

HAYVANSAL ÜRETİMDE EPİGENETİK ARAŞTIRMALAR: BİYOİNFORMATİK ARAÇLARIN ROLÜ VE GELECEĞİ

Gülşah KEKLİK

gulsahkeklk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1775-2773>

İstanbul Teknik Üniversitesi/Avrasya Yer Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

ÖZET: Epigenetik, organizmaların genetik materyalleri olan DNA molekülünde herhangi bir dizilim değişimi meydana gelmeksizin gen ekspresyonunu düzenleyen moleküler modifikasyonları inceleyen bir bilim dalıdır. Epigenetik modifikasyonlar gen ekspresyonunda özellikle transkripsiyonun düzenlenmesinde oynadıkları rol ile etkilerini göstermektedirler. Hayvansal üretimde kantitatif karakterlerin ortaya çıkmasında genetik mekanizmalar olduğu kadar çevresel faktörler de önemli rol oynamaktadır. Bu noktada epigenetik araştırmalar, hayvansal üretimde çevresel faktörlerin genetik yapı ile etkileşimlerini ve bu etkileşimlerin verimlilik, genetik iyileştirme ve sağlık gibi konular üzerindeki etkilerini anlamada sürdürülebilir bir hayvansal üretim için kritik bir role sahiptir. Epigenetik çalışmalar sonucu elde edilen verilerin işlenerek analizi ve yorumlanmasında biyoinformatik araçların kullanımı oldukça önemlidir. Epigenetik verilerin biyoinformatik analizi ile böylece ıslah çalışmalarında isabet derecesi artacağı gibi, sürdürülebilir bir hayvansal üretim daha da mümkün hale gelebilecektir.

Bu derleme çalışmasında, hayvansal üretimde epigenetik çalışmalarda kullanılan biyoinformatik yöntemlerin hayvan yetiştiriciliği açısından mevcut durumu ve geleceği ele alınmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Epigenetik, Biyoinformatik, Hayvansal Üretim

EPIGENETIC RESEARCH IN ANIMAL PRODUCTION: THE ROLE AND FUTURE OF BIOINFORMATICS TOOLS

ABSTRACT: Epigenetics is a branch of science that examines molecular modifications that regulate gene expression without any sequence change in the DNA molecule, which is the genetic material of organisms. Epigenetic modifications have an effect on gene expression, especially with the role they play in the regulation of transcription. Environmental factors as well as genetic mechanisms play an important role in the emergence of quantitative characters in animal production. At this point, epigenetic research has a critical role for sustainable animal production in understanding the interactions of environmental factors with genetic structure in animal production and the effects of these interactions on issues such as productivity, genetic improvement and health. The use of bioinformatics tools is very important in the processing, analysis and interpretation of the data obtained as a result of epigenetic studies. With the bioinformatics analysis of epigenetic data, the degree of accuracy in breeding studies will increase and a sustainable animal production will become even more possible.

In this review, the current status and future of bioinformatics methods used in epigenetic studies in animal production in terms of animal breeding are discussed.

