

ÇİFTLİK HAYVANLARINDA MAJOR GENLERİN BELİRLENMESİ VE GENOTİP AYIRIMI

İbrahim CEMAL

Orhan KARACA

Adnan Menderes Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootečni Bölümü, AYDIN

Geliş Tarihi: 17.02.2003

ÖZET: Bu makalede, çiftlik hayvanlarında major genlerin belirlenmesine yönelik metotların detaylı bir şekilde ortaya konması ve tartışılması amaçlanmıştır. Son zamanlarda istatistik ve moleküler genetik alanında gerçekleşen gelişmeler çiftlik hayvanlarının genetik ıslahında, büyük etkili kantitatif karakter lokuslarından yararlanabilme olanağını ortaya koymuştur. Hayvan populasyonlarında major genlerin ortaya çıkartılması ve bireylerin major lokustaki genotiplerinin belirlenmesi için çok basit (Major Gen İndeksi, Bartlett Testi, Skewness ve Kurtosis Katsayıları gibi) ve çok ayrıntılı istatistik metotlar (segregasyon analizi) ortaya konmuştur. Bu basit metotlar, etkin olmamalarına karşın hesaplanmaları kolaydır ve bu metotlar major gen varlığının ön belirleyicisi olarak sistematik bir şekilde kullanılabilir. Günümüzde, "Segregasyon Analizi" en iyi major gen belirleme metodu olarak göz önüne alınmaktadır. Genotiplerin belirlenmesi için moleküler genetik alanında birçok uygulamaya girilmiştir. Yakın zamanlarda kimi genetik markörler ile Booroola, Callipyge, Çift Kas, RN ve diğer major genler arasında bağlantı ortaya çıkartılmıştır. Major genler, çiftlik hayvanlarında genetik değerin hızlı bir şekilde ıslahında büyük bir potansiyele sahiptir. İstatistik metotlar major genlerin belirlenmesinde ve genotip tayininde, genetik markör kullanımı gibi moleküler genetik metotlar ise çok daha doğru genotip tayininde kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Major gen, belirleme, genotip tayini, çiftlik hayvanları

DETECTION AND GENOTYPING OF MAJOR GENES IN FARM ANIMALS

ABSTRACT: The purpose of this paper is to review and discuss the methods of major gene detection in farm animals in detail. Recent developments in statistics and molecular genetics have opened the possibility of exploiting of quantitative trait loci (QTL) with large effects for the genetic improvement of farm animals. Many simple (Major Gene Index, Bartlett Test, Skewness and Kurtosis Coefficients, etc) and more elaborate (eg. segregation analysis) statistical methods have been proposed for the detection of major genes in animal populations and for the determination of genotype of individuals at the major locus. These simple methods are not very robust but easy to calculate, these methods could be used in a systematic way as first indicators of major gene segregation. At this time, the "segregation analysis" considered as the best method for major gene detection. Several approaches in molecular genetics area have been attempted to make the identification of genotypes. Recently linkage between genetic markers and Booroola, Callipyge, Double Muscling, RN and some of other major genes has been detected. In conclusion, major genes have a great potential for the rapid improvement of genetic merit in livestock. The statistical methods can be used for major gene determination and genotype assignment and the molecular genetic methods such as the use of genetic markers can be used for more accurate genotype assignment.

Key Words: Major gene, determination, genotyping, farm animals

1. GİRİŞ

Kantitatif karakterlerde varyasyonun genetik temeli oluşturulan genlerin bireysel etkileri bilinemediği için klasik Mendel genetiği yöntemlerini kullanarak bu genleri tek tek inceleyebilmek şu anda olası değildir. Genlerin sayı ve bireysel özelliklerine ilişkin bilgilerin yokluğundan dolayı teorik çalışmalar bazı varsayımlara dayanmaktadır. Temel varsayıma göre kantitatif bir karakteri, tüm lokuslarda frekansları benzer, eklemeli etkileri ve dominans ilişkileri hemen hemen aynı olan çok sayıda gen etkilemektedir (Roberts ve Smith, 1982; Falconer ve Mackay, 1996). Diğer bir ifadeyle, kantitatif karakterlerin kalıtımı poligenik modele dayanmaktadır (Kinghorn ve ark., 1994). Bireylere ait genlerin etkileri direkt olarak gözlenemediğinden incelenen karakterler genellikle kalıtım derecesi gibi özet istatistik terimler içinde tanımlanmaktadır. Bireysel anlamda ise genetik yapı veya ele alınan verim özelliği bakımından bireyin sahip olduğu, ama özellikleri bilinmeyen, genlerin bütününe ilişkin bilgiler fenotipik performans ve pedigrî bilgilerinden tahminlenmeye çalışılmaktadır (Montaldo ve Meza-Herrera, 1998).

Kantitatif karakterler et, süt, yapağı verim ölçütleri gibi ölçüme dayalı ve süreklilik gösterenler ile süreklilik göstermeyen yani kesikli olan döl verim ölçütleri gibi eşikli (threshold) karakterler olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır (Hoeschele, 1988; Karaca ve ark., 1992). Anılan bu kantitatif karakterler, özellikle de eşikli karakterler, çevre etmenlerinden çok daha yüksek derecede etkilenmektedirler (Cemal ve ark., 1996). Dolayısıyla genetik varyasyon genel varyasyon içinde ancak çok küçük değerler olarak tanımlanabilmekte ve buna bağlı olarak damızlık seçiminde duyarlılık düşük düzeyde olmaktadır. Bunun sonucu olarak, verim özelliklerinin ıslahında sağlanan yıllık genetik ilerleme oranı ancak %1-3 kadar olabilmektedir (Smith, 1985).

Son yıllarda, ekonomik öneme sahip kantitatif karakterler üzerine, poligenlere ilaveten major genlerin de (poligen + major gen) etki gösterdiği belirlenmiştir. Diğer bir ifadeyle, karakteri etkileyen çok sayıda gen (poligen) içerisinde kimi genlerin teksel etkilerinin belirgin derecede yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Major gen olarak adlandırılan büyük etkili kantitatif karakter lokusları genelde bir çift allel tarafından kontrol

edilmekte ve kalıtları basit Mendel kalıtımına dayalı olmaktadır. Kalıtları basit olmasına karşın, pratikte ortaya çıkartılıp kullanılmaları o derece kolay olmamaktadır (Smith, 1985). Söz konusu karakterlerde klasik ıslah programlarıyla çok uzun süreçler sonucunda elde edilebilecek genetik ilerlemenin, major genlerin devreye sokulması ile bir veya birkaç generasyonda elde edilmesi olasıdır. Bunun yanında major genlerin geriye melezleme uygulamalarıyla bir ırktan diğer ırk veya soylara, arzu edilmeyen özellikler transfer edilmeden, birkaç generasyonda kolayca aktarılabilmesi de büyük bir avantaj sağlamaktadır. Aynı zamanda bu genler, rekombinant gen transferi için de en büyük aday konumundadırlar (Kinghorn ve ark., 1994; Cemal, 1996; Karaca ve ark., 1996).

Özellikle son 20 yılda koyun, sığır, domuz, keçi ve tavukta başta döl ve et verimi olmak üzere birçok ekonomik verimi önemli ölçüde etkileyen major genler belirlenmiştir. Koyunlarda döl verimine etkili Booroola, Thoka, Inverdale ve Woodlands genleri (Piper ve Bindon, 1982; Jónmundsson ve ark., 1991; Davis ve ark., 1988; Davis ve ark., 2001), koyunlarda et verimine etkili Callipyge geni (Cockett ve ark., 1993), sığırlarda et verimine etkili Çift Kas (Double Muscling) geni (Hanset ve Michaux, 1985a,b), domuzlarda et verim ve kalitesine etkili Halothane Sensitivity (Halothan gazına karşı hassasiyet sağlayan) ve RN genleri (Archibald ve Imlah, 1985; Le Roy ve ark., 1990), östrojen reseptör lokusu ile ilişkili ve batın genişliği üzerine etkili bir major gen (Rothschild ve ark., 1996) ve tavuklardaki cücelik ve çıplak boyun genleri (Merat, 1990) bunlar arasında sayılabilir.

Ayrıca son yıllarda moleküler genetik alanında gerçekleşen büyük gelişmeler ve gen haritalarının çıkartılması yönündeki çalışmalar kapsamında devreye giren genetik markörler ile yapılan genom tarama ve gen bağlılığı çalışmalarıyla birçok kantitatif karakter lokusu (QTL=Quantitative Trait Loci) ortaya çıkartılmıştır (Andersson ve ark., 1994; Brascamp ve ark., 1995; Milan ve ark., 2000; Rothschild ve ark., 1996). Genetik markörlerin devreye girmesi varolan major gen belirleme yöntemlerine büyük güç katmıştır. Ancak bu çalışmalar için planlı melezlemelerle oluşturulan büyük deneme populasyonlarına ve DNA analizleri için gelişmiş laboratuvar altyapısı ile oldukça yüksek masraflara gereksinim duyulması, bu tür çalışmaların yaygınlaşabilmesi bakımından kısıtlayıcı olmaktadır.

Major genler tarafından sağlanan verim artışından en üst düzeyde yararlanabilmek için öncelikle bu genlerin varlığının ve etki düzeylerinin ortaya konması ve her bir bireyin söz konusu lokustaki genotipinin bilinmesi ve çiftleşme planlarının buna göre yapılması gerekir (Cemal, 1996).

