



Derleme (Review)

Cilt 1 - Sayı 3: 94-101 / Temmuz 2018

(Volume 1 - Issue 3: 94-101 / July 2018)

ÇİFTLİK HAYVANLARINDA MARKÖR DESTEKLİ SELEKSİYON

Fatma Nur ABAYLI^{1*}

¹Ahi Evran Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarımsal Biyoteknoloji Bölümü, 40100 Kırşehir, Türkiye

Gönderi: 08 Aralık 2017; **Yayınlanma:** 01 Temmuz 2018
(**Submission:** December 08, 2017; **Published:** July 01, 2018)

Özet

Son 30 yılda moleküler biyolojideki gelişmeler çiftlik hayvanlarının seleksiyonuna ve genetik ilerleme hızının artırılmasına önemli katkılar sağlamaktadır. Günümüzde hayvancılık sektöründe moleküler markörler, hayvanların istenilen verim karakterleri bakımından tanımlanmasında, ebeveyn tayininde ve genetik hastalıkların kontrolünde yaygın uygulama alanları bulmaya başlamıştır. Çiftlik hayvanlarında moleküler markörlerin gerçek kullanımı genomik seleksiyon uygulamaları için kantitatif karakter lokuslarının belirlenmesi yönünde olmaktadır. Moleküler markörlerin, hayvanların gelecekteki verim performansını önceden tahmininde kullanımı hayvan ıslahına önemli katkılar sağlamaktadır. Moleküler markörlerin hayvan ıslahındaki uygulama alanları pratik veya kısa dönem ve uzun dönem olmak üzere iki ana başlık altında toplanmaktadır. Pratik veya kısa dönem uygulamalar bireyin istenilen karakter bakımından tanımlanmasını, ebeveyn tayinini, genetik hastalıkların kontrolünü ve genetik uzaklığın tahminini kapsamaktadır. Uzun dönem uygulamalar ise genom haritasının oluşturulmasını, kantitatif karakter lokuslarının ve genetik çeşitliliğin belirlenmesini kapsamaktadır. Moleküler markörler geleneksel ıslah yöntemlerinin bazı sınırlamalarını ortadan kaldırarak istenilen özellikler bakımından seleksiyonu hızlandırabilmektedir. Moleküler markörler ile istenilen verim karakterlerini sergilemeyen hayvanlar erken dönemde damızlığa seçilebilmekte ve sadece tek cinsiyette ifade edilen karakterler (süt verimi) her iki cinsiyette tespit edilerek bunların seleksiyonda kullanımı sağlanabilmektedir. Özellikle genomik seleksiyon ile seçilmiş boğaların spermalarının kullanımı, ülke çapında hızlı ve etkin bir genetik ilerleme sağlanmasına yardımcı olabilir. Sonuç olarak, bu yöntemler ile hayvanların genetik kapasiteleri daha kısa sürede arttırılabilir ve ülke ekonomisine önemli ölçüde katkı sağlanabilir.

Anahtar sözcükler: Gen, Hayvan ıslahı, Moleküler biyoloji, Markör destekli seleksiyon

Marker Assisted Selection in Farm Animals

Abstract: The developments in molecular biology in the last 30 years have made significant contributions to the selection of livestock and to the speed of genetic progress. Today, in the livestock sector, molecular markers have begun to find common application areas in defining the desired yield characteristics of animals, in parent identification and in the control of genetic diseases. The real use of molecular markers in farm animals is to determine quantitative character loci for genomic selection applications. The use of molecular markers in predicting the future yield performance of animals provides important contributions to animal breeding. The application areas of molecular markers for animal breeding are divided into two main categories; practical or short term and long term. Practical or short-term applications include identification of the individual with respect to the

desired character, parental assignment, control of genetic diseases and prediction of genetic distance. Long-term applications include genomic mapping, quantitative characterization, and genetic diversity. Molecular markers can speed up selection in terms of desired characteristics by removing some of the limitations of conventional breeding methods. Animals that do not exhibit desired yield characteristics with molecular markers can be selected early on and only characters expressed in single sex (milk yield) can be detected in both sexes and used in a selective manner. The use of selected spermatozoa, particularly by genomic selection, can help to ensure rapid and effective genetic progress across the country. As a result, genetic capacities of animals can be increased in a shorter time with these methods, and significant contribution can be made to the country's economy.

Keywords: Gen, Animal breeding, Molecular biology, Marker assisted selection

***Corresponding author:** Ahi Evran Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarımsal Biyoteknoloji Bölümü, 40100 Kırşehir, Türkiye

Email: fatmanur.abayli@gmail.com (F.N. ABAYLI)

1. Giriş

Geçtiğimiz yüzyılda, çiftlik hayvanları yetiştiricilik değerlerinin tahmininde geleneksel olarak fenotip ve ebeveynlerine ait bilgiler kullanılmış, genetik ilerleme fenotipik seleksiyona dayandırılmıştır (Montoldo ve ark., 1998). Ekonomik öneme sahip bazı özelliklerde fenotipik performansa dayalı seleksiyon çalışmalarında önemli ilerlemeler elde edilmiştir. Ancak, birçok gen tarafından etkilenen kantitatif karakterlerde fenotipin çoğu kez genotipi iyi bir şekilde yansıtamaması ve seleksiyon için her zaman iyi bir kriter oluşturamaması nedeniyle fenotipik performansa dayalı seleksiyon metodları günümüzde yetersiz hale gelmeye başlamıştır. Fenotipe dayalı seleksiyon süt verimi ve sütün protein oranı gibi aralarında negatif korelasyon bulunan bazı özellikler için uygulandığında yeterince etkili olamayabilmektedir. Ayrıca verim özelliklerinin sadece ergin hayvanlarda ölçülebilmesi sonucu generasyon aralığı uzamakta ve yıllık genetik ilerleme oranı düşmektedir (Lara ve ark., 2002) Dolayısıyla herhangi bir kantitatif karakterle ilgili genetik değer tahmininde doğruluk derecesi daha yüksek ve güvenilir metodların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (Doğan ve Kaygısız, 1999). Son 30 yılda moleküler biyolojinin gelişimi çiftlik hayvanlarının seleksiyonu ve genetik ilerlemesi için önemli yeni yaklaşımlar oluşturmuştur. Farklı genotiplere ait DNA'lardaki nükleotid dizilim farklılıklarını çeşitli şekillerde ortaya koyan DNA markörleri, bireysel tanımlama, ebeveyn tayini ve genetik hastalıkların kontrolünde şimdiden yaygın bir uygulama alanı bulmuştur. Fakat asıl kullanımları markör destekli seleksiyon (Markör Assisted Selection, MAS) gibi genotipik seleksiyon uygulamaları için kantitatif karakter lokuslarının (Quantitative Trait Loci, QTL) belirlenmesi yönünde olacaktır (Hillel ve ark., 1992). Moleküler markörlerin kullanılmasıyla birlikte geleneksel ıslah metodlarıyla aşılabilen bazı sınırlamaların da önüne geçilebilecektir (Kingham ve ark., 1994). Bu derlemenin amacı, çiftlik hayvanlarında markör destekli seleksiyonun uygulama alanları ve kullanım şekli incelenmiştir.

