



**KARACABEY MERİNOSU KOYUNLARINDA MEME
KONFORMASYON ÖZELLİKLERİ İLE İLİŞKİLİ
OLABİLECEK GENLERİN GENOM BOYU
İLİŞKİLENDİRME ANALİZLERİ (GWAS) İLE
ARAŞTIRILMASI**

ZEYNEP ÖNAL

Zootekni Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Danışman: Prof. Dr. Muhittin ÖZDER

İkinci Danışman: Doç. Dr. Yalçın YAMAN

2024

T.C.
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



KARACABEY MERİNSU KOYUNLARINDA MEME KONFORMASYON
ÖZELLİKLERİ İLE İLİŞKİLİ OLABİLECEK GENLERİN GENOM BOYU
İLİŞKİLENDİRME ANALİZLERİ (GWAS) İLE ARAŞTIRILMASI

ZEYNEP ÖNAL
ORCID: 0000-0002-0009-0734

ZOOTEKNİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ
Danışman: Prof. Dr. Muhittin ÖZDER
İkinci Danışman: Doç. Dr. Yalçın YAMAN

TEMMUZ-2024
Her hakkı saklıdır.

ÖZET

KARACABEY MERİ NOSU KOYUNLARINDA MEME KONFORMASYON ÖZELLİKLERİ İLE İLİŞKİLİ OLABİLECEK GENLERİN GENOM BOYU İLİŞKİLENDİRME ANALİZLERİ (GWAS) İLE ARAŞTIRILMASI

Zeynep ÖNAL

Zootečni Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Danışman: Prof. Dr. Muhittin ÖZDER

İkinci Danışman. Doç. Dr. Yalçın YAMAN

Çalışmada Karacabey Merinosu koyunlarında meme konformasyon özelliklerini etkileyen genlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla 228 baş Karacabey Merinosu koyunundan oluşan bir populasyondan 10 meme özelliğine ilişkin fenotipik veriler toplanmış ve tüm hayvanlar için genotiplendirme yapılmıştır. Elde edilen verilerin genom boyu ilişkilendirme analizleri (GWAS) sonrasında 10 meme konformasyon özelliği ile genom boyu ilişkili 24 SNP, kromozom boyu ilişkili 9 SNP olmak üzere toplam 33 SNP bölgesi tespit edilmiştir. Tanımlanan 33 SNP'in, 29 farklı genin 500 KB içerisinde veya yakınında olduğu ve 10 farklı meme konformasyon özelliği ile ilişkili bulunduğu görülmüştür. Meme özelliklerine ilişkin genler arasında meme başı uzunluğu için *ROR1*, *COLEC12*, *GRID1*; meme başı genişliği için *KCNN2*, *RBMS3*, *ENSOARG00020013095*, *TMEM241*; iki meme başı arası uzaklık için *SDR16C5*; meme başı yerleşimi için *HSF2BP*, *DIRAS2*, *SLC26A4*, *ENSOARG00020012980*; meme derinliği için *TFEC*, *SLC2525A13*; iki yarının ayrılma derecesi için *UBXN10*, *TMEM182*, *USP46*, *CACNA2D3*, *ENSOARG00020034008*; meme başı tipi için *ENSOARG00020035000*, *SMAD3*, *GRHL2*; meme formu için *ADRA1A*, *SLC25A21*; meme bağlantısı için *MRPL3*, *MTHFD1L*, *ANKH*, *SRRM4* ve *SLC25A21* genleri tespit edilmiştir. Bu çalışma sonuçları Karacabey Merinosu koyunlarında meme özellikleri bakımından erken dönemlerde damızlık seçimi için microarray SNP çip teknolojilerinden yararlanılması ile meme konformasyonuna etkili olası SNP'lerin ortaya çıkarılması ve genomik seleksiyonda kullanılma olanaklarının belirlenmesi açısından önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: Meme konformasyonu, GWAS, SNP, Karacabey Merinosu, Genomik seleksiyon.

ABSTRACT

AN INVESTIGATION OF GENES THAT WOULD BE ASSOCIATED WITH UDDER CONFORMATION CHARACTERISTICS IN KARACABEY MERINO SHEEP BY GENOME WIDE ASSOCIATION ANALYSIS (GWAS)

Zeynep ÖNAL

Department of Animal Science

Ph.D. Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Muhittin ÖZDER

Co-supervisor: Assoc. Prof. Dr. Yalçın YAMAN

The aim of study was identify genes affecting udder conformation traits in Karacabey Merino sheep. Phenotypic data of 10 udder traits were collected from a population of 228 Karacabey Merino sheep, and genotyping was performed on all animals by this aim. After conducting genome-wide association studies (GWAS) on the obtained data, a total of 33 SNP regions were identified: 24 SNPs associated with udder conformation traits on a genome-wide association and 9 SNPs associated with chromosomal-wide association. It was observed that 29 of the identified 33 SNPs are located within or near 500 KB of 29 different genes and are associated with 10 different udder conformation traits. Among the genes related to udder conformation traits, *ROR1*, *COLEC12*, *GRID1* were identified for teat length; *KCNN2*, *RBMS3*, *ENSOARG00020013095*, *TMEM241* for teat width; *SDR16C5* for distance between teats; *HSF2BP*, *DIRAS2*, *SLC26A4*, *ENSOARG00020012980* for teat placement; *TFEC*, *SLC2525A13* for udder depth; *UBXN10*, *TMEM182*, *USP46*, *CACNA2D3*, *ENSOARG00020034008* for udder quarter separation; *ENSOARG00020035000*, *SMAD3*, *GRHL2* for teat type; *ADRA1A*, *SLC25A21* for udder shape; and *MRPL3*, *MTHFD1L*, *ANKH*, *SRRM4*, and *SLC25A21* for udder attachment. The results of this study was indicated that the using of microarray SNP chip technology in early-stage breeding selection based on udder traits in Karacabey Merino ewes is important for identifying potentially influential SNPs for udder conformation, and determination of possibilities for their use in genomic selection.

Keywords: Udder conformation, GWAS, SNP, Karacabey Merino, Genomic selection

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
TEŞEKKÜR.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR ÖZETİ.....	4
3. MATERYAL VE METOT.....	25
3.1. Materyal.....	25
3.2. Metot.....	25
3.2.1. Meme Özelliklerinin Belirlenmesi.....	26
3.2.2. Görüntülerin Elde Edilmesi ve İşlenmesi	30
3.2.3. Moleküler Genetik Analizler ve İstatistik Analizler.....	31
3.2.3.1. Verilerin kalite kontrol aşaması	32
3.2.3.2. Genotip-fenotip ilişkilendirme aşaması	32
3.2.4. İstatistiki Model	32
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	34
4.1. Fenotipik Analizler	34
4.2. Genetik analizler	35
4.2.1. GWAS Analizleri.....	36
4.2.2. Manhattan Plot Görselleştirme Yöntemi	36
4.2.3. QQ (quantile-quantile) Plot Analiz Yöntemi.....	36
4.2.1.1. Meme Başı Uzunluğu	37
4.2.1.2. Meme Başı Genişliği.....	39
4.2.1.3. İki Meme Başı Arası Uzaklık	41
4.2.1.4. Meme Genişliği	43
4.2.1.5. Meme Başı Yerleşimi	45
4.2.1.6. Meme Derinliği	47
4.2.1.7. İki Yarının Ayrılma Derecesi	49
4.2.1.8. Meme Başı Tipi	51

4.2.1.9. Meme Formu.....	54
4.2.1.10. Meme Bağlantısı	56
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
6. KAYNAKLAR	61
ÖZGEÇMİŞ	78



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. Görüntü işleme teknolojisinden yararlanılarak ölçümleri yapılan meme özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler	34
Çizelge 4.2. Skorlar (1-9 puan) ile tanımlanan meme özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler	34
Çizelge 4.3. Kalite kontrolden geçen SNP'ler ve kromozom sayılarına göre dağılımı.....	35
Çizelge 4.4. Meme başı uzunluğuna ilişkin genetik bulgular.....	38
Çizelge 4.5. Meme başı genişliğine ilişkin genetik bulgular.....	40
Çizelge 4.6. İki meme başı arası uzaklığa ilişkin genetik bulgular	42
Çizelge 4.7. Meme genişliğine ilişkin genetik bulgular	44
Çizelge 4.8. Meme başı yerleşimine ilişkin genetik bulgular.....	46
Çizelge 4.9. Meme derinliğine ilişkin genetik bulgular	48
Çizelge 4.10. İki yarının ayrılma derecesine ilişkin genetik bulgular	50
Çizelge 4.11. Meme başı tipine ilişkin genetik bulgular	53
Çizelge 4.12. Meme formuna ilişkin genetik bulgular	55
Çizelge 4.13. Meme bağlantısına ilişkin genetik bulgular	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.2. Koyunlarda rastlanan meme tipleri ve meme başları (Epstein, 1985).	27
Şekil 3.3. Doğrusal Meme Özellikleri (Rovai vd., 1999).	28
Şekil 3.4. Görüntü işleme teknolojilerinden yararlanılarak memenin değerlendirilmesi (mm) .	30
Şekil 3.5. Doğrusal tanımlama metodu ile memenin değerlendirilmesi (Skor 1-9).....	30
Şekil 3.6. Görüntü işleme amacıyla oluşturulan referans noktası	31
Şekil 3.7. Referans noktası dikkate alınarak ölçümlerin yapılması.....	31
Şekil 4.1. Meme başı uzunluğunun Manhattan plot ile görselleştirilmesi	37
Şekil 4.2. Meme başı uzunluğuna ait GWAS sonuçlarının QQ plot grafiği	38
Şekil 4.3. Meme başı genişliğinin Manhattan plot ile görselleştirilmesi	40
Şekil 4.4. Meme başı genişliğine ait GWAS sonuçlarının QQ plot grafiği	40
Şekil 4.5. İki meme başı arası uzaklığın Manhattan plot ile görselleştirilmesi	42
Şekil 4.6. İki meme başı arası uzaklığa ait GWAS sonuçlarının QQ plot grafiği	42
Şekil 4.7. Meme genişliğinin Manhattan plot ile görselleştirilmesi	43
Şekil 4.8. Meme genişliğine ait GWAS sonuçlarının QQ plot grafiği	44
Şekil 4.9. Meme başı yerleşiminin Manhattan plot ile görselleştirilmesi	45
Şekil 4.10. Meme başı yerleşimine ait GWAS sonuçlarının QQ plot grafiği	45
Şekil 4.11. Meme derinliğinin Manhattan plot ile görselleştirilmesi	48
Şekil 4.12. Meme derinliğine ait GWAS sonuçlarının QQ plot grafiği	48
Şekil 4.13. İki yarının ayrılma derecesinin Manhattan plot ile görselleştirilmesi	49
Şekil 4.14. İki yarının ayrılma derecesine ait GWAS sonuçlarının QQ plot grafiği	50
Şekil 4.15. Meme başı tipinin Manhattan plot ile görselleştirilmesi	52
Şekil 4.16. Meme başı tipine ait GWAS sonuçlarının QQ plot grafiği	52
Şekil 4.17. Meme formunun Manhattan plot ile görselleştirilmesi	55
Şekil 4.18. Meme formuna ait GWAS sonuçlarının QQ plot grafiği	55
Şekil 4.19. Meme bağlantısının Manhattan plot ile görselleştirilmesi	56
Şekil 4.20. Meme bağlantısına ait GWAS sonuçlarının QQ plot grafiği	57

SİMGELER DİZİNİ

a	Sabit Etkiler Matriksi
β	Fenotip ve Genotip Regresyon Katsayısı
ε	Hata Terimi
N	Veri Sayısı
u	Rastgele Etkiler Vektörü
W	Kovaryant Matriksi
x	Genotip Vektörü
$\bar{x}$	Örnek Ortalaması
y	Fenotip Vektörü
Z	Rastgele Poligenik Etkilerin Dizayn Matriksi

KISALTMALAR DİZİNİ

BLUP	En İyi Doğrusal Yansız Kestirim
GEBV	Genomik Damızlık Değer Tahmini
GRM	Genomik Akrabalık Matriksi
GS	Genomik Seleksiyon
GWAS	Genom Boyu İlişkilendirme Analizi
LD	Bağlantı Dengesizliği
LP	Laktasyon Kalıcılığı
MAF	Minimum Allel Frekans
Maks	Maksimum
MAS	Moleküler Destekli Seleksiyon
Min	Minimum
MLM	Mix Linear Model
PT	Progeny Testing
QTL	Kantitatif Özellik Lokusu
SH	Standart Hata
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
SS	Standart Sapma
TGYD	Tahmini Genomik Yetiştirme Değeri

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim süresince bilgi, birikim ve desteği ile her zaman ve her konuda bana yardımcı olan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Muhittin ÖZDER'e,

Yürüttüğü proje verilerinin kullanımına izin vermesi, tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazılması hususlarında göstermiş olduğu sabır ve katkıdan dolayı ikinci danışman hocam Doç. Dr. Yalçın YAMAN'a ve proje araştırmacılarına,

Tez izleme komitesi ve tez savunma jürisinde yer almasının yanı sıra her zaman desteğini gördüğüm hocam Prof. Dr. Gürsel DELLAL'a ve Prof. Dr. Emel ÖZKAN ÜNAL'a, tez savunma sınavı jürisinde yer alan hocalarım Doç. Dr. Seyrani KONCAGÜL ve Dr. Öğr. Üyesi Yahya Tuncay TUNA'ya,

Tezimin tüm aşamalarında sağladıkları katkı ve destekleri için Doç. Dr. Serdar GENÇ ile Doç. Dr. Erkan PEHLİVAN hocalarıma,

Genetik analizlerin yorumlanması ve tezimle ilgili her konuda yardımını esirgemeyen Araş. Gör. Dr. Eyüp Erdem TEYKİN hocama, Zir. Yük. Müh. M. Akif YÜKSEL'e,

Tezimde kullandığım Karacabey Merinosu koyunlarına ait meme özelliklerine ilişkin görüntülerin temini konusunda yardım ve katkılarından ötürü Bandırma Koyunculuk Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü koyunculuk birimi çalışanlarına, Tarımsal Araştırmalar Genel Müdürlüğü'ne (TAGEM) ait bir başka proje kapsamındaki hayvanların genotip verilerinin tezimde kullanılmasına izin verilmesinden dolayı TAGEM'e,

Çalışmamda bana yol gösteren, bu zorlu süreçte her daim yanımda olduğunu hissettiren eşim Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Refik ÖNAL'a, desteklerin dolayı aileme ve arkadaşlarıma,

Beni bu yola çıkamamda cesaretlendiren, bana inanıp sonsuz güvenen, en olumsuz anlarda bile pozitif enerjisi ile bana güç veren canım kızım Elif Yağmur ÖNAL'a,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Zeynep ÖNAL

Ziraat Yüksek Mühendisi

1. GİRİŞ

Koyun yetiştiriciliğinin Türkiye ekonomisinde geleneksel olarak özel bir önemi vardır. Bu önem, koyunun genelde kısa boylu ve verimsiz meralar ile nadas, anız ve bitkisel üretime uygun olmayan alanları değerlendirerek et, süt, yapağı ve deri gibi ürünlere dönüştürebilme yeteneğinden kaynaklanmaktadır (Kaymakçı vd., 2009).

Son yıllarda, koyun yetiştiriciliğinde ekonomik karlılık, süt ve yapağı veriminden ziyade büyük oranda et verimi üzerinde yoğunlaşmaktadır. Et veriminde de önemli nokta, kuzu eti üretiminin arttırılabilmesidir. Koyun yetiştiriciliğinde kuzu eti üretiminin arttırılabilmesi için, yıl içindeki kuzulama ve kuzulama başına doğan kuzu sayısının artırılması ile birlikte kuzuların yaşama güçlerinin artırılması gerekmektedir. Kuzu yaşama gücünün artırılması için ise süttten kesime kadar iyi beslenmeleri ve dolayısıyla da ana koyunların yeterli süt verimine, iyi bir meme yapısına ve analık özelliklerine sahip olmaları önem taşımaktadır. Kuzuların ise daha fazla et verimi için kısa sürede büyüme ve gelişme göstermesi, besi kabiliyeti, karkas verim ve kalitesi yönünden gelişmiş olması istenmektedir. Marmara ve Ege Bölgeleri, genellikle yarı entansif ve entansif koyun yetiştiriciliğine, özellikle kasaplık kuzu üretimine uygun iklim, mera ve beslenme şartlarına sahiptir (Ceyhan, Torun ve Erdoğan, 2003).

Hayvan yetiştiriciliğinde ıslah çalışmalarının yaklaşık MÖ 10-11 bin yıl önce hayvanların evcilleştirilmesiyle birlikte başladığı kabul edilebilir. Çeşitli hayvan gruplarında geçmişten bu yana farklı genetik ıslah ve yetiştirme metotlarıyla birçok karakter bakımından önemli genetik ilerlemeler sağlanmıştır. Verimlerle ilgili karakterlerin çok sayıda gen ve lokus tarafından determine edildiğinin tespitinin bir sonucu olarak yetiştiricilikte moleküler yöntemler ön plana çıkmaya başlamıştır. DNA tabanlı seleksiyon yöntemleri ile verim ve diğer özelliklerin genetik ıslahında önemli genetik ilerlemeler sağlanmıştır. Teknoloji ve bilim alanlarındaki gelişmeler sayesinde, çok sayıda markör ile hayvanların yalnızca genotip bilgileri kullanılarak Genomik Damızlık Değer Tahmini (GEBV) ortaya konulabilmektedir. Genomik Seleksiyon (GS) olarak da bilinen bu yöntem, çiftlik hayvanlarında yapılan genom analizleri ve SNP çip teknolojisi ile son 10 yılda uygulanabilir hale gelmiştir. Bu sayede, düşük kalıtım dereceli, ölçümü masraflı ve zor olan karakterler, generasyonlar boyunca analiz edilerek düşük maliyetle ve %90'a kadar güvenle seleksiyon yapılabilmektedir (Andersson, 2001; Eggen, 2012; McGill ve Lievaart, 2011).

Ülkemizde ıslah çalışmalarının Cumhuriyetin kuruluşu ile başladığı söylenebilir. Merinoslaştırma ile nitelikli yapağı üretmek amacıyla ilk çalışmalar yapılmıştır. Yapağı verimine yönelik yapılan ıslah çalışmalarından sonra yerli ırkların et ve süt verimi yönünden ıslah çalışmaları da ağırlık kazanmıştır (Sönmez vd., 2009). Türkiye’de yapağıyı yurt içinden temin etmek amacıyla 1933 yılında Alman Et Yapağı Merinosu x Kıvırcık melezlemesi yapılarak Karacabey Merinosu (yapağı ve et verim yönlü) geliştirilmiştir (Özcan, 1990).

Hayvan ıslahında, önemli verim özelliklerinin genetik ıslahına yönelik olarak damızlık adaylarının genetik kapasitelerinin isabetli bir şekilde belirlenmesi için farklı seleksiyon yöntemleri uygulanmaktadır (Dybus vd., 2005). Damızlık adaylarının ve/veya döllerinin gelecekteki genetik kapasitelerinin isabetli ve doğru bir şekilde tahmin edilememesi çok önemli bir sorun olup çiftlik hayvanları yetiştiriciliğindeki en önemli ve en karmaşık konulardan birisidir. Tüm seleksiyon yöntemlerinde asıl amaç, ileriki generasyonların ebeveyni olarak seçilmek istenen bir hayvanın genetik değerini daha yüksek doğrulukta tahmin edecek uygun bir yöntemin seçilmesidir (Dybus vd., 2004).

Hayvan ıslahının temel taşlarından biri olan damızlık seçiminde generasyon aralığının uzun olması durumunda genetik ilerleme hızı da yavaş olmaktadır. Bundan dolayı generasyonlar arası sürenin kısaltılması için birçok yöntem başvurulmaktadır. Bu yöntemlerden birisi de ‘Genomik Değerlendirme Yöntemi’ olup bu yöntem sayesinde generasyon aralığının kısaltılması mümkün olabilmektedir. Genetik ıslah çalışmalarının başarısını arttıran diğer bir uygulama ise damızlık değer tahminindeki genetik yapının tahminindeki başarının artırılmasıdır. Hayvan populasyonlarındaki genetik varyasyonun belirlenebilmesine yönelik DNA düzeyinde çalışmaların yapılması daha güvenilir sonuçlar vermesi nedeniyle damızlık seçimindeki isabetin başarısını artırmaktadır. Bu amaçla DNA polimorfizmlerini belirlemek için Tek Nükleotit Polimorfizmi (SNP), mikrosatellitler, Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) ve Rastgele Arttırılmış Polimorfik DNA (RAPD) gibi birçok yöntem kullanılmaktadır (Özbeyaz ve Kocakaya, 2011).

Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), güncel bir strateji olarak hastalıklara yatkınlığın genetik temelini ortaya çıkarmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (Moore., 2010).

Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS), çiftlik hayvanlarında üretim özellikleriyle ilişkili önemli Kantitatif Özellik Lokuslarını (QTL) belirlemek için yararlanılan bir araçtır. GWAS, genomda bulunan Tek Nükleotid Polimorfizmini (SNP) tanımlamaya ve daha sonra tanımlanan SNP'leri ekonomik açıdan önemli özelliklerle ilişkilendirmeye yardımcı olur. Hayvan yetiştiriciliğinde süt üretimi, et üretimi, yağ ve protein içeriği, et kalitesi, yavru verimi, büyüme oranı, doğurganlık, yapağı kalitesi vb. ile ilgili birçok SNP daha önce tanımlanmıştır. Bu önemli SNP'ler koyun, sığır, keçi, tavuk, manda ve yak gibi ekonomik açıdan değerli birçok hayvanda tanımlanmıştır. GWAS, bir DNA çipi yardımıyla büyük populasyon genomlarının taranmasına ve hayvan ıslah programı için gerekli olan genomik bölgelerin belirlenmesine yardımcı olur. Belirlenen bu SNP'ler, bireysel hayvanlar arasındaki üretim farklılıklarını anlamak için bir popülasyondaki hayvanların genomları arasındaki fark hakkında gerekli bilgileri sağlayabilir (Hasan ve Ceyhan, 2024).

Bu çalışmada; Karacabey Merinosu koyunlarında meme konformasyon özelliklerini determine edebilecek genomik varyasyonların 50K Microarray teknolojisi ile ilişkilendirilmesi ve nihai olarak meme konformasyonunda belirleyici SNP'lerin tespit edilmesi durumunda bunların damızlık seçiminde kullanılma olanaklarının değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Karacabey Merinosu koyunlarında meme özellikleri bakımından erken dönemlerde damızlık seçimi için Microarray SNP çip teknolojisinden yararlanılarak, meme konformasyonuna etkili olası SNP'lerin belirlenmesi ve genomik seleksiyon amacıyla kullanılma olanaklarının araştırılacak olması, Türkiye'de kırmızı et üretimine çok önemli katkısı olan kuzu üretiminde; süttten kesime kadar olan dönemde ananın meme özelliklerine ilişkin sorunlardan kaynaklanan erken kuzu ölümlerinin ve yetersiz gelişmenin (dolayısıyla yetersiz et üretimi) engellenmesine katkıda bulunma potansiyeli olduğundan önem arz etmektedir.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

Türkiye’de koyun ıslah çalışmalarının, Cumhuriyet’in kuruluşu ile başladığı söylenebilir. İlk çalışmalar, nitelikli yapağı üretmek amacıyla merinoslaştırma ile gündeme gelmiştir. Daha sonraları ise, yerli ırkların kuzu, et, ve süt verim yönünde ıslah çalışmaları yoğunluk kazanmıştır (Sönmez vd., 2009).

Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Türkiye’de tekstil endüstrisinin ihtiyacı olan yapağıyı yurt içinden temin etmek amacıyla 1933 yılında Alman Et Yapağı Merinosu x Kıvırcık melezlemesi ile Karacabey Tarım İşletmesinde başlamıştır (Özcan, 1990). Bu çalışma sonucunda yapağı ve et verim yönlü Karacabey Merinosu geliştirilmiştir. Karacabey Merinos koyunları, orta cüsse, ince kuyrukluluk, kaliteli yapağı ve karkas elde edilen, hastalıklara dayanıklı ve ıslah edilmiş yerli koyun ırkımızdır (Kaymakçı, 2006).

Damızlık adaylarının gelecekteki verimlerini doğru tahmin edilebilme sorunu, çiftlik hayvanları yetiştiriciliğindeki en önemli ve en karmaşık konulardan birisidir. Tüm seleksiyon yöntemlerinde asıl amaç, sonraki generasyonların ebeveyni olarak seçilmek istenen bir hayvanın genetik değerini daha yüksek doğrulukta tahmin edebilecek uygun bir yöntemin seçilmesidir (Dybus vd., 2004).

Hayvan ıslahında, önemli verim özellikleri açısından damızlık adaylarının genetik kapasitelerinin doğru olarak belirlenmesi için farklı seleksiyon yöntemleri uygulanmaktadır (Dybus vd., 2005).

Çiftlik hayvanlarında karakterler kalitatif ve kantitatif karakterler olarak gruplandırılır. Kalitatif karakterler bir ya da birkaç gen çifti tarafından kontrol edilir ve çevre faktörlerinden hemen hiç etkilenmezler. Bu nedenle, bu karakterler için istenilen genetik yapıların kısa sürede ve kolayca oluşturulabilmesi mümkündür. Ancak, verimle ilgili olan karakterler genellikle kantitatif karakterlerdir. Kantitatif karakterler çok sayıda gen tarafından kontrol edilir ve çevreden etkilenirler. Böyle karakterler bakımından bireyin fenotipi değerlendirilerek genotipi hakkında her zaman isabetli sonuçlar elde etmek mümkün olmamaktadır (Dikmen, Alpay ve Üstüner, 2011; Daş, 2015).

Yetiştiricilik bakımından genetik ıslahın amacı, bir sürü ya da popülasyondaki hayvanlarda belirli verimleri artırmaktır. Verimleri artırmak için çevre faktörleri ile birlikte genotipin de geliştirilmesi gerekmektedir. Genotipin geliştirilmesinde ise çeşitli seleksiyon yöntemleri kullanılmaktadır (Mcgill ve Lievaart, 2011; Gürses ve Bayraktar, 2014).

Hayvancılıkta ıslah çalışmaları yaklaşık 10 bin yıl önce evciltme ile başlamıştır. Farklı hayvan gruplarında uygulanan çeşitli yetiştirme metotları ile birçok karakter üzerine önemli genetik ilerlemeler sağlanmış olup verimle ilgili karakterlerin çok sayıda gen ve lokustan oluştuğunun tespiti ile birlikte moleküler yöntemler önem kazanmıştır. DNA tabanlı seleksiyon yöntemleri ile karakterlerde önemli genetik ilerlemeler sağlanmıştır. Teknolojinin ilerlemesiyle beraber çok sayıda markör ile hayvanların sadece genotip bilgilerinin kullanılması sonucu hayvanların “Tahmini Genomik Yetiştirme Değerleri” ortaya konulabilmektedir. Bu yönteme “Genomik Seleksiyon” denmektedir. Bu yöntem çiftlik hayvanlarında yapılan genom analizleri ve Tek Nükleotid Polimorfizmi (SNP) ip teknolojisi ile son 10 yılda uygulanabilir hale gelmiştir. Genomik seleksiyon ile dşok kalıtım dereceli, lm masraflı aynı zamanda zor olan karakterler generasyonlar boyunca analiz edilerek dşok maliyetle ve %90’a kadar güvenle seleksiyon yapılabilir (zkan ve Yakan, 2017).

ABD, Kanada, Yeni Zelanda, Fransa ve Hollanda gibi birçok ülkenin iş birliği ile süt sığırcılığında Genomik Seleksiyon (GS) uygulamaları etkili bir şekilde yapılmaktadır. Bu yöntem ile mastitis, vücut kondüsyon skoru ve topallık gibi karakterlerin genetik yapısı değerlendirilerek etkili seleksiyon uygulamaları yapılmaktadır. Süt sığırı yetiştiriciliğinde, çok sayıda hayvana sahip referans populasyonların kullanımıyla yapılan GS uygulamaları ile Progeny Testing (PT)’de kullanılan boğaların sayıları azaltılmıştır (Pryce ve Daetwyler, 2012).

Genomik seleksiyon damızlık seçimi, damızlık kontrolü ve ıslah çalışmalarına hız kazandırmaktadır. Genomik değerlendirme ile generasyon aralığı azalacağı için gelecekte genetik ilerleme çok hızlı olacaktır. Genomik veriler sayesinde Siyah Alaca sığırlarda dl verim özellikleri, somatik hücre sayısı ve kızlarının gebe kalma oranı tahminlerindeki güvenilirlikte artış sağlanmıştır. Ayrıca bu yöntem sayesinde suni tohumlama boğaları daha hızlı belirlenebilmektedir (Cassell, 2010).

Genomik seleksiyon ile boğa seçiminde, boğalar daha buzağı iken aranan özellikler açısından DNA’da yapılacak incelemeler sayesinde buzağının ileride uygun bir boğa olup olmayacağına karar verilir (Schaeffer, 2006; Pryce ve Daetwyler, 2011). Bunun sonucunda 5-7 yıl gibi uzun süre beklenmeden çok kısa süre içerisinde seçim yapılmış olunur. Genomik seleksiyon uygulamalarının güvenilirliği referans populasyonun büyüklüğüne, hedef populasyon ile referans populasyon arasındaki genetik ilişkiye, markör yoğunluğuna, hesaplama metotlarına ve karakterlerin kalıtım derecelerine bağlıdır. Kalıtım derecesi dşok karakterlerde Tahmini Genomik Yetiştirme Değeri (TGYD) doğruluğunun yüksek olması için

referans populasyondaki hayvan sayısının fazla olması gerekmektedir (Van Eenennaam, Weigel, Young, Cleveland ve Dekkers, 2014).