Çiftlik hayvanlarında verim özelliklerine etkili major genlerin ortaya çıkartılması doğal olarak kantitatif teoriye yeni bir boyut kazandırmıştır. Bu çerçevede, insan, hayvan ve bitkilerde yer alan major genlerin belirlenmesi ve genotip ayrımları için son

dönemlerde kimi farklı istatistikî yöntemler ortaya konmuştur (Elston ve Stewart, 1971; Karlin ve ark., 1979; Kammerer ve ark., 1984; Famula, 1986; Hoeschele, 1988; Le Roy, 1989; Knott ve ark., 1991; Le Roy ve Elsen, 1991, 1992; Szwaczkowski, 1993; Elsen ve Le Roy, 1995). Daha etkili yöntemlerin geliştirilmesi yönünde çalışmalar ise halen sürmektedir.

Bu makalede major genlerin belirlenmesine yönelik yöntemler literatüre dayalı değerlendirilerek, dünyada büyük ilgi toplayan bu konuda, yapılacak araştırmalara ışık tutulması amaçlanmıştır. Öncelikle major genlerin belirlenmesinde ve genotip ayrımlarında kullanılan istatistikî ve diğer yöntemler detaylı olarak ortaya konmuş, daha sonra konunun ülkemiz hayvan populasyonları bakımından önemi irdelenmiştir.

2. MAJOR GEN BELİRLEME VE GENOTİP AYRIM YÖNTEMLERİ

Major genlerin belirlenmesi amacıyla bugüne kadar birçok farklı yöntem önerilmiş ve kimi yöntemler major gen etkilerini belirlemek amacıyla gerçek veri setlerine uygulanmış, kimi yöntemlerin ise farklı major gen etkileri bakımından güçleri simülasyon çalışmaları ile değerlendirilmiştir. Burada, farklı major gen belirleme yöntemleri ayrı ayrı başlıklar altında verilmiştir.

2.1. Normal dağılıştan sapmalar

Kantitatif karakterlerin poligenik kalıtımı, fenotipik değerlerinin normal dağılımı ile bağlantılıdır. Buna karşın major gen varlığı durumunda oluşan genotip sınıflarının etkisiyle normal dağılıştan sapmalar olmaktadır. Ortalamalar arasındaki farklılıklara ve karışım unsurlarının oranlarına bağlı olarak fenotipik değerlerin frekans dağılımları çok tepeli (Çizelge 1) veya basit eğri olarak sonuçlanabilir (Le Roy ve Elsen, 1992; Szwaczkowski, 1993). Böylece major genlerin açılımı hem eğrilige (skewness) hem de dikliğe (kurtosis) neden olabilmektedir. Ayrıca dikliğin derecesi gen sayısının tahmin edilmesinde kullanılabilir (Hill ve Knott, 1990). Janss (1996), etki düzeyi sırasıyla 4 ve 6 standart sapma olan dominant ve kodominant etkili genlerin varlığında, Falconer ve Mackay (1996) ise yaklaşık 3 standart sapmanın üzerinde etkiye sahip genlerin varlığında çok tepeli dağılıştan gözleneceğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte, major gen belirlenmesinde yaygın olarak uygulanan çok tepelilik (multimodality) testi bulunmamaktadır. Ancak dağılıştan grafikleri somut bilgiler ortaya koyabilir. Hoeschele (1988), yaptığı bir çalışmada grafiklere dayalı tekniklerin de major gen etkilerini belirlemek üzere kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Le Roy ve ark. (1990) ve Fernandez ve ark. (1992) tarafından yapılan çalışmalarda, RN geninin açılım gösterdiği bir domuz populasyonunda göz kası alanından alınan kas örneklerinin glikolitik potansiyel değerlerinin dağılımının iki tepeli (bimodal) olduğu gözlenmiştir. Genel olarak eğrilik (γ_3) ve diklik (γ_4) katsayıları, normal dağılıştan sapmaların ölçütü olarak kullanılmışlardır (Hanset ve Michaux, 1985a). Bu parametrelerin sifıra eşit olduğunun

varsayıldığı H_0 hipotezinin red edilmesi karakterin kalıtımında major gen varlığına işaret etmektedir.

Ayrıca, Bowman ve Shenton (1975) tarafından eğrilik ve diklik katsayılarının birlikte değerlendirilmesini kapsayan bir test geliştirilmiştir. Bunlar dışında, verilerin normal dağılışa uyumlarının belirlenmesi için Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Cramer-von Mises ve Anderson-Darling normal dağılışa uyum testleri de kullanılmaktadır (SAS, 1999). Şu ana kadar bu testlerin major gen belirleme güçleri ortaya konmamış olmasına karşın eğrilik ve diklik katsayıları ile Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri major gen etkisi içeren verilere uygulanmıştır (Hanset ve Michaux, 1985a,b; Le Roy, 1989).

Bu yöntemler hiçbir pedigrı bilgisine gereksinim göstermediklerinden uygulanmaları nispeten kolaydır. Bununla birlikte, normal dağılıştan sapmaların tamamen poligen + major genden oluşan karışık kalıtıma eşit olmadığı da bir gerçektir. Kimi çevresel etmenlerin normal dağılıştan ayrılışa sebep olduğu durumların major gen varlığı olarak değerlendirilmesi hatalı sonuçlar doğurabilir. Bundan dolayı major lokusların belirlenmesinde bu testlerin kullanılabilirliği sınırlı olmasına (Le Roy ve Elsen, 1992) karşın diğer yöntemlere güç katabilirler.

2.2. Familya içi dağılış heterojenliği (Merat metodu)

Eğrilik ve diklik katsayılarının bireysel pedigrıyı içeren değerlendirmesi Merat (1968) tarafından yapılmıştır. Bu yöntem, familyalarda bir major gen en azından bir heterozigot Aa ebeveyni ile açılım gösterdiği zaman diklik katsayısının (g_2) negatif olacağı temel varsayımı ile öz kardeş (veya üvey kardeş) guruplarında dikliğin heterojenliği analizine dayanmaktadır. Diklik katsayısının asimptotik

normalitesi büyük familya genişliğine ihtiyaç gösterdiğinden, Merat (1968) yöntemin bir modifikasyonunu ortaya koymuştur. Bu modifikasyon analiz edilen tüm familyaların, varyanslarının büyüklüğüne göre iki guruba ayrılmasını içermektedir. Ardından her iki gurup için g_2 'nin negatifliğine dair hipotez testi ayrı ayrı yapılmaktadır. Le Roy ve Elsen (1992), bu modifikasyonu, izleyen formül ile tanımlamışlardır:

$$\frac{g_{2l} - g_{2h}}{\sigma_{g_{2l}} \sigma_{g_{2h}}}$$

burada: g_{2l} ve g_{2h} sırasıyla ortalama varyansın alt ve üstündeki dağılış varyansına sahip familyalara ait diklik katsayılarını ve $\sigma_{g_{2l}}, \sigma_{g_{2h}}$ ise standart sapmalarını ifade etmektedir.

Burada üzerinde durulması gereken önemli bir husus, familya varyanslarına göre iki guruba bölme işleminin oldukça keyfi olarak yapılmasıdır. Yöntem kapsamında populasyon özelliği hesaba katılmamakta ve böylece istatistiki sonucun etkinliği incelenen populasyona bağlı olarak değişmektedir.

2.3. Familya içi varyans heterojenliği

Bir major genin açılımı söz konusu olduğunda, ebeveyn genotiplerine bağlı olarak major gen bazı familyalarda açılım gösterip bazılarında ise açılım göstermeyeceğinden familya içi varyans heterojenliği durumu ortaya çıkacaktır (Falconer ve Mackay, 1996). Bu heterojenliğin düzeyi allel frekansına ve dominanslık derecesine bağlı olacaktır (Le Roy ve Elsen, 1991). Birçok araştırmacı major genlerin belirlenmesi için familya içi varyans homojenliği testlerinin uygulanabilirliğine işaret etmişlerdir (Merat, 1968; Hanset ve Michaux, 1985b; Hill ve Knott, 1990; Le Roy ve Elsen, 1992).

Çizelge 1. A ve a allelerine sahip bir major genin açılım gösterdiği kantitatif bir özelliğin öz ve üvey kardeş familyası içi dağılımları (Le Roy, 1989)

Ebeveyn genotipleri	Ailenin frekansı ^a	Ortalama ^b	Varyans ^c	Olası mod sayısı
Öz-Kardeş Familyası içi dağılım				
$AA \times AA$	p^4	μ_1	σ^2	1
$AA \times Aa$	$4p^3q$	$(\mu_1 + \mu_2)/2$	$\sigma^2 + [(\mu_1 - \mu_2)/2]^2$	2
$AA \times aa$	$2p^2q^2$	μ_2	σ^2	1
$Aa \times Aa$	$4p^2q^2$	$(\mu_1 + 2\mu_2 + \mu_3)/4$	$\sigma^2 + [3(\mu_1 - \mu_3)^2 + 4(\mu_2 - \mu_1)(\mu_2 - \mu_3)]/16$	3
$Aa \times aa$	$4pq^3$	$(\mu_2 + \mu_3)/2$	$\sigma^2 + [(\mu_2 - \mu_3)/2]^2$	2
$aa \times aa$	q^4	μ_3	σ^2	1
Üvey-Kardeş Familyası içi dağılım				
AA	p^2	$p\mu_1 + q\mu_2$	$\sigma^2 + pq(\mu_1 - \mu_2)^2$	2
Aa	$2pq$	$(p\mu_1 + \mu_2 + q\mu_3)/2$	$\sigma^2 + [p(\mu_1 - \mu_2)^2 + pq(\mu_1 - \mu_3)^2 + q(\mu_2 - \mu_3)^2]/4$	3
aa	q^2	$p\mu_2 + q\mu_3$	$\sigma^2 + pq(\mu_2 - \mu_3)^2$	2

Hipotezler: Hardy-Weinberg dengesi; Genotip içi eşit varyans

^a $p=1-q$: A allelinin frekansı

^b μ_1, μ_2 ve μ_3 sırasıyla AA, Aa ve aa genotipli hayvanların ortalama değerleri

^c $\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \sigma_3^2 = \sigma$; genotip içi varyanslar

Bu yaklaşıma göre, ailya içi varyans homojenliği poligenik kalıtımı ve buna alternatif olarak ailya içi varyans heterojenliği ise karışık kalıtımı (Poligen + major gen) yani bir major genin varlığını desteklemektedir. Grup içi varyansların bir χ^2 testi olan Bartlett testi kimi çalışmalarda uygulanmıştır (Le Roy, 1989; Le Roy ve Elsen, 1992). Bunun dışında Levene, O'Brien, Brown ve Forsythe ve Bartlett varyans homojenliği testleri de (SAS, 1999) söz konusu olmasına karşın şu ana kadar bu testler major gen belirleme çerçevesinde değerlendirilmemiştir.