2. Gen Markörleri

Gen markörleri bağlı gen markörleri ve direkt gen markörleri olmak üzere iki şekilde incelenmektedir. Bağlı gen markörleri, aynı kromozom üzerinde bir ya da daha fazla genin komşu olarak bulunmasından kaynaklanmaktadır. Bu durumda genler arasındaki uzaklık genellikle 30 cM'a kadardır. Bu gibi markörler genellikle gen haritalamalarında yaygın olarak kullanılmakta buna karşılık, et sığırcılığı endüstrisinde pek fazla kullanılmamaktadır (Kingham ve ark., 1994). Et sığırcılığında daha yaygın kullanım alanı bulan direkt markörler ise bir gen bölgesi içindeki (coding ve/veya non-coding bölge) DNA sırasındaki varyantlar olarak tanımlanmaktadır (Kingham ve ark., 1994). Sürü içinde istenen genlerin frekansının artırmak için yapılan gen markörlerine dayalı seleksiyon; özellikle doğru bir biçimde ölçülmesi zor ya da nispeten pahalı olan, yaşamın ileriki dönemlerinde veya sadece tek cinsiyette ortaya çıkan özelliklerinde kullanımı oldukça yararlı sonuçlar ortaya çıkarmaktadır. Bu gibi karakterlere büyüme etkinliği, hastalıklara direnç, karkas-et kalitesi ve üreme performansı örnek olarak verilebilir.

2.1. Leptin

Leptin adipoz doku tarafından salgılanan ve yem değerlendirme, metabolizma ve üremenin denetiminde önemli rol oynayan bir hormondur. Pomp ve ark. (1997) yaptıkları çalışmada leptin geninin polimorfik olduğunu göstermişlerdir. Pomp ve ark. (1997), 1820 bç'lik olan leptin genine ilişkin PCR ürünlerini Sau3AI restriksiyon enzimi kullanarak fragmentlere ayırmıştır. Zwierzchowski ve ark. (2001), farklı etçi sığır ırkları ile yaptıkları araştırmada leptin genindeki polimorfizm ile yem tüketimi ve yemden yararlanma arasında bir ilginin olduğunu ve bazı karkas özelliklerinin genotipik farklılıktan etkilendiğini göstermiştir. Bu araştırmadan elde edilen sonuçlar AA genotipli (A alleli 3 restriksiyon fragmenti meydana getirmektedir) boğaların daha yüksek yem tüketimine sahip olduğunu, AB (B alleli 4 fragment meydana getirir) genotiplilerin ise parçalanmış karkastan seçilen

örneklerde daha fazla yağsız et ürettiklerini ortaya çıkarmıştır. Araştırmacılar elde ettikleri sonuçlar doğrultusunda leptin geninin karkas özellikleri ve yem tüketimi için markör gen olarak kullanılabilirliğini ifade etmektedirler. Benzer bir şekilde Oprzadek ve ark. (2003) Siyah-Alaca ırkıyla yaptıkları araştırmada karkas özellikleri ile polimorfik leptin geni varyantları arasında önemli ilişkiler bulunduğunu bildirmişlerdir. Hale ve ark. (2000), tarafından Angus sığır ırkı ile yapılan bir başka çalışmada, leptin geninin karkas özelliği için markör olarak kullanılmasının yararlı olabileceği öne sürülmektedir (Hale ve ark. 2000).

2.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri

Etçi sığırlarda insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF I-II) geni içinde verim özellikleri ile ilişkili olan iki polimorfik sistem belirlenmiştir. Moody ve ark. (1996) Hereford sığırlarında, promotör bölgedeki (CA) mikrosatellit polimorfizmi ile doğum ağırlığı ve doğumdan bir yaşına kadar geçen sürede sağlanan canlı ağırlık artışı arasında bir ilişki saptamıştır. Ancak, Ge ve ark. (2001) Hereford sığırlarında gözlenen bu tip polimorfizmin Angus sığırlarında bulunmadığını bildirmektedir. Bununla birlikte Ge ve ark. (2001), promotör bölgede bir başka mutasyon belirlemiş (T-C transitionu) ve mutasyon sonucu meydana gelen BB genotipinin sütten kesimi takiben ilk 20 gündeki yüksek canlı ağırlık artışı ile ilişkili olduklarını göstermişlerdir.

2.3 Büyüme Hormonu Reseptör Geni

Büyüme hormonu reseptör (Bhr) geni büyüme hormonu aktivitesinde oldukça önemli role sahiptir. Angus sığırlarında Bhr geninin promotör bölgesindeki bir mikrosatellit polimorfizmi (TG kısa tandem tekrarlar) tanımlanmıştır (Hale ve ark. 2000). Bos indicus'larda kısa allel (ardışık 12 TG sırası) olarak bilinen bu sıralar yaygın iken, Bos taurus sığırlarında ise daha uzun alleller (16-20 tekrar) yaygındır. Uzun tekrarlar bakımından homozigot genotipli Angus boğalarının karşılaştırılması ile elde edilen sonuçlar bu genotipin sütten kesim ağırlığı ve karkas ağırlığına önemli etkileri olduğunu göstermiştir (Hale ve ark. 2000). Araştırmacılar bu polimorfizmin markör destekli seleksiyon programlarında kullanım potansiyeli bulunduğunu da bildirmektedirler. Pituitary-specific transcription factor (Pit-1) Memeli organizmalarda büyüme hormonu geninin ekspresyonundan sorumlu olan Pit-1 geninin (Renaville ve ark. 1997) sığırların 1 numaralı kromozomu üzerinde yer aldığı ve Hinfl enzimi kullanılarak da polimorfik varyantlarının saptanabileceği belirlenmiştir (Moddy ve ark., 1995). Renaville ve ark. (1997) İtalyan siyah alaca boğaları ile yaptıkları çalışmada söz konusu polimorfik varyantlarda, A allelinin süt ve protein verimi, vücut derinliği, kalça dolgunluğu ve arka bacakların yapısı üzerine pozitif etkileri olduğunu bildirmişlerdir.

