

## Koyunlarda Majör Etkili Fekondite Genleri 1: Fekonditeye Etki Eden Mutasyonların Belirlendiği Genler

Hasan Ülker<sup>1\*</sup>, Sinan Baş<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümü, Van

<sup>2</sup>Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümü, Kahramanmaraş

\*e-posta: [hasulker3@yahoo.com](mailto:hasulker3@yahoo.com); Tel: +90 (432) 225 1024 / 1606; Faks: +90 (432) 225 1104

### Özet

Yüksek fekonditeye sahip bazı koyun ırklarında bone morphogenetic protein receptor-1B (BMPR-1B), bone morphogenetic protein 15 (BMP15) veya growth differentiation factor 9 (GDF9) proteinlerini kodlayan genler üzerinde tek nükleotid değişimi ile ortaya çıkan mutasyonlar belirlenmiştir. Bu mutasyonlar homozigot veya heterozigot bulunma durumlarına göre ovulasyon oranını artırmakta veya kısırlığa yol açmaktadırlar. Anılan mutasyonları taşımaları nedeniyle koyunlarda bu genler 'fekondite genleri' olarak adlandırılmaktadır. Booroola (FecB) geni altıncı kromozom üzerinde bulunan BMPR-1B'deki mutasyonla karakterize olmaktadır. FecB'nin her bir alleli ovulasyon oranı üzerine eklemeli etki yapmaktadır. X kromozomu üzerinde bulunan BMP15 geni üzerinde meydana gelen tekli mutasyon Inverdale (FecX) geni olarak adlandırılmaktadır. FecX'in Inverdale (I), Hanna (H), Cambridge (G), Belclare (B), Lacaune (L) ve Rasa (R) olarak adlandırılan 6 alleli bulunmaktadır. FecX allellerini heterozigot olarak bulunduran bireylerde fekondite normal bireylerden yüksek olurken allelin iki kopyasını taşıyan (homozigot) bireyler kısır olmaktadır. Beşinci kromozomdaki GDF9 geni üzerindeki mutasyon Yüksek Fertilite (High Fertility (FecG<sup>H</sup>)) geni olarak adlandırılmıştır. FecG<sup>H</sup>'nin fekondite üzerine etkisi FecX ile benzerlik göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Fekondite genleri, ovulasyon, koyun, BMPR-1B, BMP15, GDF9

### Fecundity Genes in Sheep 1: Genes Known of Fecundity Related Mutations

#### Abstract

Mutations, appeared mostly with single nucleotide change, have been determined on genes encoding bone morphogenetic protein receptor-1B (BMPR-1B), bone morphogenetic protein 15 (BMP15) or growth differentiation factor 9 (GDF9) proteins in some prolific sheep breeds. These mutations cause increases in ovulation rate or sterility depending on being homozygous or heterozygous. Since these genes had the mentioned mutations they are called as 'fecundity genes'. Booroola (FecB) gene is characterized with mutation on BMPR-1 gene on the sixth chromosome. Each copy of FecB has additive effect on ovulation rate. Single mutation on BMP15 gene on X chromosome is named as Inverdale (FecX) gene. FecX has 6 alleles known as Inverdale (I), Hanna (H), Cambridge (G), Belclare (B), Lacaune (L) and Rasa (R). While homozygous ewes for FecX alleles are highly prolific heterozygous ewes for FecX are sterile. Mutation on GDF9 gene on fifth chromosome is named as High Fertility (FecG<sup>H</sup>) gene. The effect of FecG<sup>H</sup> on fecundity is similar to that of FecX.

**Key words:** Fecundity genes, ovulation, sheep, BMPR-1B, BMP15, GDF9

#### Giriş

İnsan, sığır ve birçok koyun ırkında çoklu ovulasyon sıklıkla görülmez. Hipofizden salgılanan gonadotropin hormonlar ve tam olarak belirlenememiş bir dizi ovaryum faktörleri foliküler gelişimi tam olarak kontrol eder ve bu türlerde seçilmiş sadece tek folikül ovule olur. Koyun, içinde 900'den fazla ırk olan, ovulasyon oranı ve doğumda kuzu sayısı dahil olmak üzere döl verim ölçütlerinde oldukça çeşitliliğe sahip bir türdür. Öyle ki doğumda kuzu sayısında (fekondite) gerek farklı ırklar arasında gerekse aynı ırk içinde büyük varyasyonlar gözlenebilmektedir. Romanov ve Finn koyunları gibi bazı koyun ırklarında ovulasyon oranı ve