GS uygulamalarında TGYD'ni hesaplamak için Least Squares (En Küçük Kareler Yöntemi), BLUP (Best Linear Unbiased Prediction) ve Bayes (Bayesian Estimation) yöntemleri kullanılmaktadır. TGYD'nin güvenilir olabilmesi için çok sayıda genom dizisi ve SNP verisi gerekmektedir (Özbeyaz ve Kocakaya, 2011).

Genom düzenleme yöntemlerinin ve hayvancılıkta uygulama alanlarının açıklanmaya çalışıldığı çalışmada araştırmacılar genom düzenleme tekniklerinin geleneksel ıslah yöntemlerine dahil edilmesi halinde hızlı, kesin ve daha az maliyetli sonuçlar ortaya çıkarıp ekonomik anlamda yetiştiriciye daha fazla kazanç sağlayacağını aktarmışlardır. Ayrıca genom düzenleme teknikleri sayesinde hayvanlardan elde edilen verim miktarının artırılması hayvan sağlığı açısından hastalıklara dirençli ırkların geliştirilmesi ve hayvan refahı açısından daha iyi bakım koşullarının sağlanması için büyük kazanımlar sağlanacağını bildirmişlerdir (Esen, Cemal ve Elmacı, 2020).

Her geçen gün önemli çiftlik hayvanı türlerinde çeşitli karakterlerin varyasyonlarından sorumlu olduğu tespit edilen spesifik SNP'ler tanımlanmaktadır. (Jonas ve Koning, 2015).

Tanımlanmış SNP'ler birçok yöntemle belirlenebilmekle birlikte günümüzde en yaygın uygulama alanı bulan yöntem microarray teknolojisidir (Seidel, 2009).

Moleküler genetik alanında en önemli gelişmelerden olan ve genetik işaretleyici olarak bilinen SNP çip teknolojisi çiftlik hayvanlarında genomik damızlık değer tahminlerinin yapılmasına ve genomik seleksiyona olanak sağlamaktadır (Gündüz vd., 2016).

SNP çip, DNA bağlayan binlerce küçük noktadan oluşur ve her nokta spesifik bir SNP'den sorumludur. DNA'nın incelenmesine olanak veren bu teknoloji sayesinde SNP'ler ile karakterler ilişkilendirilmekte ve seleksiyonda önemli bir parametre olarak değerlendirilmektedir (Özbeyaz ve Kocakaya, 2011).

SNP genotipleme çalışmaları sığırla birlikte koyun, keçi, tavuk ve domuz gibi diğer çiftlik hayvanı türlerinde de gerçekleştirilmektedir (Özbeyaz ve Kocakaya, 2011; Bai, Sartor ve Cavalcoli, 2012; Sharma vd., 2015).

Sütçü sığırlarda lineer meme özelliklerinin saptanması günümüze kadar birçok araştırmada ele alınmış ve süt verimi ile bu özellikler arasında ilişki aranmıştır. Koyunlarda da benzer şekilde meme ve meme başına ait özelliklere ilişkin bilimsel çalışmalar yapılmaktadır.

Lineer bir skala ile memenin morfolojik olarak değerlendirilmesinde dokuz puanlık bir skala kullanılmaktadır (Şeker, Kul ve Bayraktar, 2000).

Kanada Angus ineklerinde meme başı ve meme yapısıyla ilişkili genomik bölgeleri belirlemek amacıyla yapılan araştırmada; GeneSeek® Genomic Profiler Bovine 130K SNP dizisi ile genotiplendirilen 1.582 Kanada Angus ineğinde meme başı ve meme skoru için aday genleri belirlemek amacıyla ağırlıklı tek adımlı genom boyu ilişkilendirme çalışması (WssGWAS) gerçekleştirilmiştir. Genom boyunda, bu özelliklerde gözlenen varyansın %0,5'inden fazlasını açıklayan ardışık 20 SNP tespit edilmiştir. Meme başı ve meme skoru için bölgelerde sırasıyla toplam 94 ve 71 karakterize edilmiş gen tanımlanmıştır. Bunlardan 7 genin her iki özellik için de ortak olduğu bildirilmiştir (Devani vd., 2020).

Sığırlarda doğrusal tip sınıflandırmasından 13 meme özelliği için yapılan genom boyu ilişkilendirme çalışmasında yedi özellik için BTA3, BTA5, BTA6, BTA17 ve BTA25'teki beş bölgede önemli sinyaller gözlemlenmiştir. Ön meme uzunluğu ve meme başı çapı için BTA6'da 90 Mb civarında bilinen bir bölgede önemli SNP'ler bulunmuştur. Arka meme yüksekliği özelliği için önemli SNP'ler, SNX29 geninin kodlama bölgesinde konumlandırılmıştır. BTA17'de 62 Mb civarındaki birçok önemli SNP, arka meme genişliği, ön meme başı yerleşimi ve arka meme başı yerleşimi özellikleriyle ilişkili bulunmuştur (Flury vd., 2014).

Ön meme yapışması (AUA), merkezi asıcı bağ (CSL), arka meme bağlanma yüksekliği (PUAH), arka meme bağlanma genişliği (PUAW) ve meme dahil olmak üzere beş meme özelliği için gerçekleştirilen bir genom boyu ilişkilendirme çalışmasında 1000 Holstein ineğinin fenotip verileri ölçülmüş, genotipik verileri analiz etmek için GeneSeek Genomic Profiler (GGP) Bovine 100 K SNP çipi kullanılmıştır. GWAS analizi için, kalite kontrolünden sonra 984 ayrı inek ve 84.407 tek nükleotid polimorfizmi (SNP) kalmış olup genom boyu anlamlı eşikinde toplam 18 SNP bulunmuştur (Nazar vd., 2022).

Ön meme ucu konumu (ATP), arka meme ucu konumu (PTP) ve ön meme ucu uzunluğu (FTL) olmak üzere üç özellik için genom boyu ilişkilendirme çalışmasının gerçekleştirildiği araştırmada, ilişkilendirme analizleri için FarmCPU yönteminden yararlanılmış, 1000 Çin Holstein sığırından fenotipik veriler toplanmış ve sığır genotipleme verileri için GeneSeek Genomic Profiler Bovine 100K tek nükleotid polimorfizimleri (SNP) çipi kullanılmıştır. Kalite kontrol sürecinin ardından GWAS çalışma analizi için 984 bireysel sığır ve 84.406 SNP kalmıştır. Bonferroni düzeltmesinden sonra ($p < 5.92 \times 10^{-7}$) meme sistemiyle ilişkili meme özellikleri ile önemli ölçüde ilişkili 9 SNP tespit edilmiş olup, *MMS22L*, *E2F8*,

CSRP3, *CDH11*, *PEX26*, *HAL*, *TAMM41*, *HIVEP3*, *SBF2*, *MYO16* ve *STXBP6* olmak üzere toplam 11 gen, ineklerin meme özelliklerinde rol oynayabilecek aday genler olarak belirlenmiştir (Nazar vd., 2021).

Siyah Alaca süt sığırı popülasyonuna ait 471 baş süt sığırı için Illumina BovineHD 777K boncuk çipi üzerinde genotiplenmiş ve ön ve arka meme ucu uzunluğu, genişliği, uç şekli ve yerleşimi, ön meme bağlantısı, meme yarığı, meme derinliği, arka meme yüksekliği ve arka meme genişliği açısından puanlanmıştır. Bu yüksek riskli özelliklere dayalı olarak mastitis duyarlılığını tanımlayan tek bir yeni fenotip oluşturmak için ön meme bağlantısı, arka meme başı ucu şekli, arka meme başı genişliği ve arka meme yüksekliği üzerinde temel bileşen analizi yapılmıştır. Yapılan analiz sonucunda ilgili 14 özelliğin tümü üzerinde, toplam 56 genom boyu ilişkilendirme gerçekleştirilmiş ve 28 önemli ölçüde ilişkili (Bonferroni çoklu test düzeltmesi <0.05) QTL tanımlanmıştır (Miles, Posbergh ve Huson, 2019).

Meme ve meme başı tipi özelliklerini değerlendirmek için gerçekleştirilen genom boyu ilişkilendirme çalışmasında 471 baş inek Illumina BovineHD777k boncuk çipi üzerinde genotiplendirilmiş, ön ve arka meme ucu uzunluğu, genişliği, uç şekli, ön meme eki; meme ayrımı, meme derinliği; arka meme yüksekliği ve arka meme genişliği açısından puanlanmıştır. Genom boyu ilişkilendirme analizi yapılmış ve 28 genomik bölge önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Araştırma sonucunda bu genomik bölgelerin sorgulanmasının mastitis gelişimine katkıda bulunabileceği ve aynı zamanda *ZNF683*, *DHX9*, *CUX1*, *TNNT1* ve *SPRY1* gibi aday genlerin tespit edildiği bildirilmiştir (Miles, Posbergh ve Huson, 2021).

Kanada Angus sığırlarında meme ve meme skorları için genetik değerlendirmelerin yapıldığı çalışmada her iki meme puanı ile ilgili ortak gen olmamasına rağmen, iki inek yaş grubunda meme başı puanı için 12 genin örtüştüğü, olgun ineklerde meme başı ve meme skorları arasında 23 ortak genin olduğu bildirilmiştir. Bu bulgulara dayanarak üreticilerin inek sürülerindeki meme başı ve meme skorlarını yıllık olarak toplamaları önerilmiş ayrıca genç ineklerden alınan meme ve meme skorlarının, olgun ineklerde tahmin edilen meme ve meme skorlarıyla aynı özellik olduğunun doğrulanmasının zorunlu olduğu tespit edilmiştir (Devani, 2021).

Reggiana sığırlarının ekonomik değerleri ile ilgili olarak, farklı morfolojik özellikler için farklı genom boyu ilişkilendirme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Boy için GWAS'lar, *LCORL-NCAPG* genleri üzerinde yer alan tek nükleotid polimorfizmleri ve *CHCHD7* ile bir kümede bulunan *BTA14* ve *PLAG1* geninde anlamlı bir başka SNP ile sığır kromozomu (BTA)

6 üzerinde önemli bulunmuştur. Domuzlarda meme başı sayısının önemi göz önünde bulundurularak toplam meme başı sayısı ve ilgili diğer 12 parametre için genom boyu ilişkilendirme çalışması yapılmıştır. Araştırılan dört parametre için (toplam meme başı sayısı, sol ve sağ çizgilerin meme sayısı ve iki tarafı karşılaştıran maksimum meme sayısı), verinin (VRTN) geni bölgesinde SSC7 üzerinde önemli belirteçler tanımlanmıştır (Kazemi, 2021).

Holstein sığırlarında yaşama gücü ve altı hastalık özelliğinin GWAS ve ince-haritalama metotları ile değerlendirildiği çalışmada; Bayesian haritalama metodu kullanılmış olup inek yaşama gücü, ketozis ve hipokalsemi için genom boyunda toplam 8 önemli ilişki saptandığı belirtilmiştir. Yapılan analiz sonucunda 20 aday gen rapor edilmiştir. Araştırmacılar sonuçların sığırlarda genetik ve hastalık duyarlılığı arasındaki biyolojik ilişkinin ortaya konmasında yararlı olabileceğini bildirmişlerdir (Freebern vd., 2020).

Vücut konformasyon özelliklerini etkileyen kantitatif özellik lokuslarını (QTL) ve yakındaki aday genleri tanımlamak amacıyla yapılan çalışmada 2329 Kore Holstein sığırından oluşan bir popülasyondan 24 vücut konformasyon özelliğine ilişkin fenotipik veriler toplanmış ve tüm hayvanlar, 50 K Illumina sığır SNP çipi kullanılarak genotiplendirilmiştir. Genom boyu ilişkilendirme analizi ile 24 vücut konformasyon özelliği ile genom boyu ilişkili toplam 24 önemli SNP tanımlanmıştır. Tespit edilen aday genler vücut özellikleri için *KCNA1*, *RYBP*, *PTH1R*, *TMIE* ve *GNAI3*; sağrı özellikleri için *ANGPT1*; ayak ve bacak özellikleri için *MALRD1*, *INHBA* ve *HOXA13*; ve meme özellikleri için sırasıyla *CDK1*, *RHOBTB1* ve *SLC17A1* olarak bildirilmiştir (Haque vd., 2023).

Vücut konformasyon özelliklerine ait aday genleri bulmak amacıyla gerçekleştirilen çalışmada Illumina BovineSNP50 BeadChip, vücut konformasyon özellikleriyle ilişkili tek nükleotid polimorfizmlerini (SNP) tanımlamak için kullanılmıştır. 1.314 baş Çin Holstein sığırı ve 52.166 SNP ile 29 vücut konformasyon özelliği için birden fazla SNP'yi aynı anda tespit etmek amacıyla uygulanmış olup, toplamda 26 konformasyon özelliği ile genom boyu ilişkili 59 SNP genom boyu ilişkilendirme analizi ile tespit edilmiştir (Wu vd., 2013).

Brahman Sığırlarında Büyüme Eğrisi Parametreleri için Çok Özellikli GWAS ve Yeni Aday Genlerin Açıklanması isimli çalışmada araştırmacılar doğumda tartılan 6, 12, 15, 18 ve 24 aylık 1.255 Brahman sığırından elde edilen verileri analiz etmişlerdir. Araştırmada Brody modeli kullanılmış olup yüz altmış yedi (167) önemli SNP A (ergin canlı ağırlığı) ve iki yüz altmış iki (262) önemli SNP K (cinsel olgunluğa erişim yaşı) ile ilişkilendirilmiştir. A için en önemli SNP'lere en yakın açıklamalı genlerin; kas gelişimi (*RAB28*), miyojenik indüksiyon

(BTG1), fetal büyüme (IL2) ve vücut ağırlıkları (APEX2) ile ilgili doğrudan biyolojik fonksiyonlara sahip olduğu, K genlerinin vücut ağırlığı, vücut boyu, ortalama günlük kazanç (TMEM18) ve iskelet kası gelişimi (SMN1) ile fonksiyonel olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (Crispim vd., 2015).

Sığırların Verim Özellikleri Üzerine Etkili Önemli Moleküler Markörler isimli çalışmada araştırmacılar hayvancılık alanında moleküler genetik markör olarak kullanılan CSN2, CSN3, CSN1S1, LGB, DGAT1, BH, IGF, GHRH-R, LEP, Pit-1, PRL, Calpain ve Calpastatin gibi genlerden bahsetmiştir. Araştırmacılar seleksiyonda genetik markör kullandığında, seleksiyon sürecini hızlandırıp tarımsal üretimin kalitesinin artacağını üretim maliyetlerinin düşürülerek kâr marjının arttırılabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca yapılan mevcut çalışmalar sonucunda önemli DNA markörleriyle verim özellikleri arasındaki ilişkilerde istatistiki olarak görülen üstünlük ırka ve farklı çevrelerine göre değişebilmekle birlikte çiftlik hayvanlarının ıslahı için kantitatif moleküler genetik uzmanlarının daha fazla iş birliği içinde olmalarının yararlı olacağını bildirmişlerdir (Özdemir ve Doğru, 2008).

Bazı Süt ve Üreme Özellikleri ile İlişkilendirilmiş Belirli SNPlerin İki Farklı Sığırırkı İçin Değerlendirilmesi adlı doktora çalışmasının hayvan materyalini “Genetik Kaynakların Halk Elinde Korunması Projeleri” kapsamında Ankara iline bağlı Çamlıdere ilçesi ile Çankırı iline bağlı Bayramören ilçesindeki sürülerden rastgele seçilen 80 baş Yerli Kara Sığır ve Çukurova Tarımsal Araştırma Enstitüsünde bulunan sürülerden rastgele seçilen 80 baş Siyah Alaca sığırı oluşturmuştur. Araştırmacı araştırma sonucunda özellikle LHCGR geninde elde ettiği sonuç ile bu gen üzerinde yapılacak çalışmalarda yerli ırkların model olarak kullanılabileceği ve sonuçların üreme özellikleri açısından genetik ilerleme için önemli bir seleksiyon kriteri elde etmede fayda sağlanabileceğini bildirmiştir (Karakaş, 2017).

Koçuş Tarım İşletmesinde Yetiştirilen Siyah Alaca (Holştayn) Sığırlarda Bazı Süt Verimi Özellikleri ve İlişkili Genlerin Ekspresyonu isimli çalışmada; Aksaray Koçuş Tarım İşletmesi şartlarındaki Siyah Alaca sığırlarının bazı süt verimi özellikleri ve süt verimi ile ilişkili genlerin mRNA transkript seviyelerinin incelenmesi ve bazı çevre faktörlerinin etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Araştırmanın materyalini Koçuş Tarım İşletmesindeki 2009-2015 yılları arasındaki toplam 324 baş Siyah Alaca sığır ırkının 1377 laktasyonuna ait 3452 kontroldeki süt verimi kaydı ile tüm hayvanlardan alınan kan örnekleri oluşturmuştur. Süt verimi ile ilgili çevre faktörlerinin etkilerini değerlendirmek için en küçük kareler metodu kullanılmıştır. Araştırmada yüksek süt verimine sahip ineklerde ilgili genlerin ifade düzeyleri

düşük verime sahip ineklere göre yüksek düzeyde bulunmuştur. Araştırmacılar araştırmadan elde ettikleri bulgulara göre Siyah Alaca ineklerin süt verimini arttırmak için süt verimi ile ilişkili olabilecek *ATF3*, *CDKN1A* ve *PRL* genlerinin süt verimini arttırmaya yönelik yapılacak markör destekli seleksiyon ve ıslah çalışmalarına olumlu yönde katkı sağlayacağı sonucuna varmışlardır (Yıldırım vd., 2018).

İran'da yetiştirilen Holstein sığırlarında üreme özelliklerini etkileyen tek adımlı genom boyu ilişkilendirme çalışması ve aday genlerin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmada; düve ve ineklerde (1992-2018 doğumlu) üreme özellikleri üzerinde tek adımlı GWAS (ssGWAS) analizi ile üreme özellikleri değerlendirilmiş ve toplamda 32 önemli SNP ($P < 0.05$) gözlenmiş ve bunlardan 11 ve 21 SNP' in sırasıyla düvelerde ve ineklerde üreme özelliklerinin aday genleri içinde yer aldığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, çalışmada tanımlanan SNP'ler ve aday genlerin Holstein süt sığırlarının üreme performansını iyileştirmek amacıyla genomik testlerde kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Mohammadi vd., 2022).

Siyah Alaca süt sığırlarında laktasyonun erken ve pik dönemlerindeki laktasyon performansını belirlemeye yönelik yapılan genom boyu ilişkilendirme çalışmasında; toplam 777.962 tek nükleotid polimorfizmi için Illumina BovineHD Genotyping BeadChip ile genotiplendiği ve kalite kontrolünden sonra, 585.109 varyantın, karma bir lineer modelde GEMMA yazılımı kullanılarak analiz edildiği bildirilmiştir. %5 genom boyu anlamlılık eşliğinde yer alan özelliklerle ilişkili herhangi bir SNP olmamasına rağmen, genom boyu anlamlılık eşliğinde süt verimi ve bileşimi ile ilişkili 18 SNP tanımlandığı belirtilmiştir (Zare vd., 2022).

Süt proteini kompozisyon özelliklerini etkileyen aday genleri belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, bu tür dokuz özellik (α s1-kazein, α s2-kazein, β -kazein, κ -kazein, α -laktalbumin, β -laktoglobulin) için bir GWAS gerçekleştirilmiştir. Toplam 586.304 SNP taranarak 24 sığır otozomundaki toplam 178 genomik pencere ve 194 SNP, süt proteini bileşimi veya protein yüzdesi ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Süt proteini kompozisyon özelliklerini etkileyen bölgeler esas olarak BTA 1, 6, 11, 13, 14 ve 18. kromozomlarında gözlenmiştir. Süt proteini kompozisyonu özelliklerini etkileyen 19 yeni aday gen önerilmiş olup bunlar *ARL6*, *SST*, *EHHADH*, *PCDHB4*, *PCDHB6*, *PCDHB7*, *PCDHB16*, *SLC36A2*, *GALNT14*, *FPGS*, *LARP4B*, *IDI1*, *COG4*, *FUK*, *WDR62*, *CLIP3*, *SLC25A21*, *IL5RA* ve *ACADSB* olarak belirtilmiştir (Zhou vd., 2019).

Melez ineklerin meme özelliklerine yönelik gerçekleştirilen bir genom boyu

ilişkilendirme çalışmasında ortalama meme çapı, ortalama meme uzunluğu ve meme destek puanı, Teksas'ın merkezinde aynı boğalardan doğan 13 tam kardeş embriyo transferi Nellore-Angus F2 ailesinden ve 4 üvey kardeş doğal hizmet ailesinden gelen ineklerde (n = 295) değerlendirilmiştir. İnekler baba tarafından üvey kardeşler olarak birlikte analiz edilmiştir. Analiz sonucunda toplam 15 ilişkili ($-\log_{10}[\text{FDR}] \geq 1,3$) işaretleyici tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, meme sisteminin gelişimi ve düzenlenmesinde rol oynayan genler içindeki ilişkili belirteçleri tanımlamış ve BTA 5'in besi sığırlarında meme özellikleri açısından önemli olduğunu ortaya koymuştur (Tolleson, 2016).

Süt sığırlarında fonksiyon ve konformasyon seçimi ile ilgili özellikleri tanımlamak için genomik ve fenotipik meme değerlendirme özellikleri arasındaki olası ilişkileri açıklığa kavuşturmak amacıyla yapılan çalışmada meme ile ilgili çeşitli değerlendirme kriterlerinin süt sığırcılığı verimliliği üzerindeki potansiyel etkisi incelenmiş ve bozulmuş meme yapısı ile işlevselliğinin olumsuz etkilerinin nasıl azaltılabileceği araştırılmıştır. Araştırma sonuçları memeden türetilmiş özelliklere ilişkin genomik ve fenotipik veri havuzlarından türetilen tahmin kriterlerinin, gelecekteki sürülerin seçilmesi ve süt sığırlarında genetik gelişme sürecinin hızlandırılması için yol gösterdiğini ortaya koymuştur (Gutierrez-Reinoso vd., 2023).

Montbéliard (MON) sığırları, Normande (NOR) sığırlarında ve 15 özelliğe (5'i süt üretimiyle bağlantılı, 2'si meme sağlığıyla ve 8'i meme morfolojisiyle bağlantılı) iki adımlı, cins içi GWAS yaklaşımının uygulandığı çalışmada Holştayn (HOL) sığırları 2515 MON, 2203 NOR ve 6321 HOL boğaların atfedilen tüm genom dizilerini (WGS) kullanarak aday varyantları (CV) tespit edilmiş ve bunların etkileri 23.926 MON, 9400 NOR ve 51.977 HOL ineğinden oluşan üç genç popülasyonda doğrulanmıştır (Tribout vd., 2020).

Yeni Zelanda'da ilkbaharda buzağılayan süt ineklerinin süt bileşimi ve doğurganlık özellikleriyle ilişkili genomik bölgelerin ve genlerin belirlenmesinin amaçlandığı çalışmada; Massey Üniversitesi'nin iki süt sığırcılığı sürüsünde 2014-2015 ve 2021-2022 buzağılama sezonlarına ait fenotipik veriler kullanılmıştır. Süt bileşimi ve doğurganlık özellikleri için 58 potansiyel aday genle önemli ölçüde ilişkili olan 73 SNP belirlenmiştir. Kromozom 14 üzerindeki 4 SNP, hem yağ hem de protein yüzdeleri açısından oldukça anlamlı ve ilişkili genler *DGAT1*, *SLC52A2*, *CPSF1* ve *MROH1* olarak tespit edilmiş olup doğurganlık özellikleriyle önemli ölçüde ilişkili olan 10 aday gen (*KCNH5*, *HS6ST3*, *GLS*, *ENSBTAG00000051479*, *STAT1*, *STAT4*, *GPD2*, *SH3PXD2A*, *EVA1C* ve *ARMH3*) ortaya çıkarılmıştır. Bu genlerin fonksiyonlarının ineklerin metabolik stresini azaltmak ve çiftleşme döneminde insülin

sekresyonunu arttırmak, erken embriyo gelişimi, fetal büyüme ve gebelik döneminde annenin lipid metabolizması ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Jayawardana vd., 2023).

Çin Holstein inek popülasyonuna ait 300 baş inekte GeneSeek Genomic Profiler Bovine 50K SNP çipi kullanılarak sütle ilgili beş özellik için gerçekleştirilen genom boyu ilişkilendirme çalışmasında karışık bir doğrusal model kullanılmış eşik seviyesini aşan 28 aday SNP tespit edilmiştir (P değeri <1,2–6). Bos Taurus otozomunda (BTA)14 bulunan toplam 18 SNP, Bonferroni düzeltmesinden sonra en az bir süt özelliği ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Ayrıca yağ yüzdesi özelliği için BTA14'te yüksek bağlantı dengesizliğine (LD) sahip 2,5 Mb'lık bir bölge (1,5 ila 4,0 Mb arasında) gözlemlenmiştir. Bunların arasında, yağ yüzdesi, yağ verimi, protein yüzdesi, süt verimi ve peynir değeri dahil olmak üzere 5 özellik için 4 SNP tanımlanmıştır (Wang vd., 2020).

Süt sığırları için ekonomik açıdan önemli bir özellik olan laktasyon kalıcılığının (LP) altında yatan genetik mekanizmaları araştırmak amacıyla yapılan genom boyu ilişkilendirme çalışmasında 3.796 ineğin ve 44.100 tek nükleotid polimorfizminin LP verileri üzerinde tek değişkenli regresyon karışık doğrusal model kullanılarak gerçekleştirilmiştir. LP ile anlamlı olarak ilişkilendirilen 8 SNP ve önerilen olarak ilişkilendirilen 47 SNP belirlenmiştir (Do vd., 2017).

Yüksek yoğunluklu sığır tek nükleotid polimorfizmi (SNP) dizisi ile genotiplenen 784 Çin ve 371 Danimarka Holstein ineğinin verilerine dayanarak 16 süt yağ asitleri özelliği için ortak bir genom boyu ilişkilendirme çalışması gerçekleştirilmiştir. 29 sığır otozomunda toplam 486.464 SNP işaretçisi kullanılmıştır. Genom ve kromozom boyundaki seviyelerde çoklu testlerin anlamlılık eşiklerini ayarlamak için Bonferroni düzeltmeleri uygulanmış olup tüm özelliklerde 65 önemli SNP, 2 popülasyonda önemli ölçüde farklı etkilere sahip olmuştur. 10 süt yağ asitleri DGAT1'i de içeren kantitatif bir özellik lokus (QTL) bölgesinden etkilenmiştir. Araştırma sonucunda araştırmacılar bu önemli SNP'nin ve karşılık gelen QTL bölgelerinin saptanmasının, süt sığırlarında süt yağ asitleri için nedensel mutasyonları ve bunların ortamlarla etkileşimlerini belirlemeye yönelik takip çalışmaları için yararlı olacağını bildirmişlerdir (Li vd., 2015).

Brezilya Holştayn sığır popülasyonunda süt verimi, somatik hücre skoru, yağ, protein ve laktoz yüzdeleri ile yağ asidi bileşimi dahil olmak üzere geleneksel süt üretim özellikleriyle ilişkili genomik bölgeleri belirlemek amacıyla yapılan genom boyu ilişkilendirme çalışması için ağırlıklı tek adımlı bir GWAS'ta 5.981 inekten 75.228 fenotipik kayıt ve 1.067 inekten

56.256 SNP'nin genotipik verileri kullanılmıştır. Çalışmada belirlenen bazı bölgelerde *MGST1* (BTA5), *ABCG2* (BTA6), *DGAT1* (BTA14) ve *PAEP* (BTA11) genleri doğrulanmıştır. Ayrıca süt için, meme bezinin doku hasarı ve onarımı *COL18A1*, bağışıklık tepkisi *LTTC19*, glikoz homeostazisi *SLC37A1*, doymamış yağ asitlerinin sentezi *LTBP1* ve şeker taşınmasında *SLC37A1* ve *MFSD4A* yer alan potansiyel yeni genler bulunmuştur (Iung vd., 2019).

Büyükbaş hayvan sütünün süt yağı bileşimindeki genetik çeşitlilikten sorumlu olan genomik bölgelerin ve tercihen bireysel genlerin belirlenmesi için iki aşamalı tek SNP birleşme analizi, 29 kromozom üzerinde bir veya daha fazla yağ asidiyle önemli ölçüde ilişkili olan toplam 54 bölge bulunmuştur. Sığır otozomları (BTA) 14, 19 ve 26, 7 ila 10 özellik ile oldukça anlamlı ilişkiler göstermiştir. Bölgelerin bazıları, yağ sentezinde yer aldığı bilinen veya BTA 6'daki *ABCG2* ve *PPARGC1A* gibi yağ verimi veya içeriği için temel niceliksel özellik lokusları olarak önceden tanımlanmış olan genleri barındırmış olup bunlar BTA 13'te *ACSS2*; BTA 14'te *DGAT1*; BTA 19'da *ACLY*, *SREBF1*, *STAT5A*, *GH* ve *FASN*; BTA26'da *SCD1*; ve BTA 27'de *AGPAT6* olarak belirlenmiştir (Bouwman vd., 2011).