KEYWORDS: Epigenetics, Bioinformatics, Animal Production

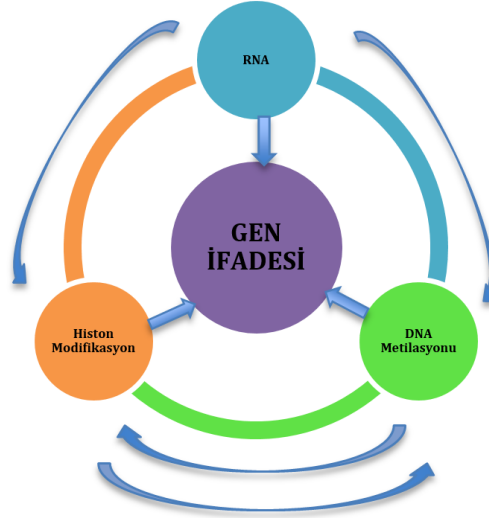
Date of Submission: 09.12.2024

Date of acceptance: 29.12.2024

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14591532>

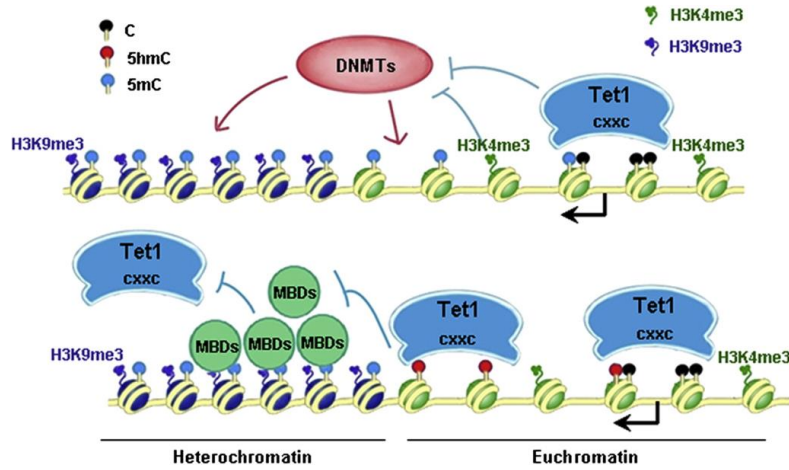
1. GİRİŞ

İlk olarak 1940'ların başında Conrad Hal Waddington tarafından öne çıkarılan ve ontoloji, embriyoloji, sağlık bilimi, metabolizma, biyopsikoloji, kompleks hastalıklar ve antropoloji gibi birçok alanla yakından ilgilenen bilim insanlarının üzerinde çokça çalıştığı epigenetik bilimi, DNA dizisinde herhangi bir değişim olmaksızın kromatinin yapısal ve biyokimyasal değişikliklerini ifade etmektedir [1, 2]. Genel olarak DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan RNA'lar (ncRNA'lar) iyi çalışılmış üç temel epigenetik mekanizmadır [3] (Şekil 1, [4]).



Şekil 1. Gen ifadesinin düzenlenmesinde rol oynayan temem epigenetik mekanizmalar [4]

Ökaryotlarda yaygın olarak bulunan 5-metilsitozin (5mC) ile prokaryotlarda yaygın olarak bulunan N6-metiladenin (6mA) ve 4-metilsitozin (4mC) [5, 6] en çok çalışılan DNA metilasyon mekanizmalarıdır. Son yıllara kadar, farklı metilasyon hassasiyetine sahip restriksiyon endonükleazlar ile DNA'nın sindirimi [7] gibi, DNA'daki metilasyon miktarının yaklaşık bir tahminini elde etmek için kullanılan birtakım geleneksel analiz teknikleri kullanılmıştır. Bununla birlikte örneğin yakın zamanda ortaya çıkan üçüncü nesil dizileme tekniklerinin kullanımı çok çeşitli baz modifikasyonlarını incelemek için kullanılmaya başlanan iyi bir metilasyon analiz yöntemi olarak kendini göstermiştir [8]. Günümüzde kullanılan DNA metilasyon analiz yöntemleri, 5-hidroksimetilsitozin (5hmC) (5mC'nin oksitlenmiş formu) gibi oksitlenmiş DNA metilasyon mekanizmalarını bile tanımlayabilmektedir [9]. Ökromatin CpG metilasyonunun düzenlenmesinde Tet1 işlevlerine ilişkin bir model Şekil 2'de verilmiştir [10].



Şekil 2. Ökromatin CpG metilasyonunun düzenlenmesinde Tet1 işlevlerine ilişkin bir model [10]

Histon modifikasyonlarının belirlenmesinde spesifik antikor yönlendirmeli kromatin immüno çöktürme (ChIP) platformuna dayalı birtakım teknoloji kullanılmaktadır. [11, 12]. DNA dizisini çevreleyen kromatin yapısının analiz edilmesinde DNA-protein etkileşimlerini inceleyerek sonuca ulaşan ChIP testi, diğer tekniklerle entegre edilerek histon modifikasyonlarının spesifik lokuslardaki diğer kromatin düzenleyicileri ile etkileşimini açıklamak için de kullanılabilir [13]. ChIP temelli teknolojilerin Hi-C gibi kromozom konformasyon yakalama (3C) teknolojileri ile birleştirilmesi durumunda, histon modifikasyon desenleri ile kromozomların üç boyutlu (3D) yapısı arasındaki ilişkilere konu olan epigenetik mekanizmalar tahmin edilebilmektedir [14].

