



## Posttranskripsiyonel RNA Modifikasyonları ve Fonksiyonları

Zeliha TUNCER<sup>1</sup> Ercan KURAR<sup>2</sup>

### Özet

Transkripsiyon sonrası mRNA modifikasyonları, posttranskripsiyonel RNA modifikasyonları, RNA epigenetiği ya da epitranskriptomiks olarak adlandırılmaktadır. RNA'da DNA'ya göre daha fazla modifikasyon olmaktadır, çünkü DNA genetik bilgi deposu iken RNA mRNA, rRNA, tRNA, miRNA gibi farklı türlerine ve farklı katalitik, gen düzenleme, protein sentezi gibi fonksiyonlara sahiptir. RNA'da posttranskripsiyonel modifikasyonlar yaklaşık 60 yıl önce Psödouridinin ( $\Psi$ ) tanımlanması ile keşfedildi. RNA'larda gözlenen 3 majör modifikasyon, 2'-O-metil nükleotit, 5-metilsitozin ( $m^5C$ ) ve N<sup>6</sup>-metil adenindir ( $m^6A$ ).  $m^6A$  modifikasyonunun embriyonik ve nöral kök hücrelerin farklılaşmasında önemli bir rol oynadığı bulunmuştur. RNA'da posttranskripsiyonel modifikasyonları yeni bir alan olup biyolojik önemini anlamak için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### Anahtar Kelimeler

Epigenetik  
RNA  
5-metilsitozin ( $m^5C$ )  
N<sup>6</sup>-metil adenin

### Makale Hakkında

Gönderim Tarihi: 18.08.2021  
Kabul Tarihi: 24.08.2021  
E-Yayın Tarihi: 30.08.2021

## Posttranscriptional RNA Modifications and Functions

### Abstract

Posttranscriptional mRNA modifications are called epitranscriptomics or RNA epigenetics. There are more modifications in RNA than DNA because the DNA is a genetic information store, while RNA has different types of mRNAs including mRNA, rRNA, tRNA, miRNA, and different catalytic, gene regulation, protein synthesis functions. Identification of pseudouridine ( $\Psi$ ) was discovered about 60 years ago. Three major modifications observed in RNAs are 2'-O-methyl nucleotide, 5-methylcytosine ( $m^5C$ ) and N<sup>6</sup>-methyl adenosine.  $m^6A$  modification has been found to play an important role in the differentiation of embryonic stem cells and nerve cell. RNA epigenetics studies are a very new area and require many more studies to understand its biological significance.

### Keywords

Epigenetic  
RNA  
5-methylcytosine ( $m^5C$ )  
N<sup>6</sup>-methyl adenosine

### Article Info

Received: 18.08.2021  
Accepted: 24.08.2021  
Online Published: 30.08.2021

### 1. RNA

Rübonükleik asit (RNA) nükleotitlerden oluşan polimerik yapıya sahip bir nükleik asittir. RNA birçok biyolojik süreçte rol almaktadır. Protein sentezi (translasyon), gen regülasyonu, X kromozom inaktivasyonu gibi hücre için çok önemli rolleri vardır. DNA çift zincirli iken RNA genelde tek zincirli halde bulunan bir nükleik asittir. DNA molekülleri daha çok hücre içerisinde yoğunlaşmışken RNA'lar hücre içine yayılmışlardır. RNA'daki bazı kimyasal modifikasyona uğrarlar. RNA'da her nükleotit bir

<sup>1</sup> KTO Karatay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Karatay, Konya. [zelihatuncer@gmail.com](mailto:zelihatuncer@gmail.com)

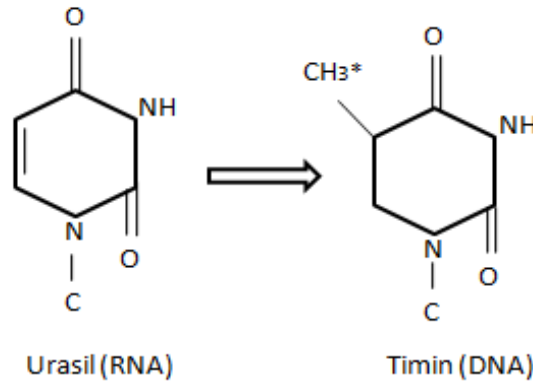
<sup>2</sup> Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Konya. [ekurar@erbakan.edu.tr](mailto:ekurar@erbakan.edu.tr)  
(Sorumlu Yazar)

riboz şekeri bulundurur ve karbonları 1-5 numaralandırılır. 1. karbona bazlar bağlanır. İki riboz şekeri arasında bir fosfat molekülü bulunur. Fosfat diğer ribozun 5. karbonuna bağlı iken bir diğer fosfat ribozun 3. karbonuna bağlıdır. RNA'nın DNA'dan farkı riboz şekerindeki 2. karbonda bulunan hidroksil grubudur.