Oprzadek ve ark. (2003) siyah alaca ırkıyla yaptıkları araştırmada karkas özelliklerine Pit-1 genotiplerinin etkileri olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte etçi sığırlarının boğalarında Pit-1 geni ve et verimi özellikleri arasında (Di Stasio ve ark. 2002) ve Angus sığırlarında da gelişme ve karkas özellikleri arasında (Zhao ve ark. 2004) herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

3. Moleküler Markörlerin Uygulama Alanları

Günümüzde moleküler markörler, hayvan yetiştiriciliğinde oldukça geniş uygulama alanı bulmaya başlamıştır. Bu uygulama alanlarını pratik veya kısa dönem ve uzun dönem olmak üzere iki ana başlık altında incelemek mümkündür (Mitra ve ark., 1999).

3.1 Pratik veya Kısa Dönem Uygulama Alanları

3.1.1. Ebeveyn tayini

Ebeveyn tayini, bir hayvanın yetiştiricilik değerinin belirlenmesinde akrabalarından elde edilen verilerin kullanılması nedeniyle önemlidir. Moleküler markörler kullanılarak yapılan ebeveyn tayinlerinden elde edilen sonuçlar (\geq %90), kan grupları (%70-90) ve diğer biyolojik markörler (%40-60) kullanılarak yapılan testlerden daha güvenilirdir (Geldermann, 1990). Yüksek derecede polimorfik mikrosatellit DNA markörleri bu amaç için oldukça uygundur (Jeffrey ve ark., 1985). Çiftlik hayvanlarında mikrosatellit markörlerin kullanılmasıyla gerçekleştirilen PCR temelli ebeveyn tayinleri başarıyla uygulanmaktadır (Mitra ve ark., 1999). Glowatzki-Mullis ve ark. (1995), sığırlarda iki adet üçlü mikrosatellit amplifikasyon sistemini kullanarak yaptıkları çalışmada yanlış ebeveyn tayininin hemen hemen %99 doğruluk oranında dışlanabileceğini ortaya koymuşlardır. Kurar ve ark. (Kurar ve ark., 2012), koyunlarda yaptıkları çalışmada 12 mikrosatellit lokusun ebeveyn tayini çalışmalarında başarı ile kullanılabilirliğini bildirmişlerdir. Türkiye'de 2005 yılından itibaren soy kütüğüne kayıtlı atların DNA analizi yapılarak veri tabanı oluşturulmaya başlanmıştır. DNA mikrosatellit markörleri ile soy kütüğüne kayıtlı atların DNA kimliğinin saptanması ve ebeveyn tayinleri Tarım Bakanlığına bağlı enstitülerde yapılmaktadır (Anonim, 2017). Ayrıca DNA markörleri, hayvanların tanımlanması ve suni tohumlamada kullanılan spermanın doğrulanması amacıyla da kullanılmaktadırlar (Geldermann, 1990).

3.1.2. Yavru cinsiyetinin belirlenmesi

Yavru cinsiyetinin belirlenmesi, hayvan yetiştiriciliğinde sürünün istenen amaçlara göre düzenlenmesine olanak sağlayan önemli bir araçtır. İmplantasyon öncesi yavru cinsiyetinin belirlenmesine yönelik pek çok yöntem olmasına karşın önemli olan embriyonun gelişimine zarar vermeyecek yöntemlerin kullanılmasıdır. Ayrıca

bu yöntemler kolay uygulanabilmeli, tekrarlandığında aynı sonuçları vermeli ve zaman kazandırmalıdır. İmplantasyon öncesi Y kromozomuna spesifik problemlerle hibridasyon üzerine dayalı güvenilir sitogenetik teknikler olmasına rağmen bu tekniklerin uygulanabilmesi için yüksek miktarda embriyonik parçaya ihtiyaç duyulmaktadır (Mitra ve ark., 1999). Ayrıca implantasyon öncesi yavru cinsiyetinin belirlenmesinde Y kromozomuna spesifik bir DNA sekansının prob olarak kullanıldığı moleküler yöntemler de mevcuttur (Vaiman ve ark., 1988). Fakat bu yöntemler zaman alıcı ve embriyoya zarar verebilen yöntemlerdir (Mitra ve ark., 1999). Günümüzde embriyo cinsiyetinin belirlenmesinde Y kromozomuna spesifik fragmentlerin PCR ile çoğaltılarak, agaroz jel elektroforezinde görüntülediği PCR temelli yaklaşımlar da kullanılmaktadır (Peura ve ark., 1991). Bu yöntemler diğerlerine göre oldukça avantajlıdır. Embriyonun 16-32 hücreye ulaştığı embriyonik gelişiminin erken dönemlerinde uygulanabilmekte, PCR için diğer yöntemlere göre daha az miktarda DNA'ya ihtiyaç duyulduğundan embriyodan 2-8 hücre alınması yeterli olmakta, 5 saatten kısa sürede ve %100 doğrulukta sonuçlar alınabilmektedir (Peura ve ark., 1991). Agrawala ve ark. (1992), 6-7 günlük sığır embriyolarının cinsiyetini mikromanipülasyon yöntemi ile embriyodan alınan hücrelerde Y kromozomuna spesifik primerlerin kullanıldığı PCR ile belirlemişlerdir. Chrenek ve Bulla (2002), da sığırlarda blastosist evresindeki embriyolarının cinsiyetini aynı yöntemle tespit etmişlerdir. Son yıllarda, implantasyon öncesi embriyo cinsiyetinin belirlenmesinde izotermal nükleik asit amplifikasyon yöntemleri (Loop mediated isothermal amplification, LAMP) ve oligonükleotid mikroarray tekniği de başarı ile kullanılmaktadır (Kageyama ve ark., 2012).

3.1.3. Freemartinizm olgusunun tespiti

Farklı cinsiyetli (XX/XY) ikizlik olgularının belirlenmesi monoovulator hayvanlarda oldukça önemlidir (Mitra ve ark., 1999). Biri erkek diğeri dişi ikiz yavrulardan dişi olanın steril olması şeklinde tanımlanan ve yetiştiriciler için büyük ekonomik kayıplara neden olan freemartinizm olgusu sitogenetik ve moleküler tekniklerle belirlenebilmektedir (Nowacka ve ark., 2004). Bu amaçla FISH (fluorescence in situ hybridization), minisatellit ve mikrosatellit DNA polimorfizmleri, cinsiyet kromozomları üzerindeki bazı genlerin (SRY, AMELX/AMELY, ZFX/ZXY) analizi ve Y kromozomuna spesifik markör (BOV97M, BRY.1 ve BRY.4a) uygulamalarından yararlanılmaktadır (Olsaker ve ark., 1993).