Kodlamayan RNA'lar (ncRNA) son ürün olarak proteinlere dönüştürülemeyen RNA molekülleri olup, housekeeping ncRNA'lar ve düzenleyici ncRNA'lar olarak sınıflandırılmaktadır [15, 16]. Protein transkripsiyonunun yan ürünleri olarak ortaya çıkan ncRNA'lar, fizyolojik ve patolojik süreçlere aktif katılım sağlayarak epigenetik düzenleyiciler olarak işlev yaparlar [17]. Düzenleyici RNA'lar büyüklüklerine göre mikroRNA (miRNA), küçük girişimci RNA (siRNA), piwi ile etkileşen RNA (piRNA) ve uzun ncRNA (lncRNA) olarak sınıflandırılmaktadır [18]. Housekeeping ncRNA'lar ise ribozomal RNA (rRNA), transfer RNA (tRNA), küçük nüklear RNA (snRNA) ve küçük nükleolar RNA (snoRNA) moleküllerini içermektedir [15]. Bu noktada biyoinformatik araçlar, yeni kodlamayan transkriptlerin tanımlanması ve ncRNA'ların epigenetik mekanizmalardaki rollerinin daha iyi anlaşılmasında büyük katkılar sağlayacaktır [3]. Epigenetik mekanizmalarda modifikasyonları ifade eden bir şema Şekil 3'te gösterilmiştir [19].



Şekil 3. Epigenetik mekanizmalarda modifikasyonlar [19]

1.1. Hayvansal Üretimde Epigenetik Araştırmaların Önemi

Epigenetik araştırmalar, hastalıklar ve hastalıkların kompleks özellikleri, bilinmeyen kalıtım derecesi, sürdürülebilir üretim üzerine olan etkileri ve bu etkilerin fenotip üzerindeki yansımaları gibi konularda pekçok fayda sağladığından çiftlik hayvancılığında çok önemli ve elzem bir alan olmuştur [20-24]. Ruminant hayvanlar ve atlar da dahil olmak üzere, hayvan modellerindeki çalışmaların bir kısmı, perikonsepsiyonel dönem ve fetal gelişim esnasında yavruların doğum sonrası performansına etki ederek değiştiren beslenme ortamına dikkat çekmiştir [25]. Hayvancılık sektöründe karşılaşılan problemlerin azaltılması için epigenetik sistemi değiştirebilecek besinsel metotların geliştirilmesi ve çiftlik hayvanlarında fenotip üzerine olumlu etkiler içeren çalışmaların artırılması gerekmektedir. Bu durum, hayvan refahı ve verimlilik açısından gelecekteki çalışmalara yön vermede oldukça önemli bir rol oynamaktadır [26].

Hayvan yetiştiriciliğinde epigenetiği anlamaya yönelik araştırma çabalarının çoğu, beslenme, maternal davranış ve iklim değişikliği gibi dış faktörlere odaklanmıştır. Belirli çevresel uyarıcılara yanıt olarak, moleküler epigenetik mekanizmaların belirli genomik bölgelerde gen ekspresyonunun kritik

düzenleyicileri olduğu tespit edilmiştir [27]. Bu mekanizmalar, hayvanlarda büyüme, üreme, bağışıklık sistemi ve stres yanıtları gibi özellikleri etkileyebilir [28]. Epigenetik araştırmalar, hayvan ıslahında geleneksel genetik yaklaşımları bir yana, çevresel etkilerin genetik potansiyele olan etkisini incelemeye olanak tanımaktadır [29]. Epigenetik, bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan hastalıkların erken teşhisinde ve önüne geçilmesinde yeni yollar açmaktadır. Epigenetik biyobelirteçler, hayvanların hastalıklara olan yatkınlığını belirleyerek hedefe yönelik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde büyük faydalar sağlamaktadır [30]. Epigenetik araştırmalar, hayvansal üretimin çevresel etkilerinin azaltılmasında önemli bir görev üstlenmiştir. Böylelikle, çevresel stres faktörlerinin epigenetik etkilerinin farkına varmak ve hayvanları daha sürdürülebilir yöntemlerle yetiştirmek üzere yeni stratejiler geliştirilmesi mümkündür [31].

1.2. Epigenetik Verilerin Analizinde Biyoinformatik Araçlar

Biyoinformatik, epigenetik araştırmalarda DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve gen ekspresyon formlarının büyük veriler ile analiz edilmesine olanak tanımaktadır. Bu yaklaşımlar, genom seviyesindeki epigenetik belirtilerin çevresel etkenler ile olan ilişkisinin daha iyi tanımlanmasını sağlamaktadır [32]. Epigenetik alanındaki omik veriler, biyoinformatik analiz yöntemleri ile birleştirilerek bütüncül yaklaşımlar geliştirilmesi açısından sıklıkla kullanılmaktadır [33]. Büyük ve karmaşık olan epigenetik verilerin biyolojik anlamının doğru bir şekilde yorumlanması için istatistiksel ve biyoinformatik bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır. Biyoinformatik algoritmalar ve yazılımlar olmadan büyük ölçekli epigenetik verilerin analiz edilmesi oldukça zordur. Genom üzerindeki epigenetik işaretlerin konumlarını ve işlevlerini gösteren kapsamlı epigenom haritalarının elde edilmesini kolaylaştıran biyoinformatik araçlar, epigenomun kapsamlı haritalarının oluşturulmasında kritik bir rol oynamaktadır [34].

