

## Sığırlarda BoLA-DRB3 Geni Polimorfizmi

Yasemin Öner\*, Cengiz Elmacı

Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümü, 16059 Görükle-BURSA

\*e-posta:yaseminoner@yahoo.com; Tel: +90 (224) 29 41 561; Fax: +90 (224) 442 81 52

### Özet

Sığır major histokompatibilite kompleksi (sığır lökosit antijenleri veya BoLA olarak da isimlendirilir), kendilerine özgü yüksek polimorfizm ve konakçı bağışıklık sistemindeki önemli rollerinden dolayı araştırmacılar tarafından büyük ilgi görmektedir. Sütçü ruminantlarda pek çok araştırma, gösterdikleri yoğun polimorfizm ve MHC moleküllerinin antijen-bağlama bölgelerini kodlamaları nedeniyle, class II DRB3 lokusunun 2. ekzonunda yoğunlaşmıştır. Bu çalışmada MHC class I ve II genleri ile BoLA-DRB3 geninin bazı özellikleri kısaca özetlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** BoLA-DRB3 alleleri, büyük doku uygunluk kompleksi, polimorfizm, sığır

### Polymorphism of BoLA-DRB3 Gene on Cattle

#### Abstract

The major histocompatibility complex of cattle (also termed bovine lymphocyte antigens, or BoLA) is of great interest to researchers because of the typically high levels of polymorphism and their significant role in host immunity. In dairy ruminants, many studies have focused on the exon 2 of the class II DRB3 locus because of its intensive polymorphism and because it encodes the antigen-binding site of MHC molecules. In this study some properties of MHC class I and II genes and BoLA-DRB3 gene were briefly reviewed.

**Key words:** BoLA-DRB3 alleles, major histocompatibility complex, polymorphism, cattle

#### Giriş

Hayvansal üretimde sağlık koruma çalışmaları, son yıllarda süt endüstrisi ve tüketiciler için giderek artan bir önem kazanmaktadır. Hayvanlarda ölüm oranının artmasına, büyüme oranı ve döl veriminin azalmasına aynı zamanda et ve sütün miktar ve kalitesinin düşmesine yol açan enfeksiyon hastalıkları hayvan yetiştiriciliğinde sıkça karşılaşılan olumsuz bir durumdur. Bu hastalıkların üretim maliyetlerine olan olumsuz etkilerinin yanı sıra antibiyotik gibi ilaçların kullanımlarına sınırlama getiren gıda güvenliği ve hayvan refahı gibi yeni kavramların gelişmesi, sağlık korunma çalışmalarına yeni yaklaşımlar getirmiş ve bağışıklık sistemi, hastalıklara direnç/duyarlılık gibi özelliklerin kalıtımına yönelik çalışmalara ilginin artmasına yol açmıştır.

Enfeksiyon hastalıklarına, çeşitli patojenler ve taşıyıcıdan kaynaklanan kimi faktörler yol açmaktadır. Ancak enfeksiyon hastalıklarının neden olduğu sonuçlardaki varyasyonlar büyük ölçüde bireylerin genetik yapıları arasındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle hastalıkların ortaya çıkma ve gelişme olasılıkları ile bireylerin genetik yapısı arasındaki olası ilişkileri belirlemek için çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Major

histocompatibility complex (MHC= büyük doku uygunluk kompleksi) lokusları immun sistemdeki önemlerinden dolayı enfeksiyon hastalıklarına direnç/duyarlılık bakımından aday genler olarak değerlendirilmektedir (Díaz ve ark., 2005). Sığır MHC genlerinin (aynı zamanda sığır lökosit antijenleri veya BoLA olarak da isimlendirilir) hastalıklarla olan ilişkisi ilk olarak, BoLA class I'in mastitisin tekrarlama sıklığına etkilerini araştıran Solbu ve ark. (1982) tarafından ileri sürülmüş, 1986 yılında Lewin ve Bernoco tarafından bu fikri destekleyen sonuçlar bildirilmiş ve daha sonra bu genlerdeki polimorfizmler ve hastalıklara direnç ile ilişkileri doğrulayan çok sayıda araştırma yapılmıştır (Dietz ve ark., 1997a,b; Kelm ve ark., 1997; Martínez ve ark., 2005; Gómez-Castró ve ark., 2006; Rupp ve ark., 2007). Yakın bir geçmişte MHC genleri ile hastalıklara direnç/duyarlılık arasındaki ilişkileri kapsayan ıslah programlarının uygulandığı populasyonlarda hastalık oluşumunun azaldığını gösteren sonuçlar elde edilmiştir (Maillard ve ark., 2002).

Sütçü ruminantlarda son zamanlarda MHC konusunda yapılan çalışmaların büyük bir kısmı gösterdikleri yüksek polimorfizm ve MHC moleküllerinin antijen bağlama bölgesini kodlamaları nedeniyle, class II DRB3 lokusunun 2. ekzonuna yoğunlaşmıştır (Rothschild ve

ark., 2000; Gómez-Castró ve ark., 2006; Rupp ve ark., 2007).

Bu çalışmanın amacı hayvancılık açısından son yıllarda önemli bir çalışma alanı haline gelen MHC genleri hakkında bazı bilgiler vermek ve BoLA-DRB3 genindeki varyasyonların enfeksiyon hastalıklarına direnç/duyarlılık etkilerine kısaca değinmektir.