3.1.4. Genetik uzaklığın tahmini

İki popülasyon arasındaki genetik uzaklığın tahmini pedigrinin doğrulanmasına, aynı tür içerisindeki farklı ırk ya da hatların karakterizasyonuna ve zamanla türlerde meydana gelen varyasyonların

değerlendirilmesine olanak tanıyan önemli bir araçtır (Mitra ve ark., 1999). Genetik uzaklığın belirlenmesinde mikrosatellit DNA markörleri, AFLP (amplified fragment length polymorphisms) ve RAPD (random amplified polymorphic DNA, RAPD) yöntemleri kullanılmaktadır (Elmacı ve ark., 2007). Tapio ve ark. (2010), Kuzey Avrasya bölgesinde yetiştirilen 52 koyun ırkı arasındaki genetik uzaklığı 20 mikrosatellit markör kullanarak belirlemişlerdir. Negrini ve ark. (2007), Avrupa'nın farklı bölgelerinde yetiştirilen sığırlar arasındaki genetik uzaklığı AFLP yöntemi ile tespit etmişlerdir. Elmacı ve ark. (Elmacı ve ark., 2007), Kıvrırcık, Gökçeada ve Sakız koyun ırkları arasındaki genetik uzaklığı RAPD tekniği ile belirlemişlerdir.

3.1.5. Hastalık taşıyıcılarının belirlenmesi ve genetik hastalıkların kontrolü

Hastalık taşıyıcılarının belirlenmesi özellikle fenotipik olarak normal bireylerden ayırt edilemeyen zararlı alleli taşıyan heterozigot bireylerin sürüden uzaklaştırılmasında kullanılan önemli bir araçtır. Tedavi edilemeyen ciddi hastalıkların birçoğu bakteri veya virüslerden ziyade genomdaki bazı kusurlardan meydana gelmektedir. Hayvanların genomlarındaki bazı allelik varyasyonlar belirli bir hastalığa karşı duyarlılığa ya da direnç yol açabilmektedir (Mitra ve ark., 1999). Kingsbury (1990), sığırların prion protein genindeki belirli bir RFLP'nin süngerimsi beyin hastalığının (bovine spongiform encephalopathy, BSE) süresi ve hastalık ajanlarına karşı konak yanıtındaki varyasyondan sorumlu olduğunu bildirmiştir. Bir gen bölgesinde meydana gelen polimorfizm bazı genetik ve metabolik düzensizliklerin moleküler mekanizmasının anlaşılmasına ve genetik olarak kontrolüne yardım edebilmekte ve fenotipik olarak normal bireylerden ayırt edilemeyen heterozigot taşıyıcı hayvanların belirlenmesine olanak tanımaktadır (Mitra ve ark., 1999). Sığırlarda lökosit bağlanma eksikliği (LBE), üridin monofosfat sentez eksikliği (ÜMSE), omur anormallikleri ve sitrülün birikimi (üre döngüsünde bozulmaya neden olan otozomal resesif hastalık), atlarda periyodik hiperkalemik felçler gibi genetik kusurlara tek nokta mutasyonunun neden olduğu durumlarda kusurlu resesif allele sahip taşıyıcı hayvanlar PCR-RFLP tekniği kullanılarak kolayca belirlenebilmekte ve heterozigot taşıyıcı hayvanlar sürüden uzaklaştırılabilmektedir (Mitra ve ark., 1999, Meyda ve ark., 2010). Norouzy ve Nassiry (2005), fenotipik olarak normal görünmesine karşın LBE'ye neden olan resesif "BL" allelini taşıyan boğaları PCRRFLP tekniği ile tespit etmiştir. Meydan ve Yıldız (2010), Türkiye'de yetiştirilen sığırlarında sığırlarda LBE, ÜMSE, omur anormallikleri taşıyıcılarını PCR-RFLP yöntemiyle taramış ve 350 sığırdan 14 LBE ve 11 omur anormallikleri taşıyıcısını tespit ederken, ÜMSE ve sitrülün birikimi taşıyıcısını rastlamamışlardır.

3.2 Uzun Dönem Uygulama Alanları

3.2.1. Genom haritalarının oluşturulması

Genom haritalaması, 1990 yılında insan genomunda 30.000 genin tespit edileceği haritayı oluşturmak amacıyla 15 yıllık bir proje olarak tasarlanan, 2003 yılında 20000-25000 genin tanımlanmasıyla tamamlanan insan genom projesi ile hemen hemen eş anlamlıdır (Baltimore, 2001). İnsan genom projesi aynı zamanda diğer türlerin genom haritalarının da belirli bir süre sonra oluşturulabileceği anlamını taşıması nedeniyle önemlidir (Baltimore, 2001). Genom haritalarının oluşturulmasında syteny haritalama, in situ hibridizasyon, bağlantı haritalaması ve karşılaştırmalı haritalama gibi çeşitli haritalama yöntemleri kullanılmaktadır. Çiftlik hayvanlarının genom haritalarının oluşturulmasında daha çok bağlantı haritalaması ve karşılaştırmalı haritalamadan yararlanılmıştır (Womack ve ark.,1997). Farklı türlerin karşılaştırmalı genom haritalarının oluşturulması için harcanan çabalardan hızlı bir ilerleme beklenebilir (Rubin, 2001). İnsan genomu ve çeşitli çiftlik hayvanı türlerinin genomları karşılaştırmalı olarak haritalanmıştır (Dodgson ve Cheng, 1999). İnsan genomu ve tavuk genomu arasında insan genetiği ve hastalıklarında faydalı olabilecek ortak toplam 154 otozomal parça tespit edilmiştir (Schmid ve ark., 2000). Womack ve ark. (1997), fare ve insan genomlarıyla benzer bölgeleri dikkate alarak sığır genomunun karşılaştırmalı haritasını oluşturmaya çalışmışlardır. Band ve ark. (2000), insan ve sığır genomları arasında yaklaşık 105 ortak parça olduğunu tespit etmişlerdir. Karşılaştırmalı haritalama türler arasında muhafaza edilen bölgelerin belirlenmesi, kantitatif karakterler lokusu ve gen ifadesi çalışmalarına katkı sağlaması gibi bazı avantajlara sahiptir. Genom haritalarının oluşturulmasında Tip I (RFLP ve PCR-RFLP) ve Tip II (Mikrosatellitler) olmak üzere iki grup moleküler markör kullanılmaktadır. Tip I markörler protein kodlayan ve genellikle türler arasında korunan dizileri temsil etmeleri nedeniyle karşılaştırmalı haritaların oluşturulmasında kullanılırlar. Tip II markörler protein kodlamayan fakat DNA'nın anonim kolları üzerinde bulunan ve yüksek derecede polimorfik dizileri temsil etmeleri nedeniyle bağlantı haritalarının oluşturulmasında kullanılırlar. Tip II markörler, Tip I markörlere göre daha fazla polimorfizm göstermeleri, hızlı ve kolay bir şekilde çoğaltılabilmeleri nedeniyle genom haritalarının hazırlanmasında kullanılan başlıca markörlerdir (Womack, 1997). Genom haritalarının oluşturulmasında, bilinen lokus ya da markörler birbirleri ile ilişkili olarak aralarındaki rekombinasyon sırasına göre bir genetik harita üzerine yerleştirilirler. Rekombinasyon birimi santimorgandır (centimorgans, cM). Bir cM yaklaşık olarak 106 bazdır. (Rhodes ve ark.,

