



## Tavuklarda TAP ve Tapasin Genleri

Ömer Faruk LENGER

Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Medikal Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Afyonkarahisar-TÜRKİYE

**Özet:** MHC genleri tarafından kodlanan TAP proteinleri, antijen işlenmesi, peptid taşınması ve sunulması ile direkt ilişkili olan en önemli moleküllerdendir. Tüm türlerde TAP1 ve TAP2 arasında yaklaşık olarak %35 homoloji vardır. Tavuklarda TAP genleri, MHC sınıf I bölgesindedir. Tavuklarda TAP genleri iki sınıf I genlerinin arasında yanyana bulunmaktadır ve TAP1 ile TAP2 iki alt üniteye sahiptir. Memelilerle karşılaştırıldığında tavuk TAP1, TAP2 ve Tapasin genleri oldukça polimorfik özellik göstermektedir. Tapasin molekülü MHC sınıf I /  $\beta$ 2-mikroglobulin ve antijen sunumuyla ilişkili taşıyıcı TAP molekülleri arasında bir köprü konumundadır. Tavuk Tapasin geni MHC gen bölgesinde sınıf II genlerinin arasında lokalizedir. Yapılan araştırmalarda, MHC sınıf I, TAP1, TAP2 ve Tapasin'in kanserli hücre hatlarında azaldığı ileri sürülmektedir. Bu derlemede Tavuklarda TAP1, TAP2 ve Tapasin gen bölgelerinin moleküler yapısı, organizasyonu ve işlevi hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** MHC, Tapasin, TAP1, TAP2, tavuk

### TAP and Tapasin Genes in Chickens

**Summary:** TAP proteins encoded by MHC genes are directly associated with antigen processing, peptide transport and presentation, they are one of the most important molecules. The homology between TAP1 and TAP2 is approximately 35% in all species. TAP genes are located in MHC class I region in chickens. In chicken TAP genes are located next to each other between the two MHC class I genes and TAP1 and TAP2 have two subunits. Compared with mammals, chicken TAP1, TAP2 and Tapasin genes show highly polymorphic structure. Tapasin molecule forms a bridge between TAP transporter molecules which are associated with MHC class I /  $\beta$ 2 microglobulin and antigen presentation. Chicken Tapasin gene is located in MHC gene region between class II genes. In executed researches, it is suggested that MHC class I, TAP1, TAP2 and Tapasin show down-regulation in cancer cell lines. In this review, it is aimed that giving information about chicken TAP1, TAP2 and Tapasin gene regions, their molecular structure, organization and function.

**Key Words:** Chicken, MHC, TAP1, TAP2, Tapasin

### Giriş

Major Histocompatibility Complex (MHC) genleri, antijen işleme, taşıma ve sunma olaylarını kontrol etmektedir. Daha açık bir ifadeyle, MHC genleri antijenin nasıl işleneceğini ve bu antijenlerin MHC moleküllerine uyup uymayacağını belirlemektedir. Bu nedenle MHC, enfeksiyöz veya immünite ile ilişkili hastalıklara yatkınlığı veya direnci belirleyen en önemli genetik faktörlerden birisidir (13, 27, 33, 44, 47). Major Histocompatibility Complex, ilk olarak farelerdeki doku nakli esnasında belirlenmiş ve H-2 antijenleri olarak adlandırılmıştır. MHC, ikinci olarak tavuklarda belirlenmiştir (10, 19). Tavuklarda MHC sistemi, başlangıçta bir eritrosit antijeni olarak keşfedildiğinden, B kompleks olarak da isimlendirilmektedir (3, 19, 21, 50).

