

## Koyunlarda Majör Etkili Fekondite Genlerinin Çoklu Ovulasyon Oluşturma Mekanizması

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

Fekondite (Fec) genlerindeki mutasyonlar homozigot veya heterozigot bulunma durumlarına göre ovulasyon oranını artırmakta veya kısırılığa yol açmaktadırlar. Yüksek fekonditeye ilişkin mutasyonlar aynı haberleşme (signaling) sistemi kullanan büyüme faktörleri süper familyasına (Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF $\beta$ )) ait bone morphogenetic protein (BMP)'leri kodlayan genler üzerinde olmaktadır. Oosit ürettiği BMP'ler aracılığı ile hem foliküler büyümeyi etkilemekte hem de ovule olabilecek folikül sayısını kontrol edebilmektedir. Fec genleri üzerindeki mutasyonlar BMP'lerin granuloza hücreleri üzerindeki çoğaltıcı etkilerini bozmakta, FSH'ya karşı yüksek duyarlılık oluşturmakta ve gonadotropin düzeylerinden bağımsız yüksek sayıda folikülün ovule olmasına yol açmaktadır.

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

### Mechanism of Action of Fecundity Genes to Induce Mutiple Ovulation in Sheep

#### Abstract

Fecundity (Fec) gene mutations cause increases in ovulation rates or infertility depending on being homozygous or heterozygous. Fec mutations are on bone morphogenetic protein (BMP) genes encoding growth factors super family (Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF $\beta$ )) using same signaling system. By producing BMPs, oocyte could affect follicular growth as well as follicle numbers. Mutations on the Fec genes disrupt proliferative effects of BMPs on granulosa cells, generate high sensitivity to FSH and cause ovulations of large numbers of ova independent of gonadotropin levels.

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

#### Giriş

Fekondite (Fec) genleri (bone morphogenetic protein receptor-1B (BMPR-1B), bone morphogenetic protein 15 (BMP15) ve growth differentiation factor 9 (GDF9)) üzerindeki mutasyonlar, homozigot veya heterozigot bulunma durumlarına göre, ovulasyon oranını artırmakta veya kısırılığa yol açmaktadırlar (Davis, 2005). Memeli çiftlik hayvanlarında gonadotrop salgılatıcı hormonun (GnRH) kontrolü altında gerçekleşen, insan, sığır ve birçok koyun ırkında genelde sadece bir folikülün ovule olmasıyla sonuçlanan olgu fekondite mutasyonu taşıyan ırklarda çok farklı ve kompleks bir şekilde gerçekleşmektedir. Yüksek fekonditeye ilişkin mutasyonların aynı haberleşme (signaling) sistemi kullanan büyüme faktörleri süper familyasına (Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF $\beta$ )) ait bone morphogenetic protein (BMP)'leri kodlayan genler üzerinde olması BMP peptidlerinin ovulasyon oranını kontrol etmedeki rolünü öne çıkarmaktadır. Bunun yanında, anılan proliferatif ırklarda çoklu ovulasyonun gonadotropin düzeylerinden bağımsız gerçekleşmesi

(Baird ve Campbell, 1998) ve oosit kaynaklı BMP'lerin ovaryum foliküler gelişimi ve büyümesinde parakrin ve/veya otokrin etkisine ilişkin bulgular (Campbell ve ark. 2003) üreme biyolojisinde oositi merkeze koyan yeni bir paradigma ortaya çıkarmıştır (McNatty ve ark. 2005). Bu çalışmada, fekondite mutasyonlarına sahip koyunlarda bu mutasyonların ovulasyon oranını nasıl ve hangi mekanizma ile etkilediği üzerinde durulacaktır.