1998). Hayvan yetiştiriciliği ve genetiğinde moleküler markör uygulamalarının gelişmesi yüksek yoğunlukta genom haritalarının oluşturulmasına bağlıdır. At, sığır, koyun, keçi, tavuk ve domuz gibi bazı çiftlik hayvanlarının genom haritalarına Roslin Enstitüsü, INRA Biyoteknolojileri ve A.B.D. Ulusal Hayvan Genomu Araştırma Programı web sayfalarından ulaşılabilmektedir (Beuzen ve ark., 2000; Sonstegard ve ark, 2001).

3.2.2. Kantitatif karakter lokuslarının belirlenmesi

Süt verimi, canlı ağırlık artışı, bir doğumdaki yavru sayısı, hastalıklara direnç ve kirli yapağı verimi gibi özellikler hem genetik hem de çevre faktörlerinden etkilenen, multifaktöriyel kalıtım gösteren kantitatif karakterlere birkaç örnektir. Çiftlik hayvanlarında ekonomik öneme sahip genetik özelliklerin çoğu kantitatif varyasyonun sonucudur. Kantitatif karakterleri etkileyen genlerin yerleştiği lokuslar QTL olarak adlandırılmaktadır (Casas ve ark., 2000). QTL'nin tespiti ve doğrulanması kompleks, zaman alıcı ve oldukça masraflı bir çabadır fakat kârlı ticari geri dönüşümleri de beraberinde getirme potansiyeline sahiptir. Çiftlik hayvanlarında QTL'nin haritalanması için genom taraması ve aday gen yaklaşımı olmak üzere iki alternatif strateji kullanılmaktadır (Casas ve ark., 2000).

3.2.2.1. Genom taraması

Genom taraması, belirli bir özellik için QTL'yi belirlemek amacı ile birçok hayvanın farklı kromozomlarına ait genetik yapının çok sayıda polimorfik markör aracılığıyla tespit edilerek, aynı özellik için fenotipik veriler ile elde edilen genetik verilerin istatistiksel yöntemler aracılığıyla birleştirilerek belirli bir özellikten sorumlu QTL'nin kromozom üzerindeki en uygun yerleşiminin belirlenmesiyle gerçekleştirilmektedir (Casas ve ark., 2000). Genom taraması, bir özelliğin kalıtımı ile genom boyunca çok sayıdaki polimorfizmin kalıtımı arasındaki ilişkiyi araştırır. Kritik nokta polimorfizmleri tek tek çalışmaktansa birbirini izleyen bitişik markör çiftinin kalıtımının anlaşılmasıdır. Bu aynı zamanda aralık haritalaması olarak da bilinir. Bu iki markörün özelliklerle ilişkili olmasa bile, bunların arasına yerleşen bir QTL tespit edilebilir. Prensip, eğer yeterli sayıda hayvanın kantitatif bir özellik için fenotipi belirlenir ve tüm kromozomlarının polimorfik markör seti ile genotipi tespit edilirse, tüm QTL yerleşimlerini haritalamak mümkün olabilir (Haley ve Visscher, 1999). Sığırlarda boynuz gelişimi, sığır ve koyunlarda kas hipertrofisi, sığırlarda süt verimi, domuzlarda et kalitesi, koyunlarda döl verimi gibi özellikler genom taramasıyla haritalanmış QTL bulgularına ait örnekler olarak verilebilir (Vaiman, 1999).

3.2.2.2. Aday gen yaklaşımı

Eğer bir özellik iyi biliniyorsa, özellikle değişikliğe yol

açtığından şüphelenilen bir veya daha fazla gen söz konusu olabilir. Bunlar aday genlerdir. Aday gen yaklaşımında çoğu durumda tüm genomun taranması yerine QTL'yi arama yolu izlenir. Özellik üzerinde etkili olan genler tespit edildikten sonra, ilişki analizleri ya da bağlantı analizleri ile aday genlerin QTL olup olmadıkları belirlenir. Aday gen yaklaşımı genotiplendirme maliyetlerini büyük ölçüde düşürebilir fakat aday genler için kullanılan metotlar iyi bilinmeyen özellikler için uygun değildir. İyi bilinen özellikler için dahi gen yapısı genelinde tarama yapmanın avantajları vardır, zira bu sayede önceden şüphelenilmemiş lokuslar ortaya çıkarılabilir (Haley ve Visscher, 1999). Domuzlarda östrojen reseptörü ve bir doğumdaki yavru sayısı, sığırlarda renk kalıtımı, sığır ve keçilerde kazein lokusu ve süt protein verimi, büyüme hormonu geni ve süt protein oranı aday gen yaklaşımına göre haritalanmış QTL örnekleri olarak verilebilir (Vaiman, 1999). Et sığırları üzerinde yapılan çalışmalarda et kalitesi, yumuşaklığı ve mermerleşmeden sorumlu lokuslar hayli fazla ilgi toplamıştır. Casas ve ark. (2000), sığırlarda miyostatin ile ilişkili QTL'nin hem büyüme hem de karkas kompozisyonunu etkilediğini bildirmişlerdir. Süt verimi yönünde yetiştirilen sığırlar üzerinde yapılan moleküler çalışmalarda süt verimi, protein ve yağ içeriğinden sorumlu lokuslar hayli fazla ilgi toplamıştır. Öncelikle süt verimi ve sütün protein kalitesi sırasıyla 14 ve 21. kromozomla ilişkilendirmiştir (Davis ve Denise, 1998). Bu çalışmalar daha sonra süt ve protein veriminin 1. kromozom, süt verimi ile yağ ve protein oranının 6. kromozom, yağ ve protein veriminin 9. kromozom, yağ veriminin 10. kromozom ve protein oranının 20. kromozom üzerinde muhtemel 5 bölgeyle ilişkilendirilmesine yol açmıştır (Davis ve Denise, 1998). Süt verimi ve sütçü form ile ilişkili yapısal özelliklerin 27. kromozom üzerinde olduğu tespit edilmiştir (Davis ve Denise, 1998). Kanatlı yetiştiriciliğinde büyüme ve hastalıkların ekonomik önem taşımamasından dolayı QTL'yi arama çalışmalarında bu özellikler üzerinde önemle durulmuştur (Van Kaam ve ark., 1998). Van Kaam ve ark. (1998), tavuklarda canlı ağırlığını etkileyen QTL'yi tespit etmek amacı ile tüm genomu 368 markör ile taramışlar ve 1. kromozom üzerindeki en uygun yerleşimi belirlemişlerdir.