Tavuklardaki B kompleksi, T lenfositlere antijen sunan heterodimerik transmembran glikoproteinlerinden oluşmaktadır. Tavuklar, yaklaşık 92 kb uzunluğunda küçük bir MHC gen paketine sahiptir (5, 51). Tavuk MHC genleri 16. kromozom üzerinde lokalize olmuş ve üç sınıf içermektedir (6, 28, 45, 49). Sınıf I, II ve IV genleri sırasıyla B-F, B-L ve B-G diye isimlendirilmektedir. Memeli MHC'sinden farklı olarak sınıf III genleri henüz tavuklarda saptanamamıştır, ancak tavuklarda farklı olarak B-G (sınıf IV) bölgesi bulunmaktadır (10, 19, 49). Memeli hayvanlarda bu antijene eşdeğer bir molekül belirlenememiştir (11, 23). Tavuk MHC'si oldukça basit (5), memeli homologlarına göre daha küçük ve düşük rekombinasyon sıklığı ile karakterizedir (16). Tavuk MHC genlerinin viral, bakteriyel, paraziter ve otoimmün hastalıklara direnç ve yatkınlıkla ilişkili bir gen kompleksi olduğu bildirilmektedir (7, 10, 14, 19, 21, 22, 33).

Geliş Tarihi/Submission Date : 05.10.2012  
Kabul Tarihi/Accepted Date : 18.02.2013

### TAP1, TAP2 ve Tapasin Genleri

Antijen sunan sınıf I ve II molekülleri dışında, MHC bölgesindeki genler tarafından kodlanan ve antijen işlenmesi ile direkt ilişkili olan en önemli moleküller arasında transporters of antigenic peptides (TAP), Tapasin ve latent membran proteinleri (LMP) bulunmaktadır (8, 40, 43).

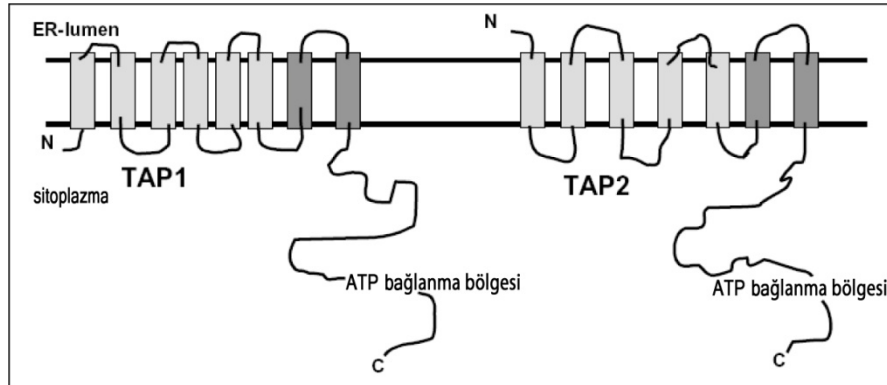
Endojen antijenler, sitoplazma içinde serbest olarak bulunmaktadır. İlk aşamada, ubiquitin proteinleri işlenecek olan endojen antijene bağlanmakta ve antijenin etrafını zincir gibi sarmakta ve işaretlemektedir. Enfekte olmuş konakçı hücre içinde ubiquitin ile işaretlenmiş antijenik proteinler proteozomlarda 8-10 amino asitlik küçük peptidlere ayrılarak sitozole verilmektedir. Sitozoldeki bu parçalanmış peptidler TAP1 ve TAP2 gibi taşıyıcı proteinlere bağlanmaktadır. Taşıyıcı proteinlerde peptid parçalarını endoplazmik retikulumun (ER) lumenine taşımaktadır. ER lumeni içersinde TAP molekülleriyle taşınan peptitlerle MHC sınıf I molekülleri birleşmektedir (2, 8, 31, 36, 45, 47). Peptidler MHC sınıf I moleküllerine yüklendikten sonra MHC sınıf I/  $\beta_2$  mikroglobulin ile birlikte CD8(+) sitotoksik T hücrelerine sunulmak üzere hücre yüzeyine transfer edilmektedir (9, 26, 30, 47). CD4 ve CD8 immunoglobulin (Ig) süperalesine ait T hücre yüzey proteinleridir. CD8 sınıf I in  $\alpha_3$  alt birimiyle etkileşime girmekte ve Sitotoksik T hücrelerinin doğru hedefe yönelmesini sağlarken CD4 ise MHC sınıf II nin  $\beta_2$  alt birimine tutunarak Yardımcı T hücrele-

rinin doğru hedefe yönelmesini sağlamaktadır (34, 37, 51).