Türk Holstein süt sığırları popülasyonunda süt özellikleri ile ilişkilendirilmiş tek nükleotid polimorfizm (SNP) varyantlarını belirlemek amacı ile 2012-2019 yılları arasında doğan 17,166 inekten elde edilen genotip verileri, birinci laktasyon süt, yağ ve protein verimi ile sağım hızı için genom boyu ilişkilendirme analizlerinde (GWAS) kullanılmıştır. İnekler Affymetrix Axiom Bovine 54K SNP Chip ile genotipleştirilmiş ve kalite kontrolü yapıldıktan sonra, 31,944 SNP içeren 15,288 inek verisi analizde kullanılmıştır. Çalışmada, toplam yedi SNP tespit edilmiş olup bunlardan ikisi (rs109146371, rs109350371) BTA14'te süt verimi üzerinde etkili bulunmuş, bir tanesi (rs41718954) BTA14'te protein verimi ile ilişkilendirilmiş, bir tanesi (rs10451141) BTA18'de yağ verimi ile ilişkilendirilmiş ve üç tanesi (rs29009916, rs109459144, rs42647772) sırasıyla BTA2, BTA11 ve BTA12'de sağım hızı ile ilişkilendirilmiştir. Bunlardan dördünün (yağ verimi için rs110451141 ve sağım hızı için rs29009916, rs109459144, rs42647772) ilk kez tanımlandığı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (Koncagül vd., 2024).

Sığır sütündeki α (S1)-kazein (α (S1)-CN), α (S2)-kazein (α (S2)-CN), β -kazein içeriği için bir genom boyu ilişkilendirme çalışması gerçekleştirilmiştir. Toplamda 1.713 Hollanda Holstein-Friesian ineği 50.228 SNP için genotiplendirilmiş ve 2 adımlı bir ilişkilendirme çalışması yapılmıştır. 20 sığır otozomunda süt protein içeriği ve bileşimi ile ilişkiler tespit edilmiştir. Süt proteini bileşimi veya protein yüzdesi ile ilişkili ana genomik bölgeler, 5, 6, 11

ve 14 numaralı kromozomlarda bulunmuştur. Sığır otozomu (BTA) 6 üzerindeki bir genomik bölge, 6 ana süt proteininin tümü ile önemli ölçüde ilişkili ve BTA 11 üzerindeki bir genomik bölgenin, 4 kazein ve β -LG ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmiştir (Schopen vd., 2011).

Süt üretimi özelliklerine ilişkin bir tam genom ilişkilendirme çalışması; süt verimi, protein verimi, yağ verimi, protein yüzdesi ve yağ yüzdesi, Braunvieh sığır popülasyonu için gerçekleştirilmiştir. Analize, nesli test edilmiş 554 boğa ve 29 sığır otozomunda (BTA) 36.219 otozomal tek nükleotid polimorfizmi (SNP) işaretçisi dahil edilmiştir. Analiz edilen özelliklerin üçü, SNP ile genom boyunda anlamlı bir ilişki göstermiştir. BTA4'te 2 SNP'nin süt verimi üzerinde etkisi olduğu, BTA14 ve BTA23'te 2 SNP'nin yağ verimini etkilediği ve 1 SNP'nin BTA1'de yağ yüzdesi ile ilişkili olduğu görülmüştür (Maxa vd., 2012).

Kanada Ayrshire, Holstein ve Jersey sığırlarının ilk 3 paritesinde süt, yağ ve protein verimi ve laktasyon aşamalarına dayalı somatik hücre skoru için genom boyunda ilişkilendirme analizleri yapılmıştır. Genom boyu ilişkilendirme analizleri yapılırken her özellik ve parite için 3 farklı laktasyon aşaması dikkate alınmıştır. Analiz edilen özelliklerle ilişkili genomik bölgeler Ayrshire, Holstein ve Jersey ırkları için sırasıyla 12, 8 ve 15. kromozomlarda yer almıştır. Özellikle Holstein ırkı için belirlenen aday genlerin birçoğu literatürdeki önceki raporları desteklemiştir (Oliveira vd., 2019).

Mastitis özellikleri için önceden tespit edilen altı QTL bölgesini hassaslaştırmak için üç işaretleyici yoğunluğunun performansının karşılaştırılmasının amaçlandığı çalışmada her veri seti 4496 Danimarka Holstein sığına ait verileri içermiştir. Karşılaştırmalar doğrusal karma model (MLM) ve Bayesian değişken seçim modeli (BVS) kullanılarak yapılmıştır. Kalite kontrolünden sonra hedeflenen altı bölgede sırasıyla 587, 7825 ve 78 856 SNP kalmış olup, *NPFFR2*, *SLC4A4*, *DCK*, *LIFR* ve *EDN3*'ün mastitis duyarlılığı için aday genler olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir (Wu vd., 2015).

Farklı keçi ırklarında vücut yapısı özellikleri ile ilişkili lokusları belirlemek amacıyla yapılan genom boyu ilişkilendirme çalışmasında Caprine 50K SNP çiple genotiplendirilmiş hayvanlarda bu amaçla vücut uzunluğu, vücut yüksekliği, pubis kemik uzunluğu, göğüs çevresi ve göğüs uzunluğu gibi fenotip kayıtları elde edilmiştir. GEMMA yazılımı kullanılarak vücut yapı özellikleri ile ilgili GWAS analizleri yapılmış ve bahsi geçen bu keçilerde vücut yapı özellikleri ile ilişkili genomik bölgeler 1, 4, 5, 6, 10, 11, 16, 17, 22 ve 27 numaralı kromozomlarda tespit edilmiştir. Ayrıca araştırmada vücut yapısı ile ilişkili genler arasında *PDE5A*, *WDR1*, *ATF3*, *SIPA1L1*, *TMTC2*, *CHCHD3*, *SHROOM2*, *TBPL2*, *ADIPOQ*, *ASAH1*

ve *LRPPRC* bulunmuştur (Shokohmand, Khaltabadi Farahani ve Moradi, 2024).

Murciano-Granadina keçi popülasyonuna ait 825 baş keçide kaydedilen vücut, meme ve bacak konformasyon özellikleriyle ilişkili genomik bölgelerin tanımlanmasının amaçlandığı bir çalışmada, GoatSNP50 BeadChip kullanılarak genotipleme yapılmış ve GEMMA yazılımı kullanarak genom boyu ilişkilendirme analizleri gerçekleştirilmiştir. Rs268273468 [*Capra hircus* (CHI) 16:69617700] ve rs268249346 (CHI 28:18321523) belirteçleri ile medial asıcı bağ arasında genom boyu 2 anlamlı ilişki bulunmuştur. Buna karşılık, vücut ve bacak özellikleri ile genom boyu anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Ayrıca meme, vücut ve bacak özellikleri için sırasıyla 12, 19 ve 7 kromozom boyu anlamlı ilişkiler bulunmuştur (Luigi-Sierra vd., 2020).

Yerli Kıl Keçilerinde Leptin Gen Polimorfizmi ve Büyüme Özellikleri ile İlişkisi isimli çalışmada araştırmacı Aydın ve Denizli illerinde yetiştirici koşullarında bulunan yerli kıl keçilerini hayvan materyali olarak kullanmıştır. Çalışmanın amacı Leptin geni bakımından var olan polimorfizmin tanımlanması ve oğlakların büyüme özellikleri bakımından genotipler arası farklılıkların ortaya konmasıdır. Bu amaçla farklı işletmelerden örneklenen 155 baş oğlakta doğumu takiben 5.5 aylık yaşa kadar gelişme özellikleri incelenmiş ve 3.5 aylık yaşta alınan kan örneklerinden DNA elde edilmiştir. Genotip bilgileri ile oğlakların gelişme özelliklerine ait fenotipik veriler istatistiki yöntemlerle analiz edilmiştir. Denizli ve Aydın illeri için genotip ve allel frekansları benzerlik göstermiş aynı zamanda incelenen SNP bakımından kıl keçisi popülasyonunun Hardy-Weinberg dengesinde olduğu bildirilmiştir (Cankara,2019).

Fransız süt keçilerinde 11 tip özellik ve mastitis direncini temsil eden SCC (somatik hücre sayısı) ile genom boyu ilişkilendirme çalışması yapılmıştır. Illumina GoatSNP50BeadChip (Illumina Inc., San Diego, CA) ile genotiplendirilen, 20 suni tohumlama tekesinden doğan 1.941 Alp ve Saanen keçisinden oluşan bir yavru tasarımından yararlanılmıştır. Çalışma, süt keçilerinde tip ve somatik hücre sayısı özelliklerinde bağlantı dengesizliği için bağlantı analizleri ile kromozom boyunda 37 önemli kantitatif özellik lokusunu (QTL) ve bağlantı dengesizliği için 222 genom boyunda anlamlı QTL'yi vurgulamıştır. *Capra hircus* otozomu (CHI) 19'un, Saanen ırkında oldukça önemli 2 bölge ile tip ve SCC ile ilişkili tek nükleotid polimorfizmleri açısından oldukça zengin olduğu ortaya çıkmıştır. Bir bölge (33-42 Mb) SCC ile önemli ölçüde ilişkili ve meme içi enfeksiyonlara (*RARA*, *STAT3*, *STAT5A* ve *STAT5B*) yanıtla ilişkili aday genleri içermiştir (Martin vd., 2018).

Kanada Alpleri ve Saanen keçilerinde süt üretim özelliklerine (süt, protein ve yağ verimi; protein ve yağ yüzdeleri) ilişkin genomik ıslah değerlerinin tahmin edilmesinde tek

adımlı genomik BLUP (en iyi doğrusal yansız kestirim) yönteminin kullanımının araştırılması amacıyla ilk ve sonraki laktasyonlarda her bir özellik için sırasıyla 6.409 ve 12.236 Alpin kaydı ve 3.434 ve 5.008 Saanen kaydı ve toplam 1.707 genotipli hayvan (833 Alp ve 874 Saanen) değerlendirilmiştir. Araştırma sonuçlarına göre araştırmacılar Kanada süt keçisi populasyonunda genomik seçilimin uygulanmasının, yavru keçiler için seçim doğruluğunu arttırmasının beklendiğini bildirmişlerdir (Massender vd., 2022).

Süt üretim özellikleri (süt, protein ve yağ verimleri ve ilk ve sonraki laktasyonlardaki protein ve yağ yüzdeleri) ve konformasyon özellikleri (vücut) için gerçekleştirilen tek adımlı bir GWAS çalışmasında Kanada Alpleri ve Saanen süt keçilerinde 305 günlük süt üretim kayıtları incelenmiştir. 833 Alp ve 874 Saanen hayvanının genotipleri mevcut olup kromozomal seviyede önemli olan 189 benzersiz SNP tanımlanmıştır. Bu çalışma, daha önce diğer süt keçisi populasyonlarında bildirilmiş olan Kanada Alpleri ve Saanen populasyonlarındaki çeşitli aday genlerin (örneğin, *CSN1S1*, *CSN2*, *CSN1S2*, *CSN3*, *DGAT1* ve *ZNF16*) ekonomik önemine dair kanıtlar sunmuştur (Massender vd., 2023).

Süt verimi ve meme, meme başı, ayak ve bacakların uyumu için gerçekleştirilen bir genom boyu ilişkilendirme çalışmasında her biri 10 konformasyon özelliği için puanlanan 4.563 keçinin toplam 137.235 süt verimi kayıtları incelenmiştir. Bunlardan 2.381 keçinin genotipi Illumina Caprine 50K BeadChip ile analiz edilmiştir. Süt verimi için genom açısından anlamlı bir $[-\log_{10}(P\text{-değeri}) > 5,95]$ SNP, kromozom 19 üzerinde tanımlanmış olup, kromozomlar 4, 8, 14 ve 29 olarak belirlenmiştir. 19. kromozom üzerinde meme yapışması, meme derinliği ve ön bacakların yapısı için genom açısından önemli üç SNP tanımlanmış ayrıca 4, 5, 6, 10, 11 ve 12. kromozomlar üzerinde kromozom bazında SNP bulunmuştur. Süt verimi için genom açısından önemli iki SNP ve meme bağlantısı, meme derinliği ve ön bacakların konformasyonu için 3 SNP bulunmuştur (Mucha vd., 2018).

İyi bir üreme performansına sahip Çin yerel keçi ırkı olan Dazu kara keçilerinde önemli varyasyon lokuslarını ve üreme özelliklerinin genlerini taramak için genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) aracılığıyla, ortalama yavru sayısı, ilk üç paritede ortalama yavru boyutu ve ilk altı paritede ortalama yavru boyutunun 18 SNP ile ilişkili olduğu bulunmuştur ve meme özellikleri ile (meme derinliği, meme ucu çapı, meme ucu uzunluğu ve fazladan meme başı) 10 SNP ilişkilendirilmiştir. İlgili SNP'lerin gen açıklamasından sonra ve ilgili referanslarla kombinasyon halinde aday genler; *ATP1A1*, *LRR4C*, *SPCS2*, *XRR1*, *CEL4*, *NTM*, *TMEM45B*, *ATE1* ve *FGFR2* meme özellikleriyle ilişkilendirilirken,

ENSCHIG00000017110, SLC9A8, GLRB, GRIA2, GASK1B ve *ENSCHIG00000026285* genleri yavru boyutuyla ilişkilendirilmiştir (Fang vd., 2023).

Afyonkarahisar İlindeki Mandaların Genetik Karakterizasyonu isimli araştırma projesinde araştırmacı Afyonkarahisar ilindeki manda popülasyonunun heterozigotluk/homozigotluk düzeyini belirlemeyi, manda ebeveyn tayini için kullanılabilecek test paneli geliştirmeyi, lokusların incelenmesi ile ebeveyn kontrolü yapılarak Tarımsal Araştırmalar ve Politikalar Genel Müdürlüğü (TAGEM) tarafından yürütülen Mandaların Halk Elinde Islahı projesine genetik analizler ile yardımcı olarak seleksiyon hızını arttırmayı amaçlamıştır. Çalışmada 21 mikrosatellit lokus kullanılmış ve bunlardan 2 lokus dışında 19 lokusda Anadolu mandalarında polimorfizm tayin edilmiştir. Araştırmacı çalışması sonucunda polimorfik mikrosatellit lokuslarının mandaların genetik yapılarını belirlemede koruma/ıslah programlarında sürüdeki mandaların genetik olarak incelenmesinde kullanılabileceğini ayrıca manda popülasyonlarını karşılaştırmada ortalama heterozigotluk değerlerinden, exact test olasılıklarının ve PIC değerlerinin kullanılabileceğini ifade etmiştir (Erol, 2019).

İtalyan mandalarında süt üretiminin genomik araştırmalarının yapıldığı çalışmada 49.164 lokusta toplam 498 hayvan genotiplendirilmiştir. 1975-2009 yılları arasında doğmuş 4127 hayvandan alınan süt, yağ ve protein verimlerine ait 80.417 kayıt analiz edilmiştir. BLUP için kalıtım dereceleri 0.25 ± 0.02 MY(Süt), 0.16 ± 0.01 FY(Yağ), 0.25 ± 0.01 PY (Protein) dir. Araştırmacılar çalışmada, dişi genotiplerin dahil edilmesi halinde İtalyan mandalarında üreme değerleri doğruluğunun iyileştirilebileceğini belirtmişlerdir (Cesarania vd., 2021).

Manda (*Bubalus bubalis*) için bir 90K SNP genotipleme testinin tasarımı ve doğrulanması amacıyla yapılmış çalışmada; 4 farklı ırktan 73 mandanın genomlarının haritalandığı ve süt üretimini etkilediği varsayılan beş kromozom üzerindeki genomik bölgelerin tanımlandığı bildirilmiştir (Lamartino vd., 2017).

Aynı büyüme ve besleme koşullarında çiftlikte yetiştirilen Büyük Beyaz dişi domuzlardan oluşan bir popülasyonda 2068 domuz ile ilgili yapılan çalışma sonucunda vücut uzunluğu, vücut yüksekliği ve toplam meme sayısı için kalıtsallık tahminlerinin sırasıyla $0,25 \pm 0,04$, $0,11 \pm 0,03$ ve $0,22 \pm 0,04$ olduğunu göstermiştir. Vücut uzunluğu ile vücut boyu arasındaki genetik korelasyon güçlü pozitif bir korelasyon ($0,63 \pm 0,15$) sergilerken, toplam meme sayısı ile vücut uzunluğu arasında pozitif ancak düşük bir genetik korelasyon gözlenmiştir. Bununla birlikte bu özelliklere ait aday genleri belirlemek için tek lokuslu GWAS ve ağırlıklı tek adımlı GWAS olmak üzere iki farklı genom boyunda ilişkilendirme çalışması

yapılmıştır. Tek lokuslu GWAS'ta, vücut uzunluğu, vücut yüksekliği ve toplam meme sayısı ile ilişkili 76, 13 ve 29 önemli tek nükleotid polimorfizmi (SNP) tespit edilmiştir. Bu özelliklere ilişkin GWAS sonuçları, SSC6: 14,96-15,02 Mb, SSC7: 97,18-98,18 Mb, SSC14: 128,29-131,15 Mb, SSC17: 15,39-17,27 Mb ve SSC17: 22,04-24,15 Mb gibi bazı aday genomik bölgeleri tanımlamıştır (Hong vd., 2021).

Porcine SNP60K Boncuk çipi kullanılarak üç farklı ırk (Duroc, Landrace ve Yorkshire) 20.353 domuzdan genotipleme verileri toplanmış ve 240.603 domuzdan fenotipik verileri analiz edilmiştir. Duroc domuzunda SSC7 ve SSC9'da, Landrace domuzunda SSC3, SSC7 ve SSC18'de ve Yorkshire domuzunda SSC7, SSC8 ve SSC10'da meme başı sayısı ile ilişkili önemli kromozomal bölgeleri tanımlamak için bir genom boyu ilişkilendirme çalışması yapılmıştır. Landrace ve Yorkshire domuzlarında, en önemli belirteçler sırasıyla SSC7'de *AREL1* (apoptoza dirençli E3 ubiquitin protein ligaz 1) ve *LTBP2* (latent transforme edici büyüme faktörü beta bağlayıcı protein 2) genlerinde bulunmuştur. *VRTN* meme başı sayısını düzenleyen aday bir gen olmuştur (Park vd., 2023).

Üç farklı Danimarka yerli domuz ırkında bacak ve sırt konformasyon özelliklerinin altında yatan genetik faktörleri belirlemek amacıyla gerçekleştirilen genom boyu ilişkilendirme çalışmasında ilişkilendirme analizleri için 23.898 Landrace, 24.130 Yorkshire ve 16.524 Duroc domuzuna ait dört konformasyon özelliğine (ön bacak, arka, arka bacak ve genel konformasyon) ilişkin veriler kullanılmıştır. Üç ırk için tek özellik ilişkilendirme analizlerinde tespit edilmiş 14, 12 ve 13 QTL arasında en anlamlı SNP'ler, Landrace'da sırt kalitesi, Yorkshire'da genel konformasyon ve sırt kalitesi için genetik varyansın %2, 2,3 ve 11,4'ünü açıklamıştır. Araştırmacılar *LRPPRC*, *WRAP73*, *VRTN* ve *PPARD* aday genlerinin kemik ve kas gelişiminin düzenlenmesi yoluyla konformasyon özelliklerini kontrol edebileceğini; *IGF2BP2*, *GH1*, *CCND2* ve *MSH2* aday genlerinin ise büyüme ile ilgili süreçler yoluyla bir etkiye sahip olabileceklerini bildirmişlerdir (Le vd., 2017).

Hu koyununun vücut büyüklüğüyle ilişkili önemli tek nükleotid polimorfizmlerini tespit etmek için yapılan çalışmada; Hu koyununun et üretimi için çekirdek sürüsünün ebeveyn (G1) ve yavru (G2) neslinin genotiplenmesinden ve iki grubun vücut yüksekliği, göğüs çevresi, vücut uzunluğu, kuyruk uzunluğu ve kuyruk genişliği üzerinde GWAS gerçekleştirildikten sonra, 5 SNP ilişkilendirilmiş, vücut boyu ve göğüs çevresi ile ilişkili 4 SNP kromozomal anlamlılık düzeyinde tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra hiçbir SNP vücut uzunluğu, kuyruk uzunluğu ve genişliği ile anlamlı bir şekilde ilişkilendirilmemiştir. *KITLG* ve *CADM2*, vücut

boyuyla ilgili aday fonksiyonel genler; *MCTP1* ve *COL4A6* göğüs çevresi ile ilgili kabul edilmiş aday fonksiyonel genler olmuştur (Jiang vd. 2021).

Yüksek verimli bir çip (630 K) kullanılarak yenidoğan koyunlarda muhtemel doğum ağırlığı (BW) ve vücut konformasyon özellikleriyle bağlantılı aday genleri tanımlamak için bir GWAS uygulanmıştır. Kalite kontrolünden sonra 277 birey ve 518.203 varyant, karma doğrusal modelde Gemma yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Toplam 48 genom boyunda anlamlı SNP elde edilmiş; bunlardan dördü doğum ağırlığı (BW), dördü omuz yüksekliği (WH), 11'i vücut uzunluğu (BL) ve 29'u göğüs çevresi (CG) ile ilişkili bulunmuştur. Toplamda, koyun genomuna hizalanarak doğum ağırlığı ve vücut konformasyon özellikleriyle ilişkili 39 gen tanımlanmıştır (Tao vd., 2020).

Kantitatif özellik lokusu (QTL) ve genom boyunda ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) aday genlerin tanımlanmasında ve karakterize edilmesinde önemli bir role sahiptir. Koyunlarda büyüme ile ilgili genlerle yapılan çalışmalar sonucunda büyüme hormonu geninin sütten kesim sonrası vücut ağırlığı artışını etkilediği tespit edilmiştir. *LEP* geni, karkas yağ ağırlığının artmasıyla ilişkilidir. *MSTN* geninin karkas yağ ağırlığını azalttığı bildirilmiştir. Aynı zamanda koyunlarda *BMPR1B*, *BMPR* ve *BMP-15* genleri doğurganlık ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur. *FST* geni yapağı inceliği ve yün kıvrım özellikleri ile ilgili olarak tanımlanmıştır (Tanış vd., 2021).

Koyunlarda 8 aylık ağırlıkla ilgili genomik bölgeleri belirlemek amacıyla 96 Baluchi koyununda 50K SNP çip kullanılarak bir GWAS gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışmanın sonucunda araştırmacılar toplam genetik varyansın %0,95'ini ortaklaşa oluşturan %5 kromozom boyu anlamlılık seviyesinde 4, 14, ve 16. kromozomlarda beş SNP tespit etmişlerdir (Pasandideh vd., 2020a).

Akkaraman Koyunlarda Büyüme ve Konformasyon Özelliklerinin Genetiği Üzerine Araştırmalar isimli çalışmada araştırmacı yaptığı GWAS analizi sonucunda özelliklerle genom boyu ilişkili 2 ve kromozom boyu ilişkili 18 SNP tespit etmiştir. Buna göre *ZNF407*, *SCD5*, *SP1*, *PTGDR*, *PRDM2*, *PTPRG*, *KCND2*, *ZNF260*, *CPE*, *GRID2*, *SPIDR*, *HCN3*, *MYOM3*, *FKBP1A*, *TLE4*, *SLC44A1*, *TMEM50A* genlerini muhtemel QTL barındıran genler olarak tavsiye etmiştir. Çalışmasının sonucu olarak Akkaraman koyun ırkının diğer koyun ırkları ile genetik olarak benzerlik ve farklılıklarını ortaya koymuştur (Kızılaslan, 2022).

Morada Nova koyunlarında *Haemonchus contortus* (nematod) direnci için yapılan genom boyu ilişkilendirme çalışmada; yerli Brezilya Morada Nova kıl koyun ırkının 287

kuzusu, *H. contortus* ile art arda iki yapay enfeksiyona tabi tutulmuş ve dışkı yumurta sayısı (FEC), paketlenmiş hücre hacmi (PCV) ve canlı ağırlık (LW) açısından değerlendirildiği bildirilmiştir. Araştırmacılar aşırı dirençli fenotiplere sahip olarak sıralanan 44 hayvanın Illumina OvineSNP50 v3 çipi kullanılarak genotiplendiğini belirtmişlerdir. Çalışmada büyüme için qPCR ile genotiplenen 4 Tek Nükleotid Polimorfizmi (SNP; *OAR1_rs427671974*, *OAR2_rs419988472*, *OAR5_rs424070217* ve *OAR17_rs401006318*) aday gen tespit ettiklerini bildirmişlerdir (Niciura vd., 2022).

Pırlak Koyunlarında BMPR1B, BMP15 ve GDF9 Genlerinde Olası Polimorfizmlerin Araştırılması adlı çalışmada araştırmacılar Afyonkarahisar İli Damızlık Koyun-Keçi Yetiştiricileri Birliği damızlık istasyonunda 2016 ve 2017 yıllarında çoklu ve tekli doğum yapan hayvanlardan 8'er baş olarak toplam 16 baş Pırlak koyununda *BMPR*, *BMP15* ve *GDF9* genlerindeki polimorfizmin varlığı ve bunların tespit edilmesi halinde çoklu doğumla ilişkilendirilmesini amaçlamışlardır. Bu amaçla yapılan PCR ile DNA dizileme analizleri sonucunda her üç gen yönünden de Pırlak koyunlarının monomorfik yapıda olduğunu ortaya koymuşlardır (Çelikeloglu vd., 2018).

Koyunlarda kuzulama özelliklerini etkileyen genomik ilişkinin tanımlanması amacıyla yapılmış çalışmada; 50K SNP-Chip kullanıldığı ve sırasıyla ilk kuzulama yaşı ve kuzulama aralığı ile önemli ölçüde ilişkili olan 10. ve 15. kromozomlar üzerinde iki yeni SNP saptandığı belirtilmiştir. Araştırmacılar belirlenen SNP'lerin, bağışıklık tepkilerinde yer aldığı bilinen *FAM155A* ve *SYT13* dahil olmak üzere koyun genleri içinde yer aldığını ve koyunlarda üreme özellikleri ile ilişkili olduklarını bildirmişlerdir (Pasandideh vd., 2020b).

Tekrarlanan ölçümler kullanılarak Valle del Belice koyunlarında süt üretim özellikleri için yürütülen bir genom boyu ilişkilendirme çalışmasında kalite kontrolünden sonra, 469 koyun ve 37 228 SNP analiz edilmiş ve fenotipik veriler, beş süt üretim özelliği (süt verimi, MY; yağ verimi ve yüzdesi, FY ve %F; protein verimi ve yüzdesi) için 5586 test kaydı değerlendirilmiştir. Bilinen genlerin içinde veya yakınında bulunan 9 SNP'nin süt üretim özellikleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Özellikle hem süt verimi hem de protein verimi ile ilişkili olan rs398340969, *DCPS* geninde bulunmuş, her ikisinin de hem yağ yüzdesi hem de protein yüzdesi ile ilişkili olan rs425417915 ve rs417079368, sırasıyla *TTC7B* geninde ve *SUCNR1* geninde 0,37 Mb'de bulunduğu tespit edilmiştir (Sutera vd., 2019).

Süt koyunlarında süt üretiminin genetiğini araştırmak için 57 yüksek süt verimli koyun ve 44 düşük süt verimli koyun dahil olmak üzere 10 koyun ırkından tam genom dizileri ve

59.864.820 geçerli SNP elde edilmiştir. Gen seçimi ve fonksiyon analizlerinden sonra *FCGR3A*, *CTSK*, *CTSS*, *ARNT*, *GHR*, *SLC29A4*, *ROR1* ve *TNRC18*'in potansiyel olarak koyun sütü üretim özellikleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur. *FCGR3A*, *CTSK*, *CTSS* ve *ARNT* olmak üzere dört aday gen incelenmiş ve bunun sonucunda *FCGR3A*'nın koyun sütü üretimi ile önemli bir negatif ilişkiye sahip olduğu, diğer üç genin ise herhangi bir pozitif veya negatif ilişki göstermediği bildirilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmalarında, aday gen *FCGR3A*'nın süt koyunlarının süt üretimine potansiyel olarak katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir (Li vd., 2023).

İspanyol Assaf koyun popülasyonunda 2-4 yaş arası 280 koyunda 17 vücut ve 8 meme özelliğine ait fenotipik bilgiler ile süt performansı arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Çevresel alanın süt ürünleri özellikleri üzerindeki etkisi, sürü etkisi ve yaş etkisini içeren sabit bir modelin oturtulmasıyla değerlendirilmiştir. Sürü performans özelliği ve tahmin edilen damızlık değeri (PBV) açısından istatistiksel olarak anlamlı, yaş sadece 150 günlük standardize süt veriminde (MY150) ve günlük süt veriminde (DMY) anlamlı bulunmuştur. Genel olarak morfolojik ve süt ürünleri performans özellikleri arasında pek bir ilişki bulunamamıştır. Meme konformasyonu arasında meme derinliği ve uzunluğu süt üretimiyle en fazla ilişkili özellikler olurken, derin memeler ve kısa meme uçlarının daha düşük somatik hücre sayısı ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (Angeles Perez-Cabal vd., 2013).