### 1.1. RNA dünyası hipotezi

Yaşamda öncelikle hangi molekülün oluştuğu bilim insanlarının aklını hep meşgul etmiş ve farklı hipotezlerin ortaya atılmasına sebep olmuştur. Bir grup bilim insanı, ilk olarak karbonhidrat, yağ ve proteinlerin var olup genetik materyalin daha sonra oluştuğunu düşünmüş, dolayısıyla “metabolizma hipotezi” ortaya çıkmıştır (Sole 2009). Proteinler kendi kendine çoğalamazlar ve bilgi aktarımı yapamazlar. Bu yüzden genetik materyalin daha önce oluşmasının gerektiği ileri sürülmüştür. Diğer bir hipotezde ise DNA ve RNA'dan hangisinin önce oluştuğu çıkmazı bulunmaktadır. Santral doğmaya göre DNA, RNA'yı RNA ise proteinleri sentezler. Proteinden RNA, RNA'dan da DNA üretilemez yani DNA olmaksızın RNA'dan bahsedilemez. Bu düşünceden hareketle önce “DNA Hipotezi” ortaya konulmuştur. Daha sonra retrovirüslerin reverse transkriptaz enzimi ile RNA'dan DNA sentezleme mekanizmasının anlaşılması ile santral doğma geçerliliğini kısmen yitirmiştir. Böylelikle RNA hipotezi ön plana geçmiştir. RNA, bilgiyi depoladığı, taşıdığı ve biyolojik süreçlerde görev aldığı için yaşamın kökenine gidilen yolda proteinler ve DNA'dan daha önce var olduğu “RNA dünyası hipotezi” ile tanımlanmaktadır (Steitz ve Moore, 2003).

Ribozim (ribonükleik asit enzimi) bir RNA molekülüdür. Üçüncül yapısı sayesinde kalıtım materyali olmak yanında, enzim olarak da görev almaktadır. Ribozim kimyasal yapısından ötürü ortamda nükleotit var olduğu sürece kendi kendini üretebilmekte yani oto katalizör görev yapmaktadır. Ribozim enziminin keşfi, RNA'nın önce oluştuğuna dair bir kanıt olmuştur (Beaudry ve Joyce, 1992). RNA'da bulunan Urasil molekülüne metil grubu (CH<sub>3</sub>) eklenmesi ile Timin yapısı oluşmaya başlamıştır (Şekil 1). Timin, metilasyon sonucu oluşmaktadır ve eklenen metil grubu molekülü hidrofobik hale getirir. Bu yüzden DNA'nın suda parçalanması zordur, ancak RNA daha kolay hidrolize olmaktadır. Urasilde bulunan açık uçlarından dolayı kimyasal tepkimelere daha yatkındır ve mutasyon oranı daha fazladır. Timin daha kararlı bir yapıya sahiptir. Urasil taşıyan bir DNA olsaydı çok fazla metilasyon olur ve canlılık sona erebilirdi. Urasil birçok baz ile çift yapabilir. Sitozin ve Guanin arasında daha güçlü bir bağ olduğu için Urasil genelde Adenin ile ya da kendisi ile eşleşir. RNA dünyası hipotezine göre en başta Urasile sahip ribozimler vardı. Sonra ribozimlerden RNA oluştu ve Urasilin metilasyonu sonucu RNA'dan çok daha güçlü ve kararlı çift sarmal DNA meydana gelmiştir (Jaschke ve Seeling, 2000; Şekil 1).



Şekil 1. Urasil Metillenmesi (Jäschke ve Seelig, 2000)

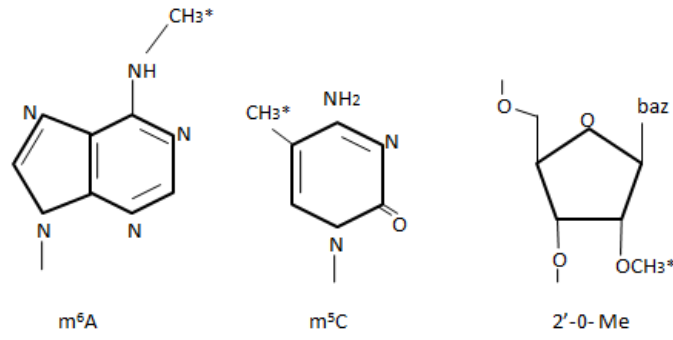
## 2. Posttranskripsiyonel RNA modifikasyonları

Nükleik asitlerin modifikasyonları nükleik asitlerin yapılarını değiştirerek, spesifik proteinlerin bağlanmasına ve farklı hücrel fonksiyonların oluşmasına olanak sağlar. Post transkripsiyonel mRNA modifikasyonları, RNA epigenetiği veya epitranskriptomiks olarak adlandırılmaktadır. RNA'da DNA'ya göre daha fazla modifikasyon oluşmaktadır. Çünkü DNA genetik bilgi deposu iken, RNA'nın mRNA, rRNA, tRNA, miRNA vb. farklı türleri vardır. Bunlar farklı katalitik, gen düzenleme ve protein sentezi gibi görevlere sahiptir. Çeşitli kimyasal modifikasyonlar nükleik asitlerin alternatif formlarını oluşturmaktadır. DNA'nın yaklaşık 12 alternatif formu varken, RNA yaklaşık 140 alternatif forma sahiptir (Dominişini ve ark., 2016).