3.2.3. Genetik Çeşitlilik ve Gen Kaynaklarının Korunması

Genetik çeşitlilik kavramı belirli bir bölgeye adapte olmuş, yaygın olarak yetiştirilen canlı türlerindeki kalıtsal bilginin zenginliğini ifade etmektedir. Bu bölgelerde yer alan ve ırk olarak tanımlanan genotipler içinde belirli bir gen havuzu meydana gelmekte ve ıslah programlarının temelini bu havuz oluşturmaktadır. Islah programlarının hazırlanmasında gen kaynağı olarak ifade edilen bu havuzdan faydalanılmasına rağmen yeni ıslah edilen tiplerin, bu havuzu genetik erozyona maruz bıraktığı söylenebilir. Seleksiyon, akrabalı yetiştirme ve

melezleme gibi ıslah yöntemleri, ırk içinde genetik varyasyon kaybına yol açabilmekte ve ırk kendi kendini yok etme ihtimali ile karşı karşıya kalmaktadır. Bu nedenle bilim insanları çiftlik hayvanı gen kaynaklarının korunması ihtiyacını belirlemiştir. FAO 1992 yılında çiftlik hayvanları genetik kaynaklarının küresel idaresi için bir program başlatmıştır. Programın temel amacı uluslararası alanda genetik kaynakların muhtemel kayıpları hakkında bir farkındalık oluşturmak ve koruma faaliyetlerini belirlemektir. Geniş çaplı ve uluslararası bir veri tabanı olan DADIS (domestic animal diversity information system) bu organizasyon kapsamında güvenilir ve güncel bilginin uluslararası paylaşımını kolaylaştırmak amacıyla hazırlanmıştır. Küresel program çiftlik hayvanı türlerinin genetik karakterizasyonu için DNA markörlerinin kullanılmasıyla başlatılmıştır. DFP, RAPD ve mikrosatellitler gibi genetik markörler sığır, koyun, keçi, tavuk, domuz ve atlarda genetik çeşitliliğin araştırılması için kullanılmaktadır.

3. Markör Destekli Seleksiyon

Seleksiyon Seleksiyona katkıda bulunmak amacıyla polimorfik lokus bilgilerini kullanan markör destekli seleksiyon kavramı 1900'lü yılların başında ortaya atılmasına rağmen kullanımları uygun genetik markörlerin olmayışı nedeniyle sınırlı kalmıştır. 1980'li yıllarda DNA seviyesindeki polimorfizmlerin keşfi ve sonrasında moleküler markör olarak kullanılması genetik markörlerin seleksiyonda kullanılmasına olan ilgiyi tekrar arttırmıştır (Mitra ve ark., 1999; Haley ve Visscher, 1999). MAS'ın pratikte uygulanabilmesi için ilgili özellikten sorumlu QTL'nin belirlenmesi, QTL'nin markörlerin test edilebileceği hedef popülasyonlarda doğrulanması ve hayvanların genotiplerinin belirlenebileceği, damızlık değerin tahmini için fenotipik ve genetik bilginin birleştirilebileceği sürülerde uygulanarak kesinleştirilmesi gerekmektedir (Haley ve Visscher, 1999). Bir markör lokusu ile bir QTL arasındaki ilişki kesinleştirildiğinde kalıtım yoluyla bireylere aktarılan QTL allelini belirlemek de mümkündür. Bu bilgi damızlık hayvanların seleksiyonunda kullanılabilir (Mitra ve ark., 1999). Yararlı bir QTL alleli ile ilişkili olduğu bilinen bir markör, seçilmiş bir allelin frekansını arttıracak ve verimi yükseltecektir (Coppieters ve ark., 1998). Bununla birlikte marköre ilişkin bilgi yanlış ise genetik yanıtın azaltılması riski de mevcuttur (Haley ve Visscher, 1999). MAS, yetiştiriciliği yapılan popülasyonda mevcut genetik çeşitlilikten faydalanmamızı kolaylaştırır ve bir alanda arzu edilen özelliklerin tümünün ilettilmesinde kullanılabilir (Haley ve Visscher, 1999). Kalıtım derecesi düşük, ölçülmesi zor ya da masraflı, tek cinsiyette ifade edilen, ileri yaşlarda hatta kesimden sonra ölçülebilen özellikler

için hayatın erken dönemlerinde isabetli bir seleksiyon yapma imkânı sunmaktadır. Hayvanların genotipleri doğar doğmaz kan, tükürük ve idrar gibi biyolojik sıvılar yardımıyla belirlenebilmektedir. Böylece markör bilgisi, ilgili özellik ifade edilmeden önce, hatta hiçbir zaman ifade edilmeyecek olsa bile, genotipinin tahminde kullanılmaktadır. Erkek hayvanların süt verimi veya dişi üreme performansıyla ilgili istenen genotipe sahip olup olmadığı ya da kesim öncesi et kalitesi tahmin edilebilmektedir (Coppieters ve ark., 1998; Casas ve ark., 2000). MAS geleneksel ıslah yöntemlerinin yerini almaktansa nesiller arası sürenin kısaltılması ve genetik tahmin doğruluğunun artırılması yönünde tamamlayıcısı olacaktır (Mitra ve ark., 1999). MAS uygulamaları günümüz ıslah yöntemlerinin etkinliğini arttırmakla kalmayacak, ayrıca yeni özelliklerin seleksiyonu için de olanaklar sağlayacaktır (Hillel ve ark., 1992). Günümüzde ABD, İngiltere, Kanada, Brezilya, Avustralya ve Yeni Zelanda'da faaliyetgösteren ticari test merkezleri yetiştiricilere markör destekli seleksiyon imkânı sunmaktadır. Sığırlarda et ve süt verim özellikleri üzerine etkili genler üzerindeki polimorfizmlerin tespit edildiği testler sonucu yetiştiriciler arzu edilen genotipe sahip hayvanları damızlık olarak seçebilmektedir. Yetiştiriciler sığırların kuyruk ucundan aldıkları 20-30 adet kıl örneğini laboratuvara göndermek suretiyle testi uygulamaktadır. Test sunucunda ineklerin yanında boğalarda da erken yaşlardan itibaren genotipik seleksiyon uygulanabilmektedir. Bu bağlamda, GeneSTAR MVPs isimli moleküler değer tahmin kiti et sığırlarında yemden yararlanma, mermerleşme ve et gevrekliği üzerine etkili 56 markör ile genomu tarayarak yüksek performanslı hayvanları doğumdan itibaren belirlenmesi ve genetik ilerleme oranının artırılması yönünde yetiştiricilere yardımcı olmaktadır.

