

## Derleme

# KOYUNLARDA DÖL VERİMİNİ VE OVULASYON ORANINI ETKİLEYEN BMP-1B, BMP-15 VE GDF-9 GENLERİNDEKİ MUTASYONLAR

Feraye ESEN GÜRSEL

Geliş Tarihi : 07.04.2009  
Kabul Tarihi : 01.06.2009

## Mutations in BMP-1B, BMP-15 and GDF-9 Genes and Their Effects on Fecundity and Ovulation Rate in Sheep

**Özet:** Koyunlar 900 farklı ırka sahip oldukları için ovulasyon oranı ve doğurganlık gibi fizyolojik özellikleri büyük çeşitlilik göstermektedir. Koyunların ovulasyon sayısındaki farklılıklar bir grup genin etkisi altındadır. Yapılan çalışmalar sonucunda koyunlardaki döl verimi üzerine etkili transforming growth factor beta (TGF $\beta$ ) süper ailesinden iki adet yapısal gen ve bir TGF $\beta$  reseptör geni tespit edilmiş ve sırasıyla BMP-reseptör 1B (BMP-1B) geni, kemik morfogenetik protein geni (bone morphogenetic protein) (BMP-15) ve büyüme ayrımlaşma faktörü 9b (growth differentiation factor) (GDF-9) geni olarak isimlendirilmiştir. Bu makalenin amacı koyunlarda ovulasyon oranı ve döl verimi etkileyen BMP-1B, BMP-15 ve GDF-9 gen mutasyonları ile ilgili bilgileri derlemektir.

**Anahtar Kelimeler:** Koyun, genetik mutasyon, ovulasyon oranı, döl verimi

**Summary:** Sheep have more than 900 different breeds. Therefore their physiological characteristics including ovulation rate and fecundity, vary greatly. A group of genes effect the ovulation rates of sheep. Studies showed that there are two structural genes and one receptor gene that are the members of the transforming growth factor beta TGF $\beta$  family and their names are BMP-1B, BMP-15 and GDF-9 respectively. In this article we focus on to review the data of the BMP-1B, BMP-15 ve GDF-9 gene mutations that effect sheep's ovulation rate and fecundity

**Key Words:** Sheep, genetic mutation, ovulation rate, fecundity

## Giriş

Çiftlik hayvanlarında moleküler biyolojik tekniklerinde meydana gelen gelişmelerden sonra verim özelliklerini etkileyen gen bölgelerinin (QTL) belirlenmesine yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Bunda amaç verim özelliklerini pozitif etkileyen gen bölgelerinin bir sonraki nesillere aktarılarak daha verimli sürüler ve ırklar elde edilmesidir. Ruminantlarda et ve süt verimi ve kalitesinin yanı sıra döl verimi ve

yavruların yaşama gücü de seleksiyonla artırılmaya çalışılan verim özellikleri arasında yer almaktadır.

Döl verimi, bir gebelik döneminde anaç dişilerden elde edilen yavru sayısı veya yavru oranı olarak ifade edilmektedir. Yılda birden fazla kuzulatma, Fin, Romanov ve Dorset Horn gibi çiftleşme dönemi uzun olan koyun ırklarında gerçekleştirilmektedir (18).

Evcil koyun ırklarını verim yönlerine göre sınıflandırılması yapıldığı zaman, döl verimi yüksek koyun ırkları Romanov ve Fin koyun ırkları ile Türk yerli koyun ırklarından olan Sakız ırkı ve yeni melez koyun ırklarından Tahirova, Sönmez ve Türkgeldi ırklarıdır (18). Döl verimi yüksek koyun ırklarının bir doğumdaki kuzu sayısı ilgili bilgiler Tablo 1'de gösterilmiştir (13, 18).