Transporters of antigenic peptides molekülü, TAP1 ve TAP2 iki alt ünite içerir (15, 30, 35, 44). TAP molekülü, taşıyıcı özelliğini heterodimerik yapıdaki bu iki alt ünite varken göstermektedir (35, 36). TAP'ın genomik yapısı insan, fare ve rat gibi farklı türlerde iyi belirlenmiştir. İnsan TAP1 ve TAP2 alt ünitelerinin genleri 6. kromozomun MHC sınıf II lokusunda lokalize olmuştur ve 8-12 kilobaz çifti uzunluğundan oluşur ve yaklaşık olarak her biri 100-200 baz çifti (bp) büyüklüğünde 11 ekson içerir (30).

Tüm türlerde TAP1 ve TAP2 arasında yaklaşık olarak %35 homoloji vardır. Evrimsel olarak ele alındığında TAP1 ve TAP2 oldukça benzerdir (30). MHC genleri evrimsel olarak ele alındığında ise sınıf I ve sınıf II genlerinin 450 milyon yıldan daha yaşlı olduğu bildirilmektedir. Bazı yazarlar sınıf II genlerinin sınıf I den daha yaşlı olduğunu öne sürerken, diğerleri sınıf I genlerinin doku uyumunun en erken molekülleri olduklarını desteklemektedirler (4).

TAP1 ve TAP2 sırasıyla 8 ve 7 transmembran domen içerir (Şekil 1). TAP1'in N ve C terminal uçları ile TAP2'nin C terminal uçları sitozolde yer alırken, TAP2'nin N terminal ucu ise ER da bulunur (30).



Şekil 1: TAP domen yapısı, N ve C terminal uçlar (30).

Latent membran protein molekülleri endojen antijeni farklı peptidlere parçalayabilirlerken, TAP molekülleri de bu farklı peptidleri MHC moleküllerine taşıyabilmektedirler. LMP ve TAP, hangi peptidlerin MHC sınıf I molekülüne bağlanacağını ve dolayısıyla hangi peptidlerin immun yanıtı uyuracağını belirlemektedir. Aynı antijene karşı farklı bireylerin oluşturduğu immun yanıtın gücünün farklı olması bundan kaynaklanmaktadır (8, 18, 40). TAP ve LMP genleri memelilerde sınıf II gen bölgesi içinde bulunurken, memeli olmayan bütün canlılarda (Kuşlar, sürüngenler, kemikli balıklar v.b.) sınıf I gen bölgesi içinde bulunmaktadır (4). Bu nedenle Tavuklarda da TAP genleri, MHC sınıf I bölgesindedir. Tavuklarda TAP genleri iki sınıf I genlerinin arasında yanyana bulunmaktadır (Şekil 2) ve TAP1 ile TAP2 iki alt üniteye sahiptir (40, 45, 46). İnsan ve farelerde ise sınıf I genlerinden çok uzakta yer almakta ve önemli derecelerde rekombinasyonla ayrılmaktadırlar (18). Memelilerle karşılaştırıldığında tavuk TAP1, TAP2 ve Tapasin genleri oldukça polimorfik özellik göstermektedir (17, 18, 45, 46).