Epigenetik analiz sürecinde, biyoinformatik araçların doğru bir şekilde seçilmesi ve kullanılması gerekmektedir. Açık kaynaklı yazılım programlarının varlığı ve bu programlar yardımı ile topluluk destekli çözümler sunulması kritik bir öneme sahiptir. Genlerin susturulmasında veya aktif hale getirilmesinde kritik bir epigenetik mekanizma olan DNA metilasyonu analizinde, *Bismark* [35], *MethylKit* [36] ve *BAT* (Bisulfite Analysis Toolkit) [37]; kromatin yapısı ve gen ifadesini etkileyerek kimyasal değişikliklere yol açan histon modifikasyonu ve kromatin durumu analizinde, *MACS2* [38] ve *DeepTools* [39]; açık kromatin analizinde (*ATAC-seq*, *DNase-seq*), *TOBIAS* [40] ve *Genrich* [41]; *ChIP-seq* analizinde, *HOMER*, *MACS*, *diffBind* [38, 42, 43]; RNA tabanlı epigenetik düzenleyicilerin analizinde, *miRDeep* [44]; çoklu epigenetik veri analizinde, *Roadmap Epigenomics* [45]; veri görselleştirme ve istatistiksel analizde, *IGV* (Integrative Genomics Viewer) [46] ve *ComplexHeatmap* [47]; yapay zeka ve makine öğrenimi tabanlı analizde, *DeepCpG* [48]; RNA dizileme verilerini işleyerek non-kodlayıcı RNA'ların hedef genlerle etkileşimlerini araştıran ve epigenetik düzenlemede önemli rolü olan non-kodlayıcı RNA'ların analizinde, *miRNA* ve *lncRNA* [49] biyoinformatik araçlar olarak kullanılmaktadır.

Epigenetik verilerin analizinde, büyük veri setlerinin işlenmesinde farklı platformlar arası veri uyum sorunları, verilerin doğruluğunu ve biyolojik anlamını bozabilecek teknik gürültü ve artefaktlar gibi birtakım problemler ile karşı karşıya kalılabileceğinin bilinmesi ve analiz sürecinin titizlikle yürütülmesi gerekmektedir [50]. Bu artefaktlar, deneysel ve teknik olabileceği gibi analiz sürecinden de kaynaklanabilmektedir.

1.3. Epigenetik Analizde Artefaktların Türleri ve Kaynakları

Epigenetik analizde, artefaktların türlerine ve kaynaklarına ilişkin açıklamalar aşağıda verilmiştir [51, 52].

Deneysel Kaynaklı Artefaktlar:

DNA izolasyonu: DNA'nın yetersiz saflaştırılması, metilasyon profillerini etkileyebilir.

Bisülfid dönüşümü: Bu işlem sırasında DNA'nın parçalanması veya yan ürünlerin oluşması yanlış sonuçlara sebebiyet verebilir.

ChIP-seq deneyleri: Antikorların spesifik olmaması veya düşük afinitesi, yanlış sinyal oluşumuna yol açabilir.

Teknik Kaynaklı Artefaktlar:

Hizalama hataları: Dizileme verilerinin referans genomla yanlış hizalanması, özellikle tekrarlayan bölgelerde artefakt oluşturabilir.

PCR bias: DNA amplifikasyonu sırasında belirli bölgelerin daha fazla kopyalanması, sonuçların bozulmasına neden olabilir.

Batch etkisi: Farklı deneysel gruplar arasında sistematik varyasyonun meydana gelmesi, biyolojik olmayan farklılıklar meydana getirebilmektedir.

Analiz Sürecinden Kaynaklanan Artefaktlar

Veri normalizasyonu eksikliği: Teknik değişkenlerin düzeltilmemesi, sonuçları daha da yanıltıcı bir hale getirebilir.

Yanlış pozitifler ve negatifler: İstatistiksel analizlerde hatalı eşik değerleri, gerçek biyolojik sinyalleri kaybolmasına veya yanlış bulgular elde edilmesine sebep olabilir.