#### Koyunlarda ovulasyonun oluşumu

Koyunlarda döngü günleri ilerledikçe, gebeliğin oluşmadığı durumlarda, döngünün 14-15. günlerinde uterustan salgılanan prostaglandin F<sub>2 $\alpha$</sub>  (PGF<sub>2 $\alpha$</sub> )'nın etkisi ile bir önceki ovulasyon sonrası oluşan sarı cisim (corpus luteum (CL))'in regresyonu (fiziksel ve fonksiyonel olarak CL'un gerilemesi) başlar. Progesteronun azalması ile beraber bu hormonun hipotalamus üzerindeki baskılayıcı etkisi kalktığından GnRH ve diğer gonadotrop hormonların, lüteinleştirici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH), konsantrasyonları artmaya başlar. FSH'nın etkisi ile ovaryumlar üzerinde folikül gelişmesi başlar ve

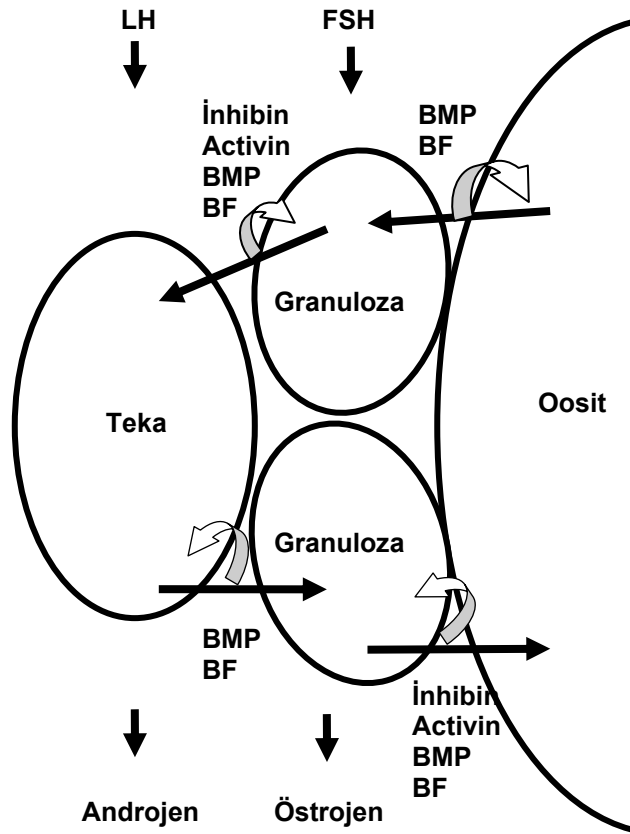
büyüyen folikül bir taraftan estradiol üretirken diğer yandan FSH üzerinde baskılayıcı etkisi olan inhibin üretmeye başlar. Normalde hipotalamus ve hipofiz üzerinde olumsuz geri bildirimsel etkiye sahip olan estradiol dişilerde belli düzeylerin üzerine çıkınca bu bezleri uyarıcı etkide (olumlu geri bildirim) bulunur. Ovulasyon öncesi fazlaca büyük olan folikülden belli düzeyin üzerinde salgılanan estradiol ovulasyon öncesi LH pikinin (preovulatory LH peak) oluşmasına yol açar ve bunu takiben ovulasyon gerçekleşir (Senger, 1997; Yılmaz, 1999). Bu süreçte folikül gelişiminde gonadotropin sinyallerin etkisi kadar oosit ile etrafını saran granuloza hücreleri arasındaki etkileşim ve granuloza-teka hücreleri arasındaki iletişim de rol oynamaktadır (Şekil 1) (Knight ve Glister, 2006). Birçok koyun ırkında gözlenen bu olgu fekonдите mutasyonu taşıyan ırklarda daha farklı bir şekilde gerçekleşmektedir. Anılan prolifrik ırklarda çoklu ovulasyona ilişkin belirgin iki özellik göze çarpmaktadır:

1. Bu ırklarda çoklu ovulasyon gonadotropin düzeylerinden bağımsız gerçekleşmektedir.

2. Fekondite mutasyonu taşıyan ırklarda folikül histolojisi bu mutasyonları taşımayan ırklardakilerden farklı olmaktadır.