**Tablo 1:** Yüksek döl verimli bazı koyun ırklarına ait bir batımdaki kuzulama sayısı  
**Table 1:** Litter sizes in some sheep breed with high fecundity

Yabancı Koyun Irkları	Bulunduğu Bölge	Doğumdaki Kuzu Sayısı
Romanov	Rusya	2-2.5
Fin	Finlandiya	2-5
Yerli Koyun Irkı	Bulunduğu Bölge	Doğumdaki Kuzu Sayısı
Sakız	Ege Bölgesi	1.7-2.3
Yerli Melez Koyun Irkları	Mezlelendiği AnaXBaba	Doğumdaki Kuzu Sayısı
Tahirova	Doğu FrizXKıvrıcık	1.60-1.80
Sönmez	SakızXTahirova	1.77
Türkgeldi	TahirovaXKıvrıcıkXTahirova koçları melezi dişiler	1.40-1.50

Koyunlarda başlıca döl verimi ölçütleri ovulasyon oranı ve yumurtalık etkinliğidir (23). Primat, keçi, sığır, geyik gibi birçok memeli normalde 1 veya bazen 2 ovulasyon oranına sahipken, sıçan, fare, hamster, kedi, köpek ve domuz gibi diğer memelilerde bu sayı 4 ile 15 arasında değişmektedir. Koyunlar 900 farklı ırka sahip oldukları için ovulasyon oranı ve doğurganlık gibi fizyolojik özellikleri de büyük

çeşitlilik göstermektedir (21). Koyunların ovulasyon sayısındaki farklılıkların, bir grup genin etkisinden kaynaklandığı bilinmektedir (3).

Koyunlardaki döl verimi üzerine etkili genin bulunması ile ilgili çalışma Piper ve Bindon (27) tarafından Avusturya Merinosunun Booroola soyundan olan hayvanlarda yapılmış ve Booroola geninin ( $Fec^B$ ) koyunlarda döl verimi üzerine etkili olduğu bulunmuştur. Daha sonra yapılan çalışmalarla  $Fec^B$  haricinde, ovulasyon oranına etkili başka genlerin varlığı da tespit edilmiştir. Bunlar transforming growth factor beta ( $TGF\beta$ ) –üst ailesinden olan kemik morfogenetik protein geni (bone morphogenetic protein) (**BMP-15**) ve büyüme ayırma faktörü 9b (growth differentiation factor) (**GDF-9**) geni olarak isimlendirilmişlerdir (17, 31).

Bu derlemenin amacı, koyunlarda ovulasyon oranını ve döl veriminde yükselmeye neden olan genetik mutasyonlar hakkında araştırmacılara bilgi sunmaktır (Tablo 2).

**Tablo 2:** Döl verimi yüksek bazı koyun ırklarında görülen mutasyonların ovulasyon oranı ve çoklu doğum üzerine etkisi

**Table 2:** Effect of mutations on ovulation rate and litter sizes in some high fecundity sheep breed

Bulunduğu İlk Irk	GEN	MUTASYON	Kromozom	OR ve LS üzerine Etkisi		
				OR, LS	OR, LS	OR, LS
Romney	BMP-15	$FecX^I$	X	1-1.8, 0.6-1.57	2.8, 2.14	0, 0
Romney	BMP-15	$FecX^H$	X	1-1.8, 0.6- 1.57	2.8, 2.14	0, 0
Belclare	BMP-15	$FecX^B$	X	1-1.92, 1.65	3.26, 2.36	0, 0
Belclare	BMP-15	$FecX^G$	X	0.7-1.92, 1.65	2.69, 2.09	0, 0
Cambridge	BMP-15	$FecX^G$	X	2.27, 1.86	3.11, 2.29	0, 0
Belclare	GDF-9	$FecG^H$	5.	1.4-1.92, 1.65	2.67, 2.08	0, 0
Cambridge	GDF-9	$FecG^H$	5.	2.27, 1.86	4.28, 2.72	0, 0
Booroola	BMP-1B	$FecB$	6.	1,5-2, 1.00	3-4,	3-5, 1.5

OR: Ovulasyon oranı, LS: çoklu doğum. Ovulasyon oranları 3 ve 20. literatürlerden ve çoklu doğum verileri 11. literatürden derlenmiştir.



