun son 11 nükleotidi ile 11. intronda 95 baz delesyon
E	Lys(167)→Ile; Pro(193)→Arg; 16. exon 28. kodon C→G
F	Val(7)→Ile; 3. exon 13.nükleotid G→A
O	11. exon 80. nükleotid G→A→Stop

Beta Kazein (β -Cn)

Keçi sütündeki toplam kazein miktarının yaklaşık %50-58'i β -Cn'den oluşmaktadır (Moatsu ve ark., 2004). Bu proteinin aminoasit dizisi ilk defa Roberts ve ark. (1992) tarafından cDNA baz dizisine dayanılarak tahmin edilmiştir. Bu protein 223 aminoasit uzunluğunda ve molekül ağırlığı protein varyantına göre yaklaşık 23.600-23.870 kD kadardır (Chianese ve ark., 1993; Persuy ve ark., 1999; Trujillo ve ark., 2000; Neveu ve ark., 2002). Beta-Cn proteinini kodlayan gen (CSN2) yaklaşık 9 kb büyüklüğündedir ve büyüklükleri 24 ile 492 baz arasında değişen 9 adet exondan oluşmaktadır (Roberts ve ark. 1992;

Wang ve ark., 2001). İlk olarak Mahe ve Grosclaude (1993) izoelektrik odaklama tekniği ile β -Cn'in A, B ve O (null) varyantlarını tanımlamışlar ve iki farklı O alleli olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu allellerin baz dizileri daha sonra Persuy ve ark. (1999) ve Rando ve ark. (1996) tarafından ortaya konmuştur. Neveu ve ark. (2002) yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ve kütle spektrometrisi teknikleri kullanarak C olarak adlandırılan protein varyantını tanımlamışlardır. Bu varyant 177. aminoasit olan alanin (GCA) yerine valin (GTA) geçmesiyle karakterizedir (Roberts ve ark., 1992).

CSN2 D varyantında 207. aminoasit pozisyonunda valin yerine asparajin geçmiştir (Galliano ve ark., 2004). Bu varyantın DNA'daki bir değişiklikten çok mRNA'nın işlenmesi sırasındaki bir hatadan kaynaklandığı düşünülmektedir (Caroli ve ark., 2006). Caroli ve ark. (2006) SSCP (Single Strand Conformation Polymorphism) yöntemi kullanarak İtalya'daki bazı keçi popülasyonları üzerinde yaptıkları araştırmada, E adını verdikleri yeni bir allel daha bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu allel 166. aminoasit olan serin yerine tirozin aminoasitinin geçmesiyle karakterizedir. CSN2 O alleli 7. exonun 16. ile 19. nükleotidler ara-

sında kalan bölgede bir nükleotid delesyonu taşımaktadır. Bu delesyon bir çerçeve mutasyonuna ve bir stop kodon oluşmasına yol açmaktadır (Persuy ve ark., 1999; Cunsolo ve ark., 2005). CSN2 O1 alleli ise 7. exonun 373. nükleotid pozisyonunda C-T şeklinde bir mutasyon ile karakterizedir (Ramunno ve ark., 1995). Cosenza ve ark. (2007) bu genin promotor bölgesi yakınında bir T-C mutasyonu tespit etmişlerdir. Bu mutasyon keçi sütünde β -Cn proteininin bulunmamasıyla ilişkilendirilmiştir. CSN2 genindeki alleller ve bu allelleri tanımlayan değişiklikler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. CSN2 genindeki allelleri tanımlayan değişiklikler (Marletta ve ark., 2007)

Table 3. The changes describing the alleles of CSN2 (Marletta et al., 2007)

Allel	Değişiklik
A	referans allel 207 aminoasit
A1	9. exon 180. nükleotid C→T
O1	166 aminoasit; 7.exon 373. nükleotid C→T
O	7. exon 16. nükleotidde delesyon
B	Tanımlanmamış
C	Ala(177)→Val
D	Ala(177)→Val; Val(207)→Asn
E	Ser(166)→Tyr; 7. exon 370. nükleotid C→A

Kappa-kazein (κ -Cn)

Keçi sütündeki toplam kazein miktarının yaklaşık %11-13'ü κ -Cn'den oluşmaktadır (Moatsu ve ark., 2004). Keçi κ -Cn proteininin aminoasit dizilimi ilk olarak Mercier ve ark. (1976) tarafından belirlenmiştir. Bu protein 171 aminoasitten oluşmaktadır (Coll ve ark., 1993) ve molekül ağırlığı 19.300 kD kadardır (Trujillo ve ark. 2000). Kappa-Cn proteinini kodlayan CSN3 geni ve bu gene ait promotor bölgesinin baz dizisi Coll ve ark.