### Fekondite genlerinin ve fekonдите genlerindeki mutasyonların ovulasyonu etkileme mekanizması

Fekondite genleri üzerinde oluşan mutasyonlar bu genler tarafından üretilen (ekspres edilen) proteinlerin hem doğal yapılarında hem de biyolojik aktivitelerinde değişikliğe yol açmaktadır. Ayrıca, BMP15'de olduğu gibi aynı gen üzerinde farklı noktalarda oluşan mutasyonlar üretilen proteinin yapı ve fonksiyonuna değişik şekilde etkide bulunmaktadır. Bu nedenle, fekonдите genleri üzerindeki mutasyonların nasıl ovulasyon oranını artırdığına veya bazı durumlarda kısırlığa yol açıklarına ilişkin tam olarak açıklanmış bir



Şekil 1. Folikül gelişiminde gonadotropin sinyallerin (LH, FSH) etkisi kadar oosit ile etrafını saran granuloza hücreleri arasındaki etkileşim ve granuloza-teka hücreleri arasındaki iletişim de rol oynamaktadır. Granuloza ve teka hücreleri ve oositlerce üretilen bir dizi büyüme faktörlerinin (BF), bone morphogenetic proteinlerin (BMP), inhibin, activin gibi hormonların otokrin (geriye dönük oklar) ve parakrin (ileriye dönük oklar) etkisiyle granuloza hücresi çoğalması sağlanmakta ve folikül atresiyeye olmadan veya lüteinleşmeden ovulasyon aşamasına gelişebilmektedir.

mekanizma bulunmamaktadır. Fekondite genlerindeki mutasyonların nasıl çoklu ovulasyona veya kısırlığa yol açtıklarını açıklayabilmek için öncelikli olarak bu genlerin normal folikül gelişimindeki rolleri, nasıl bir sinyal sistemi kullandıkları ve mutasyonların ekspres edilen genler üzerinde nasıl bir etki yaptığının irdelenmesi yararlı olacaktır.

Koyunlarda fekondite genlerinin (BMPR-1B, BMP15 ve GDF9) folikül gelişimindeki rolü detaylı olarak çalışılmıştır. Özetle, her üç fekondite geni Bone Morphogenetic Protein (BMP) sistemi olarak adlandırılan bir sinyal sistemi kullanmakta ve koyun ovaryumunda, daha spesifik olarak oositlerde ekspres edilmektedir. BMP sistemi Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) süperfamilyası büyüme faktörleri ve reseptörlerine dahil bir sistemdir. Bulgular oositlerde ekspres edilen BMPR-1B, BMP15 ve GDF9 genlerinin folikül gelişimi sürecinde granuloza ve teka hücreleri artışındaki rolünü öne çıkarmaktadır.

BMPR-1B'nin granuloza hücreleri ve her aşamadaki oositlerde ekspres edildiği (Wilson ve ark., 2001) ve birçok BMP faktörü için uygun bir reseptör olduğu belirlenmiştir (ten Dijke ve ark., 2003; Fabre ve ark., 2006). Birçok türde foliküler büyüme ve granuloza hücre artışında oositlerce üretilen BMP15'in gerekli olduğu ortaya konmuştur (Juengel ve ark., 2002; Fabre ve ark., 2006). BMP15 koyunlarda küçük foliküllerde granuloza hücreleri sayısını artırmakta ve bu hücrelerden bazal ve FSH ile indüklenmiş progesteron salınımını baskılamaktadır (McNatty ve ark. 2003). BMP15'de olduğu gibi oositlerce üretilen GDF-9 da granuloza hücre çoğalması için iyi bir uyarıcıdır (Joyce ve ark., 2000; Juengel ve ark., 2002). Koyunlarda GDF9'un küçük foliküller üzerinde bulunan granuloza hücre sayısında artışa yol açmadan bu hücrelerden bazal ve FSH ile indüklenmiş progesteron salınımını baskıladığı gösterilmiştir (Fabre ve ark., 2006). Her üç gen de foliküler gelişim ve ovulasyon için temel genlerdir.