### FecB

Koyunlarda BMP-1B geninde döl verimini etkileyen mutasyon ilk olarak Avustralya merinosunun Booroola soyunda bulunmuştur. Bu nedenle BMP-1B geni aynı zamanda Booroola geni (FecB) olarak da adlandırılmaktadır. BMP-1B geni koyunlarda, insanlardaki 4q22-23 kromozoma denk gelen, 6. kromozomda yer almaktadır. transforming growth factor beta (TGF $\beta$ ) reseptör ailesinin bir üyesini kodlamaktadır (26, 32). FecB mutasyonu, glutamin aminoasidinin arjinin aminoasidi ile yer değişimine (Q249R) neden olan 830. nükleotid pozisyonundaki bir nokta mutasyondur (20).

Seksüel olgunluğa erişmiş olan koyunlarda FecB geni mutasyonunun en belirgin etkisi ovaryumlarda görülmektedir. FecB mutasyonunu taşıyan ve taşımayan koyunlarda Antral folliküllerin toplam sayısı ve atretik olmayan folliküllerin oranı benzerdir fakat bu mutasyonu taşıyanlarda ovulatuvar folliküller daha küçüktür ve granuloza hücrelerinin sayısı daha azdır. Follikül sayılarındaki farklılıklara rağmen, genotipler arasında hayvan başına düşen östrojenik follikül ve toplam granuloza hücre sayısı benzerdir (31).

Ovulasyon oranlarına göre koyunların genotipleri şu şekilde sınıflandırılmaktadır; Homozigot taşıyıcı olmayanlar (++) 2 veya daha az ovulasyon oranına sahiptirler. Heterozigot taşıyıcılar (F+) 3 ve 4 ovulasyon oranına sahipken, Homozigot taşıyıcılar (FF) 5'den fazla ovulasyon oranına sahiptirler (11).

BMP-1B major geni, ovulasyon oranına yaptığı pozitif etkinin yanında batın genişliği bakımından da kısmi dominant etkiye sahiptir (24, 27). Genin bir kopyasını taşıyanlarda batın genişliği 0.9-1.2 oranında artarken, iki kopyasını taşıyanlarda bu oran 1.1-1.7'ye ulaşmaktadır (14, 27).

Ponzoni ve ark. (28) yaptıkları çalışmada BMP-1B geninin yapıtı üretimi ve canlı ağırlık üzerine etkilerini de incelemişlerdir. Bu genin döl verimini yükseltici etkisinin yanında, yapıtı kalitesi, büyüme oranı ve ergin canlı ağırlık üzerine istenilmeyen herhangi bir etkisinin bulunmadığını bildirmişlerdir (28).

Booroola Merinoslarının Romney, Texel, Coopworth gibi birçok ırkla melezlendiği ve bu ırklarda da döl verimi üzerine pozitif bir etki yarattığı bilinmektedir (12, 19, 22). Texel ırkı koyunların Booroola Merinosu ırkı koyunlarla melezlenmesi sonucunda meydana gelen Texel X Booroola Merinosu F1 koyunlarının ovulasyon düzeyinin Texel ırkı koyunlara kıyasla 1.62 ve batın genişliğinin ise 0.95 oranında yükseldiği tespit edilmiştir (19). Buradan yola çıkarak Booroola geninin diğer ırk koyunlarda da döl verimi üzerine pozitif etkisi olduğu anlaşılmaktadır.

### BMP-15

Koyunlarda ovulasyon oranına etkili olduğu bildirilen ikinci gen ise BMP-15 (FecX) genidir. Koyunlarda X kromozomunda bulunan FecX, 5.4 kb büyüklüğündedir ve bir intron ile iki eksondan oluşmaktadır. Bu gen 393 aminoasit içeren bir prepropeptid kodlamaktadır (16).

Bu gen X kromozomunda bulunduğu için erkekler bu genin sadece bir kopyasını taşıyabilirler ve bu kopyayı erkek yavrularına geçiremezken dişi yavrularına geçirebilmektedirler (2). Homozigot taşıyıcı olan dişilerin kısır olduğu ilk olarak Romney ırkındaki koyunlarda bulunmuş ve Inverdale geni (FecX<sup>I</sup>) olarak isimlendirilmiştir (9, 10). Koyunlarda BMP-15, folliküllerin preovulasyon safhasına gelişimlerini engellerken, follikülogenezin erken dönemlerinde folliküllerin gelişimini destekler. Bu nedenle BMP-15 ovulasyon sayısı ve yavrulama sayısının belirlenmesinde çok önemli bir rol üstlenir (30).