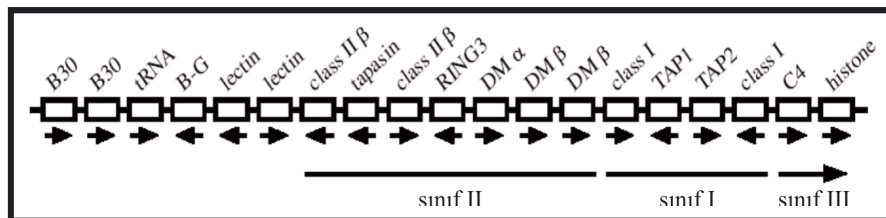
TAP aktivitesi sitokinler, virüsler, hormonlar gibi çeşitli faktörlerin etkisi altında değişebildiği (4) ve TAP2 alt ünitesindeki mutasyonların TAP1 alt ünitesindeki mutasyonlardan daha ciddi hastalıklarla sonuçlandığı bildirilmektedir (30). İnsanlarda yapılan çalışmalarda TAP genlerinin otoimmün, genetik ve viral bazı hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (30). Ayrıca TAP protein ekspresyonu malignan hücrelerde azalabilir, bu azalmayı hücre yüzeyinde MHC sınıf I antijenlerinin azalması veya protein ekspresyonunda azalma takip eder. TAP kompleks fonksiyonunda bozulma olan hücreler gerektiği gibi antijen sunamazlar. TAP proteinlerinin yokluğunda yada fonksiyonsuzluğunda MHC molekülleri ER lumeninde tutulabilir yada boş MHC sınıf I, hücre yüzeyinde sunulabilir. TAP proteinin yetersizliğinde klinik semptomlar solunum sisteminin kronik yangısı ve granulomatoz deri lezyonlarını içermektedir (15).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda TAP genleri ile Tip1 diyabet, multiple skleroz (4, 30), romatoid artrit, graves hastalığı, böbrek nakli reddi (30), genetik bir hastalık olan bare lymphocyte sendrome (BLS) (30, 44) gibi hastalıklar ve viral enfeksiyonlardan, herpes simplex virüs (HSV) (4, 30, 42), human sitomegalovirüs (HCMV), adenovirüs, human papilloma virüs (HPV), pseudorabies virüs (PRV) (30), epstein-barr virüs (EBV), sitomegalovirüs (CMV), varisella virüs, hepatit B virüsü (HBV), Batı Nil virüsü (WNV), insan deri fibroblastları (HFFs) ve tavuklarda marek hastalık virüsü (MDV) (42) ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.

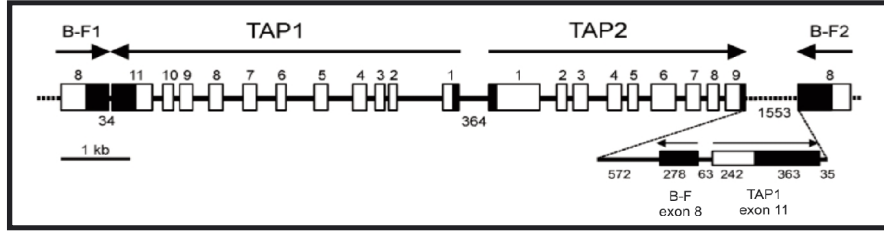
MHC sınıf I ve TAP'ın gen ekspresyonu ve/veya protein eksikliği ya da azalması birçok kanser hücrelerinde çalışılmış (15) ve küçük hücreli akciğer kanserlerinde (SCLC), meme kanseri, kolon kanseri, böbrek hücre kanseri (RCC), serviks kanseri, melanoma (15, 30, 48), kolorektal tümör, baş ve boyunun squamous hücreli karsinomu (SCCHN), primer ovaryum kanseri, nöroblastom hücre hatlarında, sarkoma, pankreas, safra yolları ve prostat kanseri (15) gibi bazı kanser türleri ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Yapılan araştırmalarda, MHC sınıf I, TAP1, TAP2 (15) ve Tapasin'in (24) kanserli hücre hatlarında azaldığı ileri sürülmektedir.

Tavuk TAP1 geni, insanlardaki karşılığı gibi 11 ekzondan oluştuğu, fakat tavuklarda birinci ekzonun insanlardakinden daha kısa olduğu bildirilmiştir. İnsanların TAP2 geninde bulunan 11 ekzon ile karşılaştırıldığında, tavuk TAP2 geninin yalnızca 9 ekzona sahip olduğu, bu farklılığın ekzonların birleşmesi neticesinde insanlardaki birinci ve yedinci intronların bulunmamasıyla sonuçlanan 2 intron delesyonundan kaynaklandığı bildirilmektedir. TAP2 için bu ekzon yapısının, aynı zamanda diğer bıldırcın ve ördek gibi kuş türlerinde de bulunduğu tahmin edilmektedir (Şekil 3) (34, 40, 45).

Yapılan çalışmalar tavukların TAP1 ve TAP2 gen bölgelerinde yüksek polimorfizm bulunduğunu göstermektedir (20, 39, 40, 45, 46). Türkiye'deki yerli



Şekil 2: Tavuk MHC gen bölgesindeki TAP ve Tapasin genlerinin yerleşimi (17).