### **Major Histocompatibility Complex (MHC= büyük doku uygunluk kompleksi)**

Omurgalıların immün sistemleri farklı dokular ve organlar içerirler. Bağışıklık sisteminin karmaşıklığına rağmen, bu sistemi oluşturan unsurlar kendi aralarında ilişki halindedirler ve vücuda zarar vermeden yabancı moleküllerin farkına varmak, elemine etmek ve vücudun uğradığı zararları telafi etmek için özel yöntemleri vardır. Hücresel veya humoral olarak sağlanan bağışıklık, vücudun kendisinden olmadığı kabul edilmiş canlı veya cansız tüm unsurların elemine edilmesine olanak verir. Vücudun bu bağışıklık özellikleri büyük ölçüde major komponentler, lenfositler (özellikle B ve T hücreleri), fagositik hücrelerin (makrofajlar ve dentritik hücreler) bir arada çalışmasıyla oluşur. Kendinden olanın ve olmayanların tanınması immün cevabın başlaması için temel bir olaydır ve bu olayda da büyük doku uygunluk kompleksi belirleyici bir rol oynar (Lewin, 1996).

MHC moleküllerinin gerçek görevi 1974'de Zinkernagel ve Doherty tarafından bulunmuş ve buluş kendilerine Nobel ödülü kazandırmıştır. Bu araştırmacılar MHC moleküllerinin antijenler ile bağlandıklarını ve bunları T-hücrelerine tanıttıklarını göstermişlerdir (Lewin, 1996). T lenfositler, MHC molekülleri salgılayamadıkları ve membranla birleşik oldukları için, bunlar ancak hücrelerin yüzeyine tutunduklarında yabancı antijenleri tanıyabilirler. Yani bir başka deyişle MHC moleküllerini taşıyan hücrelerin, antijeni T lenfositlere tanıttıkları belirtilmektedir (Yakut, 2004).

Moleküler biyolojideki gelişmeler MHC moleküllerini kodlayan genlerin yapıları ve kromozomal yerleşimleri ile ilgili önemli bir bilgi birikimine yol açmıştır. MHC genlerinin önemli ölçüde korunmuş olmaları, türlerin filogenetik farklılaşması boyunca bu genlerin evrimsel geçmişi ile ilgili çalışmalar için klonlanmış problemlerin kullanılmasına olanak vermektedir. Yakın bir geçmişte, antijen sunumunda MHC kodlayan polimorfik moleküllerin rollerinin detaylı olarak anlaşılması, MHC moleküllerinin karşılaştırmalı allel dizilişlerinin ve yapılarının belirlenmesi ile sağlanmıştır. MHC molekülünün üç boyutlu yapısının anlaşılması, MHC

molekülündeki yüksek düzeydeki polimorfizmin hastalıklara hassasiyet ve immün cevabın kontrolü ile ilişkili olduğunu açıkça ortaya koymuştur. İmmün cevaplayıcıların enfeksiyon hastalıklarına olan direncini geliştirebilmek için manipüle edilebilmesi olasılığı immunolojist ve genetikçileri sığır MHC genleriyle çalışmaya sevk etmektedir. Bu genler bağışıklık sisteminde oynadığı rolden, enfeksiyon hastalıkları ile olan ilişkisinden, genetik varyasyonun çokluğu ve evrimsel gelişimdeki öneminden dolayı araştırmacılar tarafından son 20 yıldır çok büyük ilgi görmektedir (Miretti ve ark., 2001).

Sığırdaki MHC'lerin keşfinden bu yana 20 yıldan fazla bir zaman geçmiştir ve bunlar ilk olarak "First International Bovine Lymphocyte Antigen Workshop"(Birinci Uluslar arası Sığır Lenfosit Antijen Çalıştayı) unda alınan bir karar ile BoLA (Bovine Lymphocyte Antigen) olarak isimlendirilmeye başlanmışlardır (Rothschild ve ark., 2000). Sığırdaki polimeraz zincir tepkimesi-restriction parça uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) ve dizileme (sequencing) çalışmaları BoLA genin allel frekanslarında ırklar arasında önemli farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur (Giliespie ve ark., 1999; Da Mota ve ark., 2002; Takeshima ve ark., 2002). Bu bağlamda farklı popülasyonlardaki MHC allellerinin frekansları popülasyonlar arasındaki genetik uzaklıkların belirlenmesine olanak verir ve popülasyonların olası orijininin moleküler temellerde belirlenmesini sağlar. BoLA'da görülen bu yapısal polimorfizmden dolayı hastalıklara bağışıklık yanıtı bakımından bireyler arasında farklılıklar görülmektedir. DRB3.2 polimorfizmi çalışmalarının büyük ilgi görmesinin bir başka nedeni de BoLA genleri ile *Staphylococcus aureus*'dan kaynaklanan mastitis ve bovine leukosis virus gibi enfeksiyon hastalıklarına direnç/duyarlılıkla ve üretim özellikleriyle olan çeşitli ilişkileridir (Ripoli ve ark., 2004; Dietz ve ark., 1997a; Sharif ve ark., 1998).

İlk olarak farede daha sonra tavukta ve bunu takiben de insanda keşfedilen MHC genleri, günümüzde çeşitli çiftlik hayvanları için de karakterize edilmişlerdir. Memelilerdeki major histocompatibility complex (büyük doku uygunluk kompleksi; MHC), ürünleri T-hücrelerine peptidler sunan hücre yüzeyi glycoproteinleri olan iki alt gen ailesini (MHC class I ve MHC class II) ve class III olarak isimlendirilen üçüncü bir grup geni kapsar (Çizelge 1). Class I ve class II molekülleri yapısal olarak benzeseler ve her ikisi de T hücrelerine antijen sunular da fonksiyonları oldukça

farklıdır. Class I molekülleri sitotoksik T-lenfositlere, sitosolde üretilmiş “endojen” antijenler sunarlar, class II molekülleri immün cevabın oluşması için aktive edilmiş T-lenfositlerin yüzeyine, ekstrasellüler proteinlerden türeyen “eksojen” antijenler sunar. Class III genleri ise bazı tamamlayıcı komponentler içerirler. Class I ve class II genleri antijen sunumuna katılırlarken, Class III genleri antijen sunumuna katılmazlar (Davies ve ark., 1997).