Hu koyunlarında vücut ağırlığı ile ilişkili önemli tek-nükleotid polimorfizmlerini (SNP'leri) tespit etmek için gerçekleştirilen bir genom boyu ilişkilendirme çalışmasında 2 SNP, Hu koyunlarının vücut ağırlığı ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir. OARX_76354330.1 ve s64890.1 Hu koyunlarının büyüme özellikleri için fonksiyonel SNP'ler olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, CAPN6 aday geni, süttan kesim (60 gün) ve 6 aylık koyunların biceps femoris ve longissimus dorsi kaslarında anlamlı şekilde farklılık göstermiş olup bu durumun Hu koyunlarının vücut ağırlığı için nedensel varyantların keşfini kolaylaştırdığını araştırmacılar bildirmişlerdir (Cao vd., 2020).

Akkaraman koyunlarında genomik miraslılık tahminlerini değerlendirmek ve genetik arka planların kan parametreleri üzerindeki etkilerini araştırmak amacı ile yapılan bir genom boyu ilişkilendirme çalışmasında araştırmacılar toplamda, 15 kan parametresindeki fenotipik değişikliklerle ilişkili 7 genom ve 13 kromozom ilişkili SNP belirlemişlerdir. Bu doğrultuda araştırmacılar SCN7A, SCN9A, MYADM-benzeri, CCDC67, ITGA9, MGAT5, SLC19A1, AMPH, NTRK2, MSRA, SLC35F3, SIRT6, CREB3L3 ve NAV3 genleri ile üç tanımlanmamış

bölge (LOC101117887, LOC106991526 ve LOC105608461) aday olarak önermişlerdir (Arzik vd., 2022).

Süt koyunlarında klinik mastitis oluşumu ve üç mastitis gösterge özelliği için kalıtsal varyasyon ve güçlü pozitif genetik korelasyonların tahmin edildiği çalışmada; bu mastitis özellikleriyle önemli ölçüde ilişkili olan SNP belirteçleri, 2, 3, 5, 16 ve 19. kromozomlarda doğrulanmıştır. Doğuştan bağışıklıkta rol oynayan ilgili aday genler arasında SOCS2, CTLA4, C6, C7, C9, PTGER4, DAB2, CARD6, OSMR, PLXNC1, IDH1, ICOS, FYB ve LYFR olduğu tespit edilmiştir (Banos vd., 2017).

Karacabey Merinos kuzularında doğal bağışıklıkla ilgili genetik varyasyonlar ile yenidoğan ishali arasındaki potansiyel bağlantıları araştırmak için pKWmEB ve MLM olmak üzere iki analiz yöntemin kullanıldığı genom boyu ilişkilendirme çalışmasında toplam 707 kuzu için 180 vaka ve 527 kontrol grubu bulunmuştur. pKWmEB analizi ile LOD 3 eşiğini aşan 13 önemli tek nükleotid polimorfizmi (SNP) belirlenmiştir. Diğer yandan MLM yöntemi ile *SLC22A8* geninde bir SNP (s61781.1) belirlenmiş olmakta ve araştırmacılar bu SNP'in her iki analiz yöntemi tarafından da tespit edildiğini bildirmişlerdir (Yaman vd., 2024).

Yüksek (Hasmer) ve düşük (Hasak) kriyotoleransa sahip iki kompozit koç ırkında taze ve dondurulmuş-çözölmüş semen özellikleri ile ilişkili temel genetik faktörlerin açığa çıkarılması amacıyla yapılan genom boyu ilişkilendirme çalışmasında dondurulmuş semen parametrelerini etkileyen 27 tek nükleotid polimorfizminin (SNP) pozisyonunun belirlendiği araştırmacılar tarafından ifade edilmiştir (Bölböl vd., 2024).

Sıcakkanlı türleri enfekte edebilen bir patojen olan *T. gondii* (Toksooplazma *gondii*)'nin genetik mekanizmasını ortaya çıkarmak amacıyla yapılan bir çalışmada doğal olarak enfekte olmuş koyunlarda Toksooplazmaya karşı doğal dirençte rol oynayan temel poligenik faktörleri ortaya çıkarmak için dört çok lokuslu genom boyu ilişkilendirme (GWAS) analizi gerçekleştirilmiştir. Araştırma sonuçları 16 SNP'nin *T. gondii* enfeksiyonuna karşı ev sahibi bağışıklığını önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir (Yaman, Bay ve Kişi, 2024).

Sütteki somatik hücre sayısı, laktasyon kalıcılığı ve vücut kondisyon skoru için yapılan genom boyu ilişkilendirme çalışmasında SNP'leri ve aday genleri belirlemek amacı ile 317 Chios koyunu ile 346 Frizarta koyununun genotipleri kullanılmıştır. Araştırmacılar GWAS ile çalışılan özelliklerle ilişkili olarak 7 yeni SNP tespit etmiş, sütteki somatik hücre sayısı için ilişkili bulunan SNP'ler ve bulundukları kromozomlar sırası ile Frizarta koyununda: rs403061409, rs424064526 ve rs428540973, kromozom 9, 1 ve 12 de; vücut kondisyon skoru

Chios koyununda: rs424834097 ile kromozom 4'te; laktasyon kalıcılığı için Frizarta koyununda: : rs193632931 ve rs412648955 sırasıyla kromozom 1 ve 6'da, Chios koyunu için rs428128299 kromozom 4'te tespit etmiş ve 19 aday gen belirlediklerini aktarmışlardır (Argyriadou vd., 2023).



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Araştırmanın hayvan materyalini Tarım ve Orman Bakanlığı'na bağlı Balıkesir'in Bandırma ilçesindeki Koyunculuk Araştırma Enstitüsü'nde yetiştirilen hali hazırda yürütülen *TAGEM/HAYSÜD/E/20/A4/P2/2141 nolu ve 'Karacabey ve Orta Anadolu Merinoslarında Bazı Büyüme ve Gelişme Özellikleri ile Yapağı Özelliklerinin Genom Boyu İlişkilendirme Analizleri (GWAS)* ile Araştırılması isimli proje kapsamında bulunan ve aşım sonrası koça verilen 228 baş Karacabey Merinosu ırkı koyunlar oluşturmuştur.

Karacabey Merinosu: Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Türkiye'de tekstil endüstrisinin ihtiyacı olan yapağıyı yurt içinden temin etmek amacıyla 1933 yılında Alman Et Yapağı Merinosu x Kıvırcık melezlemesi ile Karacabey Tarım İşletmesi'nde başlamıştır (Özcan, 1990). Bu çalışma sonucunda yapağı ve et verim yönlü Karacabey Merinosu geliştirilmiştir. Karacabey Merinos koyunları, orta cüsse, ince kuyrukluluk, kaliteli yapağı ve karkas elde edilen, hastalıklara dayanıklı ve ıslah edilmiş yerli koyun ırkıdır (Kaymakçı, 2006).



Şekil 3.1. Hayvan materyali Karacabey Merinosu ırkı koyunlar

3.2. Metot

Koyunculuk Araştırma Enstitüsü'nde yürütülen bir proje kapsamında bulunan ve aşım sonrası koça verilen 228 baş Karacabey Merinosu koyununun doğumlarını takiben 2 hafta sonrasında meme özellikleri gözlem ve doğrusal tanımlama metodu ile kayıt altına alınmıştır. Tezin SNP verileri TAGEM'e ait olan projeden alınmıştır.

İlişkilendirme analizlerinde Plink 1.07 ve GEMMA yazılımları kullanılmıştır. Çalışmada, Koyunculuk Araştırma Enstitüsünde yürütülmekte olan 'Karacabey ve Orta

Anadolu Merinoslarında Bazı Büyüme ve Gelişme Özellikleri ile Yapağı Özelliklerinin Genom Boyu İlişkilendirme Analizleri (GWAS) ile Araştırılması' isimli TAGEM projesine ait genotip dataları kullanılmış olup 50K SNP çip ile genotiplendirilen bahsi geçen koyunlarda meme konformasyon özellikleri ile genotipi bilinen SNP paneli arasındaki olası ilişkiler araştırılmıştır. Ayrıca çalışmada skorlama ve görüntü işleme yöntemleri aracılığıyla belirlenen meme özelliklerine ilişkin verilere ait tanımlayıcı istatistikler SPSS programı ile meme özelliklerine ilişkin genetik analizler ise laboratuvar ortamında diğer proje araştırmacıları tarafından yapılmıştır.

Görüntülenen her hayvanın memesine üzerinde numarasının yazılı olduğu bir bant yapıştırılarak bir referans noktası belirlenmiştir. Gözlem yolu ile kayıt altına alınırken her bir hayvan tek tek değerlendirilmiştir.

Hayvanların meme ölçümleri yapılırken zapt etme zorluğu ve zaman tasarrufu açısından daha faydalı olacağı düşünüldüğünden görüntüleme tekniğinden yararlanılmıştır. Elde edilen kayıtlar bilgisayara aktarılarak son yıllarda hayvancılık alanında oldukça sık kullanılan ve güvenilir bir metot olan görüntü işleme metodu ile her hayvan tek tek ölçülmüştür.

Doğrusal tanımlama metodu ile memenin değerlendirilmesinde 1-9 arası puan skalası skorlamada kullanılmıştır. Puanlama yapılarak skorlaması tamamlanan hayvanlarda memenin özelliklerinden; meme başı yerleşimi, meme derinliği, iki yarının ayrılma derecesi, meme başı tipi, meme bağlantısı ve meme formu değerlendirilmiştir.

Görüntü işleme teknolojisi ile skorlama yapılırken hayvanlarda memenin özelliklerinden; meme başı uzunluğu, meme başı genişliği, iki meme başı arası uzaklık ve meme genişliği her bir meme üzerine yapıştırılan referans noktası olarak kullanılan 36mm'lik bant dikkate alınarak bilgisayara aktarılmış ve Digimazer-6 Demo programı kullanılarak ölçümler yapılmıştır.

3.2.1. Meme Özelliklerinin Belirlenmesi

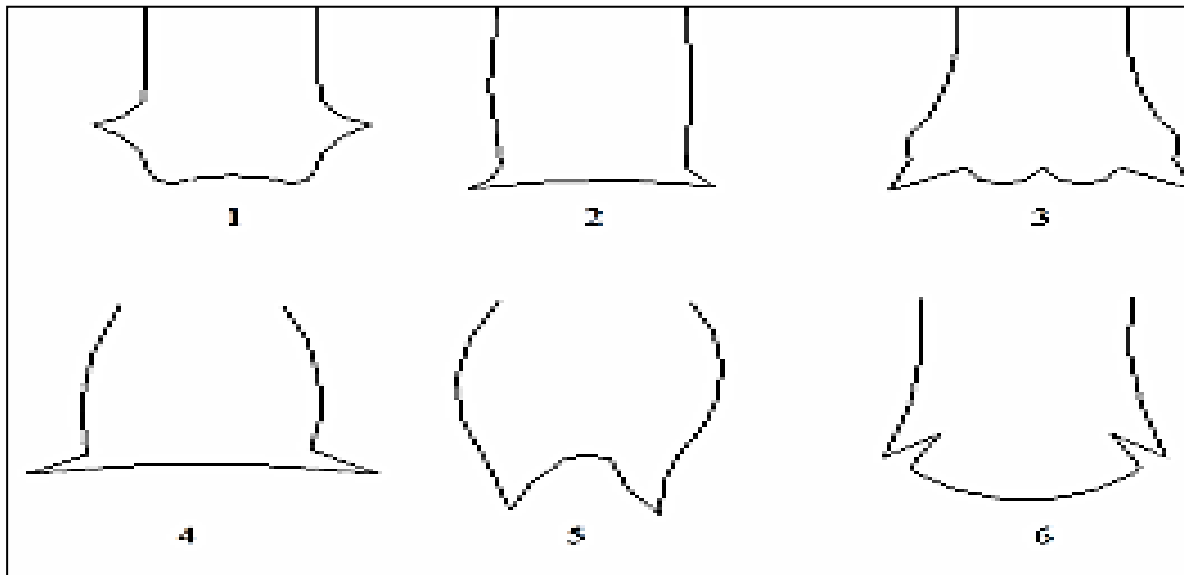
Koyunlarda iki ayrı lobdan oluşan süt bezi ve her lobda birer meme başı bulunan bir meme yapısı mevcuttur. Süt tipi koyunlarda meme büyüklüğü ve yapısı süt verimi açısından önemlidir. Memelerin dış görünüşünün idealliği ile beraber bezsel özelliğinin uygunluğu da arzulanmaktadır. Ayrıca meme başlarının birbirleriyle uyumluluğu ve meme başlarının sağlamlığı da önemlidir. Sağlıklı bir meme yapısı hem süt verimi hem de yavruların beslenmesi açısından önemlidir (Anonim, 2021).

Doğrusal tanımlama metodu ile memenin özelliklerinden meme başı yerleşimi, meme derinliği, iki yarının ayrılma derecesi, meme başı tipi, meme bağlantısı ve meme formunun değerlendirilmesinde 1-9 arası puan skalası skorlamada kullanılmıştır. Bu yöntem ile puan verilerek skorlaması yapılan hayvanlardaki meme özellikleri skorlama puanlarına göre değerlendirilmiş ve ölçümleri tamamlanmıştır.

Görüntü işleme teknolojisinden yararlanılarak yapılan skorlamalarda hayvanlarda memenin özelliklerinden meme başı uzunluğu, meme başı genişliği, iki meme başı arası uzaklık ve meme genişliği özellikleri için her bir koyunun memesi üzerine yapıştırılan referans noktası olarak kullanılan 36mm'lik bant dikkate alınarak Digimizer-6 Demo programı ile tek tek ölçülerek ölçüm sonuçları bilgisayara aktarılmıştır.

Karacabey Merinosu koyunlarının ölçümleri tutulan kayıtların doğrusal tanımlama metodu (gözlem yolu) ve görüntü işleme teknolojisinden yararlanılmasıyla tamamlanıp söz konusu hayvanların ölçüm sonuçlarının analizleri yapılmıştır.

Meme hijyeninin meme morfolojisi tarafından önemli derecede etkilendiğini, meme başı yerleşiminin ve yönünün ise sağlıklı süt akışını dolayısıyla sağımdan sonra memede kalan süt miktarını etkilediğini bildiren araştırmacılar koyunlarda yaygın meme yapılarının aşağıdaki gibi olduğunu ve özellikle 6 numaralı meme tipinin mastitise daha yatkın olduğunu vurgulamışlardır (Doğan ve Boztepe, 2012).



Şekil 3.2. Koyunlarda rastlanan meme tipleri ve meme başları (Epstein, 1985).

Koyunlarda rastlanan meme tipleri ve meme başlarına ilişkin açıklamalar aşağıda verilmiştir.

1. Silindirik meme, meme başları yukarıda ve yana doğru.
2. Silindirik meme, meme başları aşağıda ve eğik.
3. Armut şekilli meme, meme başları aşağıda ve eğik.
4. Armut şekilli meme, meme başları aşağıda ve yatay.
5. Meme başları iri, aşağıda ve dikey olan meme.
6. Meme başları yukarıda ve eğik olan meme.

Sütçü sığırlarda lineer meme özelliklerinin saptanması günümüze kadar birçok araştırmada ele alınmış ve süt verimi ile bu özellikler arasında ilişki aranmıştır. Koyunlarda da benzer şekilde meme ve meme başına ait özelliklere ilişkin bilimsel çalışmalar yapılmaktadır. Lineer bir skala ile memenin morfolojik olarak değerlendirilmesinde de dokuz puanlık bir skala kullanılmaktadır (Şeker, Kul ve Bayraktar, 2000).

Süt koyunlarında meme özelliklerini 1-9 arasında puanlandıkları bir doğrusal değerlendirme şeması ile tanımlayan araştırmacılar bu şema ile meme yüksekliği, meme başı açısı, meme başı uzunluğu ve meme formunu değerlendirmişlerdir (Rovai vd., 1999).

DOĞRUSAL MEME ÖZELLİKLERİ					
Meme Tabanı Yüksekliği (Meme Derinliği)			Meme Başları Uzunluğu		
1 Yüksek	5 Orta	9 Alçak	1 Kısa	5 Orta	9 Uzun
					
Meme Başları Açısı			Meme Formu		
1 Paralel	5 Orta	9 Dikey	1 Kusurlu	5 Orta	9 İdeal
					

Şekil 3.3. Doğrusal Meme Özellikleri (Rovai vd., 1999).

Buna göre arzu edilen değerler meme tabanı yüksekliği, meme başı açısı, meme başı uzunluğunda 5 puana denk gelmektedir. Genel meme formunda ideal yapı 9 puana denk gelen en yüksek puanla tanımlanmış ve bu meme formunun süt salımı ve üretimi açısından en ideal yapı olduğuna dikkat çekilmiştir.

Meme derinliği, arka meme bağlantısı ve meme tabanı arasındaki mesafe ile tanımlanmaktadır. *Articulatio tarsi* eklemi referans noktası olarak belirtilmektedir. Buna göre aşırı derin memeler (meme tabanı *Articulatio tarsi*den çok aşağıda) genellikle suspensor ligamentteki bozukluklara işaret etmekte olup 9 puan ile ifade edilir. Meme tabanı *Articulatio tarsi* hizasında olanlar 5 puan, çok yukarıda olanlar 1 puan ile tanımlanır.

Meme bağlantısı, karın duvarına memenin bağlanma durumunu ifade eder. Karın duvarına ideal şekilde bağlanan memeler (karın duvarına dik ve sıkı bağlananlar) 9 puan ile çok gevşek ve sıkı bağlanan 1 puanla tanımlanır.

Meme başları yerleşimi, meme başlarının birbirlerine olan uzaklığını ve konumunu tanımlamakta olan bu özellikte dikey olan meme başları yere doğru dik bir açı ile yönelmiş olup 9 puan ile ideal olarak değerlendirilmekte, yanlara doğru ve yer ile açısı genişledikçe puan da 1'e kadar düşmektedir.

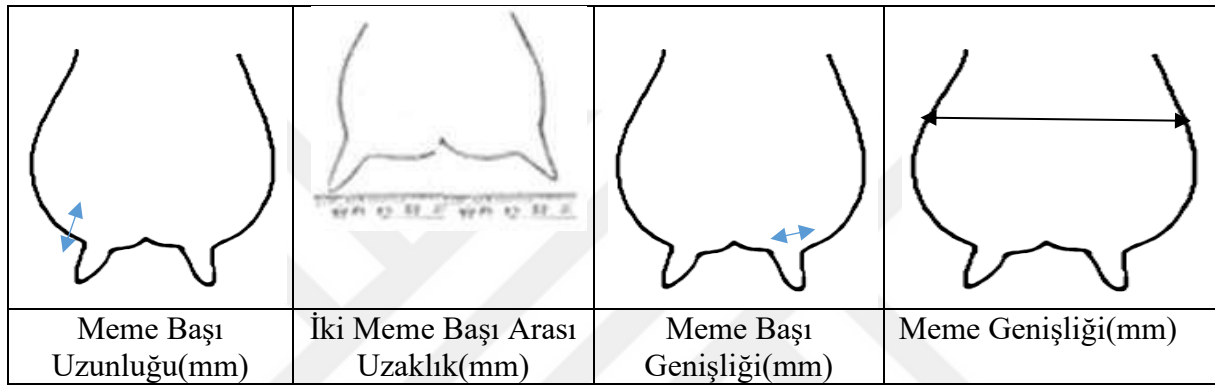
Meme başları uzunluğu, meme başlarının uzunluk ve kısalık derecesini tanımlar. Aşırı uzun olan meme başları kuzuların emme kapasitesini düşürdüğü gibi özellikle makineli sağıma uygunsuzluğu nedeniyle tercih edilmemekte ve 9 puan ile tanımlanmaktadır. Buna karşın orta uzunluktaki meme başları özellikle makineli sağıma elverişli olup 5 puan ile çok kısa meme başları da yine kusurlu sayılıp 1 puan ile tanımlanır.

Meme formu, meme dış yapısının genel olarak değerlendirilme özelliği olup, meme başlarının uzunluğu, yerleşimi, bağlantısı, derinliği ve simetrik durumunun bir bütün olarak değerlendirilmesi esasına dayanır. Buna göre ideal memeler 9 puanla, orta düzeyde olanlar 5 puanla ve uygunsuz olanlar 1 puanla değerlendirilir (Şeker, Kul ve Bayraktar, 2000).

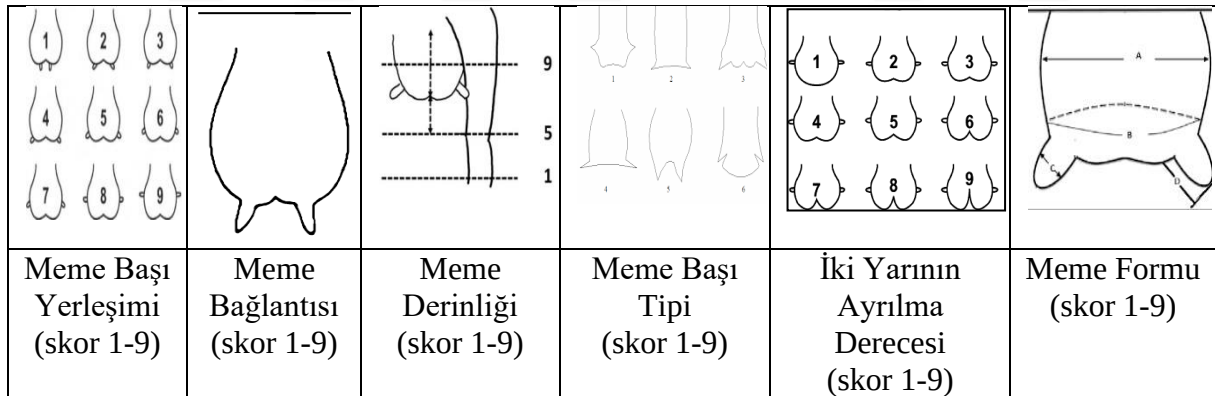
Meme konformasyonunun tanımlanması kapsamında; koyunların meme özelliklerinin belirlenmesine yönelik yapılan skorlamalarda her hayvan için doğumundan yaklaşık iki haftalık süre sonrasında doğrusal bir skala ile memenin morfolojik olarak değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu işlem memelerin hem gözlem yolu hem de fotoğrafları çekilmek suretiyle bilgisayar ekranına aktarılarak puanlanması şeklinde uygulanmıştır. Bu amaçla koyun memelerinin morfolojik olarak değerlendirilmesi için birden dokuza kadar olan (1-9) bir skala kullanılmıştır

(Casu vd., 2006; Epstein, 1985; Altınçekiç ve Koyuncu, 2016; Kızılay, 1983). Görüntü işleme teknolojisinden yararlanılarak yapılan değerlendirmede yine fotoğraflanarak bilgisayar ekranına aktarılan görüntüler hayvanların memelerinin üzerine yapıştırılan 36 mm’lik (milimetre) bant ile bir referans noktası oluşturulup bu referans noktası dikkate alınarak meme ölçümleri Digimizer -6 Demo programı ile tamamlanmıştır.

Koyun memelerinin morfolojik olarak değerlendirilmesinde kullanılan hem görüntü işleme hemde doğrusal tanımlama yöntemlerinde memenin nasıl skorlandığını gösteren şemalar Şekil 3.4 ve Şekil 3.5’te verilmiştir.



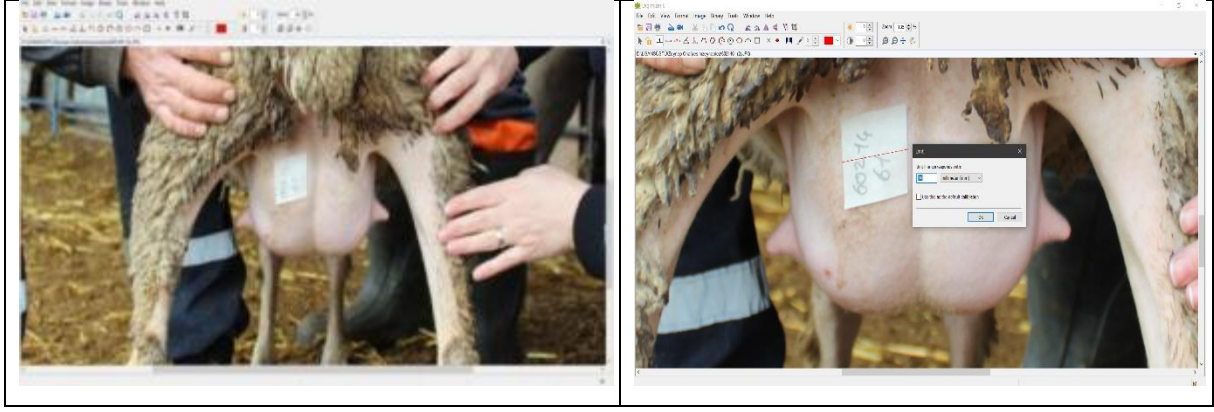
Şekil 3.4. Görüntü işleme teknolojisinden yararlanılarak memenin değerlendirilmesi (mm)



Şekil 3.5. Doğrusal tanımlama metodu ile memenin değerlendirilmesi (Skor 1-9)

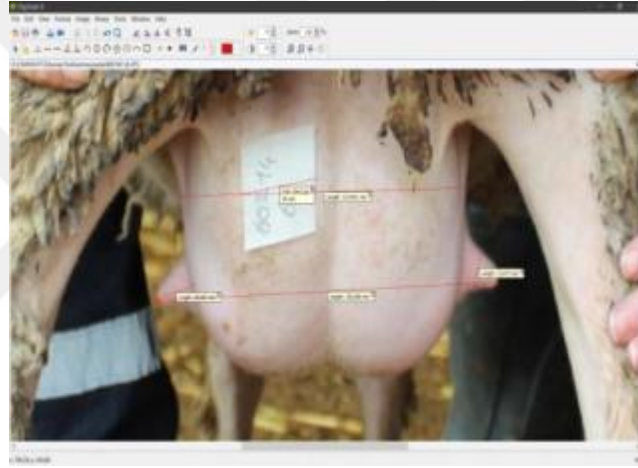
3.2.2. Görüntülerin Elde Edilmesi ve İşlenmesi

Görüntü işleme teknolojisi ile skarlama yapılırken hayvanlarda memenin özelliklerinden meme başı uzunluğu, meme başı genişliği, iki meme başı arası uzaklık ve meme genişliği için her bir meme üzerine yapıştırılan referans noktası olarak kullanılan 36mm’lik bant dikkate alınmıştır.



Şekil 3.6. Görüntü işleme amacıyla oluşturulan referans noktası

Ölçümlerin yapılmasında Digimizer-6 Demo programı kullanılmış ve elde edilen ölçüm sonuçları bilgisayara aktarılmıştır.



Şekil 3.7. Referans noktası dikkate alınarak ölçümlerin yapılması

3.2.3. Moleküler Genetik Analizler ve İstatistik Analizler

Bu çalışmada TAGEM destekli ***“Karacabey ve Orta Anadolu Merinoslarında Bazı Büyüme ve Gelişme Özellikleri ile Yapağı Özelliklerinin Genom Boyu İlişkilendirme Analizleri (GWAS) ile Araştırılması”*** isimli projeye ait genotip dataları kullanılarak ILLUMINA platformunda Ovine 50K SNP çip ile genotiplendirilmiş 228 baş Karacabey Merinosu koyununda meme konformasyonu ile ilgili olası genotip-fenotip ilişkileri araştırılmıştır. Araştırma kapsamında elde edilen SNP verilerinin Karacabey Merinosu koyunlarının meme konformasyonu ile karşılaştırılmasına yönelik yapılan moleküler genetik analizler tezin ikinci danışmanı ve aynı zamanda proje yürütücüsü olan Doç. Dr. Yalçın Yaman liderliğinde proje ekibince tamamlanmıştır. Çalışmanın genotip-fenotip ilişkilendirme çalışmasında analiz basamakları aşağıda verilmiştir.

3.2.3.1. Verilerin kalite kontrol aşaması

SNP çip genotipleme sonucunda elde edilen genotip verileri kontrol ve filitrelemelerden geçirilerek analize hazırlanmıştır. Irka özgü polimorfik lokuslar analizlerde kullanılmış, monomorfik lokuslar ise analiz dışında tutulmuştur. Bu analiz basamağında SNP çağrı oranı (SNP call rate > 95%), Animalcall rate (Animal call rate > 90%), Hardy-Weinberg eşik değeri (H-W eşik değeri $p = 10E-5$.) ve Minimum Allel Frekansı (MAF > 0,05) gibi parametreler için eşik değerler oluşturularak yaklaşık 50 bin SNPden oluşan genotip datası temizlenmiştir. Minimum allel frekansı (MAF) %5'in altında olan SNP veri dosyasından elemine edilmiştir. Kalite kontrol işlemleri için Plink v1.07 yazılımı kullanılmıştır (Purcell, Neale ve Todd-Brown, 2007).

SNP genotip verileri filtrelenip analize hazırlandıktan sonra veri dosyasına hayvanlara ait fenotipik veriler de ilave edilerek genom boyu ilişkilendirme analizi (GWAS: Genome Wide Association Studies) ile Karacabey Merinosu ırkı koyun popülasyonunda meme konformasyon özellikleri ile bağlantılı SNP'lerin belirlenmesi yapılmıştır.