Şekil 3: Tavuklarda TAP 1 ve TAP 2 genlerinin organizasyonu (45).

tavuk ırkları (Denizli ve Gerze Tavukları) ile ticari tavuk (kahverengi yumurtacı, beyaz yumurtacı ve broiler) tipleri arasında yapılan araştırmada da TAP1 ve TAP2 gen bölgelerinde yüksek polimorfizm olduğu gösterilmiştir (20).

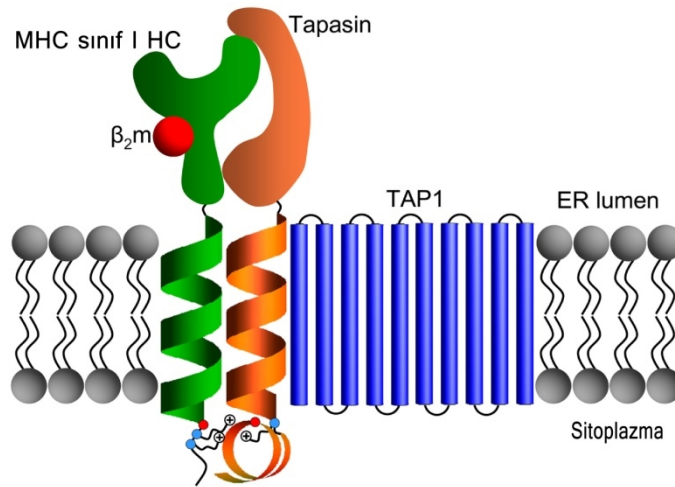
Tapasin, endoplazmik retikulumda lokalizedir ve Ig süperailisinin 48 kDa' luk bir transmembran protein üyesidir. Tapasin, ER içinde boş MHC sınıf I moleküllerini korur. TAP ile MHC sınıf I moleküllerinin montajına yardımcı olarak peptid yüklemesini kolaylaştırması Tapasin molekülünün fonksiyonları arasında yer almaktadır (12, 25, 30, 41).

Tapasin molekülü MHC sınıf I/  $\beta$ 2-mikroglobulin ve antijen sunumuyla ilişkili taşıyıcı TAP molekülleri arasında bir köprü konumundadır (1, 12, 29, 32, 36, 43) ve yıkımlanması durumunda sınıf I ve TAP birleşimi ayrılmaktadır (Şekil 4). MHC sınıf I molekülleri üzerine peptitlerin yüklenmesinde de rol oynamaktadır (10, 12, 34, 38) eksikliğinde MHC sınıf I molekülü üzerine peptit yüklemesi başarısız olmaktadır (12). Tapasinin yokluğunda, TAP pro-

tein seviyeleri yaklaşık olarak insan hücrelerinde 3 kat ve fare hücrelerinde 300 kat azaltıldığı bildirilmektedir (36).

Yapılan çalışmalarda Tapasin'in birçok kanser türlerinde azalmış olduğu bildirilmektedir (24). Tapasin'in göğüs kanseri, melanoma, kolorektal kanser, küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, fibrosarkoma ve melanoma ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (24).

İnsanlarda Tapasin geni sınıf II bölgesinin sonunda lokalizedir (44). Tavuk Tapasin geni insanlardaki karşılığı olan gen gibi 8 ekzondan oluşmaktadır. Ancak, insanlardaki benzerinden iki intron daha küçük olduğu için daha kısa bir gen dizilimi göstermektedir. Tavuk Tapasin geni MHC gen bölgesinde iki sınıf II genlerinin arasında lokalize (Şekil 2) (45) ve çok polimorfik olduğu bildirilmiştir (10, 17, 34, 38).



Şekil 4: MHC sınıf I kompleksi ile transmembran / sitoplazmik etkileşimler (36).