Bu güne kadar yapılan çalışmalarda BMP-15 geninde döl verimini etkileyen dört adet tek nükleotid polimorfizmi (SNP) tespit edilmiştir. Bu SNP'ler tespit edildikleri ırklar ile adlandırılmışlardır; FecX<sup>I</sup>, FecX<sup>H</sup>, FecX<sup>G</sup>, FecX<sup>B</sup> (4, 8, 16, 17).

### FecX<sup>I</sup>

Romney ırkı koyunların soyu olan Inverdale ırkı koyunlarda tespit edilen SNP'ye FecX<sup>I</sup> ismi verilmiştir. FecX<sup>I</sup> kodlayan cDNA'daki 896. nükleotid pozisyonunda T-A yer değişimi söz konusudur. Ayrıca Büyüme ve Farklılaşma faktörü-9b (GDF-9b) olarak da bilinir. Bu mutasyon, olgunlaşmamış peptidin 299. amino asidinde valin'nin aspartik asitin yerine geçmesine sebep olmaktadır (V31D) (15).

Doğal olarak X-kromozom bağlantılı mutasyonu taşıyan heterozigot koyunlarda (FecX<sup>I</sup>/ FecX<sup>+</sup>) doğum başına kuzulama sayısı 0.6 oranında artış ve ovulasyon sayısı ile ikiz-üçüz doğum yapma oranında yükselme görülürken, her iki ana babadan kalıtım yoluyla alınan alleleri homozigot olarak taşıyan koyunlarda (FecX<sup>I</sup>/ FecX<sup>I</sup>) yumurtalar gelişmemiş olarak şekillenmekte ve hayvanlar kısır olmaktadır (3, 16).

Bu mutasyonu taşımayan koyunlarda batın genişliği 1.59 olarak tespit edildiği halde, bir kopyasını taşıyan koyunlarda batın genişliği 2.17 olarak tespit edilmiştir (7). Bu araştırma sonucunda Inverdale geninin bir batındaki kuzulama sayısı ve ovulasyon sayısı üzerine olan pozitif etkisinin yanında, koyunlardaki batın genişliğini de olumlu yönde etkilediği tespit edilmiştir

### FecX<sup>H</sup>

Inverdale ırkın koyunlarla ilişkisi olmayan fakat aynı şekilde X-ilişkili fenotipe sahip olan Romney koyunlarında bulunan diğer bir allel ise Hanna (FecX<sup>H</sup>)'dır. FecX<sup>H</sup>, Inverdale ile aynı kalıtsal model ve fenotipik etkiyi gösterir. Fakat FecX<sup>H</sup> alleli BMP-15 geninin 871. nükleotid pozisyonunda C'nin T'ye değişimi ile ilişkilidir. FecX<sup>H</sup> mutasyonu, işlem görmemiş peptidin 291. aminoasit pozisyonunda bir sonlanmaya (stop kodona) sebep olur (olgunlaşmış proteinin 23. amino asidinde, Q23stop) (15, 25).

FecX<sup>I</sup> mutasyonuna benzer olarak FecX<sup>H</sup> allelinin bir kopyasını taşıyan koyunlarda da doğum başına kuzulama sayısı 0.6 oranında artmakta ve homozigot FecX<sup>H</sup> koyunlarında da sterilite şekillenmektedir (3).

### FecX<sup>G</sup>

BMP-15 geninde yer alan diğer bir mutasyon ise Galoway koyun ırkında belirlenmiş olan FecX<sup>G</sup> mutasyonudur. FecX<sup>G</sup> mutasyonu 718. nükleotidde bir C-T yer değiştirmesine neden olmaktadır (15, 20).

Galoway allelinin bir kopyasını taşıyan koyunların ovulasyon oranının 0.7 oranında yüksek olduğu tespit edilmiştir. FecX<sup>I</sup> ve FecX<sup>H</sup> mutasyonlarında olduğu gibi FecX<sup>G</sup> mutasyonunu homozigot olarak taşıyan koyunlarda sterilite şekillenmektedir (3).