(1993 ve 1995) tarafından belirlenmiştir. Bu gen beş adet exondan oluşmakta ve ilk 21 aminoasiti sinyal peptit olmak üzere 192 aminoasitten oluşan bir proteini kodlamaktadır. Bu güne kadar κ -Cn geninde DNA düzeyinde en az 16 allel tespit edilmiştir (Caroli ve ark., 2001; Yahyaoui ve ark., 2001, 2003; Chessa ve ark., 2003a; Feligini ve ark., 2002; Jann ve ark., 2004; Prinzberg ve ark., 2005). Bunlardan 13 tanesi aminoasit dizisi bakımından da farklıdır. Çok sayıda allel

oluşumuna neden olan mutasyonlar 4. exonunda yoğunlaşmıştır. CSN3 genindeki alleller ve bu allelleri tanımlayan değişiklikler Tablo 4. de gösterilmiştir.

Keçilerde Kazein Genlerindeki Çeşitliliğin Önemi

CSN1S1

Keçi sütündeki çeşitli as1-Cn varyantları farklı düzeylerde sentezlenmektedir. Bunlardan A, B, ve C allelleri keçi sütünde yaklaşık olarak 3.5 g/L, E alleli 1,1 g/L, F ve G allelleri ise 0,45 g/L düzeyinde as1-kazein sentezlenmesine neden olmaktadır. O allelleri ise protein şeklinde ifade edilmemektedir (Grosclaude ve ark., 1987; Marletta ve ark., 2004). E, F ve G allellerinin düşük düzeydeki ekspresyonunun nedeni olarak bu allellerin taşıdıkları insersiyon ve delesyonlar gösterilmektedir. Örneğin E alleli 19. exonunda 457 nükleotid uzunluğunda bir insersiyon, F alleli ise 9. exonunda bir nükleotid delesyonu, 9. intronunda 11 ve 3 nükleotid uzunluğunda insersiyonlar, taşımaktadır. Bu mutasyonların E ve F allelinin kodladığı mRNA'dan intron kısımlarının uzaklaştırılması işlemi (splicing) farklılığa yol açtığı ve bu durumun mRNA'nın dayanıklılığını azalttığı bildirilmektedir (Leroux ve ark., 1992; Jansa-Perez ve ark., 1994). Bunun sonucu olarak söz konusu allellerin kodladıkları as1-Cn varyantları düşük düzeyde sentezlenmektedir. O1 alleli ise 12. introndan başlayan ve 19. exonu da kapsayan bir delesyon taşımaktadır (Cosenza ve ark., 2003).

Keçi sütündeki proteinlerin büyük bir kısmını kazeinler oluşturmaktadır (Tziboula ve Horne, 1999; Morgan ve ark., 2001; Moatsou ve ark., 2004). Süt proteinlerinin değişik varyantları sütün teknolojik özelliklerini etkilemektedir. Peynir üretiminde sütteki

kuru madde (KM) ve protein oranının peynir kalitesini etkilediği bilinmektedir. Örneğin sütteki KM, protein ve kazein oranı arttıkça pıhtılaşma süresi kısalmakta ve pıhtılaşma oranı ve teleme sıklığı artmaktadır (Ambrosoli ve ark., 1988; Clark ve Sherbon, 2000a). Clark ve Sherbon (2000a, 2000b) keçi sütündeki as1-Cn oranı ile KM ve protein oranı arasında yüksek bir korelasyon tespit etmişlerdir. A, B ve C gibi allellere sahip hayvanların sütlerinde as1-Cn miktarı yüksek olduğundan peynir yapımının hedeflendiği bölgelerde bu tür hayvanların tercih edilmesi gerekir (Clark ve Sherbon 2000a, Serradilla 2002). CSN1S1 varyantlarının bazı popülasyonlardaki dağılımı Tablo 5'te verilmiştir.

Bilindiği gibi sütteki kazeinler misel adı verilen molekül toplulukları şeklinde bulunur. Tziboula ve Horne (1999), as1-Cn içeriği düşük sütlerdeki kazein misel çapının bu proteini yüksek düzeyde içeren sütlere göre daha büyük olduğunu bildirmişlerdir.

İnek sütü alerjisinin sıklığı değişik ülkelerde %2-8 kadardır (Bevilacqua, 2001; Host, 2002). Kimi araştırmalar inek sütüne karşı alerjisi olan bireylerde keçi sütünün olumlu sonuçlar verdiğini göstermiştir (Reinert ve Fabre, 1996; Sabbah ve ark., 1997). Bu nedenle bazı ülkelerde inek sütüne karşı alerjisi olan bebeklerin beslenmesinde keçi sütü içeren diyetler uygulanmaktadır. Diğer taraftan inek sütü alerjisi olan bireylerin keçi sütüne karşı da reaksiyon gösterdiğini bildiren araştırmacılar vardır (Restani ve ark., 1999; Bellioni-Businco ve ark., 1999). Bevilacqua ve ark. (2001) düşük düzeyde as1-Cn içeren keçi sütü ile beslenen kobayların yüksek düzeyde as1-Cn içeren keçi sütü ile beslenenlere göre β -lg proteinine karşı daha düşük seviyede antikor geliştirdiklerini bulmuştur. Bevilacqua ve ark. (2001) inek sütü alerjisi durumunda keçi sütü

kullanılmasının faydası konusundaki uyumsuzlukların kısmen, keçi sütünü oluşturan proteinlerde gözlenen yüksek çeşitlilikten kaynaklandığını bildirmiştir. Bu çeşitlilik alerjiye neden olan varyantların tespit edilmesi için kullanılabilir.