## Sonuç

MHC kompleksi tarafından yeterli antijenin bağlanması, taşınması ve sunumunda, MHC sınıf I molekülleri ile TAP1, TAP2 ve Tapasin arasındaki etkileşimler önemli role sahiptir. Tavuklarda TAP1, TAP2, Tapasin gen bölgeleri ve moleküllerinin fonksiyonları hakkında oldukça az bilgi bulunmaktadır. Bu bölgeler hakkında elde edilecek bilgiler otoimmün hastalıklar, kanser, viral enfeksiyonlar gibi çeşitli hastalıklardaki antijen sunumunun rolünün daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

Kanserin bağışıklık sisteminin kontrolünden kaçıp faaliyetlerini gizlice sürdürmesindeki temel stratejilerinden biri, onun antijenleri işleme, taşıma ve sunumuna katılan protein sentezleme yeteneğinin kısmi yada tamamen kaybıdır. Bu da bize tümör immunolojisinin daha iyi anlaşılmasında TAP1, TAP2, Tapasin gen ve moleküllerinin, oldukça yararlı olacağını göstermektedir.

## Kaynaklar

1. Androlewicz MJ. The role of Tapasin in MHC class I antigen assembly. *Immunol Res* 1999; 20:79-88.
2. Antoniou AN, Ford S, Pilley ES, Blake N, Powis SJ. Interactions formed by individually expressed TAP1 and TAP2 polypeptide subunits. Blackwell Science Ltd *Immunology* 2002; 106:182-9.
3. Briles WE, McGibbon WH, Irwin MR. On multiple alleles effecting cellular antigens in the chicken. *Genetics* 1950; 35:633-52.
4. Bubanovic I, Najman S. Different way of LMP/TAP/MHC gene clustering in vertebrates, viviparity and antitumor immunity failure. *IBIOS* 2005; 9(1):1-7.
5. Burri R, Salamin N, Studer RA, Roulin A, Fumagalli L. Adaptive divergence of ancient gene duplicates in the avian MHC class II  $\beta$ . *Mol Biol Evol* 2010; 27(10):2360-74.
6. Delany ME, Robinson CM, Goto RM, Miller MM. Architecture and organization of chicken microchromosome 16: order of the NOR, MHC-Y, and MHC-B subregions. *J Hered* 2009; 100(5):507-14.
7. Dettileux J. Genetic improvement of resistance to infectious diseases in livestock. *The J Dairy Sci Association* 2001; 84:39-46.
8. Diker KS. *İmmunoloji*. Medisan yayınevi. Ankara 1998;73-85, 105-12.
9. Ewald SJ, Livant EJ. Distinctive polymorphism of chicken B-FI (major histocompatibility complex class I) molecules. *Poultry Sci* 2004; 83:600-5.
10. Frangoulis B, Park I, Guillemot F, Severac V, Auffray C, Zoorob R. Identification of the Tapasin gene in the chicken major histocompatibility complex. *Immunogenetics* 1999; 49:328-37.
11. Fulton JE, Juul-Madsen HR, Ashwell CM, Mccarron AM, Arthur JA, O'sullivan NP, Taylor JR RL. Molecular genotype identification of the *Gallus Gallus* major histocompatibility complex. *Immunogenetics* 2006; 58:407-21.
12. Grandea AG, Kaer LV. Tapasin: an ER chaperone that controls MHC class I assembly with peptide. *TRENDS Immunol* 2001; 22(4):194-9.
13. Hee CS, Gao S, Loll B, Miller MM, Ziegler BU, Daumke O, Ziegler A. Structure of a classical MHC class I molecule that binds "non-classical" ligands. *Plos Biol* 2010; 8(12):1-12.
14. Hosomichi K, Miller MM, Goto RM, Wang Y, Suzuki S, Kulski JK, Nishibori M, Inoko H, Hanzawa K, Shiina T. Contribution of mutation, recombination and gene conversion to chicken MHC-B haplotype diversity. *J Immunol* 2008; 181:3393-9.
15. Kaczmarek M, Frydrychowicz M, Rubis B, Mizera-Nyczak E, Nieruchalska E, Sikora J, Kaczmarek E, Zeromski J. Analysis of expression of MHC class I molecules and TAP genes in malignant human cell lines. *Folia Histochem Cyto* 2007; 45(3):205-14.
16. Kaufman J, Milne S, Gobel TW, Walker BA, Jacob JP, Auffray C, Zoorob R, Beck S. The chicken B locus is a minimal essential major histocompatibility complex. *Nature* 1999; 401:923-5.
17. Kaufman J. The simple chicken major histocompatibility complex: Life and death in the face of pathogens and vaccines. *The Royal Society* 2000; 355:1077-84.
18. Kaufman J. *The avian MHC*. Avian immunology. Elsevier Ltd 2008; 161-84.
19. Lamont SJ. The chicken major histocompatibility complex in disease resistance and poultry breeding. *J Dairy Sci* 1989; 72:1328-33.