### FecX<sup>B</sup>

Belcale ırkındaki koyunların BMP-15 geninde belirlenmiş olan FecX<sup>B</sup> mutasyonu mevcuttur. FecX<sup>B</sup> 1100. nükleotidde G-T değiştirmesi sonucunda kodlanan proteinin 367. aminoasidinde serin'nin isolöysin ile yer değişimine sebep olmaktadır (S99I) (15, 20).

Belclare allelinin bir kopyasını taşıyan heterozigot koyunlardaki ovulasyon oranı 1.0 düzeyinde yükselmektedir ve diğer FecX mutasyonlarında olduğu gibi homozigot FecX<sup>B</sup> koyunları sterildir (3).

### GDF-9

Koyunlarda ovulasyon ve doğum oranlarına etkisinin olduğu bildirilen üçüncü gen ise GDF-9 genidir. GDF-9, koyunların 5. kromozomunda bulunan 2.5 kb büyüklüğünde bir adet intron ve iki adet eksondan oluşan bir genidir. Bu gen 453 amino asitten oluşan bir prepropeptid kodlamaktadır (29). GDF-9 genindeki FecG<sup>H</sup> mutasyonu C'nin T'ye değişmesi sonucu olgunlaşmış peptidin 77. pozisyonunda serinin yerine fenilalaninin geçmesine neden olmaktadır(S395F) (1).



Bu mutasyon için homozigot olan hayvanlarda ovulasyon şekillenmediği için sterilite oluşurken, heterozigot hayvanlardaki ovulasyon oranı yabani tiplere (wild-type) oranla 2 katı fazladır (21). FecG<sup>H</sup>/ FecG<sup>H</sup> koyunlar kısır oldukları halde, ovaryal folliküller erken antral dönemin 5. tipine kadar anormal bir gelişim göstermektedir (20).

Koyunlarda yapılan ölçümlere dayanılarak GDF-9 mutasyonunun BMP-15 mutasyonuna kıyasla ovulasyon oranı üzerine daha büyük etkisi olduğu ve Cambridge ve Belclare ırklarında bir adet FecG<sup>H</sup> taşıyanların ovulasyon oranlarının 1.4 civarında arttığı bilinmektedir (2, 3).

İlginç bir şekilde hem BMP-15 hem de GDF-9 mutasyonlarının heterozigot taşıyıcıları, bu mutasyonları ayrı ayrı taşıyan heterozigot taşıyıcılardan daha yüksek ovulasyon miktarına sahip olmaktadır (17).

#### Mutasyonlar Arası Etkileşimler

BMP-15 ve BMP-1B mutasyonlarına sahip koyunların çapraz melezlemesi sonucunda meydana gelen koyunların yumurtalıklarının tam randımanlı olarak çalıştığı ve 4.36 civarında ovulasyon oranına sahip oldukları saptanmıştır (6). Ovulasyon oranını BMP-15 %44 oranında arttırırken, BMP-1B ovulasyon oranını %90 civarında yükseltmektedir. Bu bağlamda bir genin etkisi, diğer genin varlığı veya yokluğundan etkilenmektedir (3).

Bir kopya BMP-15 mutasyonu ile beraber bir kopya GDF-9 mutasyonu taşıyan koyunlarda bu iki farklı mutasyonu taşımanın etkisi belirsizdir. Buna karşın bu mutasyonları beraber taşıyan hayvanların, bu mutasyonları ayrı ayrı taşıyanlara oranla daha yüksek olduğu bilinmektedir (3, 17).

FecX<sup>I</sup>, FecX<sup>H</sup>, FecX<sup>G</sup> ve FecX<sup>B</sup> mutasyonlarının iki allelinin bir tanesini taşıyan homozigot koyunlarda infertilite şekillenmektedir. Ayrıca bir adet FecX<sup>I</sup> ve bir adet FecX<sup>H</sup> taşıyan koyunlarda sterilite görüldüğü gibi bir adet FecX<sup>G</sup> ve bir adet FecX<sup>H</sup> taşıyanlarda da sterilite görülmektedir (17).