### 2.1. Posttranskripsiyonel RNA modifikasyonları tarihçesi

RNA da posttranskripsiyonel modifikasyonlar yaklaşık 60 yıl önce tRNA da bulunan pseudouridin ( $\Psi$ ) tanımlanması ile keşfedildi. RNA'da en yaygın bulunan modifiye nükleosittir ve birçok RNA türünde bulunmaktadır. Pseudouridin, uridine nükleozidinin izomeridir. Üridinde, riboz ve Urasil arasında nitrojen karbon bağı varken pseudouridin de karbon bağı vardır. Pseudouridin uridinden, pseudouridine sentez enzimi ile sentezlenmektedir. tRNA'da ribozomu tanıyan T  $\Psi$  C kolunda bulunmaktadır. tRNA'daki antikodon koldaki modifiye bazlar şifreyi doğru çözmeyi ayarlarken, antikodon dışındaki kollardaki modifikasyonlar tRNA stabilitesi ve tRNA katlanmasında rol almaktadırlar (Liu ve Pan, 2015).

RNA'larda en çok gözlenen 3 major modifikasyon; 2'-O-metil nükleotit, 5-metilsitozin ( $m^5C$ ) ve N<sup>6</sup>-metil adenzindir (Liu ve Pan, 2015; Şekil 2).



Şekil 2. RNA Modifikasyonları (Liu ve Pan, 2015)

### 2.1.1. 2'-O-metil nükleotit

RNA'larda meydana gelen 2'-O-metil nükleotit (Nm) modifikasyonu, ribozun 2. hidroksil grubuna metil bağlanması ile oluşmaktadır. Genellikle ribozomal RNA (rRNA) ve small nuklear RNA (snRNA)'da bulunmaktadır (Liu ve Pan, 2015). Post-transkripsiyonel gen susturulması hücrel bir mekanizma ile mRNA üzerinden protein sentezinin durdurulmasıdır. Bu mekanizmaya RNA interferansı (RNAi) denir. Gen fonksiyonunun araştırılması, yeni tedavi yöntemleri geliştirmesi gibi farklı biyomedikal çalışmalarda günümüzde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. RNAi mekanizmasının genetik materyali hedef organ, doku veya hücreye gönderim, nükleazlar tarafından çok çabuk yıkılma, toksisite ve endozomal degradasyon gibi zorlukları vardır (Gregory ve ark., 2005). Antisense teknolojide kullanılacak RNA'lar in vivo ve in vitro ortamda kararsızdır. Vücutta dolaşıma girdiği zaman nükleazlar tarafından yıkıma maruz kalır. Nükleazlar tarafından yıkımın engellenmesi için kimyasal modifikasyonlar yapılmaktadır. 2-metil nükleotit de bu amaçla laboratuvarında sıkça yapılan bir modifikasyondur. Aynı zamanda toksisiteyi azaltma ve hedef hücre veya dokuya gönderimi kolaylaştırır (Zhao ve Yu, 2008).

### 2.1.2. RNA 5-metilsitozin (m<sup>5</sup>C) ve modifikasyonu

DNA ve RNA'da meydana gelen yaygın bir modifikasyondur. RNA sitozin metiltransferaz enzimi ile metilasyon sağlanmaktadır (Roundtree ve He, 2016). 5-metilsitozin modifikasyonu arka ve ökaryot tRNA'sında sıkça rastlanmaktadır. Ökaryot ve arkealarda tRNA'da m<sup>5</sup>C, değişken kol ve TΨC kolu arasında 48. ve 49. pozisyonda oldukça modifiyedir. Ökaryotlarda diğer organizmalara ek olarak akseptör kolda 72. pozisyonda modifiyedir.