Artefaktların doğru bir şekilde tespiti ve düzeltilmesi, epigenetik analizlerin güvenilirliğini ve biyolojik olarak anlamlılığını artırır. Teknik artefaktları dikkate almamak, yanlış bilimsel sonuçlara ve yanlış yorumlamalara yol açabilir. Bu sebeple, yüksek kaliteli örnek hazırlığının yapılarak protokollerin uygulanması, doğru deneysel tasarımlarının elde edilmesi, sistematik hatalar için istatistiksel düzeltmelerinin yapılması ve görselleştirme ile kontrol işlemlerinin yapılabilmesi için görselleştirme araçlarının kullanılması gerekmektedir.

1.4. Epigenetik Verilerin Boyutları

Epigenetik veriler, yaygın bir biçimde birden fazla boyuta sahiptir. Bu boyutlar;

Uzamsal boyut: Epigenetik değişikliklerin genom boyunca promotor ve enhancer gibi belirli bölgelerde dağılımı [53].

Zamansal boyut: Farklı gelişimsel aşamalar veya çevre şartları altında epigenetik profilin değişimi [54].

Çoklu omik entegrasyonu: Epigenetik veriler genel olarak genomik, transkriptomik ve proteomik veriler ile entegre bir biçimde analiz edilmektedir [55].

2. SONUÇ

Son yıllarda epigenetik alanında meydana gelen gelişmeler ve yenilikler, hem temel bilimler hem de uygulamalı bilimlerin alanındaki epigenetik analizin gücünü arttırmıştır. Teknoloji alanında meydana gelen ilerlemeler ile birlikte, epigenetik verilerinin daha geniş kapsamlı bir biçimde analiz edilmesi sağlanmıştır. Genetikte “epigenetik” adı verilen kavramın keşfedilmesi ile birlikte birçok çalışma yapılmıştır ve bu çalışmaların çoğu, bilinen genetik çözümlemelerle ifade edilemeyen yeni teorilerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Bu teoriler aracılığı ile kanser ve bazı kalıtsal hastalıklar gibi ciddi sağlık problemlerine açıklık getirilebileceği ve tedavi yöntemlerinin geliştirilebileceği öngörülmektedir. Epigenetik analiz ve teknolojiler, biyomedikal araştırmalar, çevresel bilimler ve kişiselleştirilmiş tıp alanları için büyük fırsatlar ve avantajlar sunmaktadır. Kişiselleştirilmiş tıp ve terapötik uygulamaları için yeni epigenetik biyobelirteçlerin tanımlanması, genetik kaynakların korunarak bireyselleştirilmiş beslenme stratejilerinin geliştirilmesi, taşınabilir ve hızlı analiz sistemlerinin oluşturulması, çoklu omik entegrasyonunun elde edilmesi bu avantajlardan bazılarıdır. Tek hücre epigenetik teknolojileri, yüksek verimli dizileme teknolojileri ile entegre edilmiş yapay zeka ve makine öğrenimi alanları, epigenetik analizin potansiyel uygulama alanları olup geleceğe ışık tutan gelişmelerdir. Ayrıca, epigenetik araştırmalarda uluslararası iş birliklerinin artırılması için stratejik bilgiler sunmak, kanser, diyabet ve Alzheimer gibi hastalıklar ile ilişkisinin ele alındığı çalışmalara yönelik atıf ve trend analizlerini yapmak ve ChIP-seq, ATAC-seq ve bisülfid sekanslama gibi epigenetik analiz araçlarına yönelik çalışmaları sürdürmek üzere, bibliyometrik çalışmaların titizlikle yürütülmesi alanın gelecekteki araştırma eğilimlerini ve potansiyel fırsatlarını belirlemek açısından oldukça önemlidir. Gelecekte daha