doğumda kuzu sayısı her biri küçük etkiye sahip farklı bir dizi gen tarafından belirlenirken (Ricoirdeau ve ark. 1990), bazı ırklarda bu karakterlerin fekondite (Fec) geni olarak adlandırılan majör etkili tek bir gen veya birbiri ile bağlantılı bir grup gen tarafından belirlendiği düşünülmektedir. Var olduğu düşünülen (putative) fekondite genlerini belirlemeye yönelik çalışmalarda varsayılan fekondite genleri olarak yeni bir gen veya genler bulunmamış, ancak yüksek fekonditeye sahip bireylerde, fonksiyonu, genom üzerindeki konumu ve baz (nükleotid) dizilimi daha önceden belirlenmiş bazı genler üzerinde tek baz değişimi ile sonuçlanan mutasyonlar olduğu belirlenmiştir. Ovulasyon oranına majör olarak etki eden mutasyonlar transforming growth

factor beta (TGF $\beta$ ) süperfamilyasına ait iki gen, bone morphogenetic protein 15 (BMP15) ve growth differentiation factor 9 (GDF9); ve yine bu familyaya ait bir TGF $\beta$  reseptör geni, bone morphogenetic protein receptor-1B (BMPR-1B), üzerinde belirlenmiştir. Anılan mutasyonları taşımaları nedeniyle koyunlarda bu genler (BMPR-1B, BMP15 ve GDF9) 'fekondite genleri' olarak adlandırılmaktadır. Bunun yanında bazı ırklarda var olduğu belirlenen (putative) ancak genomdaki yeri, baz dizilimi ve/veya üzerindeki mutasyon henüz belirlenememiş fekondite genleri bulunmaktadır. Bu derlemede, anılan genlerin (Çizelge 1) belirlenmesine ilişkin çalışmalar ve fenotipe etkileri üzerinde durulacaktır.

### Booroola geni (FecB) / BMPR-1B

1980 yılında Avustralya'da düzenlenen bir çalışmada Piper ve Bindon (1982) Booroola Merinoslarında, küçük bir veri setini değerlendirerek batında doğan kuzu sayısı üzerine, bu koyunlarda fekonditeye neden olan majör etkili tek bir genin veya birbiri ile yakın bağlantılı

bir grup genin olabileceğini öngörmüşlerdir. Booroola Merinosları ve bunların melezlerinden elde edilen doğumda kuzu sayısı (Piper ve Bindon, 1982) ve ovulasyon sayısı (Davis ve ark., 1982) kayıtları bu koyunlarda ovulasyon oranı üzerine eklemeli etkide bulunan ve doğumda kuzu sayısı üzerine dominant etki yapan otozomal kalıtım yolu takip eden majör bir genin (FecB) açılım gösterdiğini ortaya koymuştur. Sadece bir kopya (tek allel) Booroola genini ebeveynlerden herhangi birinden alan (heterozigot) bir anaç koyun (FecB<sup>B+</sup>) bu geni taşımayan (FecB<sup>++</sup>) anaç koyunlara göre ortalama 1.5 daha fazla ovulasyona, doğumda ise ortalama 1.0 daha fazla kuzu sayısına sahip olmaktadır. Geni homozigot olarak (FecB<sup>BB</sup>) taşıyan anaç koyunlarda ise ovulasyon ve doğumda kuzu sayısı, bu geni taşımayanlara göre, sırasıyla 3.0 ve 1.5 kat daha fazla olmaktadır (Davis, 2004). FecB'nin erkekler üzerinde majör bir etkisi görülmemektedir (Smith ve ark. 1996). Montgomery ve ark. (1993), FecB geninin 6. kromozom üzerinde olduğunu belirleyerek, bu gen için ilk DNA marker testini geliştirmişlerdir.