CSN1S2

CSN1S2 geninin a, b, c, e, f ve g varyantlarından her biri keçi sütünde 2,5 g/l protein içeriği ile ilişkilendirilmiştir

(Ramunno ve ark., 2001a). CSN1S2 O alelini homozigot olarak taşıyan hayvanlar ilgili proteini sentezleyememektedir. Dolayısıyla bu tür hayvanların sütleri as2-Cn'den yoksundur. Böyle bireylerin sütleri as2-Cn'den yoksun olan insan sütüyle benzerlik göstermektedir (Martin ve ark., 1996). Marletta ve ark., (2004) as2-cn'den yoksun keçi sütünün alerjik potansiyelinin diğer sültere göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Tablo 4. CSN3 genindeki allelleri tanımlayan değişiklikler (Marletta ve ark.,2007)

Table 4. The changes describing the alleles of CSN3 (Marletta et al., 2007)

Allel	Değişiklik
A	Referans allel 171 aminoasit
B	Val(119)→Ile; G(471)→A
B'	Val(119)→Ile; C(170)→T; G(471)→A
B''	Val(119)→Ile; C(290)→T; G(471)→A
C	Val(65)→Ile; Val(119)→Ile; Ala(156)→Val; Ser(159)→Pro T(245)→C; G(284)→A; G(309)→A; G(471)→A; C(583)→T; T(591)→C
C'	Val(65)→Ile; Val(119)→Ile; Ala(156)→Val; Ser(159)→Pro T(245)→C; G(284)→A; G(309)→A; G(471)→A; C(583)→T; A(509)→G; T(591)→C
D	Gln(44)→Arg; Val(65)→Ile; Val(119)→Ile; Ser(159)→Pro T(245)→C; A(247)→G; G(309)→A; G(471)→A; T(591)→C
E	Asp(90)→Gly; Val(119)→Ile; A(385)→G; G(471)→A
F	Val(119)→Ile; Ser(159)→Pro; T(245)→C; G(471)→A; T(591)→C
G	Val(65)→Ile; Val(119)→Ile; Ser(159)→Pro; T(245)→C; G(309)→A; G(471)→A; T(591)→C
H	Asn(53)→Ser; Val(119)→Ile; A(274)→G; G(471)→A
I	Val(65)→Ile; Val(119)→Ile; G(309)→A; G(471)→A;
J	Tyr(61)→Cys; Val(119)→Ile; A(298)→G; G(471)→A
K	Gln(44)→Arg; Val(119)→Ile; A(247)→G; G(471)→A
L	Val(65)→Ile; Val(119)→Ile; Ser(159)→Pro; G(309)→A; G(471)→A; T(591)→C
M	Asp(90)→Asn; Val(119)→Ile; Val(145)→Ala; Ser(159)→Pro; T(245)→C; G(384)→A; G(471)→A; T(450)→C; T(591)→C

Bu tür hayvanların seçilmesiyle oluşturulacak bir popülasyondan elde edilecek sütler bebeklerin veya bu proteine karşı alerjisi olan bireylerin beslenmesinde daha uygun olabilecektir. Bu nedenle, çeşitli ülkelerde sütteki kazein genlerindeki bazı allellerin popülasyondaki frekanslarının azaltılması veya artırılması yönünde seleksiyon uygulamaları yapılmaktadır (Serradilla 2002). Bazı keçi popülasyonlarında CSN1S2 (α 2-Cn) genindeki allel frekansları Tablo 6'de sunulmuştur

CSN2

Normal allellerin her biri keçi sütünde 5g/L β -Cn şeklinde ifade edilmektedir (Marletta ve ak., 2005; Cosenza ve ark., 2007). CSN2 O ve CSN2 O1 allellerinden sentezlenen mRNA miktarı normal allellere oranla sırasıyla %5 ve %10 düzeyindedir (Ramunno ve ark., 1995, Persuy ve ark., 1999). Bu allelleri homozigot olarak taşıyan bireylerin sütlerinde β -Cn proteini bulunmamaktadır. Chianese ve ark. (1993) keçi sütündeki β -Cn içeriğinin peynir kalitesini etkilediğini göstermişlerdir. β -Cn içermeyen keçi

sütlerinin pıhtılaşma süresi (15-25 dakika) bu proteini yüksek düzeyde içeren sütlere göre (4-7 dakika) daha uzun, teleme sıklığı ise daha düşüktür. Buna bağlı olarak düşük düzeyde β -Cn içeren sütlerin peynir verimleri de normal sütlere göre %20 daha düşüktür. CSN2 (β -Cn) genindeki allellerin bazı keçi popülasyonlarındaki frekansları Tablo 7'de verilmiştir.