Kanatlı türlerinde class IV olarak isimlendirilen dördüncü bir gen grubu daha bulunmaktadır ancak bunların fonksiyonları henüz tam anlamıyla anlaşılmamıştır. MHC genleri ile yapılan araştırmalar bunların aşırı derecede polimorfik olduğunu ve çoğu türün MHC genleri arasında yapısal bakımdan büyük bir benzerlik bulunduğunu ortaya koymuştur (Rothschild ve ark., 2000; Yakut, 2004; Başaran, 1999). Aynı zamanda MHC bölgesinde yerleşmiş olan microsattelitelerin kullanılmasının türler arasındaki genetik mesafeyi belirlemede diğer nötral markırlar kadar başarılı olduğu gösterilmiştir (Bozkaya ve ark., 2007).

BoLA kompleksi, sığır 23. kromozomunda (BTA 23) lokalize olmuştur ve sığırdaki MHC genleri tek gen kümesi halinde bulunan tipik memeli MHC genlerinin aksine, BTA 23’ün iki farklı bölgesine dağılmış biçimde bulunurlar. Sığır class I ve class III dizilerinin tümü ve class IIa genleri BTA 23q22 segmentinde sentromere 35cM mesafede haritalanırken, class IIb genleri BTA 23q12-13 segmentlerinde, sentromere 15-30cM mesafe uzaklıkta haritalanmışlardır (Şekil 1). MHC genlerinin sığırdaki bu yerleşimi sıçan ve fareden farklılık gösterirken, koyun, keçi ve geyikte aynı yerleşim

gözlenmiştir (Anderson ve ark., 1988; van Eijik ve ark., 1993; Band ve ark., 1998; Skow ve Nall., 1996).

#### *Class I grubu genler*

Class I bölgesi yaklaşık 770-1650 kb’lık bir bölgeye yayılır ve 10-20 farklı gen içerir (Lewin, 1996). Sığır class I bölgesinin southern blot ve RFLP analizleri, yaklaşık 20 adet class I geninin varlığını ortaya çıkartmıştır (Lindberg ve Andersson, 1988). Bunların dışında sığır genomik kütüphanelerinde 15 adet class I dizisi belirlenmiştir (Hu, 1996). Bu dizilerin dokuzu düşük seviyede transkribe edilir ve geri kalanı pseudogenler ve gen parçalarıdır (DiPalma ve ark., 1998; Gallagher ve ark., 1998).

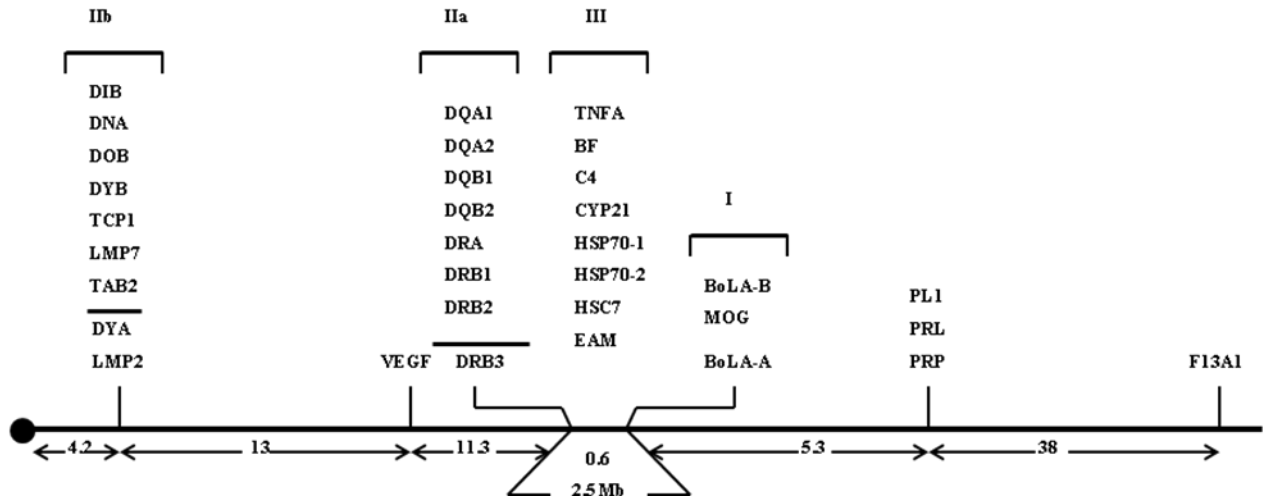
Class I lokusundaki farklı allerin bazı verim özelliklerine etkilerini ve klinik mastitis ile ilişkilerini inceleyen çeşitli araştırmalar vardır. Bu araştırmalarda class I lokusundaki allerin yağ ve proteininin sütteki miktar ve oranlarına önemli etkileri olduğu gösterilmiştir (Batra ve ark., 1989; Hines ve ark., 1986; Weigel ve ark., 1990). Ayrıca class I lokusundaki allelerin klinik mastitis ile de bir ilişkisi olduğunu bildirilmektedir (Weigel ve ark., 1990).