Kimi bilinmeyen çevresel etkilerin de grup içi varyanslarda değişim yaratabilmesi olasıdır. Böyle durumlarda, varyans homojenliği poligenik kalıtıma eşit olmayabilir. Populasyon ortalamasına benzer şekilde karakter ortalamasına sahip olan öz kardeşler çoğunlukla daha büyük varyans göstermektedirler. Bununla beraber ailyalar başlıca homozigot bireyleri, rneğin AA veya aa, kapsadığı zaman öz kardeş guruplarındaki kk varyans çoğunlukla ekstrem karakter ortalaması ile kombine olmaktadır. Dolayısıyla bu son durumda major bir lokusun belirlenmesi için varyans homojenliği testi elverişli bir yöntem değildir (Szwaczkowski, 1993). Bartlett testinin bilinen bir kusuru da dağılım normal olmadığı zaman etkin olmamasıdır (Le Roy ve Elsen, 1992).

2.4. Ailya içi ortalama-varyans regresyonu

En azından bir Aa ebeveyn ile bir major genin açılım gösterdiği ailyalar, ortalamaları büyük (pozitif veya negatif) ve varyansları kk olan AA×AA veya aa×aa ebeveynlerin bulunduğu ailyalar ile karşılaştırıldığında, orta düzeyde bir ortalamaya ve büyük bir varyansa sahip olurlar. Major genlerin belirlenmesi için ailya içi ortalama (μ_i) ile varyans (σ_i^2) arasında bükey doğru (curvilinear) bir ilişki testi Fain tarafından önerilmiştir (Le Roy, 1989; Le Roy ve Elsen, 1992). Buna ilişkin model aşağıdaki şekildedir.

$$E(\log\sigma_i^2) = \alpha + \beta_1\mu_i + \beta_2\mu_i^2 + \beta_3\mu_i^3$$

burada:

$\log\sigma_i^2$, i. ailya varyansının logaritması,

α , regresyon sabiti,

μ_i , i. ailyanın ortalaması,

$\beta_1, \beta_2, \beta_3$, regresyon katsayılarıdır.

Bu yöntem çoğunlukla insan genetiğine yönelik çalışmalarda kullanılmıştır. Bununla birlikte, Le Roy ve Elsen (1992) tarafından yapılan incelemeler bu yöntemin öz ve üvey kardeş ailyalarının her ikisi kullanılarak hayvan major lokuslarının belirlenmesinde uygulanabilir olduğunu ortaya koymuştur.

2.5. Ebeveyn-dl regresyonu

Belçika Beyaz ve Mavi sığırlarında çift kashılığı inceleyen Hanset ve Michaux (1985b) bir major genin varlığı durumunda yüksek bir fenotipik değer gösteren

döllerin oranının baba veya ana fenotipinin kesikli bir fonksiyonu olduğunu göstermişlerdir. Bu araştırıcılar baba veya ana fenotipi üzerine çift kashlı buzağıların oranına ilişkin regresyonun doğrusallığının test edilmesini önermişlerdir. Doğrusallıktan sapma poligenik interaksiyonların (rn., dominans ve epistasi) ve bunlardan ziyade major gen etkisinin bir sonucu olarak izah edilebilir (Szwaczkowski, 1993). Hanset ve Michaux (1985b)'un bildirdiğine göre, R oranları arasındaki toplam varyasyon (p_i), (R-1) serbestlik dereceli bir χ^2 ile llmektedir. Bu oranların her biri için bir skor (X_i) olduğu kadar, X_i üzerine p_i 'nin ağırlıklı regresyon katsayısı hesaplanmaktadır. Doğrusal regresyon için 1 serbestlik dereceli bir χ^2 elde edilmektedir. Ardından p_i 'nin X_i üzerine olan regresyonundan sapmaların test edilmesi için $\chi^2_{R-1} - \chi^2_1$ farkı (R-2) serbestlik dereceli bir χ^2 'yi vermektedir.

2.6. Kimi tanımlayıcı populasyon parametrelerindeki değişimler

Populasyonda bir major gen iki allel ile açılım gösterdiğinde genin etki biçimine bağlı olarak 2 veya 3 fenotipe tekabül edecek şekilde 2 veya 3 hayvan gurubu oluşacaktır. Bu durumda toplam örnek üzerinden hesaplanan tekrarlamaya derecesi guruplar arasındaki sapmadan dolayı yapay olarak artacaktır, gurup içi tekrarlamaya derecesi ise olağan düzeyde değer alacaktır. Böylece tekrarlamaya derecesi için her zamankinden yani olağan değerden daha büyük bir değer gözlenmesi, arzulanen allel düşük frekansta olduğu zaman bile, bir major genin açılımını ifade edebilir. Tekrarlamaya derecesi major genlerin belirlenmesi için güçlü bir test istatistiği olmasına rağmen tamamen etkin değildir. Herhangi bir bilinmeyen çevresel etki bir populasyonu alt guruplara bölerek tekrarlamaya derecesinin artmasını sağlayabilir. Böylece bu parametre için yüksek bir değerin gözlenmesi karakterin tek genli kalıtımının bir kanıtı olarak dikkate alınamaz, fakat tek gen kalıtımının bir işareti olarak kullanılabilir (Le Roy ve Elsen, 1991).

Tekrarlamaya derecesinde olduğu gibi kalıtım derecesi de bir major gen açılım gösterdiği zaman önemli bir artış göstermektedir. Bu suretle kalıtım derecesi de major gen varlığının faydalı bir indikatörü olarak kullanılabilir (Le Roy ve Elsen, 1991). Ancak daha net yargıların ortaya konabilmesi için major gen etkilerinin genetik parametrelerde yarattığı değişim düzeylerinin tüm hatlarıyla bilinmesi gerekmektedir.

Dığer taraftan, major gen varlığı durumunda anılan karakter için hesaplanan varyasyon katsayısı da major gen etkisinin büyüklüğüne bağlı olarak önemli artış göstermektedir. Merat (1968), tarafından varyasyon katsayısı hesaplamaları için aşağıdaki formül verilmiştir.

$$CV = \frac{1}{2\sqrt{k}} \sqrt{\frac{p^2 + q^2}{pq}}$$

Burada:

k, lokus sayısını,

p ve q ($q=1-p$) ise allel frekanslarını ifade etmektedir.

Merat (1968) tarafından ortaya konulan bu formül dikkate alındığında allel frekansının 0.5 olduğu durumda 1, 2, 10, 100 ve 1000 lokus için varyasyon katsayıları sırasıyla 0.71, 0.50, 0.224, 0.071 ve 0.023 olarak gerçekleşmektedir. En yüksek varyasyon katsayısı 1 lokus yani major lokus için elde edilmekte ve karakteri belirleyen lokus sayısı arttıkça bu katsayının düzeyi düşmektedir. Ayrıca bu katsayının büyüklüğü genin etki biçim ve büyüklüğüne göre değişmektedir. Nitekim daha öncede bahsedildiği gibi döl verimine ilişkin major gen belirlenen Creole (Mahieu ve ark., 1989) ve Cambridge (Hanrahan ve Owen, 1985) koyun ırklarında ovulasyon oranına ait veriler için varyasyon katsayıları sırasıyla 0.42 ve 0.54 olarak elde edilmiş, yani yüksek bir fenotipik varyans göstermiştir.

Böylece incelenen karakter için tekrarlı ve kalıtım derecelerinin veya varyasyon katsayısının yüksek çıktığı durumlarda incelenen bu populasyonlarda bir major genin varlığı bakımından kuşku yaratacaktır.