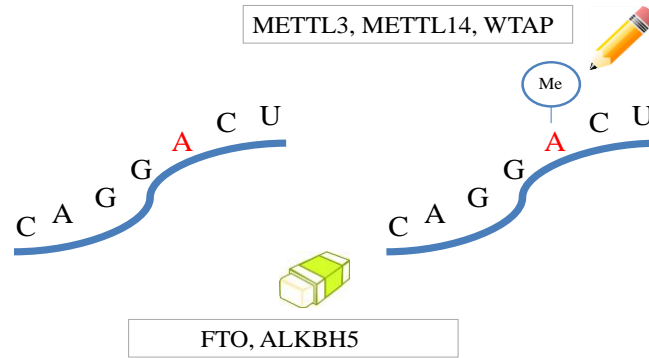
#### 2.1.2.1. RNA 5-metilsitozin (m<sup>5</sup>C) modifikasyonu biyolojik önemi

tRNA'da modifiye nükleotitlerin bilinen genel rolü tRNA'ya yapısal ve metabolik stabilite kazandırmasıdır. tRNA<sup>leu</sup> 34. pozisyonda m<sup>5</sup>C modifikasyonu translasyonda önemli rol aldığı düşünülmektedir (Khoddami ve ark., 2015). RNA'da meydana gelen 5-metilsitozin modifikasyonunun immün sistemde fonksiyonu olduğu bildirilmiştir. Toll benzeri reseptörler (TLR) organizmaya yabancı

olan molekülleri tanıyıp onlara karşı doğal immün yanıt geliştiren reseptörlerdir. Modifiye olmamış RNA moleküllerinin TLR'i aktive ederek immün sistemi güçlü bir şekilde uyardığı gözlenmiştir. Modifiye olmuş RNA'lar ise m<sup>5</sup>C dahil olmak üzere immün sisteme daha az uyarıcı etki yapmıştır. RNA metilasyonunun doğal immün sistem tarafından tanınmayı engellediği düşünülmektedir (Motorin ve ark., 2010).

### 2.1.3. N<sup>6</sup>-metil adenin = m<sup>6</sup>A

Ökaryotik mRNA'daki modifikasyonlar arasında en yaygın olanı adenin bazının N6 pozisyonunda metilasyonudur. Ökaryotik mRNA'da en çok bulunan epigenetik belirteçtir (Dominissini ve ark., 2016). Bakterilerde, bazı virüslerde, maya ve bitkilerde m<sup>6</sup>A modifikasyonu bulunmaktadır. Aynı zamanda tRNA, rRNA, snRNA ve long noncoding RNA'larda (lncRNA) m<sup>6</sup>A modifikasyonu bulunmaktadır. m<sup>6</sup>A modifikasyonunda epigenetik kontrol için 3 grup protein (writer, eraser ve reader) gereklidir. Writer, spesifik bölgelerde kimyasal modifikasyonları katalize eder, eraser proteini modifikasyonları kaldırır. Reader ise modifiye olmuş bölgeleri tanır ve modifiye bazlara bağlanır. Adenin bazının N6 pozisyonunda metilasyonu (m<sup>6</sup>A) en yaygın metilasyondur. Bu epigenetik belirteç METTL3, METTL14 ve WTAP protein kompleksi ile sağlanır ve bunlara writer ismi verilmektedir. Demetilasyon işlemi ise eraser olarak adlandırılan yağ kütleli ve obezite ile ilişkili protein (FTO) ve AlkB homolog 5 RNA demethylase (ALKBH5) enzimi ile gerçekleşir (Liu ve Pan, 2015; Şekil 3).



Şekil 3. RNA Metilasyon ve Demetilasyonu (Liu ve Pan, 2015)

#### 2.1.3.1. m<sup>6</sup>A Writer

İlk tanımlanan m<sup>6</sup>A metiltransferaz proteini METTL3 geni tarafından kodlanır. Bu gen mayalardan memelilere kadar oldukça korunmuştur. METTL3 knockdown ya da delesyonu farklı fenotiplerin ortaya çıkmasına sebep olur. METTL3 knockout hücre (KO) hatlarında apoptoz, bitkiler ve Drosophila'da ise yaşama kabiliyeti kapasitesinin değiştiği gözlenmiştir. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda bir diğer metiltransferaz enzimi olan METTL14 tanımlanmıştır. METTL3 ve METTL14 aynı metiltransferaz ailesindedir. METTL14, METTL3 ile kompleks yapmaktadır. METTL3 ve METTL14 kompleksi WTAP (wilm's tumor 1-associating protein) ile etkileşim içerisinde. WTAP

geninin siRNA ile gen susturulmasında m<sup>6</sup>A modifikasyonun önemli derecede düştüğü gözlenmiş fakat in vitro ortamda tek başına WTAP bir metiltransferaz değildir bu da WTAP'ın metiltransferaz aktivitesini artıran bir protein olduğunu göstermiştir (Liu ve Pan, 2015).