Çizelge 1. Fekondite üzerine etkili, genomdaki yeri ve mutasyonu belirlenmiş majör genler

Gen (Kromozom)	İsim	Allel sembolü	Mutasyon (Baz amino asit değişimi)	Genotip	Ovulasyon oranı	İrk
BMPR-1B (6)	Booroola	FecB <sup>B</sup>	A – G Glu - Arg	Normal B+ BB	1.7 2.5 3.0	Merinos, Garole, Javanese, Hu, Han,
BMP15 (X)	Inverdale	FecX <sup>I</sup>	T – A Val - Asp	Normal I+ II	1.8 2.9 kısır	Romney
"	Hanna	FecX <sup>H</sup>	C – T Glu - Stop	Normal H+ HH	1.8 3.0 kısır	Romney
"	Galway	FecX <sup>G</sup>	C – T Glu - Stop	Normal G+ GG	2.3 3.1 kısır	Belclare, Cambridge
"	Belclare	FecX <sup>B</sup>	G – T Ser - Ile	Normal B+ BB	1.9 3.7 kısır	Belclare
"	Lacaune (X'e bağlı)	FecX <sup>L</sup>	G – A Cys - Tyr	Normal L+ LL	1.4 3.6 kısır	Lacaune
"	Rasa (X'e bağlı)	FecX <sup>R</sup>	- <sup>1</sup>	Normal R+ RR	1.3 2.6 Kısır <sup>2</sup>	Rasa Aragonesa
GDF-9 (5)	High Fertility	FecG <sup>H</sup>	C – T Ser - Phe	Normal H+ HH	2.3 4.3 kısır	Belclare, Cambridge

Normal birey, fekondite geninde mutasyon olmayan (FecB<sup>++</sup>, FecX<sup>++</sup> veya FecG<sup>++</sup>) bireylerdir.

<sup>1</sup> Bu mutasyonda tek bir baz/amino asit değişimi olmayıp 17 bazlık bir delesyon bulunmaktadır.

<sup>2</sup> Homozigot FecX<sup>R</sup> bireylere ait fertilité sonuçları henüz elde edilmiş değildir, ancak diğer FecX mutasyonlarından hareketle bu bireylerin de kısır olacağı öngörülmektedir.

GenBank erişim no: BMPR-1B (AF312016); BMP-15 (AH009593); GDF-9 (AF078545)

Piper ve Bindon (1982)'un hipotezleri bundan 20 yıl sonra üç farklı ülkede üç farklı araştırmacı gurubunun (AgResearch, Yeni Zelanda; INRA, Fransa ve Edinburgh Üniversitesi, İskoçya) birbirinden bağımsız yaptıkları ancak hemen hemen aynı zamanda ortaya koydukları bir bulgu ile doğrulanmış oldu. Araştırmacıların bulgularına göre, Booroola Merinoslarında yüksek fekondite 'activin like kinase 6 (ALK-6)' olarak da bilinen 'bone morphogenetic protein reseptör 1B (BMPR-1B)' geni üzerinde tek bir nükleotid değişimi ile ortaya çıkan bir mutasyonun sonucu oluşmaktaydı. Anılan gen üzerinde 830. pozisyonda bulunan Adenin nükleotidi Booroola Merinoslarında Guanin ile yer değiştirmişti (A → G). Bunun sonucu olarak geni taşımayan (FecB<sup>+</sup>) koyunlarda bu noktadan kodlanan Glutamin (CAG) amino asidi Booroola Merinoslarında Arginin'e (CGG) dönüşüyordu (Mulsant ve ark., 2001; Souza ve ark., 2001; Wilson ve ark., 2001).

Daha sonra yapılan çalışmalarda prolific Garole, Javanese (Davis ve ark., 2002); Hu ve Han (Davis ve ark., 2006) koyunlarının BMPR-1B mutasyonu taşıdıkları belirlenmiştir. Booroola Merinoslarında belirlenmiş olan FecB geninin yukarıda anılan Çin, Hindistan ve Endonezyadaki ırklarda da belirlenmiş olması bu genin Avustralya'ya dışardan getirilen koyunlar, özellikle Bengal koyunları, tarafından aktarıldığını düşündürmektedir (Turner, 1982; Cemal ve ark., 1996; Davis ve ark., 2006).