3.2.3.2. Genotip-fenotip ilişkilendirme aşaması

Normal dağılım gösteren veriler GEMMA yazılımı (Zhou ve Stephens, 2012) ile Karışık Doğrusal Modelinde (Mixed Linear Model- MLM) çözümlenmiş, kategorik verilerde non-parametrik bir metod olan Kruskal Wallis (pKWmEB: polygenic-background-control-based Kruskal-Wallis test plus Empirical Bayes) ile analiz edilmiş, bu analizde mrMLM R paketi kullanılmıştır. pKWmEB metodu, GWAS ve diğer genetik ilişkilendirme çalışmalarında yanlış pozitif sonuçları kontrol etmek ve daha güvenilir sonuçlar elde etmek için güçlü bir istatistiksel araçtır.

3.2.4. İstatistikî model

Analizde kullanılan genel model aşağıdaki gibidir:

$$Y = W\alpha + x\beta + Zu + \varepsilon \text{ şeklindedir.}$$

Formülde; “Y” ilgilenilen fenotiplere ait vektör, “W” kovaryant matrisi (sabit etki), “ α ” sabit etkilere ait vektör, “x” genotiplere ait vektör (0/1/2), “ β ” regresyon katsayısı, “u” rastgele etkiler vektörü, “Z” rastgele poligenik etkilerin “u” vektörü için dizayn matrisi ve “ ε ” hata terimini ifade etmektedir.

Analize başlamadan önce akrabalıktan kaynaklanabilecek ve yanlış genotip-fenotip

ilişkilerinin kurulmasına neden olabilecek populasyon stratifikasyon fenomeninin etkisini kontrol altına almak için tüm bireylere ait genotip verileri kullanılarak “Genomik Akralılık Matriksi (GRM)” oluşturulmuş ve istatistik modele rastgele etkiler olarak dahil edilmiştir. Koyunun doğum tipi (ikiz/tekiz) ana yaşı gibi etkiler sabit etki olarak değerlendirilmiş ve istatistik modele sabit etki olarak dahil edilmiştir.

İstatistik sonuçların çoklu düzeltilmesi: Bu basamakta üzerinde durulan özellik ile istatistiki olarak ilişkili bulunan SNP’lerin “p” değerleri üzerinde çoklu düzeltme (multiple correction) yapılmıştır. Bu amaçla Bonferroni düzeltmesinden yararlanılmıştır. Bonferroni düzeltmesi, çoklu karşılaştırma testlerinde p değerlerini ayarlamak için yaygın olarak kullanılan bir istatistiksel yöntem olmakla birlikte, yanlış pozitif olasılığın azaltılmasına yardımcı olduğundan araştırma bulgularının geçerliliğini artırması sebebiyle özellikle tercih edilmiştir. İlişkili SNP’lerin “p” değerlerinde “genom boyu” ve “kromozom boyu” olmak üzere iki farklı düzeltme yapılmıştır. Özetle; ilişkili bulunan SNP’ye ait “p” değeri, tüm genom boyunca kalite kontrol kriterlerini geçmiş SNP sayısı ile çarpılmış, çarpım sonucu hala $p < 0.05$ klasik eşik değerinden küçük ise ilgili SNP “genom boyu ilişkili” kabul edilmiştir. Bunun dışında, ilişkili bulunan SNP’ye ait “p” değeri SNP’nin bulunduğu kromozom üzerindeki kalite kontrol kriterlerini geçmiş SNP sayısı ile çarpılmış, çarpım sonucu ilgili SNP’ye ait “p” değeri 0.05 klasik eşik değerinden daha küçük ise ilgili SNP “kromozom boyu ilişkili” pKwMB (polygenic-background-control-based Kruskal-Wallis test plus Empirical Bayes) metodunda $LOD > 3$ kriterini sağlayan SNP’ler “genom boyu ilişkili” kabul edilmiştir.

Sonuçların görselleştirilmesi: Bu basamakta analiz edilen tüm SNP’lerin “p” değerlerinin -10 tabanına göre logaritması alınarak ve Manhattan Plot grafiği çizdirilerek SNP’lerin önemlilik dereceleri görselleştirilmiştir. İstatistik analizlerde herhangi bir fark edilmeyen sistematik yanlılığı gözlemlemek için quantile-quantile (QQ) grafikleri çizdirilmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. Fenotipik Analizler

Karacabey Merinosu koyunlarında meme özelliklerinden meme başı uzunluğu, meme başı genişliği, iki meme başı arası uzaklık, meme genişliği, meme başı yerleşimi, meme derinliği, iki yarının ayrılma derecesi, meme başı tipi, meme formu ve meme bağlantısı olmak üzere toplam 10 adet genetik özellik GWAS analizi ile incelenmiştir. Genetik kalite denetimlerinden sonra güvenilir gözlemler sonucu her özellik için elde edilen veriler GWAS yöntemi ile analiz edilmiş ve özelliklere ilişkin tanımlayıcı istatistikler ortaya konmuştur.

Meme özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler Çizelge 4.1 ve Çizelge 4.2’de verilmiştir. Çizelge 4.1 incelendiğinde meme başı uzunluğunun ortalama 22.7151 mm, meme başı genişliğinin ortalama 13.1036 mm, iki meme başı arası uzaklığının 158.810 mm, meme genişliğinin ortalama 119,201 mm olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 4.1. Görüntü işleme teknolojilerinden yararlanılarak ölçümleri yapılan meme özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Meme Özelliği	N	Ortalama	S.H	S.S	Min.	Maks.
Meme Başı Uzunluğu (mm)	219	22,7151	9,885	0,212	14,70	30,70
Meme Başı Genişliği (mm)	219	13,1036	1,990	0,134	8,45	18,74
İki Meme Başı Arası Uzaklık (mm)	203	158,810	13,458	0,944	122,42	187,98
Meme Genişliği (mm)	209	119,201	13,446	0,930	78,48	149,43

Meme başı yerleşimi, meme derinliği, iki yarının ayrılma derecesi, meme başı tipi, meme formu ve meme bağlantısına ilişkin tanımlayıcı istatistikler Çizelge 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.2. Skorlar (1-9 puan) ile tanımlanan meme özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Meme Özelliği	N	Min.	Maks.	Medyan
Meme Başı Yerleşimi (skor 1-9)	219	3	9	7
Meme Derinliği (skor 1-9)	219	1	5	2
Ayrılma Derecesi (skor 1-9)	219	1	9	4
Meme Başı Tipi (skor 1-9)	219	1	5	2
Meme Formu (skor 1-9)	219	1	9	3
Meme Bağlantısı (skor 1-9)	219	1	9	3

4.2. Genetik analizler

Meme özelliklerine ilişkin genetik bulgular Çizelge 4.4 ve Çizelge 4.5'te verilmiştir. Çalışma kapsamında tüm özelliklere ilişkin yapılan GWAS analizinden elde edilen sonuçlar Manhattan Plot ve QQ (quantile-quantile) Plot grafikleri ile görselleştirilmiştir. Manhattan Plot ve QQ (Quantile-Quantile) Plot grafikleri, GWAS (Genom Düzeyinde İlişkilendirme Çalışmaları) analizinde SNP (Tek Nükleotid Polimorfizmi) verilerini görselleştirmek ve sonuçları değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Manhattan Plot, SNP'lerin genom üzerindeki dağılımını ve fenotip ilişkilerini görselleştirirken, QQ Plot, p-değerlerinin beklenen dağılımla uyumunu kontrol eder ve sistematik hataları tespit eder. Bu grafikler, çalışmamız kapsamında elde edilen verilerin daha iyi yorumlanmalarına ve sonuçların doğruluğunun görsel olarak değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır.

Kalite kontrolden geçen SNP sayısı 35995 olup bunların kromozomlara göre dağılımları aşağıda verilmiştir.

Çizelge 4.3. Kalite kontrolden geçen SNP'ler ve kromozom sayılarına göre dağılımı

CHR	SNP Sayısı	CHR	SNP Sayısı
0	123	14	967
1	3869	15	1166
2	3551	16	944
3	3243	17	1019
4	1629	18	1136
5	1614	19	894
6	2096	20	817
7	1473	21	807
8	1257	22	716
9	1290	23	844
10	1173	24	611
11	978	25	646
12	1227	26	643
13	1262		
Toplam			35995

4.2.1. GWAS Analizleri

Çalışmada, meme başı uzunluğu, meme başı genişliği, iki meme başı arası uzaklık, meme genişliği, meme başı yerleşimi, meme derinliği, iki yarının ayrılma derecesi, meme başı tipi, meme formu ve meme bağlantısı olmak üzere toplam 10 adet memeye ait fenotipik özellik için kalite kontrolden geçen 35995 SNP analizlere dahil edilmiştir.

Araştırma kapsamında hem genom boyu hem de kromozom boyu ile ilişkili meme özellikleri için bulunan SNP'lerin hangi kromozom üzerinde, hangi bölgede ve hangi genin ne kadar yakınında olduğu bilgileri tek tek yorumlanmıştır. Buna göre farklı kromozomlar üzerinde incelenen fenotipik özellikler için çeşitli SNP bölgeleri tespit edilmiştir.

Araştırmada Karacabey Merinos koyunlarında genom boyu ilişkilendirme çalışması (GWAS) ile 10 meme konformasyon özelliğine ilişkin veriler analiz edilmiş olup bu özellikler ile genom boyu ilişkili 24, kromozom boyu ile ilişkili 9 olmak üzere toplam 33 SNP tanımlanmıştır.

4.2.2. Manhattan Plot Görselleştirme Yöntemi

Yapılan bu çalışmada SNP'lerin genoma yayılımını ve bunlarla ilişkili p-değerlerini görselleştirmek ve genomun belirli bölgelerindeki SNP'lerin fenotiplerle ilişkilendirilip ilişkilendirilmediğini belirlemek amacıyla hazırlanan Manhattan Plot grafiklerinde X eksen; Kromozomları ve kromozom içindeki pozisyonları temsil ederken, Y eksen incelenen her bir SNP noktası için P değerinin negatif log10 değerini göstermektedir. Şekillerde bulunan her bir nokta SNP'leri temsil ederken, devamlı yatay çizgiler istatistiksel önemliliği belirtmektedir. Genellikle belirli bir p-değeri eşiği üzerinde olan SNP'ler, anlamlı olarak kabul edilir ve belirgin olarak gösterilir. Parametrik (MLM) ve nonparametrik (pKWmEB) için GWAS sonuçlarını gösteren Manhattan plot grafikleri aşağıda her bir meme özelliği için ayrı ayrı aşağıda verilmiştir.

4.2.3. QQ (quantile-quantile) Plot Analiz Yöntemi

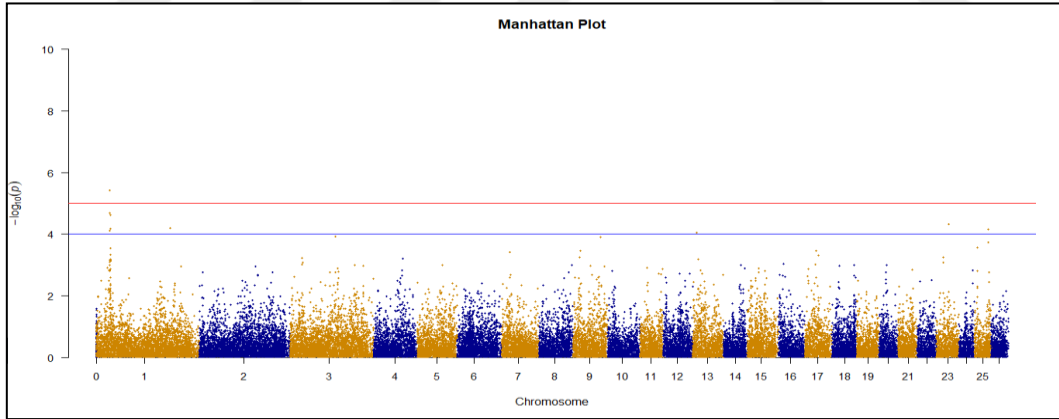
Gözlemlenen p-değerlerinin beklenen p-değerleri ile nasıl uyum sağladığını değerlendirmek ve genom çapında kontrol edilmesi gereken sistematik hataları (örneğin, populasyon yapısı, genetik sürüklenme) ve analiz yöntemlerinden kaynaklanan sapmaları tespit etmek amacı ile hazırlanan QQ Plot grafiklerinde X eksen; Beklenen $-\log_{10}(p\text{-değeri})$ değerlerini (teorik dağılım), Y eksen incelenen her bir SNP noktası için gözlenen P değerinin

negatif log10 değerini göstermekte olup QQ plotta çizdirilen eğrinin arka plandaki düzlemde sapmaması sistematik yanlılık yapılmadığını, istatistik yöntemin güvenilir olduğunu göstermektedir. P-değerlerinin dağılımının teorik olarak beklenenle ne kadar uyumlu olduğunu kontrol etmek, sistematik sapmaları ve genetik ilişkilendirme analizindeki potansiyel sorunları hızlıca tespit etmek ve aşırı sapma gösteren p-değerlerinin olup olmadığını görselleştirmek için çizdirilen QQ plot grafikleri her bir meme özelliği ile ilgili aşağıda ayrı ayrı verilmiştir. Meme özelliklerine ilişkin genetik bulgular (parametrik ve nonparametrik) bu bölümde başlıklar halinde tek tek değerlendirilmiştir.

4.2.1.1. Meme Başı Uzunluğu

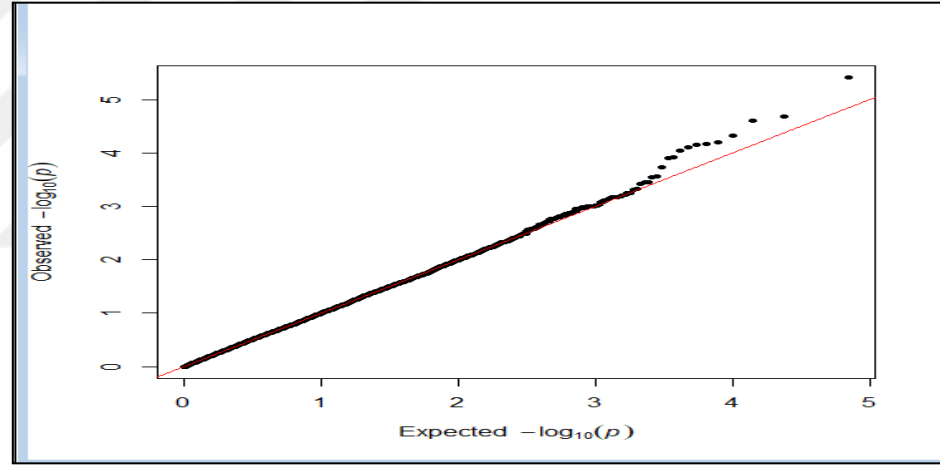
Meme başı uzunluğu özelliği ile kromozom boyu ilişkili olduğu belirlenen 1. kromozom üzerinde OAR1_40400919.1 adlı SNP, 23. kromozom üzerinde oar3_OAR23_35587552 adlı SNP ve 25. kromozom üzerinde ise OAR25_42214562.1 adlı SNP olmak üzere toplam 3 adet SNP tespit edilmiştir (Çizelge 4.4).

Meme başı uzunluğu özelliği ile kromozom boyu ilişkili olarak üç farklı kromozomda dört farklı SNP olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Meme başı uzunluğunun Manhattan plot ile görselleştirilmesi

Meme başı uzunluğu özelliği ile kromozom boyu ilişkisinin QQ plot analizi sonrası grafiği Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Meme başı uzunluğuna ait GWAS sonuçlarının QQ plot grafiği

Çizelge 4.4. Meme başı uzunluğuna ilişkin genetik bulgular

Metot	SNP	Kromozom	Marker Pozisyon	Allel	Minimum allel frekansı	S.Hata	P	İlişki Şekli	Bonferroni düzeltilmiş p değeri	Referans SNP numarası	Konum	500 KB içerisindeki gen	Mesafe (KB)
MLM	OAR1_40400919.1	1	40400919	A	0,38	0,2937066	3,88E-06	Kromozom boyu	0,0150	rs408483772	intron	ROR1	-
MLM	oar3_OAR23_35587552	23	35587552	C	0,38	0,2925878	4,71E-05	Kromozom boyu	0,0397	rs403853638	intron	COLEC12	-
MLM	OAR25_42214562.1	25	39957447	A	0,17	0,3938573	7,15E-05	Kromozom boyu	0,0462	rs423130898	intergenic	GRID1	49,6

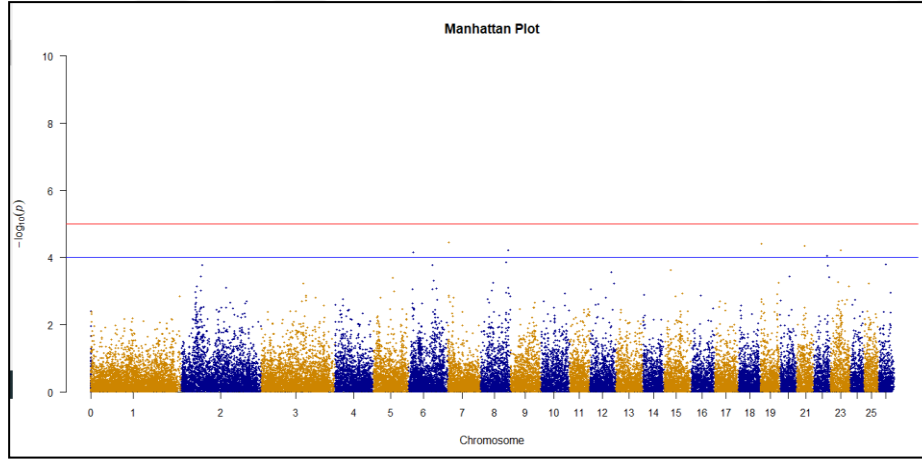
ROR1 (receptor tyrosine kinase like orphan receptor 1) geninin içinde intron bölgesinde bulunan OAR1_40400919.1 adlı SNP, 1. kromozom üzerinde ve meme özelliklerinden meme başı uzunluğu ile kromozom boyu ilişkili bulunmuştur. Bu genin yapılan çalışmalarda koyunlarda süt üretimi ile ilgili bir gen olduğu bildirilmiştir (Li, 2023).

COLEC12 (collectin subfamily member 12) geninin içinde intron bölgesinde bulunan oar3_OAR23_35587552 adlı SNP, 23. kromozom üzerinde ve meme özelliklerinden meme başı uzunluğu ile kromozom boyu ilişkili bulunmuştur. COLEC12 geninin koyunlarda yapılan bir çalışmada fagositoz sindirim mekanizmasında görev aldığı tespit edilmiştir (Ya-Xi, 2023).

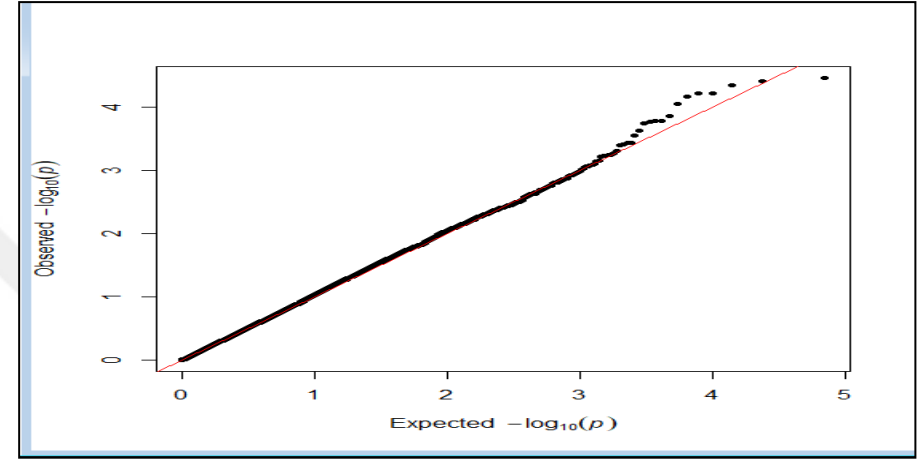
GRID1 (glutamate ionotropic receptor delta type subunit 1) geninin 49,6 KB yakınındaki OAR25_42214562.1 adlı SNP, 25. kromozom üzerinde genler arası konumda meme özelliklerinden meme başı uzunluğu ile kromozom boyu ilişkili bulunmuştur. Bu genin yerli Çin koyun ırkı Wadi de fazla meme başı fenotipik yapısında etkili olan genetik mekanizma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Peng, 2017).

4.2.1.2. Meme Başı Genişliği

Meme başı genişliği özelliği ile kromozom boyu ilişkili olduğu belirlenen 7. kromozom üzerinde oar3_OAR7_2970326 adlı SNP, 19. kromozom üzerinde s06860.1 adlı SNP, 21. kromozom üzerinde Chr21:24366611 adlı SNP ve 23. kromozom üzerinde oar3_OAR23_33527334 adlı SNP olmak üzere toplam dört adet SNP tespit edilmiştir (Çizelge 4.4). Meme başı genişliği özelliği ile kromozom boyu ilişkili olarak dört farklı kromozomda dört farklı SNP olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.3). Meme başı genişliği özelliği ile kromozom boyu ilişkisinin QQ plot analizi sonrası grafiği Şekil 4.4’de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Meme başı genişliğinin Manhattan plot ile görselleştirilmesi



Şekil 4.4. Meme başı genişliğine ait GWAS sonuçlarının QQ plot grafiği

Çizelge 4.5. Meme başı genişliğine ilişkin genetik bulgular

Metot	SNP	Kromozom	Marker Pozisyon	Allel	Minimum allel frekansı	S.Hata	P	İlişki Şekli	Bonferroni düzeltilmiş p değeri	Referans SNP numarası	Konum	500 KB içerisindeki gen	Mesafe (KB)
MLM	oar3_OAR7_2970326	7	2970326	T	0,44	1,89E-01	3,48E-05	Kromozon Boyu	0,0513	rs423709812	intron	KCNN2	-
MLM	s06860.1	19	3442562	T	0,42	2,04E-01	3,95E-05	Kromozon Boyu	0,0353	na	intron	RBMS3	
MLM	Chr21:24366611	21	24366611	C	0,47	1,93E-01	4,48E-05	Kromozon Boyu	0,0362	na	intergenic	ENSOARG00020 013095	12,7
MLM	oar3_OAR23_33527334	23	33527334	G	0,48	1,95E-01	6,09E-05	Kromozon Boyu	0,0514	rs408702114	intron	TMEM241	-

KCNN2 (potassium calcium-activated channel subfamily N member 2) geninin içinde intron bölgesinde bulunan oar3_OAR7_2970326 adlı SNP, 7. kromozom üzerinde ve meme özelliklerinden meme başı genişliği ile kromozom boyu ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada bu genin koyunlarda davranış şekillerini etkileyen bir gen olduğu aktarılmıştır (Ding, 2022).

RBMS3 (RNA binding motif single stranded interacting protein 3) geninin içinde intron bölgesinde bulunan s06860.1 isimli SNP, 19. kromozom üzerinde ve meme özelliklerinden meme başı genişliği ile kromozom boyu ilişkili bulunmuştur. RBMS3 geninin daha önce yapılan çalışmalarda koyunlarda üreme kabiliyeti (Snyman, 2020) ve koçlarda sperm verimliliği ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. (Serrano vd., 2019). Ayrıca merinos koyunlarında vücut ağırlığı ile ilgili olduğu belirtilmiştir (Widmann vd., 2013).

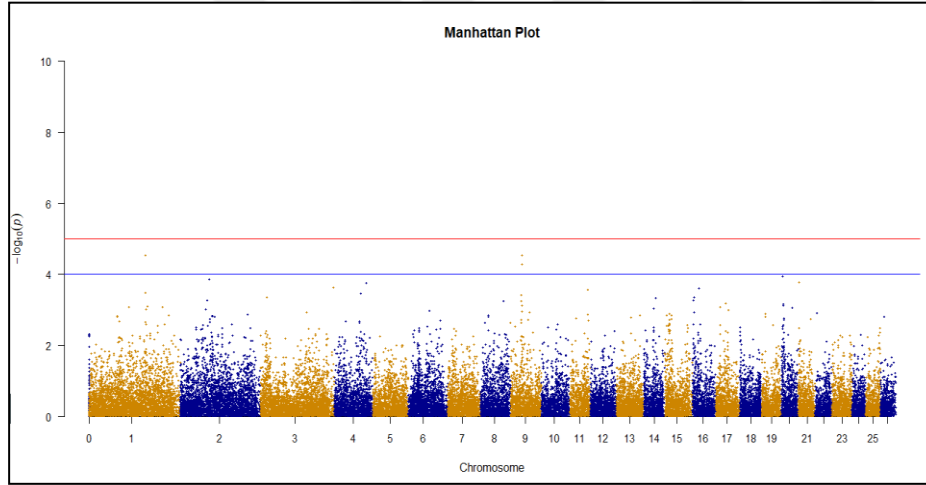
ENSOARG00020013095 geninin 12,7 KB yakınındaki Chr21:24366611 adlı SNP, 21. kromozom üzerinde genler arası konumda meme özelliklerinden meme başı genişliği ile kromozom boyu ilişkili bulunmuştur.

TMEM241 (transmembrane protein 241) geninin içinde intron bölgesinde bulunan oar3_OAR23_33527334 isimli SNP, 23. kromozom üzerinde ve meme özelliklerinden meme başı genişliği ile kromozom boyu ilişkili bulunmuştur. Bu genin çeşitli hayvanlarda kemik dejenerasyonu ve osteoporosis (osteoporoz) ile ilgili olduğu bildirilmiştir (Altmann vd., 2004; Liu vd., 2017; Teng vd., 2023). Ayrıca bu genin insan ve domuz beyinlerinde ifade olduğu daha önce yapılan bir çalışmada ifade edilmiştir (Xu vd., 2023).

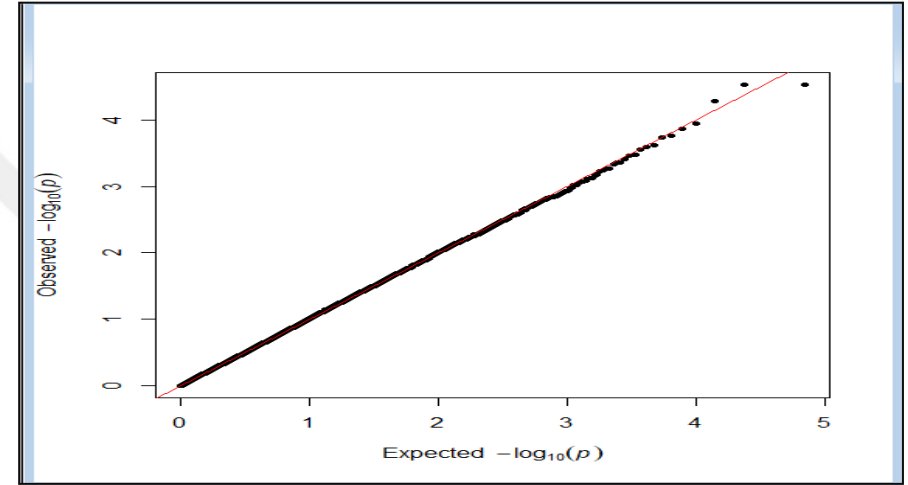
4.2.1.3. İki Meme Başı Arası Uzaklık

İki meme başı arası uzaklık özelliği ile kromozom boyu ilişkili olduğu belirlenen 9. kromozom üzerinde OAR9_38221892.1 isimli SNP tespit edilmiştir (Çizelge 4.6).

İki meme başı arası uzaklık özelliği ile kromozom boyu ilişkili olarak tek bir kromozomda bir SNP olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.5). İki meme başı arası uzaklık özelliği ile kromozom boyu ilişkisinin QQ plot analizi sonrası grafiği Şekil 4.6'te gösterilmiştir.



Şekil 4.5. İki meme başı arası uzaklığın Manhattan plot ile görselleştirilmesi



Şekil 4.6. İki meme başı arası uzaklığa ait GWAS sonuçlarının QQ plot grafiği

Çizelge 4.6. İki meme başı arası uzaklığa ilişkin genetik bulgular

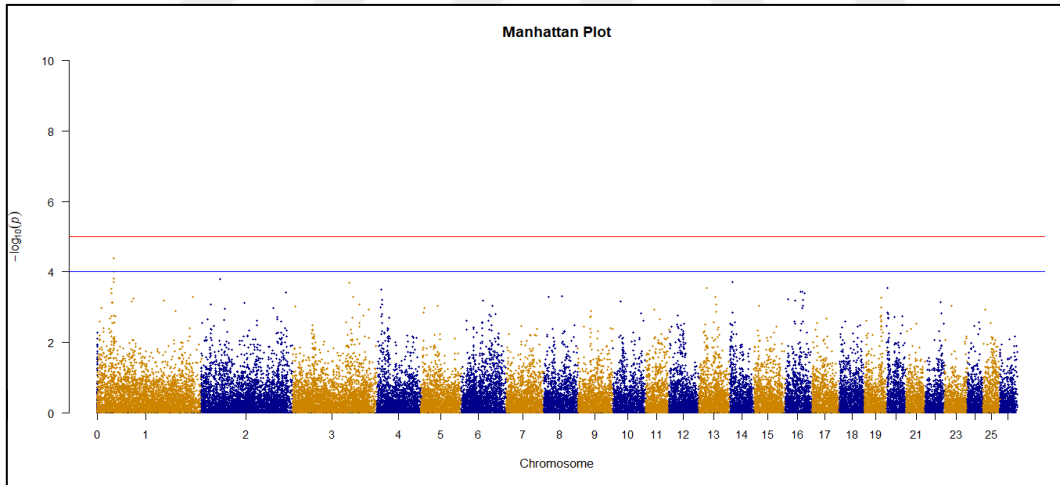
Metot	SNP	Kromozom	Marker Pozisyon	Allel	Minimum allel frekansı	S.Hata	P	İlişki Şekli	Bonferroni düzeltilmiş p değeri	Referans SNP numarası	Konum	500 KB içerisindeki gen	Mesafe (KB)
MLM	OAR9_38221892.1	9	38221892	C	0,36	1,41E+00	2,93E-05	Kromozom Boyu	0,0378	na	upstream	SDR16C5	-

SDR16C5 (short chain dehydrogenase/reductase family 16C member 5) geninin yukarisında upstream bölgesinde bulunan OAR9_38221892.1 adlı SNP, 9. kromozom üzerinde upstream bölgesinde meme özelliklerinden iki meme başı arası uzaklık ile kromozom boyu ilişkili bulunmuştur. SDR16C5 geninin domuzlarla ilgili yapılan bir başka çalışmada büyüme, gelişme canlı ağırlık ile ilgili önemli bir gen olduğu belirtilmiştir (Xiong, 2015). Aynı zamanda bu gen sığırlarda karkas ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur (Lee, 2013; Li, 2017; Magalhaes, 2016; Fink, 2017). Yine bu genin sığırlarda yağlanma ve süt bileşenleri ile ilgili olduğu bildirilmiştir (Alam, 2023).