2.7. Yapılandırılmış Veri Arama Analizi (SEDA= Structured Exploratory Data Analysis)

İnsanlarda bazı karakterlerin kalıtım tarzının belirlenmesi için Karlin ve ark. (1979) tarafından SEDA olarak isimlendirilen ve üç testten oluşan basit ve tamamen farklı bir yöntem geliştirilmiştir. Testler major gen açılımının indikatörü olarak kullanılmaktadır (Karlin ve ark., 1979, 1981; Kammerer ve ark., 1984; Le Roy, 1989; Le Roy ve Elsen, 1992; Famula, 1986). Bunlar içinde en önemli yere sahip olan Major Gen İndeksi (MGI)'dir. Bu testler aşağıda ayrıntıları ile tanımlanmıştır.

$$MGI(k) = \frac{\sum (|O - (S+D)/2|^k |S - (P_X + M_X)/2|^k |D - (P_Y + M_Y)/2|^k)}{\sum (|O - S|^{k/2} |O - D|^{k/2}) \sum (|S - P_X|^{k/2} |S - M_X|^{k/2}) \sum (|D - P_Y|^{k/2} |D - M_Y|^{k/2})}$$

Burada: D, dölün; B, babasının; A, anasının; P_X ve M_X babaya ait büyük ebeveynlerin ve P_Y ve M_Y anaya ait büyük ebeveynlerin performans değerlerini ifade etmektedir.

Bu indeksin normal performans değerlerine uygulanması kolaydır. Uygulama için incelenen karakter bakımından döl, ebeveyn veya büyük ebeveynlere ilişkin performans değerlerine gereksinim duyulmaktadır. Bu değerlerin varlığı durumunda bu indeks kolayca hesaplanabilir. Fakat süt verimi, döl verimi ve benzeri gibi cinsiyetle sınırlı karakterler veya kesimden sonra belirlenebilen özellikler için bu indeksin uygulanması mümkün değildir. Major genlerin belirlenmesi için MGI metodunun uygulanması çoğunlukla cinsiyet, yaş, sürü veya üretim mevsimi gibi etkiler bakımından fenotiplerin düzeltilmesine ihtiyaç göstermektedir. Doğrusal veya doğrusal olmayan regresyona veya oransal düzeltmeye dayanan klasik düzeltme yöntemleri yeterli derecede doğruluk sergilemediklerinden dolayı Famula (1986), karışık modele dayanan BLUP değerlerinin (Henderson, 1985) MGI'inde kullanılmasını önermiştir.

a) Major Gen İndeksi (MGI):

Metodun esası, bir major gen açılım gösterdiği zaman döl performansının ebeveyn ortalamasından sapmasının, her iki ebeveyninden ayrı ayrı sapmasından daha büyük olacağı varsayımına dayanmaktadır (Karlin ve ark., 1979; Hill ve Knott, 1990; Le Roy, 1989). Bu varsayım altında major gen indeksi aşağıdaki şekilde formülize edilmiştir.

$$MGI(k) = \frac{\sum_{i=1}^n [|O_i - (S_i + D_i)/2|^k]}{\sum_{i=1}^n (|O_i - S_i|^{k/2} |O_i - D_i|^{k/2})}$$

Burada;

n, baba(ana)-döl çifti sayısı,

O_i, i. dölün performansı,

S_i, i. dölün babasının performansı,

D_i, i. dölün anasının performansı, ve

k, test edilen keyfi bir parametredir (k=1/2, 1 veya 2).

Major Gen İndeksi birden fazla aile için ise şu şekilde hesaplanmaktadır;

$$MGI(k) = \frac{\sum_{i=1}^n \frac{1}{K_i} \sum_{j=1}^{K_i} |O_{ij} - (S_i - D_i)/2|^k}{\sum_{i=1}^n \frac{1}{K_i} \sum_{j=1}^{K_i} |O_i - S_i|^{k/2} |O_i - D_i|^{k/2}}$$

Burada: K_i, i. ailenin büyüklüğünü ifade etmektedir. (i= 1,...,n).

Karlin et al. (1979), üç generasyonun dikkate alındığı durumlar için bu indeksi şu şekilde genişletmiştir.

Bu yöntemle her bir birey (ana, baba ve döl) için tahmin edilen eklemeli gen etkilerine ait değerler major gen indeksinde yerine konarak indeks değerleri hesaplanmaktadır. Karışık model yöntemine dayanan indeks daha öncede değinildiği gibi cinsiyetle sınırlı karakterler (babada ölçülemeyen) ve dölle sınırlı (kesimden sonra ölçülebilen) karakterlerin incelenmesine de olanak tanımaktadır. Ayrıca fenotipik değerlerle karşılaştırıldığı zaman, tahmin edilen genetik değerlerin kullanımı, indeksi major genlerin belirlenmesi bakımından daha hassas kılmaktadır (Famula, 1986; Scwaczkowski, 1993).

Famula (1986), major gen indeksinden elde edilen değerlerin üç durumunun major gen kalıtımına işaret edebileceğini savunmuştur, bunlar:

- MGI(k) için büyük değerlerin (özellikle 1'den büyük) gözlenmesi,
- Farklı k değerleri için MGI(k) değerleri arasında büyük farkların olması,
- Artan k değerleri için MGI(k) değerlerinde artış durumlarıdır.

Tüm bu durumlar bir major genin varlığına işaret etmektedir. Poligenik kalıtımda ise indeks değerleri 1'in altında yani düşük değerler almakta ve k'nın artan değerleri karşısında hesaplanan indeks değerlerinde major gen varlığı durumunun aksine bir düşme eğilimi gözlenmektedir (Famula, 1986).

Famula (1986), farelerde daha önceden belirlenen süttten kesim sonrası hızlı canlı ağırlık kazancı sağlayan bir major genin açılım gösterdiği anne, baba ve 10 öz kardeş dölden oluşan bir familyaya ait cinsiyete göre düzeltilmiş fenotip değerlerine ve BLUP tahminlerine MGI'ni uygulamış ve k'nın farklı düzeyleri için indeks değerlerini elde etmiştir. Her iki veri gurubu için k'nın farklı düzeylerinde indeks değerleri hep 1'den yüksek çıkmış ve k'nın artışına paralel olarak indeks değerleri de artış göstermiştir. Bu değerler bir major genin açılım gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Ayrıca MGI'nin bu geniş hali Woolaston ve ark. (1990) tarafından koyunlarda parazit rezistansına etkili bir major gen varoluğu olmadığını araştırılmasında ve Eide ve ark. (1991) tarafından keçilerde diphteria toxoid (DIF)'e karşı antikor oluşumunu kontrol eden bir major genin etkili olup olmadığını araştırılmasında kullanılmıştır. Yapılan her iki çalışmada elde edilen MGI değerleri o özellikleri belirleyen major genlerin var olmadığına işaret etmiştir.

Sonuç olarak MGI, hatanın kontrolünün önemli bir düzeyde mümkün olmamasından dolayı bir test istatistiği olarak dikkate alınmaz. Diğer taraftan bu yöntem bir major genin ayrımının ön belirleyicisi olarak kullanılabilir (Le Roy, 1989; Le Roy ve Elsen, 1992; Scwaczkowski, 1993).

b) Döl ebeveynler regresyonu:

OBP (The Offspring Between Parents Regression) olarak adlandırılan bu yapı aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır (Le Roy ve Elsen, 1992):

$$OBP(\beta) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{1}{K_i} \sum_{j=1}^{K_i} \Phi(Z_{ij})$$

burada:

$$\Phi(Z_{ij}) = \begin{cases} 1 & \text{eğer } 2|Z_{ij} - \frac{X_i + Y_i}{2}| \leq \beta |X_i - Y_i| \\ 0 & \text{diğer durumlarda} \end{cases}$$

şeklinde olmaktadır.

Bu limitler OBP(β) eğrilerinin değerlendirilmesi için kılavuz olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemle elde edilen regresyon eğrilerinde eğrinin iki limit hattı arasında olması, genel olarak kıvrımlı olması ve 1.0 noktasında keskin artış göstermesi major gen kalıtımına işaret etmektedir. Yüksek eğri olması, genelde içbükey olması ve başlangıçta hızlı bir artış göstermesi ise poligenik kalıtıma işaret etmektedir.

c) Döl ebeveynler korelasyonu katsayısı:

MPCC (The Pairwise Midparental Correlation Coefficient) olarak adlandırılan bu katsayı aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır:

$$MPCC = \frac{\sum_{ij} (Z_{ij} - Z_{..}) \left(\frac{X_i + Y_i}{2} - \frac{X_{..} + Y_{..}}{2} \right)}{\sqrt{\sum_{ij} (Z_{ij} - Z_{..})^2 \sum_i \left(\frac{X_i + Y_i}{2} - \frac{X_{..} + Y_{..}}{2} \right)^2}}$$

burada; Z_{..}, X ve Y sırasıyla döl, baba ve analara ait performanslardır.

Formülden elde edilen değer 0.55'e eşit veya daha büyük olması (MPCC ≥ 0.55) poligenik kalıtımı ancak 0 ile 0.7 değerleri arasında veya bu değerlere eşit olması (0 ≤ MPCC ≤ 0.7) major gen kalıtımını desteklemektedir (Karlin ve ark., 1981). Görüldüğü gibi burada bir iç içe geçme durumu söz konusudur. Örneğin 0.65 gibi bir değer elde edilmesi yukarıdaki kriterlere göre her iki kalıtım tarzına işaret edebilmektedir. Bu gibi nedenlerden dolayı bu kriterin yalnız başına değil de MGI ve OBP ile birlikte kullanılması daha etkin olacaktır.

2.8. Segregasyon Analizi

Bu yöntem Elston ve Stewart (1971) tarafından ortaya konmuş ve araştırmacılar bu yöntemi insanlarda tek lokus aktarım olasılıklarının Mendel beklenenleriyle uyumunu test etmek amacıyla kullanmışlardır. Daha sonra Morton ve MacLean (1974) tarafından segregasyon analizi (SA) için major lokus yanında poligenik unsurların ve çevresel etkilerin de kapsanmasına dayanan yeni bir görüş ortaya konmuştur. Elston ve Stewart (1971) ve Morton ve MacLean (1974) tarafından ortaya konulan bu yaklaşımlar son zamanlarda çeşitli araştırmacılar tarafından (Le Roy, 1989; Le Roy ve ark., 1990; Knott ve ark., 1991) hayvan genetiği için modifiye edilerek kullanılmıştır.