#### *Class II grubu genler*

Class II MHC ürünleri oldukça polimorfik hücre yüzeyi proteinleridir ve yabancı antijenlere karşı bağışıklık yanıtının başlatılmasını sağlar, CD<sup>+</sup> hücrelerine, helper hücrelere antijen sunumunda ve bağışıklık sisteminde bulunan T hücrelerinin sayılarının ve tiplerinin artmasında rol oynarlar (Batra ve ark., 1989).

Çizelge 1. BoLA kompleksi genleri (Davies ve ark., 1997).

İsim	Moleküler Özellikleri
BoLA-class I	Class I $\alpha$ -zinciri
BoLA-DRA	DR $\alpha$ - zinciri, monomorfik
BoLA-DRB1	DRB pseudogene
BoLA-DRB2	DR $\beta$ - zinciri, düşük transkripsiyon düzeyi
BoLA-DRB3	DR $\beta$ - zinciri, yüksek düzeyde exprese olur
BoLA-DQA	DQ $\alpha$ - zinciri
BoLA-DQB	DQ $\beta$ - zinciri
BoLA-DOB	DO $\beta$ - zinciri, ne şekilde exprese edildiği bilinmiyor
BoLA-DNA	DN $\alpha$ - zinciri, ne şekilde exprese edildiği bilinmiyor
BoLA-DYA	DY $\alpha$ - zinciri, ne şekilde exprese edildiği bilinmiyor.
BoLA-DYB	DY $\beta$ - zinciri, ne şekilde exprese edildiği bilinmiyor
BoLA-DIB	DI $\beta$ - zinciri, ne şekilde exprese edildiği bilinmiyor
BoLA-DMA	DM $\alpha$ - zinciri
BoLA-DMB	DM $\beta$ - zinciri
TAP1	Peptid transporter
LMP2	Proteozom-ilişkili dizi
LMP7	Proteozom-ilişkili dizi



Şekil 1. BoLA bölgesinin rekombinasyon ve fiziksel haritalama ile Sığır 23. kromozomunda gösterilmesi (Rothschild ve ark., 2000).

Bu moleküller  $\alpha$  ve  $\beta$  zincirinden oluşan heterodimerlerdir ve sıkı bağlı iki gen tarafından kontrol edilirler. Class II genlerinin çoğu türler arasında ve içinde hem lokusların hem de allelerin sayısı bakımından büyük varyasyon gösterirler (Nassiry ve ark., 2005).

Class IIa gen kümesinin organizasyonu insandakine çok benzer ve class I ve class III genlerine çok sıkı bağlı DQ ve DR bölgeleri içerir (Gwasika ve ark., 1994; van Eijik ve ark., 1995; Lewin, 1996). BoLA-DR bölgesinde DRA ve DRB genleri bulunur. DRA geni 230 amino asitlik bir protein kodlar ve monomorfiktir (Davies ve ark., 1997). Üç adet DRB geni (DRB1, DRB2 ve DRB3) bildirilmiştir. DRB3 lokusunun ekspresyon düzeyi daha yüksektir, 197 ve 1460 bp uzunluğunda iki farklı RNA transkripti tanımlanmıştır. BoLA-DRB1 geni bir pseudogendir ve biallelik bir polimorfizm gösterir. 2. ve 3. ekzonlarda stop kodonlarının, 141–142. pozisyonlarda frame-shift mutasyonlarının oluşmasına neden olan 2 bp'lik bir delesyon vardır (Muggi-Cockett ve Stone, 1989; Groenen ve ark., 1990). BoLA-DRB2'nin düşük düzeyde eksprese olduğu zannedilmektedir ve DRB1 ile DRB2 nükleotid düzeyinde önemli bir benzerlik gösterirler (Mikko ve Anderson, 1995).

Günümüzde Immuno Polymorphism Database (IPD)'de (Anonim, 2011) *Bos taurus* ve *Bos indicus* sığırları için BoLA-DRB3 lokusunda 100'den fazla allel bulunmaktadır. Bu sayı insan ve siçan gibi türlerde çok daha fazla (sırasıyla 500 ve 1600) iken koyun gibi türlerde de çok daha azdır (Garrido, 1991). Bu varyasyonun büyük kısmı da peptid-bağlama bölgelerini

kodlayan 2. ekzonda (BoLA-DRB3.2) toplanmıştır ve bu bölgede bulunan alleler polimeraz zincir tepkimesi-restriction parça uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) ve dizileme (sequencing) çalışmaları ile genotiplenmeleri ve isimlendirilmeleri açıkça belirtilmiştir (Anonim, 2007).

BoLA-DRB3.2 lokusundaki allel frekansları bakımından ırklar arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır (Çizelge 2). Yukarıda bahsedilen kayıtlı allelerin büyük bir kısmı Avrupa sığır ırklarında belirlenmiştir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar BoLA-DRB3.2 allelerinin çeşitli ülkelerde, bu ülkelere özgü yerli ırklardaki frekanslarını belirlemeye ve yeni allelerin varlığını ortaya çıkarmaya yönelmiştir (Nassiry ve ark., 2008; Wang ve ark., 2008; Mohammadi ve ark., 2009; Miyaska ve ark., 2011).