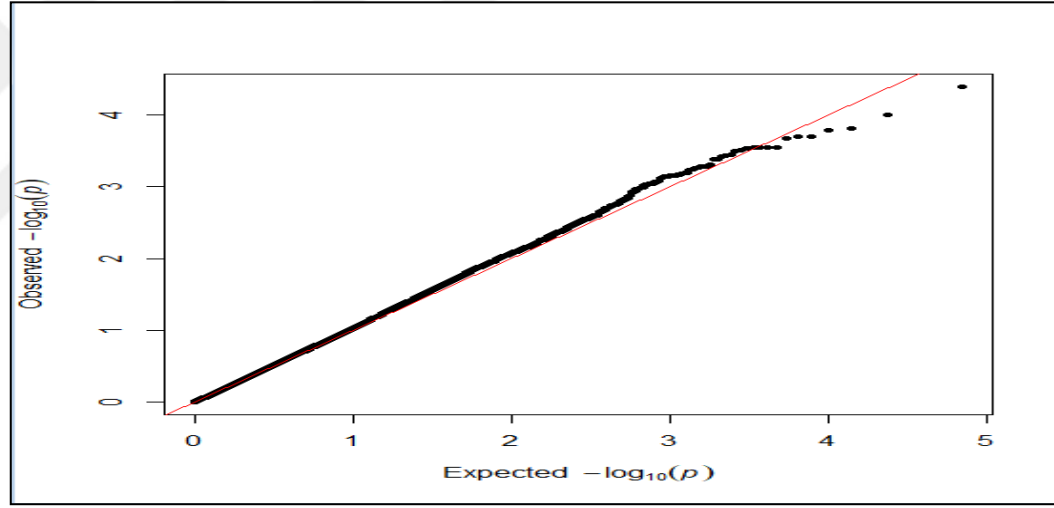
4.2.1.4. Meme Genişliği

OAR15_15446283.1 adlı SNP, 15. kromozom üzerinde ve meme özelliklerinden meme genişliği ile kromozom boyu ilişkili bulunmuştur (Çizelge 4.7).

Meme genişliği özelliği ile kromozom boyu ilişkili olarak tek bir kromozomda bir SNP olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.7). Meme genişliği özelliği ile kromozom boyu ilişkisinin QQ plot analizi sonrası grafiği Şekil 4.8’de gösterilmiştir.



Şekil 4.7. Meme genişliğinin Manhattan plot ile görselleştirilmesi



Şekil 4.8. Meme genişliğine ait GWAS sonuçlarının QQ plot grafiği

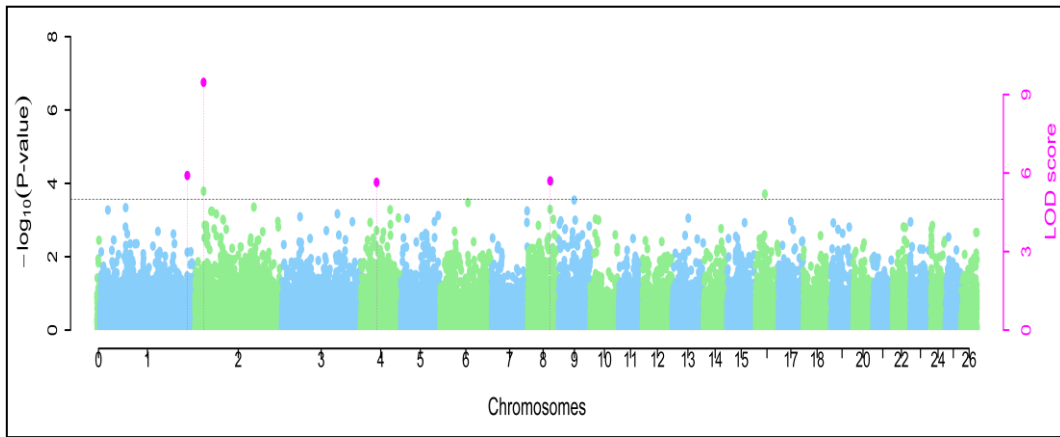
Çizelge 4.7. Meme genişliğine ilişkin genetik bulgular

Metot	SNP	Kromozom	Marker Pozisyon	Allel	Minimum allel frekansı	S.Hata	P	İlişki Şekli	Bonferroni düzeltilmiş p değeri	Referans SNP numarası	Konum	500 KB içerisindeki gen	Mesafe (KB)
MLM	OAR15_15446283.1	15	15324958	A	0,30	1,51E+00	3,95E-05	Kromozom Boyu	0.0461	na	-	na	-

4.2.1.5. Meme Başı Yerleşimi

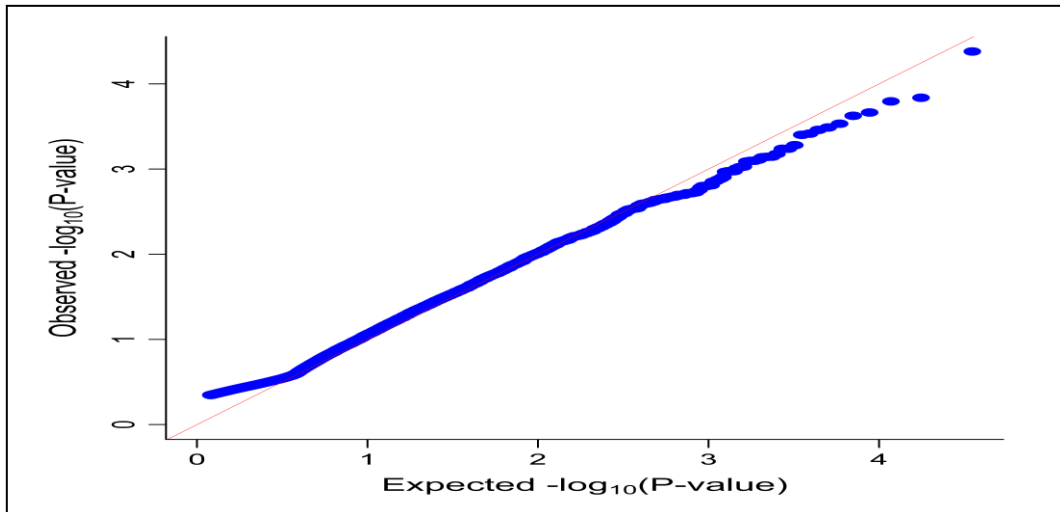
Meme başı yerleşimi özelliği ile genom boyu ilişkili olduğu belirlenen 1. kromozom üzerinde s24480.1 adlı SNP, 2. kromozom üzerinde Chr2:25644985 adlı SNP, 4. kromozom üzerinde s46022.1 adlı SNP ve 8. kromozom üzerinde Chr8:69069435 adlı SNP olmak üzere toplam dört adet SNP tespit edilmiştir (Çizelge 4.8).

Meme başı yerleşimi özelliği ile genom boyu ilişkili olarak iki farklı kromozomda iki farklı SNP olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Meme başı yerleşiminin Manhattan plot ile görselleştirilmesi

Meme başı yerleşimi özelliği ile genom boyu ilişkisinin QQ plot analizi sonrası grafiği Şekil 4.10'te gösterilmiştir.



Şekil 4.10. Meme başı yerleşimine ait GWAS sonuçlarının QQ plot grafiği

Çizelge 4.8. Meme başı yerleşimine ilişkin genetik bulgular

Metot	SNP	Kromozom	Marker Pozisyon	Kantitatif özellik nükleotid etki	Olasılıkların Logaritma Puanı	p değerinin negatif logaritması (taban 10)	Regresyon katsayısı (%)	Minimum allel frekansı	Allel	İlişki Şekli	Referans SNP numarası	Konum	500 KB içerisindeki gen	Mesafe (KB)
pKW mEB	s24480.1	1	261701575	0,4763	5,9053	6,7351	3,3954	0,3157	G	Genom boyu	rs409424635	intergenic	HSF2BP	15,0
pKW mEB	Chr2:25644985	2	25644985	-1,0082	9,464	10,3908	1,8426	0,0922	G	Genom boyu	na	intron	DIRAS2	-
pKW mEB	s46022.1	4	48758013	0,5884	5,6436	6,4642	1,5317	0,1889	A	Genom boyu	rs412426194	intron	SLC26A4	4,6
pKW mEB	Chr8:69069435	8	69069435	-0,6735	5,7015	6,5242	0	0,0829	T	Genom boyu	na	intergenic	ENSOARG00020012980	77,4

HSF2BP (heat shock transcription factor 2 binding protein) geninin 15 KB yakınındaki s24480.1 adlı SNP, 1. kromozom üzerinde genler arası konumda meme başı yerleşimi ile genom boyu ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada antral foliküllerin gelişimi ile ilgili bir gen olduğu bildirilmiştir. Bu gen daha büyük antral foliküllerde en fazla ifade olmaktadır (Li ve Albertini, 2013; Song vd., 2024).

DIRAS2 (DIRAS family GTPase 2) geninin içinde intron bölgesinde bulunan Chr2:5644985 adlı SNP, 2. kromozom üzerinde ve meme özelliklerinden meme başı yerleşimi ile genom boyu ilişkili bulunmuştur. DIRAS2 geni ile ilgili yapılan bir başka çalışmada bu genin insan ve fare beyinlerinde yüksek oranda ifade olduğu belirtilmiştir. Fare beynindeki seviyesinin doğum öncesi dönemden doğum sonrası aşamalara kadar güçlü bir şekilde arttığı bildirilmiştir. Ayrıca bu genin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan DEHB hastalığı ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (Grünwald vd., 2018).

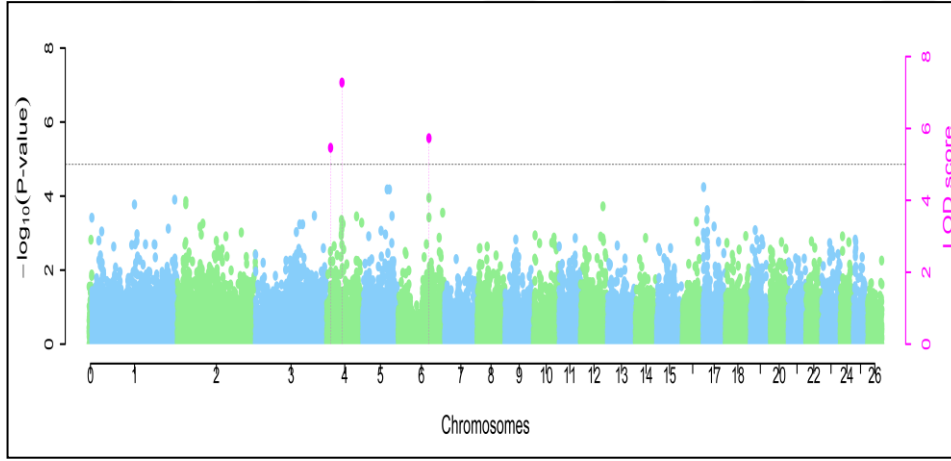
SLC26A4 (Solute carrier family 26 member 4) geninin 4.6 KB yakınındaki S46022.1 isimli SNP, 4. kromozom üzerinde intron bölgesinde ve meme özelliklerinden meme başı yerleşimi ile genom boyu ilişkili bulunmuştur. SLC26A4 geninin keçilerde sinir ve beyin gelişimi, hayvanın görüşü ve duyuşu ile ilgili bir gen olduğu, yapılan önceki çalışmalarda belirtilmiştir (Sun, 2023; Gao, 2020).

UTRN (Utrophin) geninin 77.4 KB yakınındaki Chr8:69069435 adlı SNP, 8. kromozom üzerinde genler arası konumda meme başı yerleşimi ile genom boyu ilişkili bulunmuştur. UTRN geni sinir kas sinapsları ve tendonlar ile ilgilidir. Kas hücreleri ve kasın tendonlarla bağlantısını sağlayan gendir. UTRN geninin düzgün çalışması durumunda farelerde iskelet kas gelişimi yağ birikimi ve yağ oluşumunda, kıkırdak doku oluşumunda sorunlar oluşmaktadır (Sohn vd., 2013). Yağ dokusu oluşumu ve büyümede utrophin anahtar roldedir (Ding, 2019).

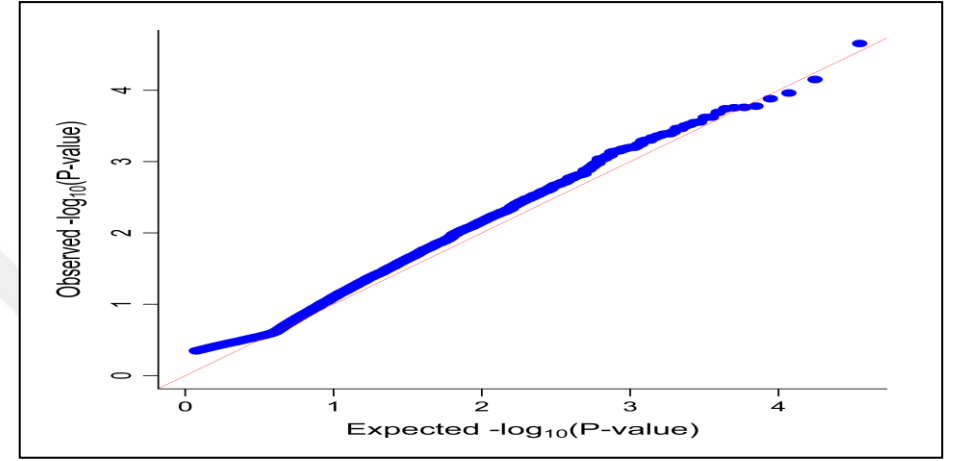
4.2.1.6. Meme Derinliği

Meme derinliği özelliği ile genom boyu ilişkili olduğu belirlenen 4. kromozom üzerinde OAR4_55927343.1 ve OAR4_13676954.1 adlı iki adet SNP ile 6. kromozom üzerinde oar3_OAR6_73429022 adlı SNP olmak üzere toplam üç adet SNP tespit edilmiştir (Çizelge 4.9).

Meme derinliği özelliği ile genom boyu ilişkili olarak tek bir kromozomda bir SNP olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.11). Meme derinliği özelliği ile genom boyu ilişkisinin QQ plot analizi sonrası grafiği Şekil 4.12’de gösterilmiştir.



Şekil 4.11. Meme derinliğinin Manhattan plot ile görselleştirilme



Şekil 4.12. Meme derinliğine ait GWAS sonuçlarının QQ plot grafiği

Çizelge 4.9. Meme derinliğine ilişkin genetik bulgular

Metot	SNP	Kromozom	Marker Pozisyon	Kantitatif özellik nükleotid etki	Olasılıkları n Logaritma Puanı	P değerinin negatif logaritması (taban 10)	Regresyon katsayısı (%)	Minimum allel frekansı	Allel	İlişki Şekli	Referans SNP numarası	Konum	500 KB içerisindeki gen	Mesafe (KB)
pKWmEB	OAR4_55 927343.1	4	52784674	-0,3345	7,2763	8,1488	5,2024	0,3318	G	Genom boyu	rs427622240	intergenic	TFEC	348,7
pKWmEB	OAR4_13 676954.1	4	13676954	-0,2582	5,4613	6,2752	5,5142	0,3272	A	Genom boyu	rs417196382	intron	SLC25A13	-
pKWmEB	oar3_OA R6_7342 9022	6	73429022	-0,2482	5,728	6,5516	8,9665	0,4631	T	Genom boyu	rs430605977	intergenic	na	na

TFEC (Transcription Factor EC) geninin 348.7 KB yakınındaki OAR4_55927343.1 isimli SNP, 4. kromozom üzerinde genler arası konumda meme derinliği özelliği ile genom boyu ilişkili bulunmuştur. Koyunlarda vücut ağırlığı ve anemiye yol açan *H. contortus* (berber direği solucanı) enfeksiyonu ile ilgili olduğu bulunmuştur (Thorne vd., 2023). Böbreklerde yüksek oranda ifade olmaktadır. Aynı zamanda birçok hücre işlevinde (hayatta kalma, büyüme ve dokulaşmada vb.) görev almaktadır (Jiang vd., 2014).

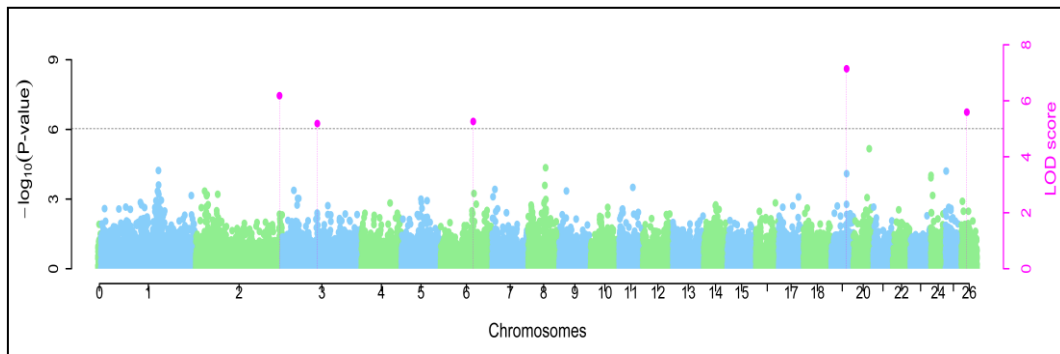
SLC25A13 (Solute carrier family 25 member 13) geninin içinde intron bölgesinde bulunan OAR4_13676954.1 isimli SNP, 4. kromozom üzerinde ve meme özelliklerinden meme derinliği ile genom boyu ilişkili bulunmuştur. Koyunlarda bu genin nükleoit ve ribonükleoit biyosentezinde ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Zhang, 2021).

oar3_OAR6_73429022 isimli SNP, 6. kromozom üzerinde genler arası konumda ve meme özelliklerinden meme derinliği ile genom boyu ilişkili bulunmuştur.

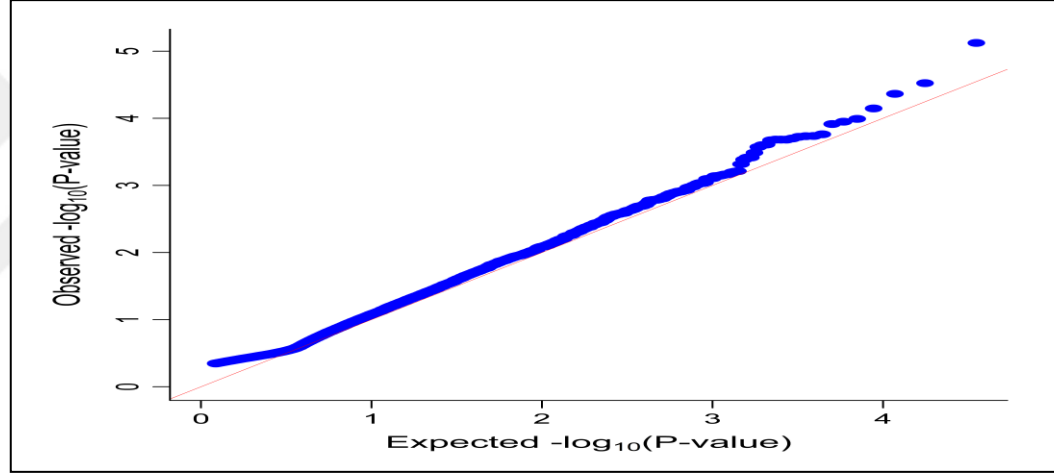
4.2.1.7. İki Yarının Ayrılma Derecesi

Ayrılma derecesi özelliği ile genom boyu ilişkili olduğu belirlenen 2. kromozom üzerinde oar3_OAR2_245345848 adlı SNP, 3. kromozom üzerinde oar3_OAR3_98484297 adlı SNP, 6. kromozom üzerinde oar3_OAR6_68278951 adlı SNP, 19. kromozom üzerinde oar3_OAR19_45905635 adlı SNP ile 26. kromozom üzerinde oar3_OAR26_15785218 adlı SNP olmak üzere toplam beş adet SNP tespit edilmiştir (Çizelge 4.10).

İki yarının ayrılma derecesi özelliği ile genom boyu ilişkili olarak iki farklı kromozomda toplam iki SNP olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.13). İki yarının ayrılma derecesi özelliği ile genom boyu ilişkisinin QQ plot analizi sonrası grafiği Şekil 4.14’de gösterilmiştir.



Şekil 4.13. İki yarının ayrılma derecesinin Manhattan plot ile görselleştirilmesi



Şekil 4.14. İki yarının ayrılma derecesine ait GWAS sonuçlarının QQ plot grafiği

Çizelge 4.10. İki yarının ayrılma derecesine ilişkin genetik bulgular

Metot	SNP	Kromozom	Marker Pozisyon	Kantitatif özellik nükleotid etki	Olasılıkların Logaritma Puanı	p değerinin negatif logaritması (taban 10)	Regresyon katsayısı (%)	Minimum allel frekansı	Allel	İlişki Şekli	Referans SNP numarası	Konum	500 KB içerisindeki gen	Mesafe (KB)
pKWm EB	oar3_OAR2_245345848	2	245345848	-0,8254	6,1793	7,0183	6,9928	0,3687	C	Genom boyu	rs414949380	exon	UBXN10	-
pKWm EB	oar3_OAR3_98484297	3	98484297	-0,5394	5,1841	5,9875	7,3053	0,477	C	Genom boyu	rs406854093	intergenic	TMEM182	438,8
pKWm EB	oar3_OAR6_68278951	6	68278951	0,8225	5,26	6,0663	2,4292	0,1843	C	Genom boyu	rs425262372	intron	USP46	-
pKWm EB	oar3_OAR19_45905635	19	45905635	0,7919	7,1409	8,0095	10,8006	0,4401	A	Genom boyu	rs419803344	intergenic	CACNA2D3	47,4
pKWm EB	oar3_OAR26_15785218	26	15785218	0,6506	5,5925	6,4112	6,38	0,447	G	Genom boyu	rs400117418	intergenic	ENSOARG0020034008	90,0

UBXN10 (UBX domain protein 10) geninin exon bölgesinde bulunan oar3_OAR2_245345848 adlı SNP, 2. kromozom üzerinde ve meme özelliklerinden iki yarının ayrılma derecesi ile genom boyu ilişkili bulunmuştur. Bu genin hücrede cilium organeli ve hücreler arası matriksin düzenlenmesinde etkili olduğu belirtilmiştir (de Biase vd., 2024). Ubiquitin ökaryotik canlılarda proteinlerin bozulmasını düzenleyen bir proteindir. UBXN10 geni ubiquitini düzenleyen genleri kodlayan gendir (Glickman ve Ciechanover, 2002).

TMEM182 (Transmembrane protein 182) geninin 438,8 KB yakınındaki oar3_OAR3_98484297 adlı SNP, 3. kromozom üzerinde genler arası konumda iki yarının ayrılma derecesi özelliği ile genom boyu ilişkili bulunmuştur. Sığırlarda süt üretimi ve üreme özellikleri ile (buzağılama ve düşük) bağlantılı bulunmuştur (Cole, 2011; Freebern, 2020). Kas dokuları, dişi ve erkek sığırlarda üreme özellikleri ile ilişkilidir. Farelerde kas içindeki kahverengi yağ dokusu ve doğurganlık ile ilişkili bulunmuştur (Wu ve Smas, 2008). Bu kahverengi yağ dokusu küçük memeliler ve yeni doğanlarda çok miktarda bulunarak soğuk havada hayatta kalmayı sağlamaktadır. Bu gen sığırlarda rahim ile bağlantılı önemli bir gendir (Schlafer, Fisher ve Davies, 2000).

USP46 (ubiquitin specific peptidase 46) geninin içinde intron bölgesinde bulunan oar3_OAR6_68278951 adlı SNP, 6. kromozom üzerinde ve meme özelliklerinden iki yarının ayrılma derecesi ile genom boyu ilişkili bulunmuştur. Bu gen cystein proteas ve deubiquitinating enzimlerinden sorumlu gendir. Farelerde annelik davranışı ile ilişkilidir (Umemura vd.,2015). Domuzlarda mastitise karşı dayanıklılık sağlamaktadır (Jaeger vd., 2015). İnsanlarda göğüs kanseri ile ilişkilidir (Gui vd., 2019).

CACNA2D3 (calcium voltage-gated channel auxiliary subunit alpha2delta 3) geninin 47,4 KB yakınındaki oar3_OAR19_45905635 isimli SNP, 19. kromozom üzerinde genler arası konumda meme özelliklerinden iki yarının ayrılma derecesi ile genom boyu ilişkili bulunmuştur. Oxytocin sinyal yolağı ile ilgili bir gen olduğu aktarılmıştır (Hernandez_Montiel, 2022).

ENSOARG00020034008 geninin 90 KB yakınındaki oar3_OAR26_15785218 isimli SNP, 26. kromozom üzerinde genler arası konumda meme özelliklerinden iki yarının ayrılma derecesi ile genom boyu ilişkili bulunmuştur.

4.2.1.8. Meme Başı Tipi

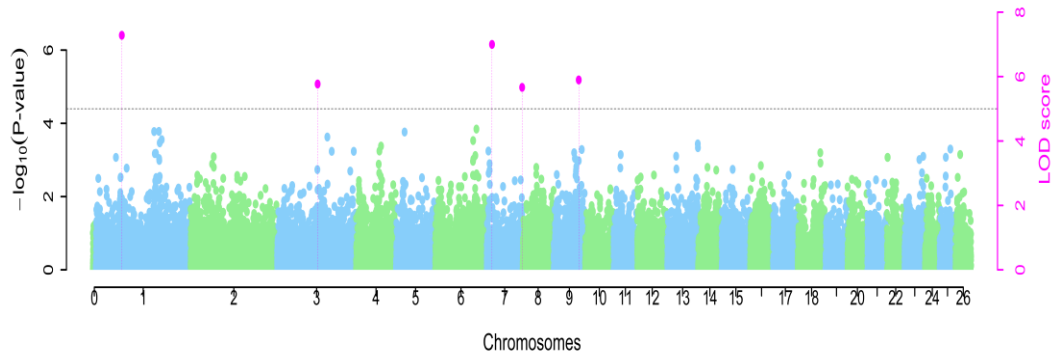
Meme başı tipi özelliği ile genom boyu ilişkili olduğu belirlenen 1. kromozom üzerinde

OAR1_77069506.1 adlı SNP, 3. kromozom üzerinde OAR3_116881315.1 adlı SNP, 7. kromozom üzerinde oar3_OAR7_13618824 ve s34325.1 adlı iki adet SNP ve 9. kromozom üzerinde OAR9_79964970.1 adlı SNP olmak üzere toplam 5 adet SNP tespit edilmiştir (Çizelge 4.11).

OAR1_77069506.1 isimli SNP, 1. kromozom üzerinde genler arası konumda ve meme özelliklerinden meme başı tipi özelliği ile genom boyu ilişkili bulunmuştur.

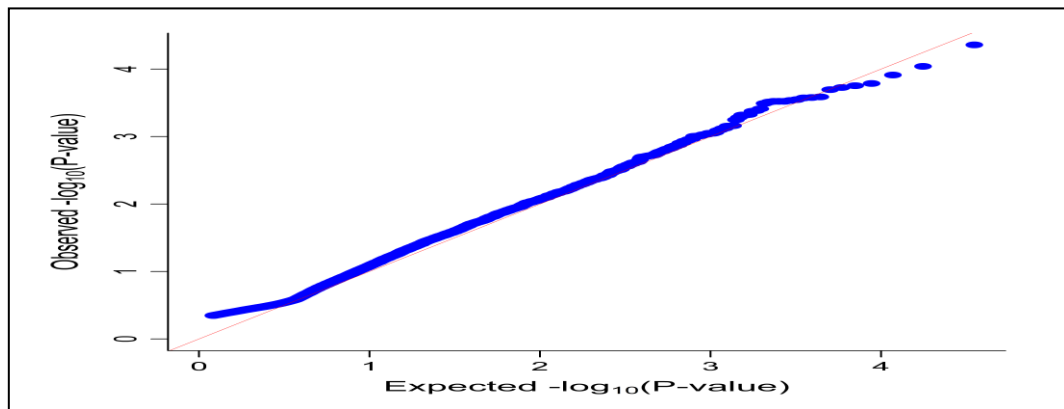
ENSOARG00020035000 geninin 256,4 KB yakınındaki OAR3_116881315.1 adlı SNP, 3. kromozom üzerinde genler arası konumda meme özelliklerinden meme başı tipi ile genom boyu ilişkili bulunmuştur.