Segregasyon analizi, genetik ve çevresel etkileri içeren verilerin farklı genetik modeller altında olabirliklerinin karşılaştırılmasına dayanmaktadır. Major gen belirlenmesi için poligenik model altındaki verilerin olabirlikleri maksimize edilmekte ve poligenik unsurlar ile major gen etkisini kapsayan karışık yani kombine model altındaki verilerin maksimum olabirlikleri ile karşılaştırılmaktadır. Bu yöntemde, gözlemlerin olasılıklarını ifade eden farklı parametrelere (genotip gurupları için ortalama ve hata varyansı, kalıtım derecesi, genotip frekansları vb. gibi) bağlı olarak tüm pedigrî bilgileri bir olabirlik fonksiyonunda özetlenmektedir. Bu olabirlik fonksiyonlarının birbirine oranı karışık kalıtımla ilgili nihai soruya cevap sağlamaktadır. Poligenik kalıtım tarzı için doğrusal model eşitliği aşağıdaki şekildedir.

$$y_{ijk} = \mu + u_i + v_{ij} + e_{ijk}$$

Burada:

y_{ijk}, k. bireye ait gözlem,

μ, özelliğin genel ortalaması,

u_i, i. babanın şansa bağlı etkisi (u_i ~ N(0,σ_u²)),

v_{ij}, i. baba ile çiftleşen j. ananın şansa bağlı etkisi

(v_{ij} ~ N(0,σ_v²)),

e_{ijk}, hata etkisi (e_{ijk} ~ N(0,σ_e²)) olmaktadır.

Böylece bu model genel ortalama (μ) ve ayrı ayrı varyans unsurları ($\sigma_u^2, \sigma_v^2, \sigma_e^2$) olmak üzere dört parametreye bağlı olmakta ve H_0 (poligenik model) hipotezine karşılık gelmektedir.

Alternatif modelde ise poligenik modele bir major gen etkisi ilave edilmekte ve model şu şekilde olmaktadır.

$$y_{ijk}^r = \mu_r^2 + u_i + v_{ij} + e_{ijk}$$

burada:

μ_r^2 , dölün genotip r ile ortalaması,

$y_{ijk}^r, u_i, v_{ij}, e_{ijk}$, yukarıdaki gibi olmaktadır.

Burada iki allelin (örn., A ve a) açılım gösterdiği varsayılmış, böylece AA, Aa ve aa olmak üzere üç farklı genotip varolmuştur (bu nedenle r = 1, 2, 3 olmaktadır). Ayrıca, babalar p_i olasılığı ile s genotiplerine (s = 1, 2, 3) sahiptirler. Bu model ise

$$M_1 = \prod_{i=1}^n \sum_{s_i=1}^3 P_{s_i} \int_{u_i}^{f(u_i)} \prod_{j=1}^{m_i} \sum_{t_{ij}=1}^3 P_{t_{ij}} \int_{v_{ij}}^{g(v_{ij})} \prod_{k=1}^{l_{ij}} \sum_{r_{ijk}=1}^3 P(R_{ijk} = r_{ijk} / s_i, t_{ij}) \times (h_{r_{ijk}}(y_{ijk} / u_i, v_{ij}))$$

şeklinde olmaktadır.

Bundan başka: S_i , i. babanın genotipi ve s_i onun gerçekleşmesi; T_{ij} , i. babanın j. anasının genotipi ve t_{ij} onun gerçekleşmesi; R_{ijk} , ij. ananın k. dölünün genotipi ve r_{ijk} onun gerçekleşmesidir; $P(R_{ijk} = r_{ijk} | S_i, t_{ij})$ baba i ve ana ij'nin s_i ve t_{ij} genotipleri verildiğinde r_{ijk} 'nin olasılığıdır; f, baba etkisi olan U_i 'nin dağılımıdır:

$$f(u_i) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_u}} \exp\left(-\frac{1}{2} \frac{u_i^2}{\sigma_u^2}\right)$$

g, ana etkisi v_{ij} 'nin dağılımıdır:

$$f(v_{ij}) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_v}} \exp\left(-\frac{1}{2} \frac{v_{ij}^2}{\sigma_v^2}\right)$$

ve h ise u_i ve v_{ij} verildiğinde bağımlı değişkenin dağılımıdır:

$$h_{r_{ijk}}(y_{ijk} / u_i, v_{ij}) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_e}} \exp\left(-\frac{1}{2} \left(\frac{y_{ijk} - \mu_r - u_i - v_{ij}}{\sigma_e}\right)^2\right)$$

Sonuçta H_0 hipotezinin reddedilmesi kalıtımda bir major genin varlığını göstermektedir. Segregasyon analizi daha önce bahsedilen yöntemler ile karşılaştırıldığı zaman çok güçlü istatistiksel bir test olması yanında eldeki tüm bilgilerin değerlendirilmesini ve belirlenen major gene ilişkin ilave sonuçlarında (örn., genotipik etkiler, gen ve genotip frekansları, kalıtım derecesi gibi) elde edilmesini sağlamaktadır. Örneğin, segregasyon analizi Bartlett testinden 2-4 kat daha güçlü bir test olması (Elsen ve Le Roy, 1989) yanında major gen hakkında sağladığı değişik bilgiler Bartlett testiyle elde edilememektedir. Buna karşın, hesaplama bakımından göz önüne alınırsa oldukça zor ve zaman alıcı bir yöntemdir. Bu analiz yöntemi baba başına az sayıda döl için bile çok büyük bilgisayar

$\mu_1, \mu_2, \mu_3, \sigma_u^2, \sigma_v^2, \sigma_e^2, p_1$ ve

$p_2 (p_3 = 1 - p_1 - p_2)$ olmak üzere sekiz ayrı parametreye bağlı olmaktadır. Bu modellere sabit etkiler de eklendiğinde hesaplanan parametre sayısı artmaktadır. İfade edildiği gibi bu test istatistiği olumsuz hipotezin ("poligenik kalıtım" $H_0(M_0)$) genel hipoteze ("karişik kalıtım" $H_1(M_1)$) oranıdır:

$$\chi^2 = -\ln \frac{M_0}{M_1} \sim \chi_{\alpha, 2d}^2$$

burada: d, H_0 hipotezi altında sabit değerli parametrelerin sayısıdır (burada d= 1 olduğundan merkezi χ^2 için serbestlik derecesi de 1'dir). M_0 ve M_1 ise şöyle hesaplanmaktadır:

$$M_0 = \prod_{i=1}^n \int_{u_i}^{f(u_i)} \prod_{j=1}^{m_i} \int_{v_{ij}}^{g(v_{ij})} \prod_{k=1}^{l_{ij}} h_0(y_{abcijk} / u_i, v_{ij}) \text{ ve}$$

hafızasına gereksinim duyduğundan hesaplamalar çok zor yapılmaktadır (Le Roy ve Elsen, 1991). Bu zorlukların aşılması için Segregasyon analizinin basitleştirilmesi yönünde çabalar içine girilmiştir (Le Roy, 1989; Le Roy ve Elsen, 1991; Knott ve ark., 1991)

Segregasyon analizi ile major gen belirlemede incelenen karakterin dağılımı ile ilgili problemler ortaya çıkabilmektedir. Daha önceki kısımlarda değinildiği gibi major genler açılım gösterdiği zaman dağılımı eğrilik beklenmektedir. Elsen ve Le Roy (1989), eğrilik katsayısının 0.2'den büyük olduğu durumlarda sonucun tamamen hatalı olabileceğini göstermişlerdir. Böyle durumlarda logaritmik veya Box-Cox gibi veri transformasyonları uygulanarak dağılımın eğriliği azaltılabilir, fakat bu transformasyonlar büyük güç kaybına neden olabilmektedirler (Szwaczkowski, 1993). Diğer taraftan, yapılan bir çalışmada Box-Cox transformasyonu uygulanmış ve uygulanmamış domuz verilerinin RN major geni bakımından incelenmesi, benzer parametre hesaplamalarına işaret etmiştir (Le Roy ve ark., 1990).

2.9. Genetik markör kullanımı

Son yıllarda moleküler genetik alanında yaşanan gelişmeler sonucunda başta insan olmak üzere kimi önemli türlerin gen haritalarının çıkartılması ve ekonomik öneme sahip hayvan ve bitki türlerinde verimleri etkileyen kantitatif karakter lokuslarının (QTL) belirlenmesi yönünde büyük eğilim olmuştur (Montaldo ve Meza-Herrera, 1998; Andersson ve ark., 1994; Cheverud ve Routman, 1993; Tanksley, 1993). Çiftlik hayvanları bazında bakıldığında son hedef verim özelliklerini belirleyen kantitatif karakter lokuslarının belirlenmesi ve ıslah çalışmalarının bu lokuslardaki genotiplere dayandırılmasıdır. Diğer bir ifadeyle fenotipik seleksiyonun yerini kademeli olarak genotipik seleksiyonun alması hedeflenmektedir. Şayet böyle bir hedefe ulaşılabılırsa seleksiyonla

sağlanacak genetik ilerleme şu andaki yöntemlerle sağlananın kat kat üzerinde olacaktır. Son yıllarda sığır, koyun ve domuz gen haritalarının çıkartılması için ülkeler çapında büyük kolektif çalışmalar başlatılmış ve kısa süre içinde önemli mesafeler alınmıştır (Ellegren, 1993; Fries ve ark., 1993; Echard ve ark., 1994; Brascamp ve ark., 1995). Gen haritaları, kimi verimlerin mekanizmasının daha iyi anlaşılmasını ve genetik ıslah programlarının daha bilinçli ve etkin olarak yapılmasını sağlayabilecektir. İstatistiki değerlendirmelere dayalı yöntemlerle major genlerin ortaya çıkartılması da gen haritalarının oluşturulmasına önemli katkı sağlamaktadır.