### **2.1.3.2. m<sup>6</sup>A Eraser**

RNA demetilasyonu yapan enzimler eraser olarak adlandırılır. İlk m<sup>6</sup>A eraser; FTO proteini olarak tanımlanmıştır (Dominissini ve ark., 2016). 2011'de birbirinden bağımsız üç çalışmada, FTO geninin ilk intronunda meydana gelen tek nükleotit polimorfizimi vücut kütle indeksi ve obezite ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir (Jia ve ark., 2011). Fare modellerinde yapılan gen susturulması veya aşırı ekspresyon çalışmaları sonucunda; FTO geni değişen vücut ağırlıkları ile ilişkilendirilmiştir (Meyer ve ark., 2012). FTO geninin susturulması m<sup>6</sup>A seviyesinin artmasına, FTO geninin aşırı ifadesi ise m<sup>6</sup>A seviyesinin azalmasına sebep olan bir epigenetik belirteçtir (Dominissini ve ark., 2016). Diğer bir m<sup>6</sup>A demetilasyon enzimi ALKBH5 geni tarafından kodlanır. FTO ve ALKBH5 aynı protein ailesindedir. Yapılan çalışmalar sonucu FTO bütün dokularda yaygın şekilde bulunurken, ALKBH5'nin ifadesi en fazla fare testislerinde bulunmuştur. ALKBH5 geninin susturulması sonucunda anormal spermatogenez gözlenmiştir. Spermatogenez ile ilişkili genlerin m<sup>6</sup>A modifikasyonunda bu sonuç meydana getirmiştir (Zheng ve ark., 2013).

### **2.1.3.3. m<sup>6</sup>A Reader**

YTHDF1, YTHDF2 ve YTHDF3 proteinleri YTH, RNA binding protein, süper ailesine ait proteinlerdir. Bu proteinler, modifiye m<sup>6</sup>A RNA'ları tanır ve bağlanırlar. Epigenetik belirteç ile işaretlenen RNA'lara "reader" olarak adlandırılan spesifik proteinler bağlanır ve hücrel fonksiyonları yerine getirir. YTHDF1 protein sentezinde translasyon verimini artırmaktadır. YTHDF2 mRNA degradasyonunu sağlar. RNA'ya bağlanan protein heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2B1 (HNRPA2B1) ise alternatif splicingde görev almaktadır (Dominissini ve ark., 2016).

## **3. m<sup>6</sup>A modifikasyonu fonksiyonları**

### **3.1. m<sup>6</sup>A modifikasyonu ve sirkadiyen periyot**

Sirkadiyen periyot 24 saat içerisinde bir tekrar eden ve biyolojik faaliyetlerin düzenlenmesinde gözlenen bir ritimdir. m<sup>6</sup>A modifikasyonu sirkadiyen ritmini düzenlemektedir. Sirkadiyen ritmi düzenleyen genlerin transkriptlerinde m<sup>6</sup>A modifikasyonları tanımlanmıştır. m<sup>6</sup>A metilasyonunu sağlayan METTL3 geni susturulunca sirkadiyen periyotta uzama olmuştur (Dominissini ve ark., 2016). İn vivo ve in vitro çalışmalarda metilasyon inhibitörü olan 3-deazaadenosine (3-DZA) sirkadiyen periyotta uzamaya sebep olmuştur. 3-DZA ile muamele edilen hücrelerin MeRIP-seq analizleri sonucunda clock genlerde (Per2 ve Arntl) m<sup>6</sup>A modifikasyonlarının seviyesi düşmüştür (Motorin ve ark., 2010). Metilasyonun baskılanması sonucunda sirkadiyen periyotta uzama gözlenmiştir (Fustin ve ark., 2013).



### 3.2. Kök hücrelerde RNA epitranskriptomiks

N6-metil adozin, mRNA'da en yaygın görülen modifikasyonlardandır. Embriyonik kök hücrenin farklılaşmasında m<sup>6</sup>A modifikasyonun önemli bir rol oynadığı bulunmuştur. Pluripotent faktörlerin m<sup>6</sup>A modifikasyonu ile regüle edildiği ve m<sup>6</sup>A modifikasyonlarını sağlayan METTL3 geninin susturulması ile embriyonik kök hücrelerin farklılaşmasının engellendiği ve embriyonik kök hücrelerde ektopik farklılaşmaya sebep olduğu gözlemlenmiştir (Jalkanen ve Wilusz, 2014). Embriyonik kök hücrelerde pluripotent regülatör kodlayan Nanog, KLF4, myc, Lin28, Med1 genlerinin mRNA'larının m<sup>6</sup>A ile modifiye olduğu bulunmuştur. m<sup>6</sup>A modifikasyonları embriyonik kök hücrelerin ektoderm, mezoderm ve endoderm yapılarına dönüşümünde etkilidir (Batista ve ark., 2014).