standartlaştırılmış ve kolay erişilebilir teknolojilerin geliştirilmesi ile epigenetik araştırmaların daha geniş bir uygulama alanı bulacağı tahmin edilmektedir. Fakat bu fırsatların gerçekleştirilmesi için teknik, biyolojik ve etik birçok problem ile yüzleşmek durumunda kalınacağına da bilinmesi gerekmektedir. Gelişen teknolojilerin etkin bir şekilde kullanılabilmesi için veri yönetimi, etik ilkeler ve teknolojiye erişim hususunda kapsamlı politikalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hayvansal üretimde epigenetik araştırmalar, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimini daha iyi anlamamızı sağlayarak tarım ve hayvancılıkta yeni bir çığır açacak ve hayvansal üretime hem biyolojik hem de ekonomik alanda büyük katkılar sunacaktır. Epigenom düzenleyicileri hedef alan biyoteknolojik uygulamalar ve yapay zeka destekli biyoinformatik analizler, hayvanların genetik potansiyelinden daha etkili bir biçimde yararlanmamıza yardımcı olacaktır. Yapılan çalışmalar, epigenetik verilerin nesiller arası aktarımının kalıcı iyileştirmeler sağlama gücüne sahip olduğunu göstermiştir. Epigenetik alanındaki çalışmalarda kullanılan biyoinformatik analizler, daha verimli, daha sağlıklı ve küresel gıda güvenliğinde karşılaşılan problemlere uzun vadede çözümler sunabilen daha çevre dostu üretim sistemlerindeki ilerlemelere önderlik ederek etkilerinin anlaşılmasını kolaylaştırmaktadır. Özellikle yapay zekanın büyük veri ile entegrasyonunun biyoinformatik araçların gücünü arttırması hedeflenmektedir.

KAYNAKLAR

- [1]. HOLLIDAY R., (2006). Epigenetics: A Historical Overview, *Epigenetics*, 1(2), 76-80.
- [2]. HATİPOĞLU, Ö. F., KAYA, E., YAYKAŞLI, E., & YAYKAŞLI, K. O., (2012). Epigenetik Mekanizmalar ve Kanseri, *Düzce Medical Journal*, 14(3), 58-68.
- [3]. YUANYUAN L., (2021). Modern Epigenetics Methods in Biological Research, *Methods*, 187, 104-113.
- [4]. EGGER G, LIANG G, APARICIO A, JONES P. A., (2004). Epigenetics in Human Disease and Prospects for epigenetic Therapy, *Nature*, 429, 457-463.
- [5]. CHEN K., ZHAO B. S., HE C., (2016). Nucleic Acid Modifications in Regulation of Gene Expression, *Cell Chem Biol*, 23(1), 74-85.
- [6]. ZHANG G., HUANG H., LIU D., CHENG Y., LIU X., ZHANG W., YIN R., ZHANG D., ZHANG P., LIU J., LI C., LIU B., LUO Y., ZHU Y., ZHANG N., HE S., HE C., WANG H., CHEN D., (2015). N6-methyladenine DNA Modification in *Drosophila*, *Cell*, 161(4), 893-906.
- [7]. MELNIKOV A. A., GARTENHAUS R. B., LEVENSON A. S., MOTCHOULSKAIA N. A., LEVENSON V. V., (2005). MSRE-PCR for Analysis of Gene-Specific DNA Methylation, *Nucleic Acids Research*, 33(10), 93.
- [8]. SCHADT E. E., TURNER S., KASARSKIS, A., (2010). A Window into Third-Generation Sequencing, *Human Molecular Genetics*, 19(2), 227-40.
- [9]. YU M., HON G. C., SZULWACH K. E., SONG C. X., ZHANG L., KIM A., LI X., DAI Q., SHEN Y., PARK B., MIN J. H., JIN P., REN B., HE C., (2012). Base-Resolution Analysis of 5-Hydroxymethylcytosine in the Mammalian Genome, *Cell*, 149(6), 1368-80.
- [10]. XU, Y., WU, F., TAN, L., KONG, L., XIONG, L., DENG, J., ... & SHI, Y. G., (2011). Genome-Wide Regulation of 5hmC, 5mC, and Gene Expression by Tet1 Hydroxylase in Mouse Embryonic Stem Cells, *Molecular Cell*, 42(4), 451-464.
- [11]. BANNISTER A. J., KOUZARIDES T., (2011). Regulation of Chromatin by Histone Modifications, *Cell Research*, 21(3), 381-95.
- [12]. GADE P., KALVAKOLANU D. V., (2012). Chromatin Immunoprecipitation Assay as a Tool for Analyzing Transcription Factor Activity, *Transcriptional Regulation: Methods and Protocols*, 809, 85-104.
- [13]. DAVIES J. O., OUDELAAR A. M., HIGGS D. R., HUGHES J. R., (2017). How Best to Identify Chromosomal Interactions: A Comparison of Approaches, *Nature Methods*, 14(2), 125-134.
- [14]. DI PIERRO M., CHENG R. R., LIEBERMAN AIDEN E., WOLYNES P. G., ONUCHIC J. N., (2017). De Novo Prediction of Human Chromosome Structures: Epigenetic Marking Patterns Encode Genome Architecture, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(46), 12126-12131.
- [15]. Zhang, X., Ma, X., Jing, S., Zhang, H., & Zhang, Y. (2018). Non-coding RNAs and retroviruses. *Retrovirology*, 15, 1-14.
- [16]. TANG X., FENG D., LI M., et al., (2019). Transcriptomic Analysis of mRNA-lncRNA-miRNA Interactions in Hepatocellular Carcinoma, *Scientific Reports*, 9(1), 16096.
- [17]. HOLOCH D., MOAZED D., (2015). RNA-Mediated Epigenetic Regulation of Gene Expression, *Nature Reviews Genetics*, 16(2), 71-84.
- [18]. KIM D. Y., KIM J. M., (2021). Multi-Omics Integration Strategies for Animal Epigenetic Studies-A Review, *Animal Bioscience*, 34(8), 1271-1282.
- [19]. https://tr.wikipedia.org/wiki/Dosya:Epigenetik_Mekanizmalar.jpg.
- [20]. GOODALL, J. J., SCHMUTZ, S. M., (2005). Linkage Mapping of IGF2 on Cattle Chromosome 29, *Animal Genetics*, 34, 313.
- [21]. FLISIKOWSKI, K., ADAMOWICZ, T., STRABEL, T., JANKOWSKI, T., SWITONSKI, M., ZWIERZCHOWSKI, L. (2007). An inDel Polymorphism in Exon 6 of IGF2 Associated with the Breeding Value of Polish Holstein-Friesian Bulls, *Biochemical Genetics*, 45, 139-143.