Ayrıca BoLA-DRB3.2 lokusunun bazı alleleri ile üretim özellikleri, bağışıklık sistemi, somatik hücre sayısı arasında çeşitli ilişkiler olduğu da bildirilmiştir. Örneğin, Schmuz ve ark. (1992) BoLA-DRB3 geninin *Staphylococcus aureus*'den kaynaklanan mastitise dirençle bir ilgisi olduğunu bildirmişlerdir. Bununla beraber Xu ve ark. (1993) BoLA allelerinin *bovine leukemia virus*'den kaynaklanan sürekli löküz üzerinde etkisi olduğunu ortaya konmuşlardır. Bu araştırma sonuçlarına göre; DRB3.2 geninin \*11,\*23 ve \*28 alleleri ile leukemia'ya direnç ve \*8,\*16, \*22 ve \*24 alleleri ile leukemia'ya hassasiyet arasında bir ilişki bulunmuştur. DRB3.2 \*16, \*22 allelerinin aynı zamanda yumurtalık kisti riskinin düşük oluşuyla ve ayrıca DRB3.2 \*16 allelinin düşük, DRB3.2 \*22 allelinin ise yüksek mastitis riski ile ilişkili olduğu

Çizelge 2. Çeşitli Irklardaki BoLA-DRB3.2 allel sayıları ve bazı allellerinin frekans değerleri

İrk	Bulunan Allel sayısı	N	Gen frekansı %5'den fazla olan aleller	Referans
Argentine Creole	21	194	DRB3.2 *5,*15,*18,*20,*24,*27	Giovambattista ve ark., 1996
Aberdeen Angus	16	65	DRB3.2 *36,*8,*4,*15,*22,*20,*10	Golijow ve ark., 1996
Holstein	11+Diğer <sup>1</sup>	137	DRB3.2 *8,*11,*23,*24,*22,*16,*27	Kelm ve ark., 1997
Holstein	22	127	DRB3.2 *8,*11,*23,*24,*22,*16,*27	Dietz ve ark., 1997a
Holstein	24+Diğer <sup>2</sup>	1100	DRB3.2 *22,*24,*8,*16,*23,*11,*7	Dietz ve ark., 1997b
Holstein	15	186	DRB3.2 *3,*7,*8,*9,*10	Starkenburg ve ark., 1997
Holstein	18	186	DRB3.2 *7,*8,*11,*16,*22,*23,*24,*27	Starkenburg ve ark., 1997
Ayrshire	18	129	DRB3.2 *8,*7,*28,*10,*24	Udina ve ark., 1998
Jersey	30 <sup>3</sup>	172	DRB3.2 *8,*10,*15,*17,*21,*36,*ibe	Gilliespie ve ark., 1999
Saavedreño	22	125	DRB3.2 *16,*36,*8,*11,*27,*37,*7	Ripoli ve ark., 2004
Iranian Holstein	26	250	DRB3.2 *24,*16,*11,*8,*3	Nassiry ve ark., 2005
Gir	27	424	DRB3.2 *7,*16,*20,*27,*29,*35	Machado ve ark., 2005

<sup>1</sup>: Frekans değerleri %2'nin altında olan alleller

<sup>2</sup>: Daha önce bildirilmemiş yeni bulunan alleller (5 adet) ve eski allellerden ayırdilemeyenler

<sup>3</sup>: Bu çalışmada 11 yeni allel bildirilmiştir ve \*ibe de bunlardan biridir.

saptanmıştır (Sharif ve ark., 1998). Ancak bir başka çalışmada (Kelm ve ark., 1997) \*16 allelinin yüksek somatik hücre sayısı ile ilgisi bulunmuş ve \*8 allelinin klinik mastitisi arttırmak yönünde bir etkisinin olduğu, \*11 ve \*23 allellerinin ise riskin düşük oluşu ile ilişkisi olduğu gözlenmiştir. \*16 allelinin yüksek akut mastitis riskiyle ilişkili olduğuna dair bulgular da mevcuttur (Dietz ve ark., 1997b). Farklı bir çalışmada (Rupp ve ark., 2007) DRB3.2\*3 ve \*11 allellerinin daha düşük, \*22 ve \*23'ün ise daha yüksek SCC (Somatic Cell Count= Somatik hücre sayısı) ile ilgili olduğu bildirilmiş ayrıca diğer çalışmalarda (Dietz ve ark., 1997b; Kelm ve ark., 1997) bulgularla tutarlı biçimde \*8 allelinin klinik mastitis riskini arttırmak yönünde bir etkisi olduğunu gösterilmiştir. Starkenburg ve ark. (1997) ise aksine \*8 allelinin mastitisin görülme sıklığını düşürmede önemli düzeyde etkili olduğunu bildirmişlerdir. DRB3.2 geninin bağışıklık sistemi için önemli çeşitli faktörler üzerine etkilerini incelemiş başka çalışmaları da bulunmaktadır (Dietz ve ark., 1997a, Starkenburg ve ark., 1997). Machado ve ark., (2005) yaptıkları çalışmada BoLA-DRB3 allelleri ile 305 günlük süt verimi arasında bir ilişki olduğunu gözlemişler ve DRB3.2 \*16 ve DRB3.2 \*29 allellerinin süt verimi üzerine etkilerinin önemli olduğunu bildirmişlerdir. Starkenburg ve ark. (1997) ise \*7 allelinin I ve II. laktasyonlarda yüksek protein verimiyle bir ilgisi olduğunu gözlemişlerdir.

Diğer Class IIa bölgesinde yer alan BoLA-DQ antijenlerine bu ismin verilmesinin nedeni bunları kodlayan genlerin HLA-DQ ile büyük benzerlik göstermeleridir. Sığır genomu 2. ekzonlarının

dizilerinde yaklaşık %25 farklılık bulunan iki ayrı DQA (DQA1 ve DQA2) geni bulunmaktadır (van der Poel ve ark., 1990). BoLA-DQB genleri ise oldukça polimorfiktir ve şimdiye kadar 40 farklı dizi tanımlanmıştır (Davies ve ark., 1997).