### 3.3. m<sup>6</sup>A modifikasyonu ve obezite

FTO enzimi, kromozom 16'da bulunan FTO geni tarafından kodlanır. FTO m<sup>6</sup>A modifikasyonlarında demetilasyon işlemini gerçekleştirir. FTO geninin siRNA ile susturulması sonucunda mRNA'da m<sup>6</sup>A modifikasyonu artarken, FTO'nun artmış ifadesi sonucunda m<sup>6</sup>A mRNA transkripti azalmıştır. FTO geninin birinci intronunda bulunan bir SNP (tek nükleotit polimorfizm) artan vücut ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir. FTO varyant alleli taşıyan bireyler, normal allele sahip bireylere göre daha fazla vücut ağırlığına sahiptir. FTO'nun artmış ifadesi daha fazla gıda alımı ve obeziteye sebep olmaktadır. Ayrıca artan vücut ağırlığı da tip 2 diyabet riskini artırmaktadır (Meyer ve Jaffrey, 2014).

### 3.4. m<sup>6</sup>A modifikasyonu ve kanser

m<sup>6</sup>A modifikasyonu, onkogenlerin ifadesini artırır yada tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu baskılar, böylece tümör promotörü olarak işlev görür. Mesane kanserinde, METTL3 ve onkogen CDCP1 genlerinin ifadesindeki artış mesane kanserin prognozu ile ilişkilendirilmiştir. CDCP1'in m<sup>6</sup>A seviyesini yükselttiği tespit edilmiştir (Yang ve ark.,2019). Akut miyeloid lösemide (AML), METTL14'ün artmış ifadesi gözlenmiştir. Dolayısıyla, lösemi hücrelerinin kendi kendini yenilemesini sağlayarak ve MYB ile MYC'yi baskılayarak AML gelişimini teşvik ettiği gözlenmiştir (Weng ve ark., 2018). Kutanöz skuamöz hücreli karsinomda (cSCC), ifadesi artmış olan METTL3, Np63 ekspresyonunu artırır, böylece cSCC hücre proliferasyonunu ve tümör büyümesini uyarır (Zhou ve ark., 2019). Berrak hücreli renal hücreli karsinomda (ccRCC), FTO'ya bağlı olarak artmış m<sup>6</sup>A seviyesi mRNA stabilitesini azaltarak PGC-la'nın ekspresyonunu baskılamaktadır. Yüksek m<sup>6</sup>A seviyesi ve düşük PGC-la ekspresyonu, tümör büyümesinde artışa neden olur (Zhuang ve ark., 2019). Pankreas kanserinde, ALKBH5'in ekspresyonu azalır, bu da m<sup>6</sup>A seviyesinin yükselmesine ve tümör supresör bir gen olan KCNK15-AS1'in ekspresyonunun azalmasına dolayısıyla tümör hücrelerinin daha fazla migrasyon ve invazyonuna yol açar (He ve ark., 2018). m<sup>6</sup>A modifikasyonu, m<sup>6</sup>A onkogenlerin ifadesini baskılayarak ya da tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu teşvik ederek bir tümör baskılayıcı olarak işlev gösterebilmektedir. Bulgular, m<sup>6</sup>A'nın kanserde ikili bir rol oynadığını göstermektedir. Dolayısıyla, m<sup>6</sup>A'ya dayalı alternatif terapötik stratejileri geliştirilmektedir (Wang ve ark., 2018). Reader (FTO) işlevlerinin m<sup>6</sup>A'ya bağlandıkları, ancak farklı fonksiyonlarını koordine eden

mekanizmanın daha fazla açıklanmasına ihtiyaç bulunmaktadır. Reader (FTO) için RNA sekansı özgülüğü olup olmadığı hakkında çok az şey bilinmektedir. m<sup>6</sup>A enzim inhibitörlerinin çeşitli kanserlerde tümör düzenleyici rolleri göstermesine rağmen, m<sup>6</sup>A ile ilgili daha etkili ilaçlar ve yeni terapötik stratejilerin araştırılması beklenmektedir (Shi ve ark., 2019).