- [22]. GOODALL, J. J., SCHMUTZ, S. M., (2007). IGF2 Gene Characterization and Association with Rib Eye Area in Beef Cattle, *Animal Genetics*, 38, 154-161.
- [23]. SHERMAN, E. L., NKRUMAH, J. D., MURDOCH, B. M., LI, C., WANG, Z., FU, A., & MOORE, S. S., (2008). Polymorphisms and Haplotypes in the Bovine Neuropeptide Y, Growth Hormone Receptor, Ghrelin, Insulin-Like Growth Factor 2, and Uncoupling Proteins 2 and 3 Genes and Their Associations with Measures of Growth, Performance, Feed Efficiency, and Carcass Merit in Beef Cattle, *Journal of Animal Science*, 86(1), 1-16.
- [24]. BAGNICKA, E., SIADKOWSKA, E., STRZALKOWSKA, N., ZELAKOWSKA, B., FLISIKOWSKI, K., KRZYZEWSKI, J., ZWIERZCHOWSKI, L., (2010). Associations of Polymorphisms in Exons 2 and 10 of the Insulin-Like Growth Factor 2 (IGF2) Gene with Milk Production Traits in Polish Holstein-Friesian Cattle, *Journal of Dairy Research*, 77, 37-42.
- [25]. CHAVATTE-PALMER, P., VELAZQUEZ, M. A., JAMMES, H., & DURANTHON, V., (2018). Epigenetics, Developmental Programming and Nutrition in Herbivores, *Animal*, 1-9.
- [26]. TOPARSLAN, E., MERCAN, L., & KARABAĞ, K., (2018). Çiftlik Hayvanlarında Bazı Ekonomik Verim Karakterleri Üzerine Epigenetik Etkiler.
- [27]. González-Recio, O., Toro, M. A., & Bach, A. (2015). Past, present, and future of epigenetics applied to livestock breeding. *Frontiers in genetics*, 6, 305.
- [28]. BIRD, A., (2007). Perceptions of Epigenetics, *Nature*, 447(7143), 396-398.
- [29]. FEIL, R., & FRAGA, M. F., (2012). Epigenetics and the Environment: Emerging Patterns and Implications, *Nature Reviews Genetics*, 13(2), 97-109.
- [30]. SCHUBELER, D., (2015). Function and Information Content of DNA Methylation, *Nature*, 517(7534), 321-326.
- [31]. REIK, W., & WALTER, J., (2001). Genomic Imprinting: Parental Influence on the Genome, *Nature Reviews Genetics*, 2(1), 21-32.
- [32]. Comprehensive Bioinformatics Approaches for Epigenetic Data Analysis, *Nature Reviews Genetics*.
- [33]. Integration of Epigenomics and Bioinformatics for Complex Disease Analysis, *Frontiers in Bioinformatics*.
- [34]. BERNSTEIN, B. E., et al., (2010). The NIH Roadmap Epigenomics Mapping Consortium, *Nature Biotechnology*, 28(10), 1045-1048.
- [35]. KRUEGER, F., & ANDREWS, S. R., (2011). Bismark: A Flexible Aligner and Methylation Caller for Bisulfite-Seq Applications, *Bioinformatics*, 27(11), 1571-1572.
- [36]. AKALIN, A., KORMAKSSON, M., LI, S., et al., (2012). methylKit: A Comprehensive R Package for the Analysis of Genome-Wide DNA Methylation Profiles, *Genome Biology*, 13(10), 87.
- [37]. GUO, W., FIZIEV, P., YAN, W., et al., (2013). BS-Seeker2: A Versatile Aligning Pipeline for Bisulfite Sequencing Data, *BMC Genomics*, 14(1), 774.