FecB mutasyonundaki baz değişiminin BMPR-1B reseptörde 'kısmi fonksiyon kaybı'na neden olduğu düşünülmektedir. Reseptör aktivitesindeki bu kayıp bu bireylerde granuloza hücre sayısı artışını sağlayan ve progesteron üretimini baskılayan BMP faktörlerinden BMP-4'e karşı duyarlılığın/tepkinin azalmasına yol açmaktadır (Mulsant ve ark., 2001; Fabre ve ark., 2003). Bu tepkisiz receptor-BMP ligand etkileşimi erken büyüme dönemindeki foliküllerde oosit ve granuloza hücrelerinde bazı değişikliklere yol açmaktadır. Bunun sonucu FecB mutasyonlu bireylerde küçük yapıda, daha

az granuloza hücresine sahip foliküller gelişmeye başlamakta ve mutasyon taşımayan bireylere göre daha küçük çapta, ancak, fazla sayıda folikül olgunlaşmaktadır.

FecX (BMP15) allellerinde mutasyonlar aynı gen üzerinde farklı noktalarda olmasına ve genin ekspresyonunda farklılığa yol açmasına rağmen heterozigot bireylerde ovaryum morfolojisi ve ovulasyon oranı üzerine benzer etkide bulunmaktadır. Söz gelimi FecX<sup>H</sup> ve FecX<sup>G</sup> allellerinde mutasyon gen üzerinde stop kodonu oluşturmakta bu nedenle BMP15'in normal olarak üretilmesini engellemektedir. FecX<sup>L</sup>, FecX<sup>B</sup> ve FecX<sup>L2</sup>'de ise tekli mutasyona rağmen BMP15'in tamamen üretilmediği görülmektedir. Ne var ki, anılan mutasyonlar yönüyle heterozigot olan beş genotipte de ovaryumların fenotipik olarak birbirinin tamamen aynı olması FecX<sup>L</sup>, FecX<sup>B</sup> ve FecX<sup>L</sup> bireylerde protein üretilse bile bu proteinlerde tam bir 'fonksiyon kaybı' mutasyonu olduğunu düşündürmektedir (Liao ve ark., 2004). Bu mutasyonların BMP15 aktivitesini hangi mekanizma ile değiştirdiği/etkisiz kıldığı henüz açıklanabilmiş değildir, ancak, BMP15'in dimerleşmesinde (kendi ile homodimer oluşturma veya GDF9 ile heterodimer oluşturma) sorun oluşturabileceği düşünülmektedir (Liao ve ark., 2003). FecX (FecX<sup>L</sup>, FecX<sup>H</sup>, FecX<sup>G</sup>, FecX<sup>B</sup>, FecX<sup>L</sup>) ve FecG mutasyonlarını heterozigot olarak taşıyan bireylerde ovaryumlar, küçük yapıda ve etrafında az sayıda granuloza hücresi olan, ancak, daha fazla sayıda antral foliküllere sahip olmanın dışında mutasyon taşımayan bireylerden çok farklı görünmemektedir. Bu nedenle, heterozigot FecX veya FecG mutant bireylerde yüksek ovulasyon oranının da FecB mutasyonunda işleyen mekanizma ile sağlandığı görülmektedir.

Bu bulguların ışığında, Fabre ve ark., (2006) fekondite genlerindeki mutasyonların üretilen reseptör veya proteinlerde kısmi veya tam fonksiyon kaybına yol açarak BMP sistem aktivitesinde bir azalmaya neden olduğunu ve BMP sistem aktivitesindeki azalmanın ovulasyon oranında artışla sonuçlandığını ileri sürmektedirler. Araştırmacılara göre fekondite genlerindeki mutasyonlar, muhtemelen, folikülogenezin ilk aşamasından sonraki aşamasına kadar BMP'lerin çoğaltıcı etkilerini bozmaktadır. Bunun sonucu Fec mutasyonu taşıyan bireylerde foliküller daha az sayıda granuloza hücresine sahip olmaktadır. Diğer yandan, fonksiyon kaybı nedeniyle BMP'lerin granuloza hücreleri aracılığı ile gerçekleştirdikleri FSH'yı baskılama etkisi azalmakta bu da bireylerde FSH'ya karşı yüksek duyarlılık