CSN3

Kappa-kazein, kazein misellerinin oluşması, bir araya gelmesi ve stabilizasyonunda önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle CSN3 geninin değişik ürünleri sütün teknolojik özelliğini etkileyebilir. Chiatti ve ark. (2005), izoelektrik fokuslama yöntemi kullanarak yaptıkları bir çalışmada, B protein varyantını taşıyan bireylerin sütlerindeki toplam protein ve kazein oranının taşımayanlara göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu durumun CSN3 geninin doğrudan etkisi mi yoksa birleşik halde bulunduğu diğer kazein genlerinin dolaylı etkisinden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. Çeşitli keçi popülasyonlarında CSN3 (κ -Cn) genindeki allellerin frekansları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Bazı keçi popülasyonlarında CSN1S1 (α 1-Cn) genindeki allellerin frekansları

Table 5. Allele frequencies of CSN1S1 (α 1-Cn) gene in some goat populations

Irk	n	Frekans							
		A*	B**	C	D	E	F	N	O1
Saanen ¹	159	0.07	0.47	0,0	-	-	0.43	-	0.03
Alpine ¹	213	0.14	0.39	0.01	-	-	0.41	-	0.05
Alpine ²	37	0.027	0.082	0.014	0.081	0.203	0.541	-	0.054
LaMancha ²	17	0.206	0.058	0.029	0.029	0.176	0.50	-	0,0
Sarda ³	25	0.20	0.75	0,0	0,0	0.016	0.034	-	0,0
Malta ⁴	105	0.381	0.15	0,0	0,0	0.057	0.414	-	0,0
Neapolitan ⁵	285	0.142	0.176	0.004	0,0	0.083	0.368	0.227	0,0

¹Grosclaude ve ark. (1987); ²Clarck ve Sherbon (2000b); ³Vacca ve ark. (2003); ⁴Chessa ve ark. (2003b); ⁵cosenza ve ark. (2008). a*= A, G, I, H ve O2 alleli; **B₁, B₂, B₃ ve B₄ allelleri

Tablo 6. Bazı keçi popülasyonlarında CSN1S2 (as2-cn) genindeki allellerin frekansları
Table 6. Allele frequencies of CSN1S2 (as2-Cn) gene in some goat populations

Popülasyon	n	Allel frekansları						
		A	B	C	E	F	D	O
Neaples ¹	182	0.382	0.025	0.233**	-	0.261	0.019	0.080
Sarda ²	50	0.5	0.02	0.3	0.02	0.06	0.0	0.0
Vallesena ³	83	0.042	0.090	0.530	0.0	0.337	0.0	0.0
Rocccaverano ³	77	0.078	0.175	0.481	0.006	0.260	0.0	0.0
Maltese ³	70	0.286	0.086	0.264	0.107	0.250	0.000	0.007
Jonica ³	110	0.291	0.014	0.355	0.005	0.332	0.0	0.005
Girgentata ⁴	323	0.738	0.0	0.060	-	0.202	0.0	0.0
Argentina dell'Etna ⁴	214	0.402	0.005	0.181	-	0.374	0.000	0.038
Mısır ⁵	45	0.511	0.467	0.0	0.0	0.022	0.0	0.0
Hungarian Milking ⁶	103	0.635*	-	-	-	0,214	0.005	0.146
Şanlıurfa ⁷	207	1.0***	-	-	-	-	0.0	0.0
Kilis ⁷	111	1.0***	-	-	-	-	0.0	0.0
Siirt ⁷	102	1.0***	-	-	-	-	0.0	0.0

¹Ramunno ve ark. (2001b), ²Vacca ve ark. (2005), ³Sacchi ve ark. (2005) ⁴Marletta ve ark. (2005), ⁵Othman ve ark. (2006), ⁶Kusza ve ark. (2007), ⁷Bozkaya ve ark. (2008); *A= A+B+C+E; ** C= C+E; *** A= A+B+C+E+F; - = araştırmaya dahil edilmemiş.

Sonuç

Kazein genleri keçilerde hem DNA düzeyinde hem de protein düzeyinde büyük bir çeşitlilik göstermektedir. DNA düzeyindeki çeşitlilik bir aminoasit değişikliğine veya stop kodon oluşumuna neden olan nokta mutasyonları şeklinde olabildiği gibi aşağı kısmındaki amino asit dizilimini tamamen değiştiren (çerçeve mutasyonu) tek nükleotid delesyonu şeklinde de görülebilmektedir. Bazı mutasyonlar ise daha büyük insersiyon veya delesyonlar şeklinde kendini göstermektedir. Kazein genlerindeki bu mutasyonların belirlenmesi için çeşitli yöntemler de geliştirilmiştir. Kazein genlerinin promotor bölgesinde

meydana gelen kimi değişiklikler de bu genlerin RNA düzeyinde dolayısıyla protein şeklinde ifade edilmesini ve ilgili proteinin sütteki miktarını etkilemektedir. Keçilerde kazein genlerindeki bu çeşitlilik sütün besleyici ve teknolojik özellikleri üzerine de etki etmektedir. Bu nedenle, bazı Avrupa ülkelerinde çeşitli kazein gen varyantları yönünde seleksiyon çalışmaları yapılmaktadır. Türkiye'de, özellikle Akdeniz, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde yoğun bir şekilde keçi yetiştiriciliği yapılmaktadır. Türkiye'de yetiştirilen yerli keçi ırklarının kazein genleri yönünden araştırılması yerli keçi gen kaynaklarımızın tanımlanması ve korunması açısından yararlı olacaktır.