20. Lenger ÖF. Türkiye'deki Yerli Tavuk Irkları ve Ticari Tavuk Tipleri Arasındaki, MHC Gen Bölgesindeki, Genetik Farklılıkların Belirlenmesi. Doktora Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Medikal Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı. Afyonkarahisar-Türkiye, 2011.
21. Li L, Johnson LW, Ewald SJ. Molecular characterization of major histocompatibility complex (B) haplotypes in broiler chickens. *Anim Genet* 1997; 28:258-67.
22. Li XX, Han LX, Han JL. No specific primer can independently amplify the complete exon 2 of chicken BLB1 or BLB2 genes. *Int J Poult Sci* 2010; 9(2):192-7.
23. Livant EJ, Zheng D, Johnson LW, Shi W, Ewald SJ. Three new MHC haplotypes in broiler breeder chickens. *Anim Genet* 2001; 32:123-31.
24. Lou Y, Basha G, Seipp RP, Cai B, Chen SS, Moise AR, Jeffries AP, Gopaul RS, Vitalis TZ, Jefferies WA. Combining the antigen processing components TAP and Tapasin elicits enhanced tumor-free survival. *Clin Cancer Res* 2008; 14(5):1494-501.
25. McCluskey J, Rossjohn J, Purcell AW. TAP genes and immunity. *Curr Opin Immunol* 2004; 16:651-9.
26. Munz C. Antigen processing for MHC presentation by autophagy. *Biol Rep* 2010; 2(61):1-4
27. O'neill AM, Livant EJ, Ewald SJ. The chicken BF1 (classical MHC class I) gene shows evidence of selection for diversity in expression and in promoter and signal peptide regions. *Springer Immunogenetics* 2009; 61:289-302.
28. Parmentier HK, Baelmans R, Savelkoul HFJ, Dorny P, Demey F, Berkvens D. Serum haemolytic complement activities in 11 different MHC (B) typed chicken lines. *Vet Immunol Immunop* 2004; 100:25-32.
29. Pinto RD, Silva DV, Pereira PJB, Santos NMS. Molecular cloning and characterization of Sea Bass (*Dicentrarchus labrax*, L.) Tapasin. *Fish Shellfish Immun* 2012; 32:110-20.
30. Ritz U, Seliger B. The transporter associated with antigen processing (TAP): Structural integrity, expression, function, and its clinical relevance. *Mol Med* 2001; 7(3):149-58.
31. Sandberg JK, Glas R. Antigen processing. *Encyclopedia of Life Sciences NPG* 2001;1-6.
32. Schoenhals GJ, Krishna RM, Grandea AG, Spies T, Peterson PA, Yang Y, Früh K. Retention of empty MHC class I molecules by Tapasin is essential to reconstitute antigen presentation in invertebrate cells. *EMBO J* 1999; 18(3):743-53.
33. Schou TW, Labouriau R, Permin A, Christensen JP, Sørensen P, Cu HP, Nguyen VK, Juul-Madsen HR. MHC haplotype and susceptibility to experimental infections (*Salmonella enteritidis*, *Pasteurella multocida* or *Ascaridia galli*) in a commercial and an indigenous chicken breed. *Vet Immunol Immunop* 2010; 135:52-63.
34. Shiina T, Hosomichi K, Hanzawa K. Comparative genomics of the poultry major histocompatibility complex. *Anim Sci J* 2006; 77:151-62.
35. Siddle HV, Deakin JE, Coggill P, Whilming LG, Harrow J, Kaufman J, Beck S, Belov K. The Tammar Wallaby major histocompatibility complex shows evidence of past genomic instability. *BMC Genomics* 2011; 12:421.
36. Simone LC, Wang X, Solheim JC. A transmembrane tail: Interaction of Tapasin with TAP and the MHC class I molecule. *Mol Immunol* 2009; 46(10):2147-50.
37. Singh SK, Mehra S, Kumar V, Shukla SK, Tiwari A, Mehra M, Goyal G, Mathew J, Sharma D. Sequence variability in the BLB2 region among Guinea fowl and other poultry species. *Int J Genet Mol Biol* 2010; 2(3):048-51.
38. Sironi L, Lazzari B, Ramelli P, Gorni C, Mariani P. Single nucleotide polymorphism discovery in the avian Tapasin gene. *Poultry SCI* 2006; 85:606-12.
39. Sironi L, Lazzari B, Stella A, Ramelli P, Mariani P. Avian TAP1 and TAP2 genes: polymorphisms and haplotypes. EPC 2006, XII European Poultry Conference. September 10-14, 2006; Verona-İtalya.
40. Sironi L, Lazzari B, Ramelli P, Stella A, Mariani P. Avian TAP genes: Detection of nucleotide polymorphisms and comparative analysis across species. *Genet Mol Res* 2008; 7(4):1267-81.