Şu an yapılan çalışmaların çoğunluğu genetik markörlere yöneliktir (Andersson-Eklund, 1993). Bu amaçla öncelikle o türün genomunun tümünü kaplayacak ve sık aralıklarla dizilen markörler belirlenmektedir. Bunun için, iki genetik markör arası mesafe 10 cM'nin altında olacak şekilde, kromozomlar üzerine yaklaşık eşit uzaklıkla dağılmış en az 300 genetik markörün gerekli olduğu bildirilmektedir. Genetik markörlerin de birçok tipi mevcut olup (RFLP, minisatellite, microsatellite gibi) bunlar içerisinde en çok microsatellite markörler kullanılmaktadır (Ellegren, 1993; Crawford ve ark., 2000).

Çalışmaların ilk aşamasında, öncelikle farklı ırk veya hatlar arasındaki melezlemelerle referans populasyonlar oluşturulmakta ve bir markör ile söz konusu bir özellik arasında ilişki kurulabilmesi için en az iki generasyona ait DNA örneklerine ve döllerdeki performans kayıtlarına gereksinim duyulmaktadır (Simm, 1998). Kantitatif karakter lokusları ile genetik markörler arasındaki ilişkiler gen bağlılığı ile ortaya konmakta ve rekombinasyon düzeyinden yararlanılarak söz konusu lokuslar ile ilişkili genetik markörler arasındaki genetik uzaklıklar belirlenmektedir (Simm, 1998). İncelenen gen ile genetik markör arasındaki mesafe kısaltıkça, gen ile markörün parça değişimi (crossing-over) sonucu ayrılma frekansı ya da rekombinasyon oranı düşmekte ve böylece markörün major genle beraber hareket etme olasılığı artmaktadır. Ayrıca, genetik haritalama ve genetik markörler ile kantitatif karakter lokusları arasındaki ilişkileri en iyi ortaya koyacak istatistiki yöntemlerin geliştirilmesi yönünde de yoğun çalışmalar bulunmaktadır.

Verim özellikleri ile genetik markörler arasında ilişki belirlendiği zaman, markörlerin kromozomal yerleşimi bilindiği için genin de hangi kromozomda ve kromozomun yaklaşık olarak hangi bölgesinde yer aldığı ortaya çıkmaktadır. Araştırmalar bu bölgeye yoğunlaştırılarak genin tam yerinin belirlenmesi ve klonlanmasına çalışılmaktadır. Diğer taraftan, karakterle yakın ilişkisi olan genetik markörlerden yararlanarak sadece bir DNA testiyle genotip ayrımı gerçekleştirilebilmektedir. Özellikle geni çevreleyen birden çok yakın markör belirlendiği zaman genotip belirleme güvenliği büyük oranda artmaktadır. Hatta genetik markör incelenen genin üzerinde yer aldığı

veya diğer bir ifadeyle genin bir parçası olduğunda genotipin bu marköre dayalı testle belirlenme oranı %100 olmaktadır.

Şimdiye kadar, Fec^B, callipyge, double muscling, RN, halothane sensitivity gibi major genler üzerinde moleküler düzeyde incelemeler yapılmış ve bu genler ile şu anda kullanılan birçok genetik markör (örn. kan grupları, microsatellite ve minisatellite markörler) arasında bağlantılar tespit edilmiştir. Booroola, callipyge, double muscling ve RN genleri ile bazı genetik markörler arasında ilişki bulunmuş ve halothane sensitivity durumundan sorumlu gen moleküler düzeyde belirlenmiştir (Fujii ve ark., 1991; Cockett ve ark., 1993; Montgomery ve ark., 1994; Milan ve ark., 1995;). Yine domuzlardaki dominant RN geninin kökeninde bir mutasyonun yattığı moleküler düzeyde yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur (Milan ve ark., 2000). Bu gelişmelerden sonra artık bazı genlere ilişkin genotip ayrımları büyük oranda bu yöntemlerle tayin edilebilmektedir. Nitekim halothane sensitivity genotiplerinin tayini artık tam doğrulukla yapılabilmektedir. Bu markörlere ilave markörlerin ortaya çıkartılması için araştırmalar devam etmektedir.

2.10. Ekstrem fenotipli hayvanların izlenmesi

Major genlerin ortaya çıkartılması bakımından, popülasyonda normalden çok üstün fenotipe sahip hayvanların yakın takibe alınıp gösterdikleri üstünlüğün kaynağının araştırılması büyük öneme sahiptir. Nitekim birçok major gen, meydana getirdikleri ekstrem fenotip sayesinde ortaya çıkartılabilmektedir. Örneğin Avustralya Merinosunun Booroola soyunda, döl verimi bakımından diğer soylara oranla büyük bir farkın gözlenmesi araştırmacıları bu genin keşfine kadar götürmüştür. Aynı zamanda, koyunlarda et verimini büyük oranda artıran callipyge geni, 1983 yılında Dorset ırkı bir koçun diğerlerinden bariz olarak farklı kas gelişimi göstermesinin gözlenip bunun genetik temelli olup olmamasının araştırılmasıyla ortaya çıkartılmıştır (Cockett et al., 1993). Bu duruma, birçok örnek vermek mümkündür. Kısacası popülasyonlarda olağan dışı fenotipik özellik gösteren hayvanlar yakın incelemeye alınıp geriye melezlemeleri de kapsayan çiftleşme planlarıyla döllerde ve diğer generasyonlarda bu durumun sürüp sürmediği ortaya konmalıdır.

Bunun dışında, major genlerin seleksiyon veya akrabalı yetiştirme ile oluşturulan iki farklı hattın melezlenmesi ve resesif hatta doğru tekrarlı geriye melezlemelerle ortaya çıkartılabileceği Wright tarafından öne sürülmüştür (Hill ve Knott, 1990, Falconer ve Mackay, 1996). Bu yöntem, major gen dışında kalan diğer genlere ait genetik varyasyonu azaltıp, geriye melezlerde daha belirgin iki tepeli dağılım yaratmanın yoludur. Her generasyonda seleksiyon daha çok dominant fenotipli bireylere uygulanmakta, yani melezlemeler düşük hatta doğru yapıldığında seleksiyon yüksek fenotiplilere

dayandırılmaktadır. Böylece seleksiyon seçilen yönde major allelleri populasyonda alıkoymaktadır. Bu genlerin etkileri, düşük hattın homozigot allellere karşı heterozigotların yarattığı iki tepeli dağılımla belirlenmektedir. Aynı zamanda, yüksek verimli hattın diğer küçük etkili genlerinin frekansı her geriye melezlemede yarılanmakta ve dolayısıyla major gen dışında yer alan genetik varyasyonun azalması iki modlu dağılımı daha anlaşılır hale getirmektedir. Bu prosedür, her ne kadar istemeden yapılmış olsa da, döl verimi bakımından büyük etkiye sahip F geninin açılım gösterdiği Booroola Merinoslarının geliştirilmesinde kullanılmıştır (Falconer ve Mackay, 1996).

2.11. Diğer yöntemler

Yukarıda sıralanan yöntemler dışında bayes metodu, en küçük kareler, varyans analizi vb gibi kimi istatistiki yöntemler de major gen belirleme çalışmalarında kullanılmak üzere önerilmiş veya bunlardan kimileri gerçek veri setlerine uygulanarak etkili sonuçlar alınmıştır (Kennedy ve ark., 1992; Stricker ve ark., 1995; Janss, 1996; Fernando ve ark., 1998).

Kimi major genler bakımından ise dış görünüş veya fenotipik performanslar aracılığıyla genotip ayrımları belli düzeylerde yapılabilmektedir. Buna örnek olarak Dorset ırkı koyunlarda belirlenen ve but bölgesindeki et verimini büyük oranda arttıran callipyge ve yine Belçika Mavi sığırlarında kaslanmayı çok yüksek derecede etkileyen çift kas genleri bakımından dış görünüş genotipler hakkında bilgi sağlamaktadır (Cemal, 1996). Diğer taraftan, Booroola koyunlarındaki Fec^B geni için Davis ve ark. (1982) tarafından genotip ayrımı için kullanılmak üzere Çizelge 2'de gösterilen kriterler verilmiş ve diğer ırklarda da (Bradford ve ark., 1991) aynı kriterin benzer veya farklı düzeyleri kullanılmıştır. Bu sınıflamada en az bir defa 5 veya daha yüksek ovulasyon oranı gösterenler homozigot taşıyıcı, en azından bir 3 veya 4 şeklinde ovulasyon oranına sahip olanlar heterozigot taşıyıcı ve 3'ten küçük ovulasyon oranına sahip olanlar geni taşımayanlar olarak tarif edilmiştir.