Tablo 7. Bazı keçi popülasyonlarında CSN2 (β -Cn) genindeki allellerin frekansları

Table 7. Allele frequencies of CSN2 (β -Cn) gene in some goat populations

Popülasyon	n	Allel frekansları						
		A*	B	C	D	E	O	O1
Saanen ¹	76	0.507	-	0.493	-	-	-	0.0
Camosciata ¹	112	0.317	-	0.638	-	-	-	0.0
Jonica ¹	70	0.207	-	0.700	-	-	-	0.093
Maltese ¹	58	0.129	-	0.819	-	-	-	0.052
Orobica ¹	81	0.025	-	0.975	-	-	-	0.0
Valessana ²	83	1.000	-	-	-	-	-	0.0
Maltese ²	70	0.964	-	-	-	-	-	0.036
Jonica ²	110	0.964	-	-	-	-	-	0.036
Frisa ³	70	0.200	-	0.721	-	0.079	-	0.0
Orobica ³	66	0.008	-	0.992	-	0.0	-	0.0
Verzasca ³	67	0.254	-	0.746	-	0.0	-	0.0
Camosciata ³	88	0.341	-	0.659	-	0.0	-	0.0

¹Chessa ve ark. (2005); ²Sacchi ve ark. (2005); ³Caroli ve ark. (2006); *A= Araştırmaya dahil edilmemiş olan diğer alleller de bu grupta verilmiştir, - = Araştırmaya dahil edilmemiş.

Tablo 8. Bazı keçi popülasyonlarında CSN3 (κ -Cn) genindeki allellerin frekansları

Table 8. Allele frequencies of CSN3 (κ -Cn) gene in some goat populations

Popülasyon	n	Allel frekansları						
		A	B	C	D	E	F	G
Teramana ¹	28	0.0	0.70	0.02	0.10	0.0	0.14	0.04
Girgentana ¹	19	0.34	0.45	0.0	0.05	0.0	0.05	0.11
Sarda ¹	19	0.31	0.61	0.0	0.0	0.0	0.08	0.0
Alpin ¹	28	0.34	0.66	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Saanen ¹	28	0.39	0.48	0.13	0.0	0.0	0.0	0.0
BAAK ²	32	0.344	0.547	0.031	0.047*	-	-	0.0
Saanen ²	22	0.250	0.660	0.0	0.090*	-	-	0.0
Tiftik Keçisi ²	43	0.151	0.674	0.035	0.116*	-	-	0.023
Kıl keçisi ²	50	0.310	0.260	0.040	0.250*	-	-	0.140
Borno ²	29	0.414	0.586	0.0	0.0*	-	-	0.0
WAD ²	26	0.365	0.635	0.0	0.0*	-	-	0.0

¹Yahyoui ve ark. (2003), ²Prinzberg ve ark. (2005); BAAK= Beyaz Alman Asil Keçisi; WAD= West African Dwarf; *D= D+I+K+L; - = Araştırmaya dahil edilmemiş.