41. Subramaniam NS, Morgan EF, Lee CY, Wetherall JD, Groth DM. Polymorphism of sheep MHC class IIb gene Tapasin. *Vet Immunol Immunop* 2010; 137:176-80.
42. Sun N, Liu D, Chen H, Liu X, Meng F, Zhang X, Chen H, Xie S, Li X, Wu Z. Localization, expression change in PRRSV infection and association analysis of the Porcine TAP1 gene. *Int J Biol Sci* 2012; 8(1):49-58.
43. Tan P, Kropshofer H, Mandelboim O, Bulbuc N, Hammerling GJ, Momburg F. Recruitment of MHC class I molecules by Tapasin into the transporter associated with antigen processing-associated complex is essential for optimal peptide loading. *J Immunol* 2002; 168:1950-60.
44. Trowsdale J. The MHC, disease and selection. *Immunol Lett* 2011; 137:1-8.
45. Walker BA, Hateren A, Milne S, Beck S, Kaufman J. Chicken TAP genes differ from their human orthologues in locus organisation, size, sequence features and polymorphism. *Immunogenetics* 2005; 57:232-47.
46. Walker BA, Hunt LG, Sowa AK, Skjødt K, Göbel TW, Lehner PJ, Kaufman J. The dominantly expressed class I molecule of the chicken MHC is explained by coevolution with the polymorphic peptide transporter (TAP) genes. *PNAS* 2011; 108(20):8396-401.
47. Villanueva AB, Blickwedehl J, Mcevoy S, Golding M, Gollnick SO, Bangia N. What is the role of alternate splicing in antigen presentation by major histocompatibility complex class I molecules? *Humana Press Immunol Res* 2010; 46:32-44.
48. Villanueva AB, Golding, M, McEvoy S, Sarvaiya N, Cresswell P, Gollnick SO, Bangia N. Identification of an alternate splice form of tapasin in human melanoma. *Hum Immunol* 2010; 71:1018-26.
49. Xu R, Li K, Chen G, Xu H, Qiang B, Li C, Liu B. Characterization of genetic polymorphism of novel MHC B-LB II alleles in chinese indigenous chickens. *J Genet Genomics* 2007; 34(2):109-18.
50. Yan RQ, Li XS, Yang TY, Xia C. Characterization of BF2 and  $\beta$ 2m in three chinese chicken lines. *Vet Immunol Immunop* 2005; 108:417-25.
51. Zekarias B, Ter Huurne AAHM, Landman WJM, Rebel JMJ, Pol JMA, Gruys E. Immunological basis of differences in disease resistance in the chicken. *INRA EDP Sciences* 2002; 33:109-25.

**Yazışma Adresi :**

Dr. Ö. Faruk LENGER  
Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi  
Medikal Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı  
Afyonkarahisar-TÜRKİYE  
E-posta: lenger@aku.edu.tr