Çizelge 2.Booroola genotiplerinin ayrımında kullanılan ovulasyon oranı kriterleri (Davis ve ark., 1982)

Genotip	Ovulasyon oranı kaydı	Geçerli değerler
Homozigot taşıyıcı (Fec ^B Fec ^B)	≥5	5, 6, 7,...
Heterozigot taşıyıcı (Fec ^B Fec ⁺)	≥3 ve <5	3, 4
Taşımayanlar (Fec ⁺ Fec ⁺)	<3	1, 2

3.SONUÇ VE ÖNERİLER

Major genler, verim karakterlerinin ıslahı bakımından klasik ıslah yöntemlerine oranla kısa süreçte sağladıkları hızlı ilerleme şansı ile büyük bir avantaj ortaya koymaktadırlar. Major genlerin sağladığı

verim artışından en yüksek düzeyde faydalanabilmek için öncelikle bu genlerin varlığının ve etki düzeylerinin ortaya konması ve bireylerin söz konusu lokus bakımından genotipleri bilinerek, uygun çiftleşme planlarının yapılması gerekir.

Major genler büyük etki ortaya koymalarına karşın, poligenik ve çevresel faktörlerin gölgeleyici etkilerinden dolayı etkileri kolay bir şekilde anlaşılammaktadır. Bu genlerin ortaya çıkartılabilmesi için hayvan populasyonlarının dikkatli şekilde incelenmesi ve elde edilen verilerin istatistiki yöntemlerle analiz edilmesi gerekmektedir.

Ele alınan bu yöntemlerin çoğuna major gen etkilerinin ön belirleyicisi olarak yaklaşmak daha anlamlıdır. Etkisi tanımlanabilen sistematik çevre etmenlerine göre veriler düzeltmeye tabi tutularak çevresel etmenlerin etkileri olabildiğince giderildikten sonra bu basit testlerin uygulanması gerekir. Major gen varlığına yönelik ön kanıtlar elde edildikten sonra konunun tam açıklığa kavuşturulması için sistemli melezlemeler ve detaylı verilere dayalı duyarlı istatistiki metotlara (örn. Segregasyon analizi) başvurmak gerekir. Bunun yanında genetik markörler ile ilişkilerin belirlenmesine yönelik çalışmalar da yapılabilir.

Bunun yanında, batın genişliği, kaslanma ve benzeri gibi özellikler bakımından populasyon ortalamalarına göre çok yüksek fenotipik görüntü ortaya koyan hayvanlar ve bunların familyaları yakın takibe alınmalıdır. Şayet gözlenen sapmaların genetik temelli olduğu yönünde bulgular mevcutsa sistemli melezlemeler devreye sokularak yavrularda genetik açılımlara bakmak gerekir.

Hayvancılığı ileri ülkelerde yapılan altyapıya uygun sistemli ıslah çalışmalarıyla verimlerde büyük artışlar sağlanmış ve kimi verimlerde arzulan hedeflere ulaşılmıştır. Yapılan seleksiyon çalışmalarında bilinçsiz olsa da major genlerden faydalanılmış ve muhtemelen bu genotiplerde major genler sabitlenmiştir. Buna karşın, ülkemizde var olan hayvan populasyonlarında şu ana kadar etkili ıslah çalışmaları sürdürülemediği için verimlerde önemli artışlar sağlanamamıştır. Verimler bakımından ırklar içinde, ırklar arasında ve sentetik populasyonlarda büyük varyasyonlar gözlenmektedir (Karaca, 1998; Karaca ve ark., 2002). Bu yüksek varyasyonun bir kaynağının da düşük gen frekansına sahip major genlerin olabileceği düşünülmektedir (Steane ve Timon, 1994). Son dönemlerde yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular çiftlik hayvanlarında verim özelliklerini etkileyen bir çok major genin tanımlanabileceğini ortaya koymaktadır. Bu anlamda söz konusu bu çalışmanın sonuçları major gen araştırmaları için yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

Andersson, L., C.H. Haley, H. Ellegren, S.A. Knott, M. Johansson, K. Andersson, L. Andersson-Eklund, I. Edfors-Lilja, M. Fredholm, I. Hansson, J. Håkansson and K. Lundström, 1994. Genetic mapping of quantitative trait loci for growth and fatness in pigs. *Science*, 263:1771-1774.

- Andersson-Eklund, L., 1993. Genetic Markers and Quantitative Traits in Dairy Cattle. Ph.D. Thesis, Swedish Univ. Agric.Sci., Uppsala, Sweden.
- Archibald, A.L. and P. Imlah, 1985. The halothane sensitivity locus and its linkage relationships. *Animal Blood Groups and Biochemical Genetics*, 16:253-263.
- Bowman, J.C. and L.R. Shenton, 1975. Omnibus test contours for departures from normality based on $\sqrt{b_1}$ and b_2 . *Biometrika*, 62:243-250.
- Bradford, G.E., I. Inouu, L.C., Iniguez, B. Tiessnamurti and D.L. Thomas, 1991. The prolificacy gene of Javanese sheep. *Major Genes for Reproduction in Sheep*, Ed.: J.M. Elsen, L. Bodin and J. Thimonier, p.67-73, INRA, Paris.
- Brascamp, E.W., C.S. Haley, M.A.M. Groenen and L.L.G. Janss, 1995. PiGMaP: gene mapping and its contribution to meat quality parameters. *Pig News and Information*, 16, 2, 41N-46N.
- Cemal, İ., 1996. Çiftlik Hayvanlarında Major Genler: Bunların Belirlenmesi, Transferi ve Endüstriyel Kullanımı. Y. Lisans Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Cemal, İ., O. Karaca ve O. Atay, 1996. Koyunlarda döl verimine etkili major genler. *Y.Y.Ü. Zir. Fak. Der.*, 6(4):31-48, Van.
- Cheverud, J.M. and E. Routman, 1993. Quantitative trait loci: individual gene effects on quantitative characters (Mini-review). *J. Evol. Biol.*, 6:463-480.
- Cockett, N.E., S.P. Jackson, R.D. Green, T.L. Shay and M. George, 1993. Identification of genetic markers for and the location of a gene (callipyge) causing muscle hypertrophy in sheep. *Texas Tech Univ. Agric. Sci. Tech. Rep. T-5-327*, p.4-6.
- Crawford, A.M., K.G. Dodds and J.C. McEwan, 2000. DNA markers, genetic maps and the identification of QTL: General principles. *Breeding for Disease Resistance in Farm Animals*, Ed.: R.F.E. Axford, S.C. Bishop, F.W. Nicholas and J.B. Owen, Chapter 1, p.3-25, CAB International, UK.
- Davis, G.H., G.H. Shackell, S.E. Kyle, P.A. Farquhar, J.C. McEwan and P.F. Fennessy, 1988. High prolificacy in screened Romney family line. *Proc. Aust. Assn. Anim. Breed. Genet.*, 7:406-409.
- Davis, G.H., G.W. Montgomery, A.J. Allison, R.W. Kelly and M.R. Bray, 1982. Segregation of a major gene influencing fecundity in progeny of Booroola sheep. *N.Z. J. Agric. Res.*, 25:525-529.
- Davis, G.H., K.G. Dodds, R. Wheeler and N.P. Jay, 2001. Evidence that an imprinted gene on the X chromosome increases ovulation rate in sheep. *Biology of Reproduction*. 64:216-221.
- Echard, G., T.E. Broad, D. Hill and P. Pearce, 1994. Present status of the ovine gene map (Ovis aries); comparison with the bovine map (Bos taurus). *Mammalian Genome*, 5:324-332.
- Eide, D.M., T. Ådnøy, G. Klemetsdal, L.L. Nesse and H.J. Larsen, 1991. Selection for immune response in goats: the antibody response to Diphtheria toxoid after 12 years of selection. *J. Anim. Sci.*, 69:3967-3976.
- Ellegren, H., 1993. Genome Analysis with Microsatellite Markers. Ph.D. Thesis, Swedish Univ. Agric. Sci., Sweden.
- Elsen, J.M. and P. Le Roy, 1989. Simplified version of segregation analysis for detection of major genes in animal breeding data. 40th Annual Meeting of EAAP, 27-31 August 1989, Dublin.
- Elsen, J.M. and P. Le Roy, 1995. Optimal design for the detection of a major gene segregation in crosses between 2 pure lines. *Genet. Selec. Evol.*, 27:275-285.
- Elston, R.C. and J. Stewart, 1971. A general model for the genetic analysis of pedigree data. *Human Heredity*, 21:523-542.
- Falconer, D.S. and T.F.C. Mackay, 1996. *Introduction to Quantitative Genetics*. 4th edn., Longman Group Ltd, UK.
- Famula, T.R., 1986. Identifying single genes of large effect in quantitative traits using bet linear unbiased prediction. *J. Anim. Sci.*, 63:68-76.
- Fernandez, X., E. Tornberg, J. Naveau, A. Talmant and G. Monin, 1992. Bimodal distribution of the muscle glycolytic potential in French and Swedish populations of Hampshire crossbred pigs. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 59: 307-311.
- Fernando, R.L., C. Stricker and T. Wang, 1998. Detection and use of single genes without DNA assays. *J. Dairy Sci.*, 81(2):64-75.
- Fries, R., A. Eggen and J.E. Womack, 1993. The bovine genome map. *Mammalian Genome*, 4:405-428.
- Fujii, J., K. Otsu, F. Zorzato, S. De Leon, V.K. Khanna, J.E. Veiler, P.J. O'Brien and D.H., McLenan, 1991. Identification of a mutation in porcine ryanodine receptor associated with malignant hyperthermia. *Science (Wash. DC)*, 253:448-451.
- Hanrahan, J.P. and J.B. Owen, 1985. Variation and repeatability of ovulation rate in Cambridge ewes. In: *Proc. Brit. Soc. Anim. Prod.*, Paper No: 37, 2pp.
- Hanset, R. and C. Michaux, 1985a. On the genetic determinism of muscular hypertrophy in the Belgian White and Blue cattle breed. I - Experimental data. *Génét. Sél. Evol.*, 17(3):359-368.
- Hanset, R. and C. Michaux, 1985b. On the genetic determinism of muscular hypertrophy in the Belgian White and Blue cattle breed. I - Population data. *Génét. Sél. Evol.*, 17(3):369-386.
- Henderson, C.R., 1985. Best linear unbiased prediction of non-additive genetic merit in noninbred populations. *J. Anim. Sci.*, 60:111-123.
- Hill, W.G. and S. Knott, 1990. Identification of genes with large effect. *Advances in Statistical Methods for Genetic Improvement of Livestock*, Ed.: Gianola, D. and Hammond, K., Springer-Verlag, p.517-538, Berlin.
- Hoeschele, I., 1988. Statistical techniques for detection of major genes in animal breeding data. *Theor. Appl. Genet.*, 16:311-319.
- Janss, L.L.G., 1996. Statistical identification of major genes in pigs. Ph. D. Thesis. Wageningen Agricultural University, The Netherlands.
- Jónmundsson, J.V., S. Adalsteinsson, O.R. Dyrmondsson and S. Thorgeirson, 1991. The possible utilization of the Thoka gene in Icelandic sheep flock. *Major Genes for Reproduction in Sheep*, Ed.: J.M. Elsen, L. Bodin and J. Thimonier, p.416-422, INRA, Paris.
- Kammerer, C.M., J.W. MacCluer and J.M. Bridges, 1984. An evaluation of three statistics of Structured Exploratory Data Analysis. *Am. J. Hum. Genet.*, 36:187-196.
- Karaca, O., 1998. Ekstansif Yetiştirme Koşullarında Yöresel Sentetik Koyun Tipleri ve Sakız Irkı Koyunlarda Döl Verimine İlişkin Kimi Fenotipik ve Genetik Parametre Tahminleri. Adnan Menderes Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Aydın.
- Karaca, O., İ. Cemal ve O. Atay, 1996. Hayvancılıkta Kimi Major Genlerin Aktarımı ve Kullanımı. Hayvancılık-96 Kongresi, 28-21 Eylül 1996, s.728-732, Ege Üniversitesi, İzmir.