KAYNAKLAR

- Ambrosoli R., Di Stasio, L., Mazzocco, P., 1988. Content of alphas₁-casein and coagulation properties in goat milk. *J. Dairy Sci.*, 71, 24-28.
- Bellioni-Busino B., Paganelli R., Lucenti P., Giampietro PG., Perborn H., Busino L., 1999. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 103, 1191-1194.
- Bevilacqua C., Martin P., Candalh C., Fauquant J., Piot M., Roucayrol AM., Pilla F., Heyman M., 2001. Goat's milk of defective α_{s1} -casein genotype decreases intestinal and systemic sensitization to β -lactoglobulin in guinea pigs. *J. Dairy Sci.* 68: 217-227.
- Bevilacqua C., Ferranti P., Garro G., Veltri C., Lagonigro R., Leroux C., Pietrola E., Addeo F., Pilla F., Chianese L., M Martin P., 2002. Interallelic recombination is probably responsible for the occurrence of a new α_{s1} -casein variant found in the goat species. *Eur. J. Biochem.*, 269, 1293-1303.
- Bouiniol C., Brignon G., Mahe MF., Printz C., 1994. Biochemical and genetic analysis of variant C of caprine α_{s2} -casein (*Capra hircus*). *Anim. Genet.* 25, 173-177.
- Boulanger A., Grosclaude F., Mahe MF., 1984. Polymorphism of α_{s1} and α_{s2} caseins of the goat. *Genet. Sel. Evol.*, 16, 157-176.
- Bozkaya F., Mundan D., Karabulut O., Yerturk M., Gurler S., Aral F., 2008. An investigation on the distribution of O and D alleles of the CSN1S2 gene in goat populations raised in southeastern region of Turkey. *Small Rumin. Res.*, 78, 193-196.
- Caroli A., Jann O., Budelli E., Bolla P., Jager S., Erhardt G., 2001. Genetic polymorphism of k-casein (CSN3) in different breeds and characterization at DNA level. *Anim. Genet.*, 32, 226-230.
- Caroli A., Chiatti F., Chessa C., Rignanese D., Bolla P., Pagnacco G., 2006. Focusing on the goat casein complex. *J. Dairy Sci.*, 89, 3178-3187.
- Chessa S., Budelli E., Gutscher A., Caroli A., Erhardt G., 2003a. Short communication: Simultaneous identification of five k-casein (CSN3) alleles in domestic goat by polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism. *J. Dairy Sci.*, 86, 3726-3729.
- Chessa S., Ceriotti G., Dario C., Erhardt G., Caroli A., 2003b. Genetic polymorphism of α_{s1} -, α_{s2} - and k-casein in Maltese goat breed. Proceedings of the ASPA 15th Congress, Parma, Italy 18-20 June.
- Chessa S., Budelli e., Chiatti F., Cito AM., Bolla P., Caroli A., 2005. Predominance of β -Casein (CSN2) C allele in goat breeds reared in Italy. *J. Dairy Sci.*, 88, 1878-1881.
- Chianese L., Garro, G., Nicolai, MA., Mauriello, R., Ferrani, P., Pizzano, R., Cappucio, Laezza, P., Addeo, F., Ramunno, L., Rando, A., Rubino, R., 1993. The nature of β -casein heterogeneity in caprine milk. *Lait*, 73, 533-547.
- Chiatti F., Caroli A., Chessa S., Bolla P., Pagnacco G., 2005. Relationships between goat kappa-casein (CSN3) polymorphism and milk composition. FAO International Congress. The Role of Biotechnology. Villa Gualin, Turin, Italy, 2005. <http://www.fao.org/biotech/docs/chiatti.pdf>. (Erişim: 05.06.2009).
- Clark S., Sherbon JW., 2000a. Alpha_{s1}-CN, milk composition and coagulation properties of goat milk. *Small Ruminant Res.*, 38, 123-134.
- Clark S., Sherbon JW., 2000b. Genetic variants of alpha_{s1}-CN in goat milk: breed distribution and associations with milk composition and coagulation properties. *Small Ruminant Res.*, 38, 135-143.
- Coll A., Folch J.M., Sanchez A. 1993. Nucleotide sequence of the goat kappa-casein cDNA. *J. Anim. Sci.*, 71, 2833.
- Coll A., Folch J.M., Sanchez A., 1995. Structural features of the 5' flanking region of the caprine κ -casein gene. *J. Dairy Sci.*, 78, 973-977.