### **Inverdale geni (FecX) / BMP15**

Inverdale geninin kalıtım şekli ilk defa yüksek döl verimi ile dikkatleri çeken bir Romney koyununun döllerinin incelenmesi ile ortaya konmuştur. A281 nolu koyunun istisnai yüksek döl verimi çiftçi Derek Weir'in dikkatini çekmişti. Derek Weir anılan koyunun 1979'da Yeni Zelanda'da yüksek döl verimi yönüyle yapılan Ulusal Tarama Programı'nda kullanılmak üzere projeye alınmasını önerdi. A281, 11 kuzulamada 33 kuzu doğurmuştu. Bunun dişi döllerinde de yüksek kuzu verimi gözlenince bu koyunun döllerinde çoklu ovulasyona ilişkin majör bir genin var olup olmadığının araştırılmasına yoğunlaşıldı. Yapılan döl kontrolü testleri (progeny testing) bu koyunlarda çoklu ovulasyona neden olan bir genin olduğunu (putative gen) ve bu varsayılan genin X kromozomu üzerinde kalıtıldığını göstermiştir. Çünkü taşıyıcı bir anne bu geni hem dişi hem de erkek döllere aktarıırken taşıyıcı baba geni tüm dişi döllerine aktarmaktadır. Koyun ve Keçilerin Genetik Nomenklatürü Komitesi (Committee on

Genetic Nomenclature of Sheep and Goats (COGNOSAG))'nin 1990 yılında Edinburgh'da yapılan toplantısında bu gen "Inverdale", lokus da genin X kromozomu üzerinde taşındığını göstermek üzere 'FecX' olarak adlandırıldı. I ve + allel sembolü (FecX<sup>I</sup>, FecX<sup>+</sup>) olarak benimsendi (Davis ve ark., 1991; Grant, 2000). Bir kopya Inverdale alleli (FecX<sup>I/+</sup>) doğumda kuzu sayısında 0.6'lık bir artış sağlamakta, ancak geni her iki ebeveyninden alan homozigot koyunlar (FecX<sup>I/I</sup>) gelişmemiş ovaryumlara sahip olmakta ve kısır kalmaktadırlar (Davis ve ark., 1992).

FecX<sup>I</sup> lokusunun kromozom üzerindeki konumunu ve nükleotid dizilimini belirlemeye yönelik çalışmalarda, önce üç generasyonda 177 hayvanın verileri değerlendirilerek Inverdale geninin X kromozomu üzerinde bir genetik linkage haritası oluşturuldu. İnsan ve fare genomlarındaki benzerliklerden ve linkage bulgularından yararlanılarak gen (FecX<sup>I</sup>) growth differentiation factor 9B (GDF9B) olarak da adlandırılan bone morphogenetic protein 15 (BMP15) geninin bulunduğu bölgeye haritalandı. İnsan, fare, FecX<sup>I</sup> ve FecX<sup>+</sup> genotipli koyunların BMP15 genlerinin nükleotid dizilimlerinin belirlenmesi sonucu Inverdale koyunlarında bu gen üzerinde 92. pozisyonda bulunan tek bir nükleotid değişimiyle (T → A) meydana gelen bir mutasyonun olduğu belirlendi. Bu tekli mutasyon, mutasyonu taşımayan bireylerde bu bölgeden üretilen Valin amino asidinin yerine FecX<sup>I</sup> bireylerde Aspartik asidin oluşmasına yol açmaktadır (Galloway ve ark., 2000).

***Inverdale geni allelleri (FecX<sup>H</sup>, FecX<sup>G</sup>, FecX<sup>B</sup>, FecX<sup>L</sup>, FecX<sup>R</sup>)***

***Hanna (FecX<sup>H</sup>)***

1990'ların ortalarında Mac Hanna adlı bir çiftçi kendi Romney koyunlarında Inverdale geninin kalıtımına benzer bir olguyu bildirdi. Bu koyunlarda da dişi döller varsayılan geni babalarından alırken hiç bir erkek döl geni babasından alamıyordu (X'e bağlı kalıtım). FecX<sup>H</sup> olarak adlandırılan allel tıpkı Inverdale genotipinde olduğu gibi heterozigot dişilerde doğum başına kuzu veriminde artış sağlarken homozigot bireylerde kısırılığa yol açmaktaydı (Davis ve ark., 2001).

Hanna koyunlarında FecX<sup>I</sup> mutasyonunun varlığı yönünde yapılan BMP15 geni baz dizilimi belirlemede bu koyunlarda da BMP15 geni üzerinde tekli mutasyonun olduğu belirlendi. Ancak, bu mutasyon Inverdale mutasyonundan farklı olarak 67. pozisyonda Sitozin'in Timin'e değişmesi (C → T) ile ortaya çıkmaktadır. Bu mutasyon sonucu FecX<sup>H</sup> bireylerde bu

bölgeden Glutamik asit kodlanmaktadır. Bunun sonucu olarak gende prematüre stop kodonu oluşmakta ve kodlanan protein tam olarak tamamlanamadan üretilmektedir (Galloway ve ark., 2000). FecX<sup>L</sup> genotiplerde tek nükleotid değişimi 'mature kodlama' diziliminde olurken FecX<sup>H</sup> genotiplerde bu 'prematüre stop kodlama' diziliminde olmakta, ancak, her iki mutasyon da aynı kalıtım profili ve fizyolojik etki oluşturmaktadır.