Class IIB bölgesinde ise görev ve dizileri henüz tam olarak belirlenmemiş DYA, DYB, DMA, DOB, DOA, LMP2, LMP7, TAP1, TAP2 ve DIB genleri bulunur (Şekil 1) (Lewin, 1996; Davies ve ark., 1997; Russell ve ark., 1997; Band ve ark., 1998). Bu kümedeki genlerin birçoğu insan ve farelerdeki ortologudur ancak büyük ihtimalle, evrim sürecinde ruminantların farklılaşmalarından sonra gen duplikasyonlarıyla ortaya çıkmış olabilecek bazı genler (DYA ve DIB) ortolog değildir. Örneğin DY genleri sadece sığır, koyun ve keçi de bulunur ve çok düşük düzeyde polimorfizm gösterirler (Band ve ark., 1998; Takeshima ve Aida., 2006). Class IIB gen kümesi fiziksel olarak sığırlardaki diğer MHC genlerinden farklıdır. Bu gruba giren genlerin çoğunun ekspresyonu gösterilmemiştir ve bu nedenle fonksiyonları bilinmemektedir (Band ve ark., 1998).

### Sonuç

Süt sığırcılığı yapılan sürülerde hayvan sağlığı ekonomik verimliliği etkileyen en önemli unsurlardan birisidir. BoLA-DRB3 genindeki varyasyonların mastitisle ve bağışıklık sistemi faktörleriyle ilişkisini araştırarak birçok çalışmada önemli ilişkiler bulunmuştur. Yapılan literatür çalışmasında Türkiye'de Bozkaya ve ark. (2007) MHC bölgesinde yerleşmiş microsatelliteler kullanarak koyun, keçi ve sığır türleri arasında genetik

mesafeyi inceledikleri araştırmadan başka MHC class I ve II genlerinin Türkiye'deki çiftlik hayvanları arasındaki dağılımlarını, bu genlerin hastalıklar ya da verimlerle ilgili ilişkisini değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Türkiye'deki yerli ve kültür ırkı sığır popülasyonlarının MHC class I ve II genleri bakımından genetik kompozisyonlarının anlaşılması ve sağlık ve verim özelliklerine olan etkilerinin incelenmesi konusunda önemli bir açık vardır. Bu konuda yapılacak çalışmaların hem sağlık koruma alanında yapılacak çalışmalara, hem de yerli ırklarımızın bu lokuslar bakımından genetik yapısının ortaya konularak genetik çeşitlilik ile ilgili çalışmalara katkı sağlayacağı açıktır. Bu nedenlerle konuyla ilgili araştırma açığının kapatılmasına yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### Kaynaklar

- Anonim, 2007.  
<http://www.projects.roslin.ac.uk/bola/dr3pcr.html>. (14 Eylül 2007).
- Anonim, 2011.  
<http://www.ebi.ac.uk/ipd/mhc/bola/index.html>. (10 Haziran 2011).
- Andersson, L., Lunden, A., Sigurdardóttir, S., Davies, C. J., Rask, L. 1988. Linkage relationships in the bovine MHC region - high recombination frequency between class II subregions. *Immunogenetics* 27: 273-280.
- Band, M., Larson, J.H., Womack, J.E., Lewin, H.A. 1998. Radiation hybrid map of BTA23: Identification of a chromosomal rearrangement leading to separation of the cattle MHC class II subregions. *Genomics* 53: 269-275.
- Başaran, N. 1999. Tıbbi Genetik Ders Kitabı. Güneş & Nobel Kitabevi, 1999. s:349, Eskişehir.
- Batra, T.R., Lee, A.J. Gavora, J.S., Stear, M. J. 1989. Class I alleles of the bovine major histocompatibility system and their association with economic traits. *J. Dairy Sci.* 72: 2115.
- Bozkaya, F., Kuss, A.W., Geldermann, H. 2007. DNA variants of the MHC show location-specific convergence between sheep, goat and cattle. *Small Rumin. Res.* 70: 174-182.
- Da Mota, A.F., Gabriel, J.E., Martinez, M.L., Coutinho, L.L. 2002. Distribution of bovine lymphocyte antigen (BoLA-DRB3) alleles in Brazilian dairy Gir cattle (*Bos indicus*). *Eur. J. Immunogenet.* 29: 223-227.
- Davies, C. J., Andersson, L., Ellis, S.A., Hensen, E.J., Lewin, H.A., Mikko, S., Muggli-Cockett, N.E., van der Poel J.J., Russell, G.C. 1997. Nomenclature for factors of the BoLA system, 1996. Report of the ISAG BoLA Nomenclature Committee. *Anim. Genet.* 28: 159-168.
- Dietz, A.B., Detilleux, J.C., Freeman, A.E., Kelley, D.H., Stabel, J.R., Kehrl, M.E. 1997a. Genetic association of bovine lymphocyte antigen DRB3 alleles with immunological traits of Holstein cattle. *J. Dairy Sci.* 80: 400-405.
- Dietz, A.B., Cohen, N.D., Timms, L., Kehrl, M.E. 1997b. Bovine lymphocyte antigen class II alleles as risk factors for high somatic cell counts in milk of lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 80: 406-412.
- DiPalma, F., Young, J.R., Ellis, S.A. 1998. Analysis of the bovine MHC class I region using a BAC library constructed from an MHC homozygous animal. XXVI International Conference on Animal Genetics, Auckland, New Zealand. *Anim. Genet.* 29 (Suppl. 1): 25.
- Díaz, S., Ripoli, M.V., Peral-García, P., Giovambattista, G. 2005. Marcadores Genéticos para resistencia y susceptibilidad a enfermedades infecciosas en animales domésticos. Los loci del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) como genes candidatos. *Analect. Vet.* 25(1): 40-52.
- Gallagher, D.S., McShane, R., Davis, S.K., Taylor, J.F., Skow, L. D. 1998. Ordering of BoLA genomic sequences by high resolution FISH. XXVI International Conference on Animal Genetics, Auckland, New Zealand. *Anim. Genet.* 29 (Suppl. 1): 24.
- Garrido, J. J. 1991. Antígenos linfocitarios ovinos. Estudio mediante sueros reactivos y anticuerpos monoclonales. Tesis doctoral. Dpto. de Genética. Facultad de Veterinaria. Universidad de Córdoba.
- Gilliespie, B.E., Jayarao, B.M., Dowlen, H.H., Oliver, S.P. 1999. Analysis and frequency of bovine lymphocyte antigen *DRB3.2* alleles in Jersey cows. *J. Dairy Sci.* 82: 2049-2053.
- Giovambattista, G., Golijow, C.D., Dulout, F.N., Lojo, M.M. 1996. Gene-frequencies of DRB3.2 locus of Argentine Creole cattle. *Anim. Genet.* 27: 55-56.
- Groenen, M.A.M., van der Poel, J.J., Dijkhof, J.M.R., Giphart, M.J. 1990. The nucleotide sequence of bovine MHC class II DQB and DRB genes. *Immunogenetics* 31: 37-44.
- Golijow, C. D. 1996. Estudio de la reducción de la variabilidad genética por acción de la selección artificial en poblaciones de *Bos taurus*, PhD Thesis, Universidad Nacional de La Plata, Argentina.
- Gómez-Castro, S., Trujillo-Bravo, E., Duran, C.V., Agron, I. 2006. Polimorfismos de BoLA-DRB3 en el bovino sintético colombiano Lucerna y asociación con conteo de células somáticas y mastitis. *Rev. Col. Cienc. Pec.* 19(3): 270-279.