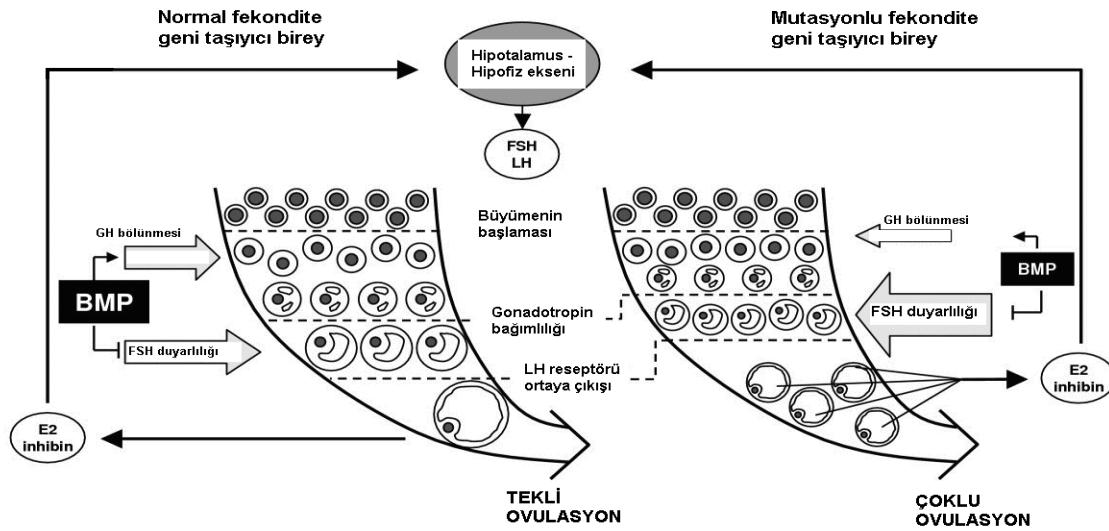
oluşturmaktadır. Foliküllerin FSH'ya karşı yüksek duyarlılığı, gonadotropin düzeyleri düşük bile olsa, daha fazla sayıda folikülü folikülojenesis sürecine sokmakta ve gonadotropin düzeylerinden bağımsız yüksek sayıda folikülün ovule olmasına yol açmaktadır (Şekil 2).

FecX ve FecG mutasyonlarının bu mutasyonları homozigot olarak taşıyan bireylerde kısırlığa yol açma mekanizması taşınan allel tipine göre farklılık göstermektedir. BMP15 mutasyonlarını veya GDF9 mutasyonunu homozigot olarak bulunduran bireylerde ovaryumlar yassı ve küçük (streak) morfolojileri ile birbirlerine benzemektedir. BMP15 mutasyonlu homozigot bireylerde çok az sayıda folikül primer aşamasını ancak tamamlamışken, GDF9 mutasyonlu homozigot bireylerde foliküller antral aşamaya gelebilmektedirler. Ne var ki, bu bireylerdeki antral foliküllerin çoğu oosit morfolojisi, granuloza hücreleri ve kumulus hücre tipi ve düzeni yönüyle anormal olmaktadır.

Daha önce de değinildiği gibi, mutasyonlar nedeniyle ya protein tam olarak üretilmemekte (FecXH ve FecXG) veya üretilse bile proteinde fonksiyon kaybı olmaktadır (FecXI, FecXB, FecXL ve FecGH). Dolayısıyla, homozigot BMP15 veya GDF9 mutant bireylerde kısırlığın temel nedeni biyoaktif BMP15 veya GDF9'un

üretilmemiş olmasıdır (McNatty ve ark. 2005; Fabre ve ark. 2006).