Inverdale genindeki mutasyonun belirlenmesi bu alanda önemli bir bulgu olmuştur. Çünkü, bu bulgu, ilk defa, hipofiz hormonlarının direkt etkisi olmadan ovaryum kaynaklı faktörlerin etkisi ile çoklu ovulasyonun oluştuğunu göstermektedir.

### **Galway (FecX<sup>G</sup>)**

Booroola ve Inverdale/Hanna mutasyonlarının belirlenmesi, varsayılan (putative) majör genleri (Thoka, Belclare, Cambridge, Javanese, Olkaska, Woodlands ve Lacaune) taşıyan diğer popülasyonların bu mutasyonlara sahip olup olmadıklarını araştırmayı mümkün kılmıştır.

Cambridge ve Belclare koyunları yüksek ovulasyon oranı ve bu karakterde bireyler arasında aşırı varyasyonla karakterize olmaktadır. Ayrıca Inverdale koyunlarında gözlenen kısırlığa yol açan ovaryum anormallikleri bu ırklarda da belirlenmiştir. Ovaryum anormalliklerinin ve döl verim kayıtlarının değerlendirilmesi her iki ırkta da ovulasyon üzerinde etkili biri otozomal kalıtım yolu izleyen iki majör genin dağılım gösterdiğini düşündürmüştür (Hanrahan ve ark., 2004).

Hanrahan ve ark., (2004) ovaryum anormalliklerinin nedenini belirlemek üzere aday gen yaklaşımı kullanarak Cambridge ve Belclare koyunlarında yüksek ovulasyon oranına ilişkin mutasyonun olup olmadıklarını araştırmışlardır. Bu bağlamda kayıtları bulunan sürülerde growth differentiation factor 9 (GDF9) ve BMP15 genlerinde baz dizilimi belirleme çalışması yapılmıştır.

Cambridge koyunlarında BMP15 geni üzerinde Inverdale ve Hanna koyunlarından farklı tekli bir mutasyon (718. pozisyonda C → T) belirlenmiş ve FecX<sup>G</sup> olarak adlandırılmıştır (G harfi Galway'yi temsil için kullanılmaktadır). Bu mutasyon gen üzerinde prematüre stop kodonu oluşmasına ve muhtemelen BMP15 proteininin fonksiyonunu kaybetmesine yol açmaktadır. FecX<sup>G</sup> heterozigot bireylerde ovulasyon oranında artış sağlarken homozigot bireylerde kısırlığa

yol açmaktadır.

### **Belclare (FecX<sup>B</sup>)**

Hanrahan ve ark., (2004)'nın Belclare koyunlarında yaptıkları nükleotid dizilimi belirleme çalışmasında, BMP15 geni üzerinde bir tanesi Cambridge koyunlarındaki ile aynı (FecX<sup>G</sup>), diğeri ise Inverdale, Hanna ve Cambridge koyunlarından farklı tekli bir mutasyon (1100. pozisyonda G → T) belirlenmiş ve FecX<sup>B</sup> olarak adlandırılmıştır (B, Belclare'yi temsil için kullanılmaktadır). Bu mutasyon sonucu normal hayvanlarda bu noktadan kodlanan Serin amino asidi bu hayvanlarda İsolösin'e dönüşmekte ve normal hayvanlarda bulunan uncharged polar grup mutasyonu taşıyanlarda nonpolar grup ile yer değiştirmiş olmaktadır. FecX<sup>B</sup> heterozigot bireylerde ovulasyon oranında artış sağlarken homozigot bireylerde kısırlığa yol açmaktadır (Hanrahan ve ark., 2004).