5. Sonuç

Moleküler markörlerin hayvan performanslarının önceden tahmini için kullanımı hayvan yetiştiriciliği ve genetiğine önemli katkılar sağlayacaktır. Moleküler yöntemler geleneksel ıslah yöntemlerinin bazı sınırlamalarını ortadan kaldıracak ve yeni özelliklerin seleksiyonu için de olanaklar sunacaktır. MAS uygulamaları ile birlikte hayvanların gelecekte ifade edecekleri verim özellikleri yönünden henüz bu özellikleri sergilemedikleri erken yaşlarda, kesim sonrası değerlendirilebilen özellikler yönünden henüz hayattayken, sadece tek cinsiyette ifade edilen özellikler yönünden her iki cinsiyette birden seleksiyon uygulanması mümkün hale gelecektir. Özellikle boğaların veya spermalarının seleksiyonu ile ülke çapında hızlı ve etkin bir genetik ilerleme sağlanabilir. Moleküler biyolojide yaşanan gelişmeler hayvan ıslahında yeni bir yapılanmanın gerekliliğini ortaya çıkartmıştır. Bu yeni yapıda fenotipik performans

dayalı geleneksel seleksiyon ve ıslah programlarına genetik bilgi de dâhil edilmeli ve fenotipik veriler ile birleştirilerek kullanılmalıdır. MAS gibi genotipik seleksiyon uygulamalarının daha fazla özellik için uygulanması ve etkinliğinin artırılması için çiftlik hayvanlarında kantitatif karakter lokuslarının belirlenmesi yönünde daha fazla araştırma yapılmalıdır.

Kaynaklar

- Agrawala PL, Wagner VA, Geldermann H. 1992. Sex determination and milk protein genotyping of preimplantation stage bovine embryos using multiplex PCR. *Theriogenology*, 38: 969-978.
- Anonim. 2017. Etlik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü. <http://www.etlikvet.gov.tr/tr/page.asp?id=28/>. 27.01.2017.
- Ashwell MS, Da Y, Vanraden PM, Rexroad CE Jr, Miller RH. 1998. Detection of putative loci affecting conformational type traits in an elite population of United States Holsteins using microsatellite markers. *J Dairy Sci*, 81: 1120-1125.
- Baltimore D. 2001. Our genome unveiled. *Nature*, 409: 814-816.
- Band MR, Larson JH, Reibeiz M, Green CA, Heyen DW, Donovan J, Windish R, Steining C, Mahyuddin P, Womack JE, Lewin HA. 2000. An ordered comparative map of the cattle and human genomes. *Genome Res*, 10: 1359-1368.
- Beuzen ND, Stear MJ, Chang KC. 2000. Molecular markers and their use in animal breeding. *Vet J*, 160: 42-52.
- Casas E, Shackelford SD, Keele JW, Stone RT, Kappes SM, Koohmaraie M. 2000. Quantitative trait loci affecting growth and carcass composition of cattle segregating alternate forms of myostatin. *J Anim Sci*, 78: 560-569.
- Chrenek P, Bulla J. 2002. Simultaneous analysis of sex determination and κ -casein genotypes from bovine preimplantation embryos. *Czech J Anim Sci*, 47: 1-5.
- Coppieters W, Riquet J, Arranz JJ, Berzi P, Cambisano N, Grisart B, Karim L, Marcq F, Moreau L, Nezer C, Simon P, Vanmanshoven P, Wagenaar D, Georges M. 1998. A QTL with major effect on milk yield and composition maps to bovine chromosome 14. *Mamm Genome*, 9: 540-544.
- Davis GP, Denise SK. 1998. The impact of genetic markers on selection. *J Anim Sci*, 76: 2331-2339
- Di Stasio L, Sartore S, Albera A. 2002. Lack of association of GH1 and POU1F1 gene variants with meat production traits in Piemontese cattle. *Anim Genet*, 33: 61-64.
- Doğan M, Kaygısız A. 1999. Türkiye'deki İsviçre Esmer Sığırlarda Süt Protein Polimorfizmi ile Süt Verim Özellikleri Arasındaki ilişkiler. *Turk J Vet Anim Sci*, 23: 47-49.
- Elmaci C, Oner Y, Ozis S, Tuncel E. 2007. RAPD analysis of DNA polymorphism in Turkish sheep breeds. *Biochem Genet*, 45: 691-696.
- Ge W, Davis ME, Hines HC, Irvin KM, Simmen RCM. 2001. Association of a genetic marker with blood serum insulin-like growth factor-I concentration and growth traits in Angus cattle. *J Anim Sci*, 79: 1757-1762.
- Geldermann H. 1990. Application of Genome Analysis in Animal Breeding. In: Geldermann H, Ellendorf F. (Editors). *Genome Analysis in Domestic Animals*. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, New York, 291-323.
- Glowatzki-Mullis ML, Gaillard C, Wigger G, Fries R. 1995. Microsatellite-based parentage control in cattle. *Anim Genet*, 26: 7-12.
- Hale CS, Herring WO, Shibuya H, Lucy MC, Lubahn DB, Keisler DH, Johnson GS. 2000. Decreased growth in Angus ster with