#### S o n u ç

Döl verimine yüksek etkisi bulunan bu mutasyonların, Sakız ırkı gibi yüksek döl verimine sahip olan yerli ırk koyunlarda incelenmesi ve bu mutasyonların ortaya çıkarılmasının daha yüksek döl verimli hayvanların elde edilmesine katkı sağlayacağını ileri sürebiliriz.

## KAYNAKLAR

1. **Bodensteiner K.J., Clay C.M., Moeller C.L., Sawyer H.R.:** Molecular cloning of the ovine growth/ differentiation factor-9 gene and expression of growth/differentiation factor-9 in Ovine and Bovine Ovaries. *Biol. Reprod.*, 1999; 60: 381-386.
2. **Davis G.H.:** Fecundity genes in sheep. *Anim. Reprod. Sci.*, 2004; 82-83: 247-253.
3. **Davis G.H.:** Major genes affecting ovulation rate in sheep. *Genet. Sel. Evol.*, 2005; 37: 11-23.
4. **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., C. Baumung P.R., Cardyn P., Boujenane I., Cockett N.E., Eythorsdottir E., Arranz J.J., Noter D.R.:** Investigation of the Booroola (FecB) and Inverdale (FecX<sup>1</sup>) mutations in 21 prolific breeds and strains of sheep sampled in 13 countries. *Anim. Reprod. Sci.*, 2006; 92 (1-2): 87-96.
5. **Davis G.H., Bruce G.D., Dodds K.G.:** Ovulation rate and litter size of prolific Inverdale (FecX I) and Hanna (FecX H) sheep. *Proc Assoc Advancement Anim Breeding Genet*, 2001; 14: 175-178.
6. **Davis G.H., Dodds K.G., Bruce G.D.:** Combined effect of the Inverdale and Booroola prolificacy genes on ovulation rate in sheep. *Proc Assoc Adv Anim Breed Genet.*, 1999; 13: 74-77.
7. **Davis G.H., Dodds K.G., McEwan J.C., P.F. Fennessy:** Liveweight, fleece weight and prolificacy of Romney ewes carrying the Inverdale prolificacy gene (FecX<sup>1</sup>) located on the X-chromosome. *Liverst Prod Sci.*, 1993; 34: 83-91.
8. **Davis G.H., Dodds K.G., Wheeler R., Jay N.P.:** Evidence That an Imprinted Gene on the X Chromosome Increases Ovulation Rate in Sheep. *Biol. Reprod.*, 2001; 64: 216-221.
9. **Davis G.H., McEwan J.C., Fennessy P.F., Dodds K.G., Farquhar P.A.:** Evidence for the presence of a major gene influencing ovulation rate on the X chromosome of sheep. *Biol.Reprod.*,1991; 44: 620-624.
10. **Davis G.H., McEwan J.C., Fennessy P.F., Dodds K.G., McNatty K.P., O W.S.:** 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.*, 1992; 46: 636-640.
11. **Davis G.H., Montgomery G.W., Allison A.J., Kelly R.W., Bray A.R.:** Segregation of a major gene influencing fecundity in progeny of Booroola sheep. *New Zeal. J. Agr.*, 1982; 25: 525-529.
12. **Davis, G.H., Elsen, J.M., Bodin, L., Fahmy, M.H.; Castonguay, F., Gootwine, E., Bor, A., Braw Tal, R., Greeff, J.C., Lengyel, A., Paszthy, G., Cummins, L.:** A comparison of the production from Booroola and local breed sheep in different countries. In Elsen J.M., Bodin L., Thimonier J. (Ed), *Major genes for reproduction in sheep*. INRA, Paris: 315-323.
13. **Demir H.:** Koyun ve keçi yetiştiriciliği. İstanbul, Teknik Yayınları, 1998.