### 3.5. m<sup>6</sup>A modifikasyonunun nörobiyolojik fonksiyonu

Nöral kök hücreler (NKH) hücre popülasyonlarını kendi kendini yenileme yoluyla korur ve nöronlar, astrositler ile oligodendrositler gibi çeşitli sinir hücrelerine farklılaşabilir (Ji ve ark., 2018). Farklı çalışmaların bulguları, mRNA m<sup>6</sup>A modifikasyonunun NKH'lerin kendini yenilemesini ve farklılaşmasını etkileyebileceğini göstermiştir (Yao ve ark., 2016). Fare ve insan embriyonik kök hücrelerinde METTL3'ün inaktivasyonu, m<sup>6</sup>A seviyesinde bir azalmaya yol açar ve nöronların kendini yenilemeden farklılaşmaya geçişini ciddi şekilde bozar (Angelova ve ark., 2018). YTHDF2 aracılı m<sup>6</sup>A mRNA klerensi, farelerde nörogelişim üzerinde düzenleyici bir etkiye sahiptir. NKH'lerin çoğalması ve farklılaşması embriyonik Ythdf2'nin knock out olmasından ciddi şekilde etkilenmektedir (Li ve ark., 2018). Gelişmekte olan fare serebellumunda yaygın m<sup>6</sup>A metilasyonu tespit edilmiştir. RNA m<sup>6</sup>A metilasyonu fare serebellumunun doğum sonrası gelişiminin düzenlenmesine katılmaktadır (Frye ve ark., 2018). Fare sinir sisteminde METTL3'ün spesifik inaktivasyonu beyinde ciddi gelişimsel bozukluklara neden olur. Çünkü METTL3 aracılı m<sup>6</sup>A, serebellar gelişim ve apoptozda yer alan genlerin mRNA stabilitesini kontrol ederek serebellar gelişime katılır (Wang ve ark., 2018). m<sup>6</sup>A modifikasyonu, olgun fare nöronlarının sinaptik rejenerasyonunda önemli bir rol oynar. Somatik nöronlarda artan m<sup>6</sup>A, sinaptik plastisiteye transkriptom yanıtını değiştirir. Sinaptik mRNA'ların m<sup>6</sup>A metilasyonu, sağlıklı yetişkin fare ön beyinlerinde sinaptik fonksiyona kritik katkıda bulunur (Leighton ve ark., 2018).

## 4. Sonuç

mRNA modifikasyonları ilk kez 1950'lerde tanımlanmasına rağmen, metabolizma ve insan sağlığı için önemi yakın zamanlarda önem kazanmaya başlamıştır. RNA modifikasyonları gen ifadesinin kontrolü için yeni bir altın standart haline gelmiştir. FTO geninin m<sup>6</sup>A modifikasyonunda demetilasyon görevi üstlenmesi keşfedilmiş ve insan sağlığı ile ilişkilendirilmiştir. m<sup>6</sup>A modifikasyonun mRNA'da çok fazla bulunması adenosin metilasyonun biyolojik önemini düşündürmüştür. DNA'da sitozinde meydana gelen metillenmeye benzer RNA'da adenosin bazında meydana gelen metillenme de geri dönüşümlüdür ve genomun regülasyonu için önemlidir. Son zamanlarda m<sup>6</sup>A modifikasyonu ve kanserle olan ilişkisini içeren oldukça fazla çalışma yapılmaktadır. m<sup>6</sup>A modifikasyonunun nörobiyolojik fonksiyonlarda öneminin anlaşılması nörolojik birçok çalışmaya epitranskriptomiks bakış açısı kazandırmıştır. RNA epigenetiğinin biyolojik öneminin anlaşılması üzerine çalışmalar son yıllarda ivme kazanmıştır ve devam etmektedir.



## Kaynaklar

- Angelova, M. T., Dimitrova, D. G., Dinges, N., Lence, T., Worpenberg, L., Carré, C., & Roignant, J. Y. (2018). The emerging field of epitranscriptomics in neurodevelopmental and neuronal disorders. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 6, 46.
- Batista, P. J., Molinie, B., Wang, J., Qu, K., Zhang, J., Li, L., & Carter, A. C. (2014). m6A RNA modification controls cell fate transition in mammalian embryonic stem cells. *Cell Stem Cell*, 15(6), 707-719.
- Beaudry, A., A., & Joyce, G., F. (1992). Directed evolution of an RNA enzyme. *Science*, 257 (5070), 635-641.
- Dominissini, D., Chuan, H, Rechavi, G., Moshitch, S. (2016). RNA epigenetics. *Scientist*. 30(1): 34-39.
- Fustin, J. M., Doi, M., Yamaguchi, Y., Hida, H., Nishimura, S., Yoshida, M., & Okamura, H. (2013). RNA-methylation-dependent RNA processing controls the speed of the circadian clock. *Cell*, 155(4), 793-806.
- Frye, M., Harada, B. T., Behm, M., & He, C. (2018). RNA modifications modulate gene expression during development. *Science*, 361(6409), 1346-1349.
- Gregory, R., I, Chendrimada, T. P., Cooch, N., & Shiekhattar, R. (2005). Human RISC couples microRNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing. *Cell*, 123(4), 631-640.
- He, Y., Hu, H., Wang, Y., Yuan, H., Lu, Z., Wu, P., & Miao, Y. (2018). ALKBH5 inhibits pancreatic cancer motility by decreasing long non-coding RNA KCNK15-AS1 methylation. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 48(2), 838-846.
- Jalkanen, A., L., & Wilusz, J. (2014). Stem cell RNA epigenetics: M6Arking your territory. *Cell Stem Cell*, 15(6), 669-670.
- Jäschke, A., & Seelig, B. (2000). Evolution of DNA and RNA as catalysts for chemical reactions. *Current Opinion in Chemical Biology*, 4(3), 257-262.
- Ji, P., Wang, X., Xie, N., & Li, Y. (2018). N6-Methyladenosine in RNA and DNA: an epitranscriptomic and epigenetic player implicated in determination of stem cell fate. *Stem Cells International*, 2018, 3256524.
- Jia, G., Fu, Y., Zhao, X., Dai, Q., Zheng, G., Yang, Y., & He, C. (2011). N 6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nature Chemical Biology*, 7(12), 885-887.
- Khoddami, V., Yerra, A., & Cairns, B., R. (2015). Experimental approaches for target profiling of RNA cytosine methyltransferases. In *Methods in Enzymology* (Vol. 560, pp. 273-296). Academic Press.
- Leighton, L., J., Ke, K., Zajackowski, E., L., Edmunds, J., Spitale, R., C., & Bredy, T. W. (2018). Experience-dependent neural plasticity, learning, and memory in the era of epitranscriptomics. *Genes, Brain and Behavior*, 17(3), e12426.