### **Lacaune (FecX<sup>L</sup>)**

Etçi Lacaune koyunlarında doğumda yüksek kuzu sayısı bu ırkta ovulasyon oranına majör etkili birden fazla genin varlığını düşündürmüştür. Anılan genleri belirlemeye yönelik çalışmalar (Lecerf ve ark., 2002) sürerken bu ırkta, bilinen BMPR-1B, BMP15 ve GDF9 mutasyonları yönü ile yapılan tarama sonucu şu ana kadar belirlenenlerden farklı yeni bir BMP15 mutasyonu belirlenmiştir (FecX<sup>L</sup>). BMP15 geni üzerinde 53. pozisyonda G → A'e dönüşmesi sonucu alleli taşımayanlarda bu noktadan kodlanan Sistin amino asidi FecX<sup>L</sup> genotipli bireylerde Tirosin'e dönüşmektedir. Diğer BMP15 mutasyonlarında olduğu gibi FecX<sup>L</sup> alleli de heterozigot bireylerde ovulasyon oranında artışa yol açarken homozigot bireylerde kısırlık oluşturmaktadır (Bodin ve ark., 2007). Lacaune koyunlarında otozomal kalıtım yolu izleyen ve doğumda yüksek kuzu sayısı üzerine etkili bir diğer gen ise FecL olarak adlandırılmış olup buna ilişkin bilgilere başka yerde değinilmiştir.

### **Rasa (FecX<sup>R</sup>)**

Yakın tarihlerde Monteagudo ve ark., (2009) İspanya'daki Rasa Aragonesa koyunlarında yeni bir Inverdale allelin varlığını belirleyip FecX<sup>R</sup> olarak adlandırmışlardır. Araştırmacılar Lacaune koyunlarında yürütülen çalışmalardan esinlenerek BMP15 ve GDF9 mutasyonlarını belirlemek üzere bu genlerde yapılan baz dizilim belirleme çalışmalarında Rasa Aragonesa koyunlarında bilinen FecX mutasyonlarından çok farklı bir bulgu ile karşılaşmışlardır. Bu koyunlarda, BMP15 geni üzerinde tek nükleotid değişimi ile gözlenen

mutasyon yerine genin 525-541. nükleotidleri arasındaki 17 bazlık bir kısmın olmadığı (delesyon) belirlenmiştir. Bu kayıp (delesyon) normal gende 'open reading frame'in yer değiştirmesi ve prematüre stop kodonu oluşması ile sonuçlanmıştır. Tıpkı diğer FecX mutasyonlarında olduğu gibi bu mutasyonu heterozigot olarak taşıyan koyunlar prolific olmaktadır. Homozigot FecX<sup>R</sup> bireylere ait fertilité sonuçları henüz elde edilmiş değildir, ancak diğer FecX mutasyonlarından hareketle bu bireylerin de kısır olacağı öngörülmektedir.

### Yüksek Fertilité (High Fertility) geni (FecG<sup>H</sup>)

Yukarıda da ifade edildiği gibi, Hanrahan ve ark., (2004) Cambridge ve Belclare koyunlarında yüksek ovulasyon oranına ilişkin gen(ler)i araştırırken Inverdale mutasyonlarının varlığını belirlemeye yönelik BMP15 geninde nükleotid dizilimini belirlemenin yanında folikül gelişimindeki rolü (Dong ve ark., 1996) nedeniyle 5. kromozom üzerinde bulunan growth differentiation factor 9 (GDF9) genini aday gen olarak ele aldılar. GDF9 geninin baz diziliminin incelenmesi bu koyunlarda GDF9 geni üzerinde 8 farklı yerde tekli mutasyonun olduğunu ancak sadece 1184. pozisyondaki mutasyonun (C → T) ovulasyon üzerine önemli etkide bulunduğunu ortaya çıkardı. Anılan mutasyon FecG<sup>H</sup> olarak adlandırıldı (G, GDF9'u, H ise yüksek fertilitéyi (high fertility) temsil etmek üzere kullanılmaktadır). Bu mutasyon sonucu alleli taşımayanlarda bu bölgeden kodlanan Serin amino asidi FecG<sup>H</sup> genotiplerde Fenilalanin ile yer değiştirmektedir. FecG<sup>H</sup> heterozigot bireylerde ovulasyon oranında 1.4 artış sağlarken homozigot bireylerde kısırılığa yol açmaktadır.

Böylece Belclare koyunlarında biri otozomal (FecG<sup>H</sup>), diğerleri X'e bağlı kalıtım gösteren (FecX<sup>G</sup>, FecX<sup>B</sup>) üç majör genin varlığı gösterilmiş oldu. Her üç mutasyon da heterozigot bireylerde ovulasyon oranında artış sağlarken homozigot bireylerde kısırılığa yol açmaktadır (Hanrahan ve ark., 2004).