- [38]. ZHANG, Y., LIU, T., MEYER, C. A., et al., (2008). Model-Based Analysis of ChIP-Seq (MACS), *Genome Biology*, 9(9), 137.
- [39]. RAMIREZ, F., RYAN, D. P., GRUNING, B., et al., (2016). deepTools2: A Next Generation Web Server for Deep-Sequencing Data Analysis, *Nucleic Acids Research*, 44(1), 160-165.
- [40]. BENTSEN, M., GOYMANN, P., SCHULTHEIS, H., et al., (2020). TOBIAS: Transcription Factor Footprinting Using ATAC-Seq Data, *Genome Biology*, 21(1), 282.
- [41]. GASPAS, J. M., (2021). Genrich: Detecting Sites of Genomic Activity with High Sensitivity, *bioRxiv*.
- [42]. BHOWMIK, S., & GAGNULY, A. (2019). A Review Article on ChIP-Seq Tools: MACS2, HOMER, SICER, PEAKANNOTATOR and MEME, *Int. J. Chem. Environ. Sci*, 1, 38-45.
- [43]. HOMER: HEINZ, S., BENNER, C., SPANN, N., et al., (2010). Simple Combinations of Lineage-Determining Transcription Factors Prime Cis-Regulatory Elements Required for Macrophage and B Cell Identities, *Molecular Cell*, 38(4), 576-589.
- [44]. FRIEDLANDER, M. R., MACKOWIAK, S. D., LI, N., et al., (2012). miRDeep2 Accurately Identifies Known and Hundreds of Novel microRNA Genes in Seven Animal Clades, *Nucleic Acids Research*, 40(1), 37-52.
- [45]. KUNDAJE, A., MEULEMAN, W., ERNST, J., et al., (2015). Integrative Analysis of 111 Reference Human Epigenomes, *Nature*, 518(7539), 317-330.
- [46]. THORVALDSDÓTTIR, H., ROBINSON, J. T., & MESIROV, J. P., (2013). Integrative Genomics Viewer (IGV): High-Performance Genomics Data Visualization and Exploration, *Briefings in Bioinformatics*, 14(2), 178-192.
- [47]. GU, Z., EILS, R., & SCHLESNER, M., (2016). Complex Heatmaps Reveal Patterns and Correlations in Multidimensional Genomic Data, *Bioinformatics*, 32(18), 2847-2849.
- [48]. ANGERMUELLER, C., LEE, H. J., REIK, W., et al., (2017). DeepCpG: Accurate Prediction of Single-Cell DNA Methylation States Using Deep Learning, *Genome Biology*, 18(1), 67.
- [49]. ESTELLER M., (2011). Non-coding RNAs in Human Disease, *Nature Reviews Genetics*, 12(12), 861-874.
- [50]. PARK, P. J., (2009). ChIP-seq: Advantages and Challenges of a Maturing Technology, *Nature Reviews Genetics*, 10(10), 669-680.
- [51]. THURMAN, R. E., RYNES, E., HUMBERT, R., et al., (2012). The Accessible Chromatin Landscape of the Human Genome, *Nature*, 489(7414), 75-82.
- [52]. Roadmap Epigenomics Consortium, (2015). Integrative Analysis of 111 Reference Human Epigenomes, *Nature*, 518(7539), 317-330.
- [53]. ZHU, Q., SHAH, S., & ZHANG, B., (2019). Integrative Analysis of Multi-Omics Data, *Nature Reviews Genetics*, 20(10), 589-602.
- [54]. Roadmap Epigenomics Consortium., (2015). Integrative Analysis of 111 Reference Human Epigenomes, *Nature*, 518(7539), 317-330.
- [55]. ENCODE Project Consortium., (2012). An Integrated Encyclopedia of DNA Elements in the Human Genome, *Nature*, 489(7414), 57-74.