Meme başı tipi özelliği ile genom boyu ilişkili beş farklı kromozomda dokuz farklı SNP olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.15).



Şekil 4.15. Meme başı tipinin Manhattan plot ile görselleştirilmesi

Meme başı tipi özelliği ile genom boyu ilişkisinin QQ plot analizi sonrası grafiği Şekil 4.16'de gösterilmiştir.



Şekil 4.16. Meme başı tipine ait GWAS sonuçlarının QQ plot grafiği

Çizelge 4.11. Meme başı tipine ilişkin genetik bulgular

Metot	SNP	Kromozom	Marker Pozisyon	Kantitati f özellik nükleotid etki	Olasılıkların Logaritma Puanı	P değerinin negatif logaritması (taban 10)	Regresyon katsayısı (%)	Minimum allel frekansı	Allel	İlişki Şekli	Referans SNP numarası	Konum	500 KB içerisindeki gen	Mesafe (KB)
pKW mEB	OAR1_77069506.1	1	77069506	0,3569	7,282	8,1546	7,7475	0,3894	C	Genom boyu	rs423515205	intergenic	na	na
pKW mEB	OAR3_116881315.1	3	116881315	-0,5106	5,7688	6,5938	0	0,1129	T	Genom boyu	rs414396500	intergenic	ENSOARG 00020035000	256,4
pKW mEB	oar3_OAR7_13618824	7	13618824	-0,3368	6,9986	7,8631	4,3518	0,2949	G	Genom boyu	rs403500465	intergenic	SMAD3	56,6
pKW mEB	s34325.1	7	105161312	-0,268	5,6649	6,4863	4,0332	0,3825	G	Genom boyu	na	intergenic	na	na
pKW mEB	OAR9_79964970.1	9	79964970	-0,3526	5,8961	6,7256	10,8016	0,3272	G	Genom boyu	rs414709624	intron	GRHL2	-

SMAD3 (SMAD family member 3) geninin 56,6 KB yakınındaki oar3_OAR7_13618824 isimli SNP, 7. kromozom üzerinde genler arası konumda meme özelliklerinden meme başı tipi özelliği ile genom boyu ilişkili bulunmuştur. SMAD3 geni iskelet kaslarından ve özellikle bacak kaslarından ifade olmaktadır. Bacağın arka tarafında yer alan ve bacağın hareketlerinin gerçekleşmesinde ve bacakların stabilizasyonu ile eklemlerin harekete geçmesini sağlayan gastrocnemius kasında yüksek miktarda ifade olmaktadır.

Bunun yanı sıra tibianın ön kenarının dış yan bölümünde yer alan musculus extensor digitorum longus kasında daha az ifade olmaktadır. SMAD3 geninin hücrelerde endokrin sinyalini düzenlediği belirtilmiştir (Zhu vd., 2006). Hu koyunlarında yapılan bir başka çalışmada da SMAD3 gen ifadesinin farklı büyüme çağlarında, hücrelerde ve cinslerde değişim gösterdiği ifade edilmiştir (Lin vd., 2015).

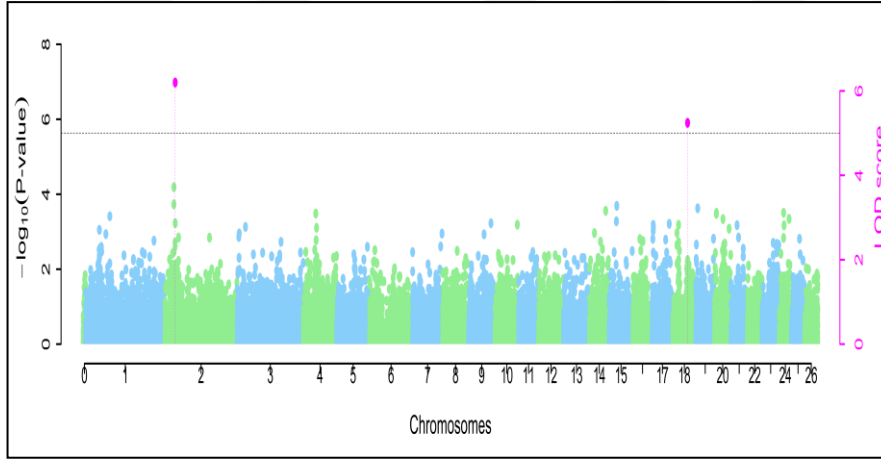
s34325.1 adlı SNP, 7.kromozom üzerinde genler arası konumda ve meme özelliklerinden meme başı tipi özelliği ile genom boyu ilişkili bulunmuştur.

GRHL2 (grainyhead like transcription factor 2) geninin içinde intron bölgesinde bulunan OAR9_79964970.1 isimli SNP, 9. kromozom üzerinde ve meme özelliklerinden meme başı tipi özelliği ile genom boyu ilişkili bulunmuştur. Bu gen deri gelişiminde ve epidermal hücrelerde ifade olmaktadır (Zhao vd., 2017).

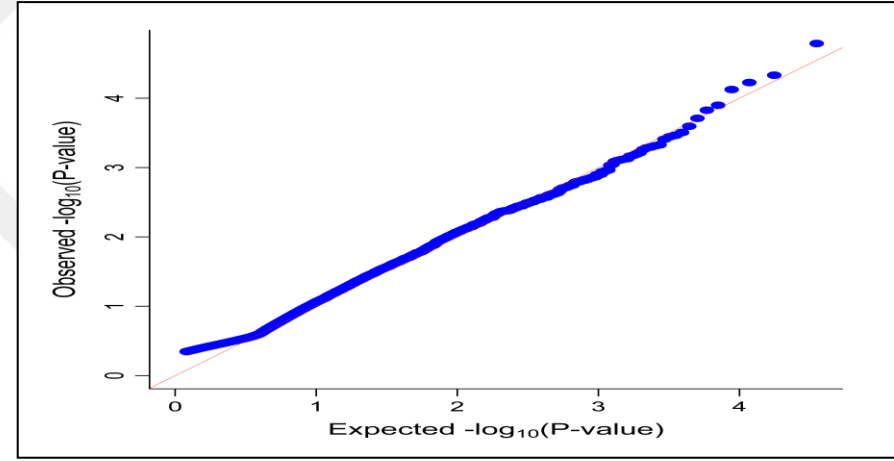
4.2.1.9. Meme Formu

Meme formu özelliği ile genom boyu ilişkili olduğu belirlenen 2. kromozom üzerinde OAR2_40125657.1 adlı SNP ve 18. kromozom üzerinde OAR18_49082077.1 adlı SNP olmak üzere toplam iki adet SNP tespit edilmiştir (Çizelge 4.12).

Meme formu özelliği ile genom boyu ilişkili olarak iki farklı kromozomda iki farklı SNP olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.17). Meme formu özelliği ile genom boyu ilişkisinin QQ plot analizi sonrası grafiği Şekil 4.18'da gösterilmiştir.



Şekil 4.17. Meme formunun Manhattan plot ile görselleştirilmesi



Şekil 4.18. Meme formuna ait GWAS sonuçlarının QQ plot grafiği

Çizelge 4.12. Meme formuna ilişkin genetik bulgular

Metot	SNP	Kromozom	Marker Pozisyon	Kantitatif özellik nükleotid etki	Olasılıkların Logaritma Puanı	p değerinin negatif logaritması (taban 10)	Regresyon katsayısı (%)	Minimum allel frekansı	Allel	İlişki Şekli	Referans SNP numarası	Konum	500 KB içerisindeki gen	Mesafe (KB)
pKWmEB	OAR2_40125657.1	2	38545616	-0,5684	6,1979	7,0375	5,2979	0,3433	C	Genom boyu	rs414430250	intergenic	ADRA1A	95,8
pKWmEB	OAR18_49082077.1	18	49082077	0,4882	5,2423	6,048	8,1173	0,4631	T	Genom boyu	rs420433822	intron	SLC25A21	-

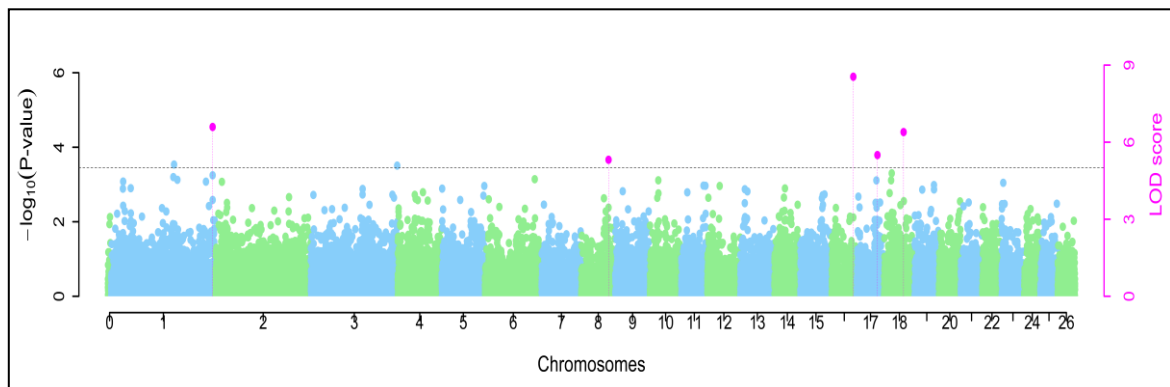
ADRA1A (adrenoceptor alpha 1A) geninin 95,8 KB yakınındaki OAR2_40125657.1 isimli SNP, 2. kromozom üzerinde genler arası konumda meme özelliklerinden meme formu ile genom boyu ilişkili bulunmuştur. Bu genin yapılan çalışmalarda adrenalini düzenleyerek kalp kaslarını uyardığı bulunmuştur. Aynı zamanda mitotik bölünmeyi teşvik etmesinin yanında büyüme ve hücre çoğalmasını düzenlediği bildirilmiştir (Wright vd., 2008).

SLC25A21 (solute carrier family 25 member 21) geninin içinde intron bölgesinde bulunan OAR18_49082077.1 adlı SNP, 18. kromozom üzerinde ve meme özelliklerinden hem meme formu ve hem de meme bağlantısı özellikleri ile genom boyu ilişkili bulunmuştur. Bu genin süt protein içeriği kompozisyonunu düzenleyen genlerden biri olduğu bildirilmiştir. Süt protein sentezinin ve süt kalitesinin geliştirilmesinde önemli olduğu belirtilmektedir. Bunun dışında yine bu genin süt bileşenleri ile ilgili işlevlerinin aminoasit metabolizması aminoasit taşınması protein metabolizması ve golgi cismindeki taşınım ile ilgili olduğu bildirilmiştir (Zhou vd., 2019).

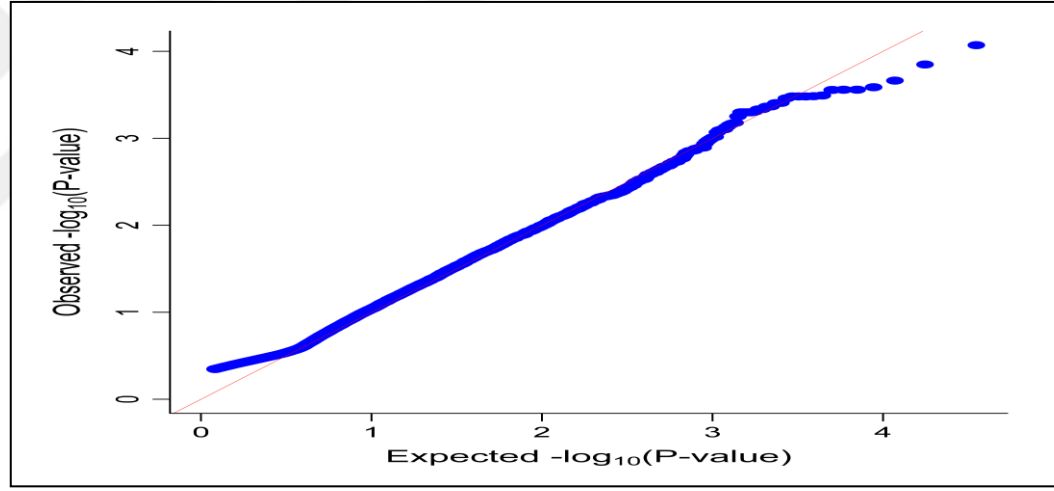
4.2.1.10. Meme Bağlantısı

Meme bağlantısı özelliği ile genom boyu ilişkili olduğu belirlenen 1. kromozom üzerinde OAR1_277132373.1 adlı SNP, 8. kromozom üzerinde OAR8_75843202_X.1 adlı SNP, 16. kromozom üzerinde OAR16_63260453_X.1 adlı SNP, 17. kromozom üzerinde s74728.1 adlı SNP ve 18. kromozom üzerinde OAR18_49082077.1 adlı SNP olmak üzere toplam beş adet SNP tespit edilmiştir (Çizelge 4.13).

Meme bağlantısı özelliği ile genom boyu ilişkili olarak dört farklı kromozomda sekiz farklı SNP olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.19). Meme bağlantısı özelliği ile genom boyu ilişkisinin QQ plot analizi sonrası grafiği Şekil 4.20’de gösterilmiştir.



Şekil 4.19. Meme bağlantısının Manhattan plot ile görselleştirilmesi



Şekil 4.20. Meme bağlantısına ait GWAS sonuçlarının QQ plot grafiği

Çizelge 4.13. Meme bağlantısına ilişkin genetik bulgular

Metot	SNP	Kromozom	Marker Pozisyon	Kantitatif özellik nükleotid etki	Olasılıkların Logaritma Puanı	P değerinin negatif logaritması (taban 10)	Regresyon katsayısı (%)	Minimum allel frekansı	Allel	İlişki Şekli	Referans SNP numarası	Konum	500 KB içerisindeki gen	Mesafe (KB)
pKWmEB	OAR1_277132373.1	1	277132373	0,597	6,5917	7,4439	5,1145	0,2811	A	Genom boyu	rs419254828	intron	MRPL3	-
pKWmEB	OAR8_75843202_X.1	8	75843203	0,8483	5,3139	6,1223	0,634	0,106	A	Genom boyu	na	intron	MTHFD1L	-
pKWmEB	OAR16_63260453_X.1	16	63260454	0,6535	8,547	9,4527	6,697	0,3618	C	Genom boyu	rs420283600	intergenic	ANKH	230,9
pKWmEB	s74728.1	17	56264249	-0,4336	5,4976	6,3129	5,6411	0,4332	G	Genom boyu	na	intron	SRRM4	-
pKWmEB	OAR18_49082077.1	18	49082077	0,5378	6,3926	7,2385	10,2574	0,4631	T	Genom boyu	rs420433822	intron	SLC25A21	-

MRPL3 (mitochondrial ribosomal protein L3) genin içinde intron bölgesinde bulunan OAR1_277132373.1 isimli SNP, 1. kromozom üzerinde ve meme özelliklerinden meme bağlantısı ile genom boyu ilişkili bulunmuştur. Belirtilen genin insanlarda göğüs kanserinin gelişmesi ve ilerlemesi ile ilgili 4 temel genden biri olduğu belirtilmiştir. Göğüs kanseri hücrelerinin kanser dokularının gelişimi ile bağlantılıdır (Yin vd., 2020).

MTHFD1L (methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 1 like) geninin içinde intron bölgesinde bulunan OAR8_75843202_X.1 adlı SNP, 8. kromozom üzerinde ve meme özelliklerinden meme bağlantısı ile genom boyu ilişkili bulunmuştur. Söz konusu bu genin farelerde folat metabolizmasının düzenlemesi ile ilişkili olduğu ve işlevini yerine getirememesi sonucunda embriyolarda hasar olduğu bildirilmiştir (MacFarlane vd., 2008).

ANKH (inorganic pyrophosphate transport regulator) geninin 230,9 KB yakınındaki OAR16_63260453_X.1 isimli SNP, 16. kromozom üzerinde genler arası konumda meme özelliklerinden meme bağlantısı ile genom boyu ilişkili bulunmuştur. ANKH geninin hücreler arasındaki mineralleşmeyi kontrol ettiği bildirilmiştir (Lopdell, 2023). Sığırlarda süt verimi ile ilgili ve sütteki laktoz ile alfa-laktalbumin konsantrasyonu ile ilgili olduğu bulunmuştur (Kemper, 2014, 2015; Sanchez vd., 2017). Farklı çalışmalarda da bu genin hücre plazma membran ve golgi arasındaki protein çevrimleri ile ilgili olduğu belirtilmiştir (Seifert vd., 2016). İnsan ve farelerde artrit ve kemik gelişimi hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur (Ho, Johnson ve Kingsley, 2000; Vijen vd., 2020).

SRRM4 (Serine/Arginine Repetitive Matrix 4) geninin içinde intron bölgesinde bulunan s74728.1 adlı SNP, 17. kromozom üzerinde ve meme özelliklerinden meme bağlantısı ile genom boyu ilişkili bulunmuştur. Bu genin insanlarda göğüs kanseri hücrelerinde aşırı şekilde ifade olduğu belirtilmiştir (Krutika vd., 2024).

SLC25A21 (solute carrier family 25 member 21) geninin içinde intron bölgesinde bulunan OAR18_49082077.1 adlı SNP, 18. kromozom üzerinde ve meme özelliklerinden hem meme formu hem de meme bağlantısı ile genom boyu ilişkili bulunmuştur. SLC25A21 geninin süt protein içeriği kompozisyonunu düzenleyen genlerden biri olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda süt protein sentezinin, süt kalitesinin geliştirilmesinde önemli olduğu belirtilmekle birlikte bunun dışında farklı bir çalışmada da süt bileşenleri ile ilgili işlevlerinin olduğu aminoasit metabolizması, aminoasit taşınması, protein metabolizması ve golgi cismindeki taşınım ile ilgili olduğu bildirilmiştir (Zhou vd., 2019).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırmada Karacabey Merinosu koyunlarında meme konformasyon özelliklerini etkileyen genlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Karacabey merinosu koyun ırkında memeye ait 10 fenotipik özellik (meme başı uzunluğu, meme başı genişliği, iki meme başı arası uzaklık, meme genişliği, meme başı yerleşimi, meme derinliği, iki yarının ayrılma derecesi, meme başı tipi, meme formu ve meme bağlantısı) için 50 bin SNP incelenmiştir. Kalite kontrolden geçen 35995 SNP için yapılan GWAS analizleri sonucunda bahsi geçen memenin fenotipik özellikleri ile genom boyu ilişkili 24 SNP, kromozom boyu ilişkili 9 SNP olmak üzere toplam 33 SNP bölgesi olduğu tespit edilmiştir.

Meme konformasyon özelliklerine ilişkin tespit edilen genler arasında meme başı uzunluğu için 1, 23 ve 25. kromozomlar üzerinde toplam üç adet sırasıyla, *ROR1*, *COLEC12*, *GRID1*; meme başı genişliği için 7, 19, 21 ve 23. kromozom üzerinde dört adet sırasıyla *KCNN2*, *RBMS3*, *ENSOARG00020013095*, *TMEM241*; iki meme başı arası uzaklık için 9. kromozom üzerinde bir adet *SDR16C5*; meme başı yerleşimi için 1, 2, 4 ve 8. kromozomlar üzerinde toplam dört adet sırasıyla, *HSF2BP*, *DIRAS2*, *SLC26A4*, *ENSOARG00020012980*; meme derinliği için her ikisi de 4. kromozom üzerinde toplam iki adet olmak üzere sırasıyla *TFEC*, *SLC2525A13*; iki yarının ayrılma derecesi için 2, 3, 6, 19 ve 26. kromozomlar üzerinde beş adet sırasıyla, *UBXN10*, *TMEM182*, *USP46*, *CACNA2D3*, *ENSOARG00020034008*; meme başı tipi için 3, 7 ve 9. kromozomlar üzerinde birer adet olmak üzere toplam 3 adet sırasıyla, *ENSOARG00020035000*, *SMAD3*, *GRHL2*; meme formu için 2 ve 18. kromozomlar üzerinde birer adet olmak üzere toplam iki adet sırasıyla, *ADRA1A*, *SLC25A21*; meme bağlantısı için 1, 8, 16, 17 ve 18. kromozomlar üzerinde birer adet olmak üzere toplam beş adet sırasıyla *MRPL3*, *MTHFD1L*, *ANKH*, *SRRM4* ve *SLC25A21* genleri bulunmuştur.

Genler arası konumda yer alan 6, 1 ve 7. kromozomdaki sırasıyla *oar3_OAR6_73429022*, *OAR1_77069506.1*, *s34325.1* adlı SNP'lerin 500 KB mesafesinde gen bulunmamasının yanı sıra bu SNP'ler meme özelliklerinden meme derinliği ve meme başı tipi özellikleri ile genom boyu ilişkili bulunmuştur. Aynı şekilde 15. kromozomda bulunan *OAR15_15446283.1* adlı SNP için yine 500 KB mesafede gen bulunamamış, bu SNP'nin hangi bölgede yer aldığı tespit edilememiştir. Tanımlanan bu SNP, meme özelliklerinden meme genişliği ile kromozom boyu ilişkili bulunmuştur.

Memenin fenotipik özelliklerine ilişkin yapılan analizlerde en çok bağlantı bulunan kromozom 1. kromozom olmuştur. 1. kromozom üzerinde dört adet SNP bölgesi 2, 4 ve 7. kromozomlar üzerinde üçer adet SNP bölgesi, 3, 6, 8, 9, 18, 19 ve 23. kromozomlar üzerinde ikişer adet SNP bölgesi ile 15, 16, 17, 21, 25 ve 26. kromozomlar üzerinde birer adet SNP bölgeleri tanımlanmıştır.

Çalışmada dikkat çeken en önemli sonuçlardan biri *SLC25A21* geninin içinde intron bölgesinde 18. kromozom üzerinde bulunan OAR18_49082077.1 adlı SNP olmuştur. Bu SNP meme konformasyon özelliklerinden hem meme formu hem de meme bağlantısı özellikleri ile genom boyu ilişkili bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda araştırmacıların söz konusu bu genin sığırlarda süt protein içeriği kompozisyonunu düzenleyen ve süt kalitesinin geliştirilmesinde önemli olduğunu bildirdikleri bir gen olmasından dolayı ve bu çalışmada Karacabey Merinosu koyunlarının meme konformasyon özellikleri ile ilişkili bulunması nedeniyle önem arz etmektedir.

Yine bir diğer önemli sonuç ise Karacabey Merinosu koyunlarında meme konformasyon özelliklerine yönelik yapılan bu çalışmada genetik analizler sonucunda belirlenen SNP'lerin bulunduğu genler arasındaki *TMEM182* ve *ANKH* geninin sığırlarda süt verimi, *CACNA2D3* geninin oksitosin sinyal yolağı ile *MRPL3* geninin insanlarda göğüs kanseri, *USP46* geninin insanlarda göğüs kanseri ve domuzlarda mastitis ile *ROR1* geninin ise koyunlarda süt üretimi ile ilgili genler olduğu daha önce gerçekleştirilen farklı çalışmalarda araştırmacılar tarafından bildirilmiştir.

Koyun, keçi ve sığır gibi farklı çiftlik hayvanlarının meme özelliklerine yönelik daha önce gerçekleştirilen genom boyu ilişkilendirme (GWAS) çalışmalarında meme özellikleri ile bağlantısı olmayan genler, Karacabey Merinosu koyunlarında meme konformasyon özellikleri için ilişkili bulunmuştur. Karacabey Merinosu koyunlarının meme konformasyon özelliklerini etkileyen bu genlerin belirlenmesi gelecekte yapılması düşünülen çalışmalar için yararlı olacağı söylenebilir.

Bu çalışmanın sonuçlarının Karacabey Merinosu koyununda meme konformasyon özelliklerinin altında yatan genetik mekanizmanın ortaya çıkarılmasına yardımcı olması, gelecekte yapılması planlanan genomik seleksiyon çalışmalarına öncü olması ve benzer amaçla yapılacak olan çalışmalar ile literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu çalışma kapsamında meme konformasyon özellikleri ile ilişkili bulunan sonuçları farklı koyun ırklarında ve daha geniş populasyonlarda validasyon çalışmalarının yapılması önerilmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Alam, M. Z., Haque, M. A., Iqbal, A., Lee, Y. M., Ha, J. J., Jin, S. ve Kim, J. J. (2023). Genome-wide association study to identify QTL for carcass traits in korean hanwoo cattle. *Animals*, 13(17), 2737.
- Altınçekiç, Ş. Ö. ve Koyuncu, M. (2016). Saanen X Kıl melez keçilerinde linear meme özellikleri ve somatik hücre sayısı arasındaki ilişkiler. *Journal of Agricultural Faculty of Gaziosmanpaşa University (JAFAG)*, 33(3), 148-156.
- Altmann, S. W., Davis, H. R., Jr, Zhu, L. J., Yao, X., Hoos, L. M., Tetzloff, G., Iyer, S. P., Maguire, M., Golovko, A., Zeng, M., Wang, L., Murgolo, N. ve Graziano, M. P. (2004). Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science (New York, N.Y.)*, 303(5661), 1201–1204. <https://doi.org/10.1126/science.1093131>
- Andersson, L. (2001). Genetic dissection of phenotypic diversity in farm animals. *Nature Reviews Genetics*, 2: 130-138.
- Ángeles Pérez-Cabal, M., Legaz, E., Cervantes, I., de la Fuente, L. F., Martínez, R., Goyache, F. ve Gutiérrez, J. P. (2013). Association between body and udder morphological traits and dairy performance in Spanish Assaf sheep. *Archives Animal Breeding*, 56(1), 430-442.
- Anonim, (2021). Koyunculukta damızlık seçimi. 17 Ağustos 2021, http://www.tareks.com.tr/hayvancilik/İndex.php?ac=002_kucuk_bas_damizlik_secimi. (Erişim Tarihi: 20.08.2021)
- Argyriadou, A., Michailidou, S., Vouraki, S., Tsartsianidou, V., Triantafyllidis, A., Gelasakis, A., Banos, G. ve Arsenos, G. (2023). A genome-wide association study reveals novel SNP markers associated with resilience traits in two Mediterranean dairy sheep breeds. *Frontiers in genetics*, 14, 1294573. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1294573>
- Arzik, Y., Kizilaslan, M., White, S. N., Piel, L. M. W. ve Cinar, M. U. (2022). Estimates of genomic heritability and genome-wide association studies for blood parameters in Akkaraman sheep. *Scientific reports*, 12(1), 18477. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22966-8>

- Bai, Y., Sartor, M. ve Cavalcoli, J. (2012). Current status and future perspectives for sequencing livestock genomes. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 3(8): 10-1186.
- Bal, O. ve Akyüz, B. (2014). Halk elinde yetiştirilen holştayn, doğu anadolu kırmızısı ve yerli kara sığır ırklarında diacylglycerol O-Acyltransferase 1 (DGAT 1) gen polimorfizminin PCR-RFLP yöntemi ile belirlenmesi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 11 (1): 7-13
- Banos, G., Bramis, G., Bush, S. J., Clark, E. L., McCulloch, M. E. B., Smith, J., Schulze, G., Arsenos, G., Hume, D. A. ve Psifidi, A. (2017). The genomic architecture of mastitis resistance in dairy sheep. *BMC genomics*, 18(1), 624. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-3982-1>
- Bouwman, A. C., Bovenhuis, H., Visker, M. H. ve van Arendonk, J. A. (2011). Genome-wide association of milk fatty acids in Dutch dairy cattle. *BMC genetics*, 12, 43. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-12-43>
- Bülbül, B., Doğan, Ş., Dayanıklı, C., Kırbaş, M., Sengül, E., Yavuz, K. A. L. ve Yaman, Y. (2024). Genome-wide discovery of underlying genetic factors associated with fresh and frozen-thawed semen traits in composite ram breeds exhibiting different cryosensitivity.
- Cao, Y., Song, X., Shan, H., Jiang, J., Xiong, P., Wu, J., Shi, F. ve Jiang, Y. (2020). Genome-Wide association study of body weights in hu sheep and population verification of related single-nucleotide polymorphisms. *Frontiers in genetics*, 11, 588. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00588>
- Cankara, N. (2019). Yerli kıl keçilerinde leptin gen polimorfizmi ve büyüme özellikleri ile ilişkisi (Yüksek Lisans Tezi), Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Cassell, B. G. (2010). Genetic improvement using young sires with genomic evaluations virginia cooperative extension. Publication 404-090.