### Sonuç

Piper ve Bindon'un 1982'de Booroola koyunlarında fekdite üzerine majör etkili tek bir gen veya birbiri ile çok yakın bağlantılı bir dizi genin bulunduğunu öne sürmelerinden bugüne değin koyunlarda üç farklı gen üzerinde fekditeye etki eden sekiz mutasyon belirlenmiştir. Var olduğu belirlenen ancak, genomdaki konumu ve mutasyonu belirlenmemiş majör fekdite genleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

### Kaynaklar

- Bodin, L., Pasquale, E. D., Fabre, S., Bontoux, M., Monget, P., Persani, L. and Mulsant, P. 2007. A novel mutation in the bone morphogenetic protein 15 gene causing defective protein secretion is associated with both increased ovulation rate and sterility in Lacaune sheep. *Endocrinology* 148 (1): 393-400.
- Cemal, İ., Karaca, O., Atay, O. 1996. Koyunlarda döl verimine etkili majör genler. *Y.Y.Ü. Zir. Fak. Der.* 6(4):31-48.
- Davis, G.H., Montgomery, G.W., Allison, A.J., Kelly, R.W., Bray, A.R. 1982. Segregation of a major gene influencing fecundity in progeny of Booroola sheep. *N.Z. J. Agric. Res.* 25: 525-529.
- Davis, G.H., McEwan, J.C., Fennessy, P.F., Dodds, K.G., Farquhar, P.A. 1991. Evidence for the presence of a major gene influencing ovulation rate on the x-chromosome of sheep. *Biol. Reprod.* 44: 620-624.
- Davis, G.H., McEwan, J.C., Fennessy, P.F., Dodds, K.G., McNatty, K.P., Wai-Sum, O. 1992. Infertility due to bilateral ovarian hypoplasia in sheep homozygous (FecX<sup>1</sup> FecX<sup>1</sup>) for the Inverdale prolificacy gene located on the X chromosome. *Biol. Reprod.* 46: 636-640.
- Davis, G.H., Bruce, G.D., Dodds, K.G. 2001. Ovulation rate and litter size of prolific Inverdale (FecX<sup>1</sup>) and Hanna (FecX<sup>H</sup>) sheep, *Proc. Assoc. Adv. Anim. Breed. Genet.* 14: 175-178.
- Davis, G.H., Galloway, S.M., Ross, I.K., Gregan, S.M., Ward, J., Nimbkar, B.V., Ghalsasi, P.M., Nimbkar, C., Gray, G.D., Subandriyo, I.I., Tiesnamurti, B., Martyniuk, E., Eythorsdottir, E., Mulsant, P., Lecerf, F., Hanrahan, J.P., Bradford, G.E., Wilson, T. 2002. DNA tests in prolific sheep from eight countries provide new evidence on origin of the Booroola (FecB) mutation. *Biol. Reprod.* 66: 1869-1874.
- Davis, G.H. 2004. Fecundity genes in sheep. *Anim. Reprod. Sci.* (82-83): 247-253.
- Davis, G.H., Balakrishnan, L., Ross, I.K., Wilson, T., Galloway, S.M., Lumsden, B.M., Hanrahan, J.P., Mullen, M., Mao, X.Z., Wang, G.L., Zhao, Z.S., Zeng, Y.Q., Robinson, J.J., Mavrogenis, A.P., Papachristoforou, C., Peter, C., Baumung, R., Cardyn, P., Boujenane, I., Cockett, N.E., Eythorsdottir, E., Arranj, J.J., Notter, D.R., 2006. Investigation of the Booroola (FecB) and Inverdale (FecXI) mutations in 21 prolific breeds and strains of sheep sampled in 13 countries. *Anim. Reprod. Sci.* 92: 87-96.
- Dong, J., Albertini, D.F., Nishimori, K., Kumar, T.R., Lu, N., Matzuk, M.M. 1996. Growth differentiation