BMPR-1B mutasyonu ovulasyon oranında eklemeli etkiye sahiptir. Dahası, bir kopya mutant BMP15 genini taşıyan bir bireyle bir kopya mutant BMPR-1B taşıyan bireyin melezlenmesinde mutasyonlar ovulasyon oranına katlamalı etkide bulunmaktadır. Bir kopya mutant BMP15'in bir kopya mutant GDF9 ile birlikte bulunması ovulasyon oranına eklemeli etki yapmaktadır (Davis, 2005). Her üç allelin de BMP sistemi aktivitesini azaltmadaki rolü dikkate alındığında, BMP aktivitesi ne kadar azalırsa ovulasyon oranının da o kadar arttığı görülmektedir. Kimi araştırmacılar bunu 'doza bağlı etki' olarak tanımlamaktadırlar. Ancak BMP aktivitesi çok düşük olursa folikülojenesis erken aşamalarda bloklanmakta ve homozigot FecX (FecX<sup>L</sup>, FecX<sup>H</sup>, FecX<sup>G</sup> FecX<sup>B</sup>, FecX<sup>L</sup>) veya homozigot FecG<sup>H</sup> mutant bireylerde olduğu gibi kısırlığa yol açmaktadır. Buna karşın BMP sistemin aşırı aktivitesi de gonadotropin etkisinin yoğun bir şekilde baskılanması nedeniyle ovulasyonun olmaması ve kısırlığa da yol açabilmektedir. Dolayısıyla her iki aşırılıkta da BMP sistemindeki bu kontrol ovaryumun fonksiyonunu kaybetmesine ve kısırlığa yol açabilmektedir. Yani Fec genlerinde toplam fonksiyon kaybı folikülojenesisini duraklatarak kısırlığa yol açabilirken, sistemin aşırı



Şekil 2. Fekondite genindeki mutasyonun koyunlarda folikül gelişimi ve ovulasyona etkisi: Mutasyonlu fecondite geni taşıyıcı bireylerde (sağda) normal bireylere (sola) göre BMP sinyal sistem aktivitesindeki azalma granuloza hücre (GH) bölünmesinde azalmaya ve bu hücrelerin FSH'ya duyarlılığında artmaya yol açmaktadır. Bunun sonucunda üzerinde az sayıda granuloza hücresi bulunan ve FSH'ya karşı daha fazla duyarlı, daha küçük yapıda, ancak, daha fazla sayıda antral folikül gelişmeye başlamaktadır. Bu bireylerde daha küçük foliküller geliştiğinden folikül başına üretilen estradiol (E2) ve inhibin de az olmakta ancak normalden fazla folikül geliştiğinden bunların toplamda ürettiği estradiol ve inhibin mutasyon taşımayan bireylerin tek folikülünden üretilen miktarla aynı olmaktadır (Fabre ve ark. (2006)'dan adapte edilmiştir).

uyarılması da yeterince olgunlaşmamış ve ovule olamamış folikül gelişimine yol açarak aynı etkiyi yapabilmektedir. Koyun BMP sistemindeki bu ince ayarın tüm memeliler için geçerli olup olmadığı araştırılması gereken bir konudur (Fabre ve ark. 2006).

### Sonuç

Yüksek fekonditeye ilişkin mutasyonların hepsinin aynı sinyal sistemi kullanan büyüme faktörleri süper familyasına (Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGFB)) ait olması BMP peptidlerinin ovulasyon oranını kontrol etmedeki rolünü öne çıkarmaktadır. Ayrıca, yüksek ovulasyon oranı ile ilişkin mutasyonların gonadotropin salınımını önemli düzeyde değiştirmeden bu yüksek ovulasyon oranını sağlamaları BMP'lerin ovaryum foliküler gelişimi ve büyümesinde parakrin ve/veya otokrin etkide bulunduğunu düşündürmektedir. Oosit, ürettiği BMP'ler aracılığı ile hem foliküler büyümeyi etkilemekte hem de ovule olabilecek folikül sayısını kontrol edebilmektedir.