- Casu, S., Pernazza, I. ve Carta, A. (2006). Feasibility of a linear scoring method of udder morphology for the selection scheme of Sardinian sheep. *Journal of dairy science*, 89(6), 2200-2209.
- Cesarani, A., Biffani, S., Garcia, A., Lourenco, D., Bertolini, G., Neglia, G. ve Macciotta, N. P. P. (2021). Genomic investigation of milk production in Italian buffalo. *Italian Journal of Animal Science*, 20(1), 539-547.
- Ceyhan, A., Torun, O. ve Erdoğan, İ. (2003). İmroz, Kıvırcık ve Merinos yerli koyun ırklarında canlı ağırlık ve yapağı özellikleri. *Ç.Ü.Z.F.Dergisi*.18(4) :101h108.
- Cole, J. B., Wiggans, G. R., Ma, L., Sonstegard, T. S., Lawlor, T. J., Crooker, B. A. ve Da, Y. (2011). Genome-wide association analysis of thirty one production, health, reproduction and body conformation traits in contemporary US Holstein cows. *BMC genomics*, 12, 1-17.
- Crispim, A. C., Kelly, M. J., Guimarães, S. E. F., Silva, F. F. E., Fortes, M. R. S., Wenceslau, R. R. ve Moore, S.(2015). Multi-Trait GWAS and new candidate genes annotation for growth curve parameters in brahman cattle. *PLoS ONE*, 10, e0139906.
- Çelikeloglu, K., Erdoğan, M., Hacan, Ö., Koçak, S., Bozkurt, Z., ve Tekerli, M. (2018). Pırlak koyunlarında BMPR1B, BMP15 ve GDF9 genlerinde olası polimorfizmlerin araştırılması. *Kocatepe Veterinary Journal*, 11(4), 356-362.
- Daş, H. (2015). QTL tespiti için hayvanlarda kullanılan populasyonlar ve istatistiksel metotlar. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(2): 27-297.
- De Biase, M. S., Massip, F., Wei, T. T., Giorgi, F. M., Stark, R., Stone, A. ve Schwarz, R. F. (2024). Smoking-associated gene expression alterations in nasal epithelium reveal immune impairment linked to lung cancer risk. *Genome Medicine*, 16(1), 54.
- Deshpande, K., Martirosian, V., Nakamura, B. N., Das, D., Iyer, M., Reed, M. ve Neman, J. (2024). SRRM4-mediated REST to REST4 dysregulation promotes tumor growth and neural adaptation in breast cancer leading to brain metastasis. *Neuro-oncology*, 26(2), 309-322.
- Devani, K. (2021). Genetic and economic implications of teat and udder structure in Canadian Angus cattle.

- Devani, K., Plastow, G., Orsel, K. ve Valente, T. S. (2020). Genome-wide association study for mammary structure in Canadian Angus cows. *PloS one*, 15(8), e0237818. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237818>
- Dikmen, S., Alpay, F. ve Üstüner, H. (2011). Temel zootekni. T.C. Anadolu Üniversitesi Yayını, 1. Baskı, Anadolu Üniversitesi web-offset Tesisleri, Eskişehir, 128-148
- Ding, L. (2022). Temperament in sheep: its genetic basis and impact on meat production. PhD thesis. The University of Western Australia, Perth, Australia.
- Ding, R., Yang, M., Wang, X., Quan, J., Zhuang, Z., Zhou, S. ve Wu, Z. (2018). Genetic architecture of feeding behavior and feed efficiency in a Duroc pig population. *Frontiers in genetics*, 9, 220.
- Do, D. N., Bissonnette, N., Lacasse, P., Miglior, F., Sargolzaei, M., Zhao, X. ve Ibeagha-Awemu, E. M. (2017). Genome-wide association analysis and pathways enrichment for lactation persistency in Canadian Holstein cattle. *Journal of dairy science*, 100(3), 1955–1970. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11910>
- Dybus, A., Grzesiak, W., Szatkowska, I. ve Błaszczyk, P. (2004). “Association between the growth hormone combined genotypes and dairy traits in polish black-and-white cows”, *Animal Science Paper Reports*, 22(2), 185-194.
- Dybus, A., Grzesiak, W., Kamieniecki, H., Szatkowska, I., Sobek, Z., Błaszczyk, P., Czerniawska-Piątkowska, E., Zych, S ve Muszyńska, M. (2005). “Association of genetic variants of bovine prolactin with milk production traits of black-and-white and jersey cattle”. *Arch Tierz Dummerstorf*, 48(2), 149-156.
- Eggen, A. (2012). The development and application of genomic selection as a new breeding paradigm. *Animal Frontiers*, 2(1): 10-15.
- Epstein, H. (1985). The awassi sheep with special reference to the improved dairy type. p:57. FAO Animal Production and Health, Food and Agriculture Organization of The United Nations. Rome.
- Erol, S. (2019). Afyonkarahisar ilindeki mandaların genetik karakterizasyonu (Doktora Tezi) Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar.
- Esen, V. K., Cemal, İ. ve Elmacı, C. (2020). Genom düzenleme teknikleri ve hayvan ıslahında kullanılabilirliği. *Hayvan Bilimi ve Ürünleri Dergisi*, 3(2), 189-209.

- Fang, X., Gu, B., Chen, M., Sun, R., Zhang, J., Zhao, L. ve Zhao, Y. (2023). Genome-wide association study of the reproductive traits of the dazhu black goat (*Capra hircus*) using whole- genome resequencing. *Genes*, 14(10), 1960. <https://doi.org/10.3390/genes14101960>
- Fink, T., Tiplady, K., Lopdell, T., Johnson, T., Snell, R. G., Spelman, R. J., Davis, S. R. ve Littlejohn, M.D. (2017). Functional confirmation of PLAG1 as the candidate causative gene underlying major pleiotropic effects on body weight and milk characteristics. *Sci. Rep.* 7, 44793.
- Flury, C., Boschung, C., Denzler, M., Bapst, B., Schnyder, U., Gredler, B. ve Signer-Hasler, H. (2014). Genome-wide association study for 13 udder traits from linear type classification in cattle.
- Freebern, E., Santos, D. J. A., Fang, L., Jiang, J., Parker Gaddis, K. L. ve Liu, G. E. (2020). GWAS and fine-mapping of livability and six disease traits in Holstein cattle. *BMC Genomics*; 21:41.
- Gao, J., Lyu, Y., Zhang, D., Reddi, K., Sun, F., Yi, J., Liu, C., Li, H., Yao, H. ve Dai, J. (2020). Geno signatures in indigenous chongming white goat (*Capra hircus*). *Front. Genet.* 11, 901.
- Gao, W., Su, R., Sun, W., Wang, Q. Z., Lv, X. Y., Bao, J. J. ve Chen, L. (2016). Temporal and spatial expression of Smads and their correlation with YAP1 expression in sheep. *Genet Mol Res*, 15(3), 15037715.
- Glickman, M. H. ve Ciechanover, A. (2002). The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction. *Physiological reviews*.
- Grünewald, L., Becker, N., Camphausen, A., O 'Leary, A., Lesch, K. P., Freudenberg, F. ve Reif, A. (2018). Expression of the ADHD candidate gene *Diras2* in the brain. *Journal of Neural Transmission*, 125, 913-923.
- Gui, D., Peng, W., Jiang, W., Huang, G., Liu, G., Ye, Z. ve Zhao, Y. (2019). Ubiquitin-specific peptidase 46 (USP46) suppresses renal cell carcinoma tumorigenesis through AKT pathway inactivation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 519(4), 689-696.

- Gutiérrez-Reinoso, M. A., Aponte, P. M. ve García-Herreros, M. (2023). Genomic and phenotypic udder evaluation for dairy cattle selection: A Review. *Animals : an open access journal from MDPI*, 13(10), 1588. <https://doi.org/10.3390/ani13101588>
- Gümüş, N. (2018). Türkiye yerli keçi ırklarında mikrosatellit DNA belirteçleri kullanılarak genetik çeşitliliğin belirlenmesi (Yüksek Lisans Tezi) Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü ,Tekirdağ.
- Gündüz, Z., Yılmaz, O., Cemal, İ. ve Biçer, O. (2016). Eski ve modern tip DNA marker teknolojilerinin karşılaştırılması ve bunların hayvan ıslahı programlarına etkisi. *İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6(2), 175-180.
- Hasan, M. U. ve Ceyhan, A. (2024). Hayvanlarda önemli ekonomik özellikler için genom çapında ilişkilendirme çalışmaları: Derleme. *Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7(3), 1399-1412.
- Haque, M. A., Alam, M. Z., Iqbal, A., Lee, Y. M., Dang, C. G. ve Kim, J. J. (2023). Genome-Wide association studies for body conformation traits in korean holstein population. *animals : an Open Access Journal From MDPI*, 13(18), 2964. <https://doi.org/10.3390/ani13182964>
- Hernández-Montiel, W., Cob-Calan, N. N., Cahuich-Tzuc, L. E., Rueda, J. A., Quiroz-Valiente, J., Meza-Villalvazo, V. ve Zamora-Bustillos, R. (2022). Runs of homozygosity and gene identification in pelibuey sheep using genomic data. *Diversity*, 14(7), 522.
- Ho, A. M., Johnson, M. D. ve Kingsley, D. M. (2000). Role of the mouse ank gene in control of tissue calcification and arthritis. *Science*, 289, 265–270. [CrossRef] [PubMed]
- Hong, Y., Ye, J., Dong, L., Li, Y., Yan, L., Cai, G., Liu, D., Tan, C. ve Wu, Z. (2021). Genome-Wide association study for body length, body height, and total teat number in large white pigs. *Frontiers in genetics*, 12, 650370. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.650370>
- Iung, L. H. S., Petrini, J., Ramírez-Díaz, J., Salvian, M., Rovadoscki, G. A., Pilonetto, F., Dauria, B. D., Machado, P. F., Coutinho, L. L., Wiggans, G. R. ve Mourão, G. B. (2019). Genome-wide association study for milk production traits in a Brazilian Holstein population. *Journal of dairy science*, 102(6), 5305–5314. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-14811>

- Jaeger, A., Bardehle, D., Oster, M., Gunther, J., Murani, E. ve Ponsuksili, S. (2015). Gene expression profiling of porcine mammary epithelial cells after challenge with *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* invitro. *Vet Res.* 20; 46(1):50.
- Jayawardana, J. M. D. R., Lopez-Villalobos, N., McNaughton, L. R. ve Hickson, R. E. (2023). Genomic regions associated with milk composition and fertility traits in spring-calved dairy cows in New Zealand. *Genes*, 14(4), 860. <https://doi.org/10.3390/genes14040860>
- Jiang, J., Cao, Y., Shan, H., Wu, J., Song, X. ve Jiang, Y. (2021). The GWAS analysis of body size and population verification of related snps in hu sheep. *Frontiers in genetics*, 12, 642552. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.642552>
- Jiang, Y., Xie, M., Chen, W., Talbot, R., Maddox, J. F., Faraut, T. ve Dalrymple, B. P. (2014). The sheep genome illuminates biology of the rumen and lipid metabolism. *Science*, 344(6188), 1168-1173.
- Jonas, E. ve De Koning, D. J. (2015). Genomic selection needs to be carefully assessed to meet specific requirements in livestock breeding programs. *Frontiers in Genetics*, 6 (1): 49
- Karakaş, V. (2017). Bazı süt ve üreme özellikleri ile ilişkilendirilmiş belirli SNP'lerin iki farklı sığır ırkı için değerlendirilmesi (Doktora Tezi), Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara.
- Kaymakçı, M. (2006). İleri koyun yetiştiriciliği. İzmir İli Damızlık Koyun Keçi Yetiştiricileri Birliği Yayınları No:1 Bornova İzmir.
- Kazemi, H. (2021). Mining the genome of livestock species to identify markers associated with economically relevant morphological traits and breed-specific features.
- Kemper, K., Vander Jagt, C., Bowman, P., Reich, C., Mason, B., Hayes, B. ve Goddard, M. (2014). Mapping QTL in australian dairy cattle using genomic selection methodologies. in proceedings of the 10th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, Vancouver, BC, Canada.

- Kemper, K. E., Reich, C. M., Bowman, P. J., Vander Jagt, C. J., Chamberlain, A. J., Mason, B. A., Hayes, B. J. ve Goddard, M. E. (2015). Improved precision of QTL mapping using a nonlinear Bayesian method in a multi-breed population leads to greater accuracy of across-breed genomic predictions. *Genet. Sel. Evol.* 47, 29. [CrossRef] [PubMed]
- Kızılaslan, M. (2022). Akkaraman koyunlarda büyüme ve konformasyon özelliklerinin genetiği üzerine araştırmalar (Yüksek Lisans Tezi) Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.
- Kızılay, E. (1983). Beyaz Alman x Malta (F1) keçilerinde meme özellikleri ve süt verimleriyle ilişkileri. Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları, No: 461.
- Koncagül, S., Şen, A. Ö., Yıldırım, M., Ünay, E., Karakoyunlu, İ. ve Kasakolu, A. (2024). Genome wide analysis for milk, fat and protein yield, and milking speed in Turkish Holstein Dairy Cattle.
- Lamartino, D., Nicolazzi, E. L. ve Van Tassel, C. P. (2017). Design and validation of a 90K SNP genotyping assay for the water buffalo (*Bubalus bubalis*). *PLoS ONE* 12, e0185220.
- Le, T. H., Christensen, O. F., Nielsen, B. ve Sahana, G. (2017). Genome-wide association study for conformation traits in three Danish pig breeds. *Genetics, selection, evolution : GSE*, 49(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s12711-017-0289-2>
- Lee, S. H., Choi, B. H., Lim, D., Gondro, C., Cho, Y. M., Dang, C. G., Sharma, A., Jang, G. W., Lee, K. T. ve Yoon, D. (2013). Genome-wide association study identifies major loci for carcass weight on BTA14 in Hanwoo (Korean cattle). *PLoS ONE*, 8, e74677.
- Li, R., Zhao, Y., Liang, B., Pu, Y., Jiang, L. ve Ma, Y. (2023). Genome-wide signal selection analysis revealing genes potentially related to sheep-milk-production traits. *animals: an open access journal from MDPI*, 13(10), 1654. <https://doi.org/10.3390/ani13101654>
- Li, R. ve Albertini, D. F. (2013). The road to maturation: Somatic cell interaction and self-organization of the mammalian oocyte. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 14, 141–152.

- Li, X., Buitenhuis, A. J., Lund, M. S., Li, C., Sun, D., Zhang, Q., Poulsen, N. A. ve Su, G. (2015). Joint genome-wide association study for milk fatty acid traits in Chinese and Danish Holstein populations. *Journal of dairy science*, 98(11), 8152–8163. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-9383>
- Li, Y., Gao, Y., Kim, Y. S., Iqbal, A. ve Kim, J. J. (2017). A whole genome association study to detect additive and dominant single nucleotide polymorphisms for growth and carcass traits in Korean native cattle, Hanwoo. *Asian-Australas. J. Anim. Sci.* 30, 8–19.
- Lin, K., De- Bing, Y. U., Xiao-Dong, X., Min-Li, Y. U., Dong-Feng, L. I. ve Wen-Xing, D. U. (2015). The regulated mechanism of Follistatin on the proliferation process of duck skeletal muscle satellite cell involved in TGF- β /Smad signaling pathway. *Scientia Agricultura Sinica*, 104(3), 579–587. <https://doi.org/10.3864/j.issn.05781752.2015.12.019>
- Liu, R., Zou, Y., Hong, J., Cao, M., Cui, B., Zhang, H., Chen, M., Shi, J., Ning, T., Zhao, S., Liu, W., Xiong, H., Wei, C., Qiu, Z., Gu, W., Zhang, Y., Li, W., Miao, L., Sun, Y., Yang, M. ve Wang, J. (2017). Rare Loss-of-function variants in *npc1* predispose to human obesity. *Diabetes*, 66(4), 935–947. <https://doi.org/10.2337/db16-0877>
- Lopdell, T. J. (2023). Using QTL to identify genes and pathways underlying the regulation and production of milk components in cattle. *Animals*, 13(5), 911.
- Luigi-Sierra, M. G., Landi, V., Guan, D., Delgado, J. V., Castelló, A., Cabrera, B., Mármol-Sánchez, E., Alvarez, J. F., Gómez-Carpio, M., Martínez, A., Such, X., Jordana, J. ve Amills, M. (2020). A genome-wide association analysis for body, udder, and leg conformation traits recorded in Murciano-Granadina goats. *Journal of dairy science*, 103(12), 11605–11617. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-18461>
- MacFarlane, A. J., Perry, C. A., Girnary, H. H., Gao, D., Allen, R. H., Stabler, S. P. ve Stover, P. J. (2009). *Mthfd1* is an essential gene in mice and alters biomarkers of impaired one-carbon metabolism. *Journal of biological chemistry*, 284(3), 1533-1539.
- Magalhaes, A.F., de Camargo, G.M., Fernandes, G.A.J., Gordo, D.G., Tonussi, R.L., Costa, R.B., Espigolan, R., Silva, R.M., Bresolin, T. ve de Andrade, W.B. (2016). Genome-wide association study of meat quality traits in nellore cattle. *PLoS ONE*, 11, e0157845.

- Martin, P., Palhière, I., Maroteau, C., Clément, V., David, I., Klopp, G. T. ve Rupp, R. (2018). Genome-wide association mapping for type and mammary health traits in French dairy goats identifies a pleiotropic region on chromosome 19 in the Saanen breed. *Journal of dairy science*, 101(6), 5214–5226. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13625>
- Massender, E., Brito, L. F., Maignel, L., Oliveira, H. R., Jafarikia, M., Baes, C. F., Sullivan, B. ve Schenkel, F. S. (2022). Single-step genomic evaluation of milk production traits in Canadian Alpine and Saanen dairy goats. *Journal of dairy science*, 105(3), 2393–2407. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-20558>
- Massender, E., Oliveira, H. R., Brito, L. F., Maignel, L., Jafarikia, M., Baes, C. F., Sullivan, B. ve Schenkel, F. S. (2023). Genome-wide association study for milk production and conformation traits in Canadian Alpine and Saanen dairy goats. *Journal of dairy science*, 106(2), 1168–1189. <https://doi.org/10.3168/jds.2022-22223>
- Maxa, J., Neuditschko, M., Russ, I., Förster, M. ve Medugorac, I. (2012). Genome-wide association mapping of milk production traits in Braunvieh cattle. *Journal of dairy science*, 95(9), 5357–5364. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4673>
- Mcgill, D. ve Lievaart, J. J. (2011). Genomic selection in dairy cattle: A review and discussion on some possible applications. Conference: Dairy Research Foundation (DRF) Symposium, July 2011.
- Miles, A. M., McArt, J. A. A., Leal Yepes, F. A., Stambuk, C. R., Virkler, P. D. ve Huson, H. J. (2019). Udder and teat conformational risk factors for elevated somatic cell count and clinical mastitis in New York Holsteins. *Preventive veterinary medicine*, 163, 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.12.010>
- Miles, A. M., Posbergh, C. J. ve Huson, H. J. (2021). Direct phenotyping and principal component analysis of type traits implicate novel QTL in bovine mastitis through genome-wide association. *Animals: an open access journal from MDPI*, 11(4), 1147. <https://doi.org/10.3390/ani11041147>
- Mohammadi, A., Alijani, S., Rafat, S. ve Abdollahi-Arpanahi, R. (2022). Single-step genome-wide association study and candidate genes networks affecting reproductive traits in Iranian Holstein cattle. *Livestock Science*, 262, 104971.

- Moore, M.A., Baumann, F., Foliaki, S., Goodman, M. T., Haddock, R., Maraka, R., Koroivueta, J., Roder, D., Vinit, T., Whippy, H.J.D. ve Sobue, T. (2010). Cancer epidemiology in the Pacific islands – past, present and future. *Asian Pacific journal of cancer prevention. APJCP*, Vol. 11(2) pp. 99-106.
- Mucha, S., Mrode, R., Coffey, M., Kizilaslan, M., Desire, S. ve Conington, J. (2018). Genome-wide association study of conformation and milk yield in mixed-breed dairy goats. *Journal of dairy science*, 101(3), 2213–2225. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-12919>
- Nazar, M., Abdalla, I. M., Chen, Z., Ullah, N., Liang, Y., Chu, S., Xu, T., Mao, Y., Yang, Z. ve Lu, X. (2022). Genome-wide association study for udder conformation traits in Chinese Holstein cattle. *Animals: an open access journal from MDPI*, 12(19), 2542. <https://doi.org/10.3390/ani12192542>
- Nazar, M., Lu, X., Abdalla, I. M., Ullah, N., Fan, Y., Chen, Z., Arbab, A. A. I., Mao, Y. ve Yang, Z. (2021). Genome-Wide association study candidate genes on mammary system-related teat-shape conformation traits in Chinese Holstein cattle. *Genes*, 12(12), 2020. <https://doi.org/10.3390/genes12122020>
- Niciura, S. C. M., Benavides, M. V., Okino, C. H., Ibelli, A. M. G., Minho, A. P., Esteves, S. N. ve Chagas, A. C. d. S. (2022). Genome-wide association study for *Haemonchus contortus* resistance in Morada Nova sheep. *Pathogens*, 11(8), 939.
- Oliveira, H. R., Cant, J. P., Brito, L. F., Feitosa, F. L. B., Chud, T. C. S., Fonseca, P. A. S., Jamrozik, J., Silva, F. F., Lourenco, D. A. L. ve Schenkel, F. S. (2019). Genome-wide association for milk production traits and somatic cell score in different lactation stages of Ayrshire, Holstein, and Jersey dairy cattle. *Journal of dairy science*, 102(9), 8159–8174.
- Özbeyaz, C. ve Kocakaya, A. (2011). Süt sığırlarında genomik değerlendirme (derleme). *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 51(2): 93-104.
- Özcan, L. (1990). Koyunculuk. Tarım Orman ve Köyişleri Bakanlığı Seri No:15, Ankara
- Özdemir, M. ve Doğru, Ü. (2008). Sığırların verim özellikleri üzerine etkili önemli moleküler markörler. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 39(1), 127-135.

- Özdil, F. (2003). Keçi sütünde somatik hücrelerden genomik dna izolasyonu (Yüksek Lisans Tezi) Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara
- Özkan, H. ve Yakan, A. (2017). Hayvan yetiştiriciliğinde genomik seleksiyon: dünü, bugünü. Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü, dergipark.org.tr
- Park, J., Do, K. T., Park, K. D. ve Lee, H. K. (2023). Genome-wide association study using a single-step approach for teat number in Duroc, Landrace and Yorkshire pigs in Korea. *Animal genetics*, 54(6), 743–751. <https://doi.org/10.1111/age.13357>
- Pasandideh, M., Gholizadeh, M. ve Rahimi-Mianji, G. (2020b). Identification of two novel SNPs affecting lambing traits in sheep by using a 50K SNP-Chip. *Small Ruminant Research*, 191, 106193.
- Pasandideh, M., Gholizadeh, M. ve Rahimi-Mianji, G. (2020a). A genome-wide association study revealed five SNPs affecting 8-month weight in sheep. *Anim. Genet.* 51, 973–976. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed],
- Peng, W. F., Xu, S. S., Ren, X., Lv, F. H., Xie, X. L., Zhao, Y. X. ve Li, M. H. (2017). A genome-wide association study reveals candidate genes for the supernumerary nipple phenotype in sheep (*Ovis aries*). *Animal genetics*, 48(5), 570-579.
- Pryce, J. E. ve Daetwyler, H. D. (2012). Designing dairy cattle breeding schemes under genomic selection: a review of international research. *Animal Production Science*, 52(3): 107-114
- Pryce, J. E. ve Daetwyler, H. D. (2011). Designing dairy cattle breeding schemes under genomic selection: a review of international research. *Animal Production Science*, 52, 107-114
- Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A., Bender, D. ve Sham, P. C. (2007). PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *The American journal of human genetics*, 81(3), 559-575.
- Sanchez, M. P., Govignon-Gion, A., Croiseau, P., Fritz, S., Hozé, C., Miranda, G., Martin, P., Barbat-Leterrier, A., Letaïef, R. ve Rocha, D. (2017). Within-breed and multi-breed GWAS on imputed whole-genome sequence variants reveal candidate mutations affecting milk protein composition in dairy cattle. *Genet. Sel. Evol.* 49, 1–16. [CrossRef] [PubMed]

- Schaeffer, L. R. (2006). Strategy for applying genome wide selection in dairy cattle. *Journal Animal Breeding and Genetics*, 123, 218-223.
- Schlafer, D. H., Fisher, P. J. ve Davies, C. J. (2000). The bovine placenta before and after birth: placental development and function in health and disease. *Animal reproduction science*, 60, 145-160.
- Schopen, G. C., Visker, M. H., Koks, P. D., Mullaart, E., van Arendonk, J. A. ve Bovenhuis, H. (2011). Whole-genome association study for milk protein composition in dairy cattle. *Journal of dairy science*, 94(6), 3148–3158. <https://doi.org/10.3168/jds.2010-4030>
- Seidel, G. E. (2009). Brief introduction to whole-genome selection in cattle using single nucleotide polymorphisms. *Reproduction, Fertility and Development*, 22(1) : 138-144.
- Seifert, W., Posor, Y., Schu, P., Stenbeck, G., Mundlos, S., Klaassen, S., Nürnberg, P., Haucke, V., Kornak, U. ve Kühnisch, J. (2016). The progressive ankylosis protein ANK facilitates clathrin-and adaptor-mediated membrane traffic at the trans-Golgi network-to-endosome interface. *Hum. Mol. Genet.* 25, 3836–3848. [CrossRef]
- Serrano, M. M., Ramón, M., Calvo, J. H., Freire, F., Vazquez, J. M. ve Jiménez, M. A. (2019). Genome-wide association study of sperm traits in Assaf rams. *Book of Abstracts*, P39. 37th Congr Int Soc Anim Gen. Leida, Spain.
- Sharma, A., Leea, J. S., Dang, C. G., Sudrajad, P., Kim, H. C., Yeon, S. Y., Kang, H. S. ve Lee, S. H. (2015). Stories and challenges of genome wide association studies in livestock- a review. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 1-9.
- Shokohmand, M., Khaltabadi Farahani, A. H. ve Moradi, M. H. (2024). Genomic wide association study (GWAS) related to body conformation traits in different goat breeds. *Animal Sciences Journal*, 37(142), 59-72.
- Snyman, M., Süllwald, S., Olivier, W. ve Visser, C. (2020). Identification of genes targeted in south african merino and afrino sheep populations under long-term selection for reproduction and body weight.

- Sohn, J., Oyster, N., Tang, Y., Lu, A., Wang, B. ve Huard, J. (2013). Proliferation and differentiation potential of adipose-derived stem cells isolated from dystrophin and utrophin double knockout mice. 874-29.
- Song, Y., Zhang, N., Zhang, Y., Wang, J., Lv, Q. ve Zhang, J. (2024). Single-Cell transcriptome analysis reveals development-specific networks at distinct synchronized antral follicle sizes in sheep oocytes. *International journal of molecular sciences*, 25(2), 910. <https://doi.org/10.3390/ijms25020910>
- Sönmez, R., Kaymakçı, M., Eliçin, A., Tuncel, E., Wassmuth, R. ve Taşkın, T. (2009). Türkiye koyun ıslahı çalışmaları. *U.Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi*. 23(2): 43h 65
- Sun, X., Niu, Q., Jiang, J., Wang, G., Zhou, P., Li, J., Chen, C., Liu, L., Xu, L. ve Ren, H. (2023). Identifying candidate genes for litter size and three morphological traits in youzhou dark goats based on genome-wide SNP markers. *Genes*, 14(6), 1183. <https://doi.org/10.3390/genes14061183>
- Sutera, A. M., Riggio, V., Mastrangelo, S., Di Gerlando, R., Sardina, M. T., Pong-Wong, R., Tolone, M. ve Portolano, B. (2019). Genome-wide association studies for milk production traits in Valle del Belice sheep using repeated measures. *Animal genetics*, 50(3), 311–314. <https://doi.org/10.1111/age.12789>
- Şeker, İ., Kul, S. ve Bayraktar, M. (2000). İvesi ve Ost-Friz X İvesi melezi (F1) koyunlarda linear meme özellikleri ve bunlar ile süt verimleri arasındaki ilişkiler. *Lalahan Hay. Arast. Enst. Derg.*, 40 (2) 45 – 55
- Tanış, A. N., İlhan, F. ve Keskin, İ. (2021). Koyunlarda verimi etkileyen bazı aday genler. Erişim Adresi: <https://researchgate.net/publication/356603092>. (Erişim Tarihi: 05.05.2024)
- Tao, L., He, X. Y., Pan, L. X., Wang, J. W., Gan, S. Q. ve Chu, M. X. (2020). Genome-wide association study of body weight and conformation traits in neonatal sheep. *Animal genetics*, 51(2), 336–340. <https://doi.org/10.1111/age.12904>
- Teng, Z., Zhu, Y., Lin, D., Hao, Q., Yue, Q., Yu, X., Sun, S., Jiang, L. ve Lu, S. (2023). Deciphering the chromatin spatial organization landscapes during BMMSC differentiation. *Journal of genetics and genomics = Yi chuan xue bao*, 50(4), 264–275. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2023.01.009>

- Thorne, J. W., Redden, R., Bowdridge, S. A., Becker, G. M., Stegemiller, M. R. ve Murdoch, B. M. (2023). Genome-wide analysis of sheep artificially or naturally infected with gastrointestinal nematodes. *Genes*, 14(7), 1342.
- Tolleson, M. W. (2016). Genome-wide association for udder composition traits in *bos indicus*–*bos taurus* cows (Doctoral dissertation).
- Tribout, T., Croiseau, P., Lefebvre, R., Barbat, A., Boussaha, M., Fritz, S., Boichard, D., Hoze, C. ve Sanchez, M. P. (2020). Confirmed effects of candidate variants for milk production, udder health, and udder morphology in dairy cattle. *Genetics, selection, evolution: GSE*, 52(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s12711-020-00575-1>
- Umemura, S., Imai, S., Mimura, A., Fujiwara, M. ve Ebihara, S. (2015). Impaired maternal behavior in *usp46* mutant