14. Dodds K.G., Davis G.H., Elsen J.M., Isaacs K.L., Owens J.L.: The effect of Booroola genotype on some reproductive traits in a Booroola Merino flock. In Elsen J.M., Bodin L., Thimonier J. (Ed), Major genes for reproduction in sheep. INRA, Paris: 359-366.
15. Fabre S., Pierre A., Mulsant P., Bodin L., Di Pasquale E., Persani L., Monget P., Monniaux D.: Regulation of ovulation rate in mammals: contribution of sheep genetic models, *Reprod Biol Endocrinol.*, 2006; 4: 1-12.
16. 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.: Mutations in an oocyte-derived growth factor gene (*BMP15*) cause increased ovulation rate and infertility in a dosage-sensitive manner, *Nat Genet.*, 2000; 25: 279-283.
17. Hanrahan J.P., Gregan S.M., Mulsant P., Mullen M., Davis G.H., Powell R., Galloway S. M.: 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.*, 2004; 70: 900-909.
18. Kaymakçı M.: İleri koyun Yetiştiriciliği. İzmir, Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, 2006.
19. Logue, D.N., Gill A., MacAuslan J., Waterhouse A., Boyd J.S., Harvey M.J.A.: The incorporation of the 'Booroola gene' into the Texel breed of sheep. *Animal Breeding Abstracts*, 1990; 60-3033.
20. McNatty K.P., Galloway S.M., Wilson T., Smith P., Hudson N.L., O'Connell A., Bibby A.H., Heath D.A., Davis G.H., Hanrahan J.P., Juengel J.L.: Physiological effects of major genes affecting ovulation rate in sheep. *Genet. Sel. Evol.*, 2005; 37: 25-38.
21. McNatty K.P., Smith P., Moore L.G., Reader K., Lun S., Hanrahan J.P., Groome N.P., Laitinen M., Ritvos O., Juengel J.L.: Oocyte-expressed genes affecting ovulation rate. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2005; 234: 57-66.
22. Meyer H.H, Baker R.L, Harvey T.G, Hickey S.M: Effects of Booroola Merino breeding and the *Fec<sup>B</sup>* gene on performance of crosses with longwool breeds. 2. Effects on reproductive performance and weight of lamb weaned by young ewes. *Liverst. Prod. Sci.*, 1994; 39 (2): 191-200.
23. Montgomery G.W., Galloway S.M., Davis G.H., McNatty K.P.: Genes controlling ovulation rate in sheep. *Reproduction*, 2001; 121 (6): 843-852.
24. Montgomery G.W., McNatty K.P., Davis G.H.: Physiology and molecular genetics of mutations that increase ovulation rate in sheep. *Endocr. Rev.*, 1992; 13: 309-328.
25. Moore R. K., Erickson G.F., Shimasaki S.: Are BMP-15 and GDF-9 primary determinants of ovulation quota in mammals?, *Trends Endocrin. Met.*, 2004; 15 (8): 356-361.
26. 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., Chitour N., Elsen J.M.: Mutation in bone morphogenetic protein receptor-1B is associated with increased ovulation rate in Booroola Merino ewes. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2001; 98: 5104-5109.

27. **Piper L.R., Bindon B.M., Davis G.H.:** The single gene inheritance of the high litter size of the Booroola Merino. In: Land R.B., Robinson D.W., Genetics of Reproduction in Sheep, Butterworths, London, UK, 1985, 115-125.
28. **Ponzoni R.W., Fleet M.R., Walkley J.R.W., Walker S.K.:** A note on the effect of the F gene on wool production and live weight of Booroola x South Australian Merino rams. Anim. Prod., 1985; 40: 367-369.
29. **Sadighi M., Bodensteiner K.J., Beattie, A. E., Galloway S.M.:** Genetic mapping of ovine growth differentiation factor 9 (GDF9) to sheep chromosome 5. Anim. Genet., 2002; 33 (3): 244-245.
30. **Shimasaki S., Moore R.K., Otsuka F., Erickson G.F.:** The bone morphogenetic protein system in mammalian reproduction. Endocr. Rev., 2004; 25 (1): 72-101.
31. **Souza C.J., MacDougall C., Campbell B.K., McNeilly A.S., Baird D.T.:** The Booroola (FecB) phenotype is associated with a mutation in the bone morphogenetic receptor type 1 B (BMPRI1B) gene. J. Endocrinol., 2001; 169 (2): 1-6.
32. **Wilson T., Wu X.Y., 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.:** Highly prolific Booroola sheep have a mutation in the intracellular kinase domain of bone morphogenetic protein 1B receptor (ALK-6) that is expressed in both oocytes and granulosa cells. Biol. Reprod., 2001; 64: 1225-1235.