- short TGmicrosatellite allele in the P1 promoter of the growth hormone receptor gene. *J Anim Sci*, 78: 2099–2104.
- Haley C, Visscher P. 1999. DNA markers and genetic testing in farm animal improvement: Current applications and future prospects. *Annual Report*, (98-99), 28-39.
- Hillel J, Dunnington EA, Siegel PB. 1992. DNA Markers in poultry breeding and genetic analyses. *Poultry Sci*, 4: 169-186.
- Jeffreys AJ, Wilson V, Thein SL. 1985. Individual-specific 'fingerprints' of human DNA. *Nature*, 316: 76-79.
- Kageyama S, Hirayama H. 2012. Sexing of Bovine Preimplantation Embryos using Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP). *J Mam Ova Res*, 29: 113-118.
- Kinghorn BP, van Arendonk JAM, Hetzel J. 1994. Detection and use of major genes in animal breeding. *AgBiotech News Infor*, 6: 297-302.
- Kingsbury DT. 1990. Genetics of response to slow virus (prion) infection. *Annu Rev Genet*, 24: 115-132.
- Kurar E, Bulut Z, Çağlayan T, Garip M, Yılmaz A, Nizamloğlu M. 2012. Investigation of genetic diversity and paternity in Kangal White Karaman rams using microsatellite markers. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 18: 973-977.
- Lara MAC, Gama LT, Bufarah G, Sereno JRB, Celegato EML, de Abreu UP. 2002. Genetic polymorphisms at the k-casein locus in pantaneiro cattle. *Arch Zootec*, 51: 99-105.
- Meydan H, Yildiz MA, Agerholm JS. 2010. Screening for bovine leukocyte adhesion deficiency, deficiency of uridine monophosphate synthase, complex vertebral malformation, bovine citrullinaemia, and factor XI deficiency in Holstein cows reared in Turkey. *Acta Vet Scand*, 7: 52-56.
- Mitra A, Yadav BR, Nazir A, Balakrishnan CR. 1999. Molecular markers and their applications in livestock improvement. *Current Sci*, 77: 1045-1053.
- Moddy DE, Pomp D, Newman S, MacNeil MD. 1996. Characterization of DNA polymorphism in three populations of Hereford cattle and their associations with growth and maternal EDP in line 1 Herefords. *J Anim Sci* 74: 1784–1793.
- Montoldo HH, Herrera CA. 1998. Use of molecular markers and major genes in the genetic improvement of livestock. *Electron J Biotechnol*, 1: 83-89
- Negrini R, Nijman IJ, Milanesi E, Moazami-Goudarzi K, Williams JL, Erhardt G, Dunner S, Rodellar C, Valentini A, Bradley DG, Olsaker I, Kantanen J, Ajmone-Marsan P, Lenstra JA. 2007. Differentiation of European cattle by AFLP finger printing. *Anim Genet*, 38: 60-66
- Norouzy A, Nassiry MR, Shahrody FE, Javadmanesh A, Mohammad Abadi MR, Sulimova GE. 2005. Identification of bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD) carriers in Holstein and Brown Swiss AI Bulls in Iran. *Russ J Genet*, 41: 1409-1413.
- Nowacka J, Switonski M, Mackowski M, Urbaniak K. 2004. The ambiguity of freemartinism diagnosis in cattle revealed by cytogenetic and molecular techniques. *Czech J Anim Sci*, 49: 239-243.
- Olsaker I, Jorgensen CB, Hellemann AL, Thomsen PD, Lie O. 1993. A fast and highly sensitive method for detecting freemartinism in bovine twins using immunomagnetic beads and Y-specific PCR primers. *Anim Genet*, 24: 311-313.
- Oprzadek J, Flisikowski K, Zwierzchowski L, Dymnicki E. 2003. Polymorphisms at loci of Leptin (LEP), Pit1 and STAT5A and their association growth, feed conversion and carcass quality in Black-and White bulls. *Anim Sci Pap Rep*, 21(3): 135-145.
- Peura T, Hyttinen JM, Turunen M, Jänne J. 1991. Reliable sex determination assay for bovine preimplantation embryos using the polymerase chain reaction. *Theriogenology*, 35: 547-555.
- Pomp D, Zout T, Clutter A, Barendse W. 1997. Rapid communication: Mapping of leptin to bovine chromosome 4 by linkage analyses of a PCR based polymorphism. *J Anim Sci*, 75: 1427–1427.
- Renaville R, Gengler N, Vrech E, Prandi A, Massart S, Corradini C, Bertozzi C, Mortiaux F, Burny A, Portetelle D. 1997. Pit-1 Gene polymorphism, milk yield, and conformation traits for Italian Holstein-Friesian Bulls. *J Dairy Sci*, 80: 3431–3438.
- Rhodes M, Straw R, Fernando S, Evans A, Lacey T, Dearlove A, Greystrom J, Walker J, Watson P, Weston P, Kelly M, Taylor D, Gibson K, Mundy C, Bourgade F, Poirier C, Simon D, Brunialti AL, Montagutelli X, Gu'enet JL, Haynes A, Brown SD. 1998. High resolution microsatellite map of the mouse genome. *Genome Res*, 8: 531-542.
- Rubin GM. 2001. The Draft sequences: Comparing species. *Nature*, 409: 820-821
- Sonstegard TS, van Tassel CP, Ashwell MS. 2001. Dairy cattle genomics: Tools to accelerate genetic improvement. *J Anim Sci*, 79: 307-315.
- Tapio M, Ozerov M, Tapio I, Toro MA, Marzanov N, Cinkulov M, Goncharenko G, Kiselyova T, Murawski M, Kantanen J. 2010. Microsatellite-based genetic diversity and population structure of domestic sheep in northern Eurasia. *BMC Genet*, 10: 11-76.
- Vaiman D. 1999. The molecular genetics of cattle. In: Fries R, Ruvinsky A. (Editors). *The Genetics of Cattle*. Wallingford, UK: CABI Publishing, 123-161.
- Vaiman M, Cotinot C, Kirszenbaum M. 1988. Sexing of bovine embryos using male-specific nucleic acid probes. *Third World Congress on Sheep and Beef Cattle Breeding*, 3: 93-105.
- Van Kaam JBCHM, van Arendonk JAM, Groenen MAM, Bovenhuis H, Vereijken ALJ, Crooijmans RPMA, van der Poela JJ, Veenendaal A. 1998. Whole genome scan for quantitative trait loci affecting body weight in chickens using a three generation design. *Livest Prod Sci*, 54: 133-150.
- Womack JE, Johnson JS, Owens EK, Rexroad CE 3rd, Schläpfer J, Yang YP. 1997. A wholegenome radiation hybrid panel for bovine gene mapping. *Mamm Genome*, 8: 854-856.
- Womack JE. Mapping Animal Genomes. In: Dodds WJ, Womack JE. 1997. *Molecular Genetics, Gene Transfer and Therapy (Advances in Veterinary Medicine)*. San Diego: Academic Press, 40: 157-190.
- Zhao Q, Davis ME, Hines HC. 2004. Associations of polymorphisms in the Pit-1 gene with growth and carcass traits in Angus beef cattle. *J Anim Sci*, 82: 2229-2233.
- Zwierzchowski L, Oprzadek J, Dymnicki E, Dzierzbicki P. 2001. An association of growth hormone, k-kazein, B-lactoglobulin, leptin and Pit-1 loci polymorphism with growth rate and carcass trait in beef cattle. *Anim Sci Pap Rep*, 19:65-78.