- Gwakisa, P., Mikko, S., Andersson, L. 1994. Close genetic linkage between DRBP1 and CYP21 in the HC of Cattle. *Mamm. Genome* 5: 731-734.
- Hines, H. C., Allaire, F. R., Michalak, M. M. 1986. Association of bovine lymphocyte antigens with milk fat percentage differences. *J. Dairy Sci.* 69: 3148.
- Hu, S. 1996. Studies on bovine MHC (BoLA) Class I gene family: identification and expression of BoLA class I genes. Doctoral Dissertation, Texas A&M University, College Station, Texas.
- Kelm, S.C., Deltilleux, J.C., Freeman, A. E., Kehrl, M.E., Dietz, A.B., Fox, L.K., Butler, J.E., Kasckovics, I., Kelley, D.H. 1997. Genetic association between parameters of innate immunity and measures of mastitis in periparturient Holstein cattle. *J. Dairy Sci.* 80: 1767-1775.
- Lewin, H.A., Bernoco, D. 1986. Evidence for BoLA-linked resistance and susceptibility to subclinical progression of bovine leukaemia virus infection. *Anim. Genet.* 17(3): 197-207.
- Lewin, H.A. 1996. Genetic Organization, polymorphism, and function of the bovine major histocompatibility complex. In *The Major Histocompatibility Complex Region of Domestic Animals*. Edited by LB. Schook and SJ Lamont. CRC Press. Chapter 4: 65-98.
- Lindberg, P.G., Andersson, L. 1988. Close association between DNA polymorphism of bovine major histocompatibility complex class I genes and serological BoLA-A specificities. *Anim. Genet.* 19: 245-255.
- Machado, M.A., Nascimento, C.S., Martinez, M.L., Silva, M.V.G.B., Campos, A.L., Teodoro, R.L., Verneque, R.S., Guimaraes. 2005. Associação do loco BoLA-DRB3.2 com Produção de Leite em Bovinos da Raça Gir. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 57(3): 380-389.
- Maillard, J.C., Chantal, I., Berthier, D., Thevenon, S., Sidibe, I., Razafindraibe, H. 2002. Molecular immunogenetics in susceptibility to bovine dermatophilosis: a candidate gene approach and a concrete field application. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 969: 92-96.
- Martínez, R., Toro, R., Montoya, F., Burbano, M., Tobón, J., Gallego, J., Ariza, F. 2005. Caracterización del locus BoLA-DRB3 en Ganado Criollo Colombiano y asociación con resistencia a enfermedades. *Arch. Zootec.* 54: 349-356.
- Mikko, S., Andersson, L. 1995. Extensive MHC class II DRB3 diversity in African and European cattle. *Immunogenetics* 42: 408-413.
- Miretti, M.M., Ferro J.A., Lara M.A., Contel E.P. 2001. Restriction fragment length polymorphism (RFLP) in ekzon 2 of the BoLA-DRB3 gene in South American cattle. *Biochem. Genet.* 39: 311-324.
- Miyasaka, T., Takeshima, S.N., Matsumoto, Y., Kobayashi, N., Matsushashi, T., Miyazaki, Y., Tanabe, Y., Ishibashi, K., Sentsui, H., Aida, Y. 2011. The diversity of bovine MHC class II DRB3 and DQA1 alleles in different herds of Japanese Black and Holstein cattle in Japan. *Gene* 472(1-2): 42-49.
- Mohammadi, A., Nassiry, M.R., Mosafer, J., Mohammadabadi, M.R., Sulimova, G.E. 2009. Distribution of BoLA-DRB3 allelic frequencies and identification of a new allele in the Iranian cattle breed sistani (*Bos indicus*). *Russ. J. Genet.* 45(2): 198-202.
- Muggli-Cockett, N.E., Stone, R.T. 1989. Partial nucleotide-sequence of a bovine major histocompatibility class II DR beta-like gene. *Anim. Genet.* 20: 361-369.
- Nassiry, M.R., Shahroodi, F.E., Mosafer, J., Mohammadi, A., Manshad, E., Ghazanfari, S., Abadi, M.R.M., Sulimova, G.E. 2005. Analysis and frequency of bovine lymphocyte antigen (BoLA-DRB3) alleles in Iranian Holstein Cattle. *Russ. J. Genet.* 41(6): 664-668.
- Nassiry, M.R., Shahroodi, F.E., Tahmoorespur, M., Javadmanesh, A. 2008. The diversity of BOLA-DRB3 gene in Iranian native cattle. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* 21(4): 465-470.
- Ripoli, M.V., Liron, J.P., De Luca, J.C. Rojas, F., Dulout, F.N., Giovambattista, G. 2004. Gene frequency distribution of the BoLA-DRB3 locus in Saavedreño Creole Dairy Cattle. *Biochem. Genet.* 42: 231-240.
- Rothschild, M.F., Skow, L., Lamont, S.J. 2000. The major histocompatibility complex and its role in disease resistance and immune responsiveness. *Breeding for disease resistance in farm animals*. CAB International. p: 79-83.
- Rupp, R., Hernandez, A., Mallard, B. A. 2007. Association of bovine leukocyte antigen (BoLA) DRB3.2 with immune response, mastitis, and production and type traits in Canadian Holsteins. *J. Dairy Sci.* 90: 1029-1038.
- Russell, G.C., Davies, C.J, Andersson, L, Ellis, S.A., Hensen, E.J., Lewin, H.A., Mikko, S., Muggli-Cockett, N.E., Van der Poel, J.J. 1997. BoLA class II nucleotide sequences, 1996: report of ISAG BoLA Nomenclature Committee. *Anim. Genet.* 28: 169-180.
- Sharif, S., Mallard, B.A., Wilkie, B.N., Sargeant, J.M., Scott, H.M., Dekkers, J.C.M., Leslie, K.E. 1998. Associations of the bovine major histocompatibility complex DRB3 (BoLA-DRB3) alleles with