- factor-9 is required during early ovarian folliculogenesis. *Nature* 383: 531–535.
- Galloway, S.M., McNatty, K.P., Cambridge, L.M., Laitinen, M.P.E., Juengel, J.L., Jokiranta, T.S., McLaren, R.J., Luiro, K., Dodds, K.G., Montgomery, G.W., Beattie, A.E., Davis, G.H., Ritvos, O. 2000. Mutations in an oocyte-derived growth factor gene (BMP15) cause increased ovulation rate and infertility in a dosage-sensitive manner. *Nat. Genet.* 25: 279–283.
- Grant, C. 2000. AgResearch gene discovery a world first. Press Release: AgResearch. <http://www.scoop.co.nz/mason/stories/SC0007/S00002.htm> (Erişim, Temmuz, 2008).
- Hanrahan, J.P., Gregan, S.M., Mulsant, P., Mullen, M., Davis, G.H., Powell, R., Galloway, S. 2004. Mutations in the genes for oocyte derived growth factors GDF9 and BMP15 are associated with both increased ovulation rate and sterility in Cambridge and Belclare sheep (*Ovis aries*), *Biol. Reprod.* 70: 900–909.
- Lecerf, F., Mulsant, P., Elsen, J.M., Bodin, L. 2002. Localisation and mapping of a major gene controlling ovulation rate in Lacaune sheep, in: *Proc. 7th World Cong. Genet. Appl. Livest. Prod.*, Montpellier, 19–23 August 2002, Inra, Castanet-Tolosan, France, Vol. 30, pp. 753–756.
- Monteagudo, LV, Ponz, R, Tejedor, MT, Laviña, A, Sierra, I. 2009. A 17bp deletion in the Bone Morphogenetic Protein 15 (BMP15) gene is associated to increased prolificacy in the Rasa Aragonesa sheep breed. *Anim Reprod Sci.* 110: 139–145.
- Montgomery, G.W., Crawford, A.M., Penty, J.M., Dodds, K.G., Ede, A.J., Henry, H.M., Pierson, C.A., Lord, E.A., Galloway, S.M., Schmack, A.E., Sise, J.A., Swarbrick, P.A., Hanrahan, V., Buchanan, F.C., Hill, D.F. 1993. The ovine Booroola fecundity gene (FecB) is linked to markers from a region of human chromosome 4q. *Nat. Genet.* 4: 410–414.
- Mulsant, P., Lecerf, F., Fabre, S., Schibler, L., Monget, P., Lanneluc, I., Pisselet, C., Riquet, J., Monniaux, D., Callebaut, I., Cribiu, E., Thimonier, J., Teyssier, J., Bodin, L., Cognie, Y., Elsen, J.M. 2001. Mutation in bone morphogenetic protein receptor-1B is associated with increased ovulation rate in BooroolaMerino ewes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98: 5104–5109.
- Piper, L.R., Bindon, B.M. 1982. The BooroolaMerino and the performance of medium non-peppin crosses at Armidale, in: Piper L.R., Bindon B.M., Nethery R.D. (Eds.). *The Booroola Merino. Proceedings of a Workshop, Armidale, 24–25. August 1980, CSIRO.* pp. 9–19.
- Ricordeau, G., Thimonier, J., Poivey, J.P., Driancourt, M.A., Hochereau-de-Reviers, M.T., Tchamitchian, L. 1990. Research on the Romanov sheep breed in France: a review. *Livest. Prod. Sci.* 24:305-332.
- Smith, P., Hudson, N. L., Corrigan, K. A., Shaw, L., Smith, T., Phillips, D. J., and McNatty, K. P. 1996. Effects of the Booroola gene (FecBB) on body weight, testis development and hormone concentrations during fetal life. *J. Reprod. Fertil.* 108: 253–61.
- Souza, C.J., MacDougall, C., Campbell, B.K., McNeilly, A.S., Baird, D.T. 2001. The Booroola (FecB) phenotype is associated with a mutation in the bone morphogenetic receptor type 1 B (BMPR1B) gene. *J. Endocrinol.* 169(2): R1–R6.
- Turner, H.N. 1982. Origins of the CSIRO Booroola. In: *The Booroola Merino.* Piper, L.R., Bindon, B.M., Nethery, R.D. (eds.) Melbourne, CSIRO. 1–7.
- Wilson, T., Wu Xi-Yang, Juengel, J.L., Ross, I.K., Lumsden, J.M., Lord, E.A., Dodds, K.G., Walling, G.A., McEwan, J.C., O’Connell, A.R., McNatty, K.P., Montgomery, G.W. 2001. Highly prolific Booroola sheep have a mutation in the intracellular kinase domain of bone morphogenetic protein IB receptor (ALK-6) that is expressed in both oocytes and granulosa cells. *Biol. Reprod.* 64: 1225–1235.