- Li, M., Zhao, X., Wang, W., Shi, H., Pan, Q., Lu, Z., & Klungland, A. (2018). Ythdf2-mediated m<sup>6</sup>A mRNA clearance modulates neural development in mice. *Genome Biology*, 19(1), 1-16.
- Liu, N., & Pan, T. (2015). RNA epigenetics. *Translational Research*, 165(1), 28–35.
- Meyer, K., D., Saletore, Y., Zumbo, P., Elemento, O., Mason, C., E., & Jaffrey, S., R. (2012). Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons. *Cell*, 149(7), 1635-1646.
- Meyer, K., D., & Jaffrey, S. R. (2014). The dynamic epitranscriptome: N<sup>6</sup>-methyladenosine and gene expression control. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(5), 313-326.
- Motorin, Y., Lyko, F., & Helm, M. (2010). 5-methylcytosine in RNA: detection, enzymatic formation and biological functions. *Nucleic Acids Research*, 38(5), 1415-1430.
- Roundtree, I. A., & He, C. (2016). RNA epigenetics-chemical messages for posttranscriptional gene regulation. *Current Opinion in Chemical Biology*, 30, 46-51.
- Sole, R., V. (2009). Evolution and self-assembly of protocells. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41(2), 274-284.
- Steitz, T., A., & Moore, P., B. (2003). RNA, the first macromolecular catalyst: the ribosome is a ribozyme. *Trends in Biochemical Sciences*, 28(8), 411-418.
- Shi, H., Wei, J., & He, C. (2019). Where, when, and how: context-dependent functions of RNA methylation writers, readers, and erasers. *Molecular Cell*, 74(4), 640-650.
- Wang, C., X., Cui, G., S., Liu, X., Xu, K., Wang, M., Zhang, X., X., & Sun, B., F. (2018). METTL3-mediated m<sup>6</sup>A modification is required for cerebellar development. *PLoS Biology*, 16(6), e2004880.
- Wang, S., Chai, P., Jia, R., & Jia, R. (2018). Novel insights on m<sup>6</sup>A RNA methylation in tumorigenesis: a double-edged sword. *Molecular Cancer*, 17(1), 101.
- Weng, H., Huang, H., Wu, H., Qin, X., Zhao, B. S., Dong, L., & Sheng, Y. (2018). METTL14 inhibits hematopoietic stem/progenitor differentiation and promotes leukemogenesis via mRNA m<sup>6</sup>A modification. *Cell Stem Cell*, 22(2), 191-205.
- Yang, F., Jin, H., Que, B., Chao, Y., Zhang, H., Ying, X., & Zhang, W. (2019). Dynamic m<sup>6</sup>A mRNA methylation reveals the role of METTL3-m<sup>6</sup>A-CDCP1 signaling axis in chemical carcinogenesis. *Oncogene*, 38(24), 4755-4772.
- Yao, B., Christian, K., M., He, C., Jin, P., Ming, G., L., & Song, H. (2016). Epigenetic mechanisms in neurogenesis. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(9), 537-549.
- Zhao, X., & Yu, Y., T. (2008). Targeted pre-mRNA modification for gene silencing and regulation. *Nature Methods*, 5(1), 95-100.
- Zheng, G., Dahl, J., A., Niu, Y., Fedorcsak, P., Huang, C., M., Li, C., J., & Lu, Z. (2013). ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility. *Molecular Cell*, 49(1), 18-29.

- Zhou, R., Gao, Y., Lv, D., Wang, C., Wang, D., & Li, Q. (2019). METTL3 mediated m6A modification plays an oncogenic role in cutaneous squamous cell carcinoma by regulating  $\Delta Np63$ . *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 515(2), 310-317.
- Zhuang, C., Zhuang, C., Luo, X., Huang, X., Yao, L., Li, J., & Gui, Y. (2019). N6-methyladenosine demethylase FTO suppresses clear cell renal cell carcinoma through a novel FTO-PGC-1 $\alpha$  signaling axis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(3), 2163-2173.