### Kaynaklar

- Baird, D.T., Campbell, B.K. 1998. Follicle selection in sheep with breed differences in ovulation rate. *Mol. Cell Endocrinol.* 145:89-95.
- Campbell, B.K., Baird, D.T., Souza, C.J. 2003. The FecB (Booroola) gene acts at the ovary: in vivo evidence. *Reproduction* 126: 101-111.
- Davis, G.H. Major genes affecting ovulation rate in sheep. 2005. *Genet Sel Evol.* 37(Suppl 1): 11-23.
- Fabre, S., Pierre, A., Pisselet, C., Mulsant, P., Lecerf, F., Pohl, J., Monget, P., Monniaux, D. 2003. The Booroola mutation in sheep is associated with an alteration of the bone morphogenetic protein receptor-IB functionality. *J. Endocrinol.* 177:435-44.
- Fabre, S., Pierre, A., Mulsant, P., Bodin, L., Di Pasquale, E., Persani, L., Monget, P., Monniaux, D. 2006. Regulation of ovulation rate in mammals: contribution of sheep genetic models. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 4: 20.
- Joyce, I.M., Clark, A.T., Pendola, F.L., Eppig, J.J. 2000. Comparison of recombinant growth differentiation factor-9 and oocyte regulation of KIT ligand messenger ribonucleic acid expression in mouse ovarian follicles. *Biol. Reprod.* 63: 1669-1675.
- Juengel, J.L., Hudson, N.L., Heath, D.A., Smith, P., Reader, K.L., Lawrence, S.B., O'Connell, A.R., Laitinen, M.P., Cranfield, M., Groome, N.P., Ritvos, O., McNatty, K.P. 2002. Growth differentiation factor 9 and bone morphogenetic protein 15 are essential for ovarian follicular development in sheep. *Biol. Reprod.* 67: 1777-1789.
- Liao, W.X., Moore, R.K., Otsuka, F., Shimasaki, S. 2003. Effect of intracellular interactions on the processing and secretion of bone morphogenetic protein-15 (BMP-15) and growth and differentiation factor-9. Implication of the aberrant ovarian phenotype of BMP-15 mutant sheep. *J. Biol. Chem.* 278: 3713-3719.
- Liao, W.X., Moore, R.K., Shimasaki, S. 2004. Functional and molecular characterization of naturally occurring mutations in the oocyte-secreted factors bone morphogenetic protein-15 and growth and differentiation factor-9. *J. Biol. Chem.* 279: 17391-17396.
- Knight, P.G., Glistler, C. 2006. TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development. *Reproduction* 132(2): 191-206.
- McNatty, K.P., Juengel, J.L., Wilson, T., Galloway, S.M., Davis, G.H., Hudson, N.L., Moeller, C.L., Cranfield, M., Reader, K.L., Laitinen, M.P., Groome, N.P., Sawyer, H.R., Ritvos, O. 2003. Oocyte-derived growth factors and ovulation rate in sheep. *Reproduction.* 61(Suppl): 339-351.
- 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. 2005. Physiological effects of major genes affecting ovulation rate in sheep. *Genet. Sel. Evol.* 37(Suppl 1): 25-38.
- Mulsant, P., Lecerf, F., Fabre, S., Schibler, L., Monget, P., Laneluc, 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 Booroola Merino ewes, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98: 5104-5109.
- Senger, P.L., 1997. The estrous cycle - terminology and basic concept. In: *Pathways to pregnancy and parturition.* 116-129. Current Conceptions Inc. Pullman, USA.
- ten Dijke, P., Korchynskiy, O., Valdimarsdottir, G., Goumans, M.J. 2003. Controlling cell fate by bone morphogenetic protein receptors. *Mol. Cell Endocrinol.* 211: 105-113.
- Yılmaz, B., 1999. Üreme: Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi. S: 339-398. A.Ü. Vet. Fak. Ankara.
- 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. 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.