- Cosenza, G., Illario R., Rando A., Digregorio P., Masina P., Ramunno L. 2003. Molecular characterization of the goat CSN1S1⁰¹ allele. *J. Dairy Res.*, 70, 237-240.
- Cosenza G., Paciullo, A., Colimono, L., Mancusi, A., Di Bernardino, D., Ramunno, L., 2007. An SNP in the goat CSN2 promotor region is associated with the absence of β -casein in milk. *Anim. Genet.*, 38, 655-658.
- Cosenza G., Paciullo, A., Colimono, L., D'Avino A., Mancusi, A., Ramunno, L., 2008. Genotyping at the CSN1S1 locus by PCR-RFLP and AS-PCR in a Neapolitan goat population. *Small Ruminant Res.*, 74, 84-90.
- Cunsolo V., Galliano F., Muccilli V., Saletti R., Marletta D., Bordonaro S., Foti S., 2005. Detection and characterization by high-performance liquid chromatography and mass spectrometry of a goat β -casein associated with a CSN2 null allele. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 19, 2943-2949.
- Erhardt G., Jager S., Budelli E., Caroli A., 2002. Genetic polymorphism of goat alpha s2-casein (CSN1S2) and evidence for a further allele. *Milchwissenschaft*, 57, 137-140.
- Feligini M., Cubrik-Curik V., Parma P., Curik I., Greppi G. F., Enne F., 2002. Polymorphism of k-casein in Italian goat breeds: A new ACRS-PCR designed DNA Test for discrimination of A and B alleles. *Food. Technol. Biotechnol.*, 40, 293-298.
- Ferranti P., Addeo F., Malorni A., Chianese L., Leroux C., Martin P., 1997. Differential splicing of pre-messenger RNA produces multiple forms of mature caprine α 1-casein. *Eur. J. Biochem.*, 249, 1-7.
- Ferretti L., Leone P., Sgaramella V., 1990. Long range restriction analysis of the bovine casein genes. *Nucleic Acids Res.*, 18, 6829-6833.
- Galliano F., Saletti R., Cunsolo V., Foti S., Marletta D., Bordonaro S., D'Urso G., 2004. Identification and characterization of a new β -casein variant in goat milk by high-performance liquid chromatography with electrospray ionization mass spectrometry and matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 18, 1972-1982.
- Grosclaude F., Mahe, M.F., Brignon, G., DiStasio, L., Jeunet, R., 1987. A Mendelian polymorphism underlying quantitative variations of goat α 1-casein. *Genet. Sel. Evol.*, 19, 399-412
- Host A., 2002. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 89, 33-37.
- Jann OC., Prinzberg E.-M., Luikart G., Caroli A., Erhardt G., 2004. High polymorphism in the k-casein (CSN3) gene from wild and domestic caprine species revealed by DNA sequencing. *J. Dairy. Res.*, 71, 188-195.
- Jansa-Perez M., Leroux C., Sanchez A., Martin P., 1994. Occurrence of a LINE sequence in the 3' UTR of the goat α 1-casein E- encoding allele associated with reduced protein synthesis level. *Gene*, 147, 179-187.
- Kusza S., Veress G., Kukovis S., Javor A., Sanches A., Angiolillo A., Bosze Z., 2007. Genetic polymorphism of α 1- and α 2-caseins in Hungarian Milking Goats. *Small Rumin. Res.*, 68, 329-332.
- Jordana J., Amilis M., Dia E., Angulo C. Serradilla, J.M., Sanchez A. 1996. Gene frequencies of caprine α 1-casein polymorphism in Spanish goat breeds. *Small Ruminant Res.* 20, 215-221.
- Lagonigro R., Pietrola E., D'Andrea M., Veltri C., Pilla F., 2001. Molecular genetic characterization of the goat s2-casein E allele. *Anim. Genet.*, 32, 390-393.
- Leroux C., Mazure N., Martin P., 1992. Mutations away from splice site recognition sequences might cis-modulate alternative splicing of goat α 1-casein transcripts. *J. Biol. Chem.*, 267, 6147-6157.
- Mahe MF., Grosclaude F., 1993. Polymorphism of β -casein in the Creole goat of Guadeloupe: evidence for a null allele. *Genet. Sel. Evol.*, 25, 403-408.
- Marletta D., Bordonaro A., Guastella A.M. ve D'Urso G., 2004. Genetic polymorphism at CSN1S2 locus in two

- endangered sicilian goat breeds. *J. Anim. Breed. Genet.*, 121, 52-56.
- Marletta D., Bordonaro A., Guastella A.M., D'Urso G., 2005. Genetic polymorphism of calcium sensitive caseins in sicilian Girgentana and Argentata dell'Etna goat breeds. *J. Anim. Breed. Genet.*, 121, 52-56.
- Marletta D., Criscione A., Bordonaro S., Guastella AM., D'Urso G., 2007. Casein polymorphism in goat's milk. *Lait*, 87, 491-504.
- Martin P., Brignon G., Furet JP., Leroux C., 1996. The gene encoding αs_1 -casein is expressed in human mammary epithelial cells during lactation. *Lait*, 76, 523-535.
- Mercier JC., Chobert J.M., Addeo, F., 1976. Comparative study of the amino acid sequences of the caseinomacropptides from seven species. *FEBS Letters*, 72, 208-214.
- Moatsou G., Samolada M., Panagiotou P., Anifantakis E. 2004. Casein fraction of bulk milks from different caprine breeds. *Food Chem.* 87: 75-81.
- Morgan F., Micault S., Fauquant J., 2001. Combined effect of whey protein and αs_1 -casein genotype on the heat stability of goat milk. *Int. J. Dairy Tech.*, 54, 64-68.
- Neveu C., Molle, D., Moreno, J., Martin, P., Leonil J., 2002. Heterogeneity of caprine beta-casein elucidated by RP-HPLC/MS: Genetic variants and phosphorylations. *J. Protein Chem.*, 21, 557-567.
- Othman OE., Ahmed S., 2006. Analysis of genetic polymorphism in the Egyptian goat CSN1S2 using polymerase chain reaction. *J. Biol. Sci.*, 6, 238-241.
- Persuy MA., Printz C., Medrano, J.F., Mercier, J.C., 1999. A single nucleotide deletion resulting in a premature stop codon is associated with marked reduction of transcripts from a goat β -casein null allele. *Anim. Genet.*, 30, 444-451.
- Prinzberg EM., Gutscher K., Chessa s., Caroli A., Erhardt G., 2005. Caprine k-casein (CSN3) Polymorphism: New Developments in molecular knowledge. *J. Dairy Sci.*, 88, 1490-1498.
- Ramunno L., Mariani, P., Pappalardo, M., Rando, A., Capuano M., Di Gregorio P., Cosenza G., 1995. Un gene ad effetto maggiore sul contenuto di caseina β nel latte di capra. Proceeding XI Congress National Scientific Association of Animal Production (ASPA), 185-186 (Cosenza ve ark. 2007 tarafından alıntılanmıştır).
- Ramunno L., Cosenza G., Pappalardo M., Pastore N., Gallo D., Digregorio P., Masina P. 2000. Identification of the foat CSN1S1^F allele by means of PCR-RFLP method. *Anim. Genet.* 31, 342-343
- Ramunno L., Longobardi E., Pappalardo M., Rando A., Digregorio P., Cosenza G., Mariani P., Pastore N. Masina P., 2001a. An allele associated with a non-detectable amount of αs_2 casein in goat milk. *Anim. Genet.*, 32, 19-26.
- Ramunno L., Cosenza G., Pappalardo M., Longobardi E., Gallo D., Pastore N., Digregorio P., Rando A., 2001b. Characterization of two new alleles at the goat CSN1S2 locus. *Anim. Genet.*, 32, 264-268.
- Ramunno, L., Cosenza G. Rando A., Illario R., Gallo D., Berardino D., Masina P. 2004. The goat αs_1 -casein gene: gene structure and promoter analysis. *Gene* 334:105-111.
- Rando A., Pappalardo M, Capuano M., Di Gregorio L., Ramunno L., 1996. Two mutations might be responsible for the absence of beta-casein in goat milk. *Anim. Genet.*, 27, 31-31.
- Reinert P., Fabre A., 1996. Use of goat milk for infant feeding. Experimental work at creteil (France). Proceedings of the ColleequeInterets nutritionnel et dietetique du lait de chevre, Niort, France, 7 November 1996 Paris: Institut National de la Rechrche Agronomique (INRA), 1997 p. 119-121.
- Restani P., Gaiaschi A., Plebani A., Beretta B., Cavagni G., Fiocchi A., Poiesi C., Velona T., Ugazio AG., Galli CL., 1999. Cross-reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin. Exp. Allergy*, 29, 997-1004.
- Rijnkels M., 2002. Multispecies comparison of the casein gene loci and evolution of casein gene family. *J Mammary Gland Biol. Neoplasia*, 7, 327-345.