- Karaca, O., İ. Cemal ve T. Altın, 2002. Çine Tipi Koyunlarda Batın Genişliği ve Kuzu Yaşama Gücüne İlişkin Kimi Parametre Tahminleri. III. Ulusal Zootekni Bilim Kongresi, 14-16 Ekim 2002, Ankara Üniv., Zir. Fak., Zootekni Bölümü, Ankara.
- Karaca, O., M. Kaymakçı ve Y. Vanlı, 1992. Koyunlarda döl veriminin genetiği ve yeni yaklaşımlar. Y. Y. Ü. Zir. Fak. Der., 2(1):138-157.
- Karlin, S., D. Carmelli and R. Williams, 1979. Index measures for assessing the mode of inheritance of continuously distributed traits. I. Theory and justification. *Theor. Popul. Biol.*, 16:81-106.
- Karlin, S., R. Williams and D. Carmelli, 1981. Structured Exploratory Data Analysis (SEDA) for determining mode of inheritance of quantitative traits. I. Simulation studies on the effect of background distributions. *Am. J. Hum. Genet.*, 33:262-281.
- Kennedy, B.W., M. Quinton and J.A.M. van Arendonk, 1992. Estimation of effects of major genes on quantitative traits. *J. Anim. Sci.*, 70:2000-2012.
- Kinghorn, B.P., J.A.M. van Arendonk and D.J.S. Hetzel, 1994. Detection and use of major genes in animal breeding. *AgBiotech News and Information*, 6(12): 297N-302N.
- Knott, S.A., C.S. Haley and R. Thompson, 1991. Methods of segregation analysis for animal breeding data: a comparison of power. *Heredity*, 68:299-311.
- Le Roy, P. and J.M. Elsen, 1991. First statistical approaches of the major gene detection with special reference to discrete traits. *Major Genes for Reproduction in Sheep*, Ed.: J.M. Elsen, L. Bodin and J. Thimonier, p.431-440, INRA, Paris.
- Le Roy, P. and J.M. Elsen, 1992. Simple test statistics for major gene detection: a numerical comparison. *Theor. Appl. Genet.*, 83:635-644.
- Le Roy, P., 1989. *Methodes de Detection de Genes Majeurs Application aux Animaux Domestiques*. Thèse de l'Université Paris XI Orsay, 229p.
- Le Roy, P., J. Naveau, J.M. Elsen and P. Sellier, 1990. Evidence for a new major gene influencing meat quality in pigs. *Genet. Res., Camb.*, 55:33-40.
- Mahieu, M., Y. Jégo, M.A. Driancourt and P. Chemineau, 1989. Reproductive performances of Creole and Black-Belly ewes in the West Indies. A new major gene controlling ovulation rate. *Animal Reproduction Science*, 19:235-243.
- Mérat, P., 1968. Distributions de fréquences, interprétation du déterminisme génétique des caractères quantitatifs et recherche de "gène majeurs". *Biometrics*, 24 (2):277-293.
- Merat, P., 1990. Pleiotropic and associated effects of major genes. In: R.D. Crawford (ed.). *Poultry Breeding and Genetics*, p.429-467, Elsevier, Amsterdam.
- Milan, D., J-T. Jeon, C. Looft, V. Amarger, A. Robic, M. Thelander, C. Rogel-Gaillard, S. Paul, N. Lannuccelli, L. Rask, H. Ronne, K. Lundström, N. Reinsch, J. Gellin, E. Kalm, P. Le Roy, P. Chardon and L. Andersson, 2000. A mutation in PRKAG3 associated with excess glycogen content in pig skeletal muscle. *Science*, 288:1248-1251.
- Milan, D., P. Le Roy, N. Woloszyn, J.C. Caritez, J.M. Elsen, P. Sellier and J. Gellin, 1995. The RN locus for meat quality maps to pig chromosome 15. *Genet. Sel. Evol.*, 27 (2):195-199.
- Montaldo, H.H. and C.A. Meza-Herrera, 1998. Use of molecular markers and major genes in the genetic improvement of livestock. *EJB Electronic Journal of Biotechnology*, 1(2), 7p.
- Montgomery, G.W., E.A. Lord, J.M. Penty, K.G. Dodds, T.E. Broad, L. Cambridge, S.L.F. Sunden, R.T. Stone and A.M. Crawford, 1994. The Booroola fecundity (FecB) gene maps to sheep chromosome 6. *Genomics*, 22:148-153.
- Morton, N.E. and C.J. MacLean, 1974. Analysis of family resemblance. III. Complex segregation of quantitative traits. *Am. J. Hum. Genet.*, 26:489-503.
- Piper, L.R. and B.M. Bindon, 1982. Genetic segregation for fecundity in Booroola Merino sheep. *Proceedings of the World Congress on Sheep and Beef Cattle Breeding*, Ed.: R.A. Barton and D.W. Robinson, Vol. 1, p.395-400, The Dunmore Press Ltd., New Zealand.
- Roberts, R.C. and C. Smith, 1982. Genes with large effects-theoretical aspects in livestock breeding. *Proc. 2nd World Congr. Genet. Appl. Livest. Prod.*, 4-8 October 1982, Madrid, 6:420-438.
- Rothschild, M., C. Jacobson, D. Vaske, C. Tuggle, L. Wang, T. Short, G. Eckardt, S. Sasaki, A. Vincent, D. McLaren, O. Southwood, H. van der Steen, A. Mileham and G. Plastow, 1996. The estrogen receptor locus is associated with a major gene influencing litter size in pigs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93:201-205.
- SAS, 1999. *SAS OnlineDoc®*, Version 8, Cary, NC: SAS Institute Inc. Cary, NC, USA.
- Simm, G., 1998. *Genetic Improvement of Cattle and Sheep*. Farming Press, UK,
- Smith, C., 1985. Utilization of major genes. *Genetics of Reproduction in Sheep*, Ed.: R.B. Land and D.W. Robinson, p.151-158, Butterworth, London.
- Steane, D.D. and V. Timon, 1994. Practical consideration in the application of ONBS schemes. *Strategies for the Development of Fat-Tail Sheep in the Near East*. EAAP Publication No: 68, p.2-12, Adana, Türkiye.
- Stricker, C., R.L. Fernando and R.C. Elston, 1995. Linkage analysis with an alternative formulation for the mixed model of inheritance: The finite polygenic mixed model. *Genetics*, 141:1651-1656.
- Szwaczkowski, T., 1993. Identification of major animal genes in field collected data by use of statistical methods. A review. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 2:91-103.
- Tanksley, S.D., 1993. Mapping polygenes. *Annu. Rev. Genet.*, 27:205-233.
- Woolaston, R.R., G.D. Gray, G.A.A. Albers, L.R. Piper and J.F.S. Barker, 1990. Analysis for a major gene affecting parasite resistance in sheep. In: *Proc. 4th World Congr. Genet. Appl. Livest. Prod.*, Vol. 15, p.131-134, Edinburgh.