- occurrence of disease and milk somatic cell score in Canadian dairy cattle. *Anim. Genet.* 29: 185-193.
- Schmutz, S.M., Berryere, T.G., Robbins, J.W., Carruchers, T.D. 1992. Resistance to *Staphylococcus aureus* Mastitis Detected by DNA Marker. Proc. 31st Annu. Meet.Natl. Mastitis Council., Arlington, VA. Madison: Natl. Mastitis Council. pp. 124-133.
- Skow, L.C., Nall, C.A. 1996. A second polymorphism in exon 2 of the BoLA-DYA gene. *Anim. Genet.* 27: 216-217.
- Solbu, H., Spooner, R.L., Lie, O. 1982. A possible influence of the bovine major histocompatibility complex (BoLA) on mastitis. Proceedings of the Second World Congress on Genetics Applied to Livestock Production 7: 368.
- Starkenburg, R.J., Hansen, L.B., Kerhli, M.E., Chester-Jones, J. R. H. 1997. Frequencies and Effects of Bovine Lymphocyte Antigen for Holsteins in Milk Selection and Control Lines. *J. Dairy Sci.* 80: 3411-3419.
- Takeshima, S., Nakai, Y., Ohta, M., Aida, Y. 2002. Characterization of DRB3 Alleles in the MHC of Japanese Shorthorn Cattle by Polymerase Chain Reaction Sequence-Based Typing. *J. Dairy Sci.* 85: 1630-1632.
- Takeshima, S., Aida, Y. 2006. Structure, function and disease susceptibility of the bovine major histocompatibility complex. *Anim. Sci. J.* 77: 138-150.
- Udina, I.G., Karamysheva, E.E., Sulimova, G.E., Pavlenko, S.P., Turkova, S.O., Orlova, A.R., Ernst, L.K. 1998. Comparative analysis of Ayrshire and Black Pied cattle breeds by histocompatibility markers. *Genetika* 34: 1668-1674.
- van Eijk, M.J.T., Russ, I., Lewin, H.A. 1993. Order of Bovine DRB3, DYA, and PRL determined by sperm typing. *Mamm. Genome* 4: 113-118.
- van Eijk, M.J.T., Beever, J.E., Da, Y., Stewart, J.A., Nicholaides, G.E., Green, C.A., Lewin, H.A. 1995. Genetic mapping of BoLA-A, CYP21, DRB3, DYA, and PRL on BTA23. *Mamm. Genome* 6: 151-152.
- van der Poel, J.J., Groenen, MAM., Dijkhof, R.J.M., Ruyter, D., Giphart, M.J. 1990. The Nucleotide sequence of the bovine MHC class II alpha genes - DRA, DQA, and DYA. *Immunogenetics* 31: 29-36.
- Wang, K., Sun D., Zhang, Y. 2008. Sequencing of 15 new BoLA-DRB3 alleles. *Int. J. Immunogenetics* 35(4-5): 331-332.
- Weigel, K. A., Freeman, A. E., Kehrli, M. E., Stear, Jr. M. J., Kelly, D. H. 1990. Association of class I bovine lymphocyte antigen complex alleles with health and production traits in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 73: 2538-2546.
- Xu, A.L., van Eijk, M.J.T., Park, C., Lewin, H.A. 1993. Polymorphism in BoLA-DRB3 exon-2 correlates with resistance to persistent lymphocytosis caused by bovine leukemia-virus. *J. Immun.* 151: 6977-6985.
- Yakut, T. 2004. HLA Doku Uygunluk Kompleksi, Genetik Lokalizasyonları ve Fonksiyonları. *Güncel Pediatri* 2: 53-57.