- Roberts B., DiTullio, P., Vitale J., Hehir, K., 1992. Cloning of the goat β -casein-encoding gene and expression in transgenic mice. *Gene* 121, 255-262.
- Goat beta-casein gene Gene Bank Accession No.AH001195.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.fcgi?db=nucore&id=164114>, (Erişim: 13.05.2008).
- Sabbah A., Hassoun S., Drouet M., 1997. Cow milk allergy and use of goat milk as a substitute. Proceedings of the Colloque Interests nutritionnel et dietetique du lait de chevre, Niort, France, 7 November 1996 Paris: Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), 1997, 119-121.
- Sacchi P., Chessa S., Budelli E., Bolla P., Ceriotti G., Soglia D., Rasero R., Cauvin E., Caroli A., 2005. Casein haplotype structure in five italian goat breeds. *J. Dairy Sci.*, 88, 1561-1568.
- Serradilla JM., 2002. The goat α s1-casein gene: A paradigm of the use of a major gene to improve milk quality?. *Options Mediterraneennes, Serie A, Seminaires Mediterraneens*, 55, 99-106.
- Threadgill DW., Womack JE., 1990. Genomic analysis of the major bovine milk protein genes. *Nucleic Acids Res.*, 18, 6935-6942.
- Trujillo AJ., Casals I., Guamis B., 2000. Analysis of major caprine milk proteins by reverse-phase high-performance liquid chromatography and electrospray ionization-mass spectrometry. *J. Dairy Sci.*, 83, 11-19.
- Tziboula A., Horne DS., 1999. The role of α s1-casein in the structure of caprine casein micelles. *Int. Dairy J.* 9:173-178.
- Vacca GM., Chianes L., Ghibellini A., Carcangiu V., Mauriello R., Bini PP., 2003. AlphaS1-casein genetic variants in Sarda goat breed. Proceedings of the ASPA 15th Congress, Parma, Italy, 18-20 June.
- Yahyaoui M.H., Coll A., Sanchez A., Folch J.M., 2001. Genetic polymorphism of the caprine kappa casein gene. *J. Dairy Res.*, 68, 209-216.
- Yahyaoui MH., Angiolillo A., Sanchez A., Folch JM. 2003. Characterization and genotyping of the caprine k-casein variants. *J. Dairy Sci.*, 86, 2715-2720.
- Wang Q., Huang Z., Chen M.J., Huang S.Z. and Zeng YT. 2001. Capra hircus beta-casein precursor (csn2) gene, complete cds. Gene Bank Accession No. AF409096.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.fcgi?db=nucore&id=15425979> (Erişim: 05.05.2008).



Yazışma Adresi

Yrd. Doç. Dr. Faruk BOZKAYA
Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Genetik Anabilim Dalı- ŞANLIURFA
Tel: 0 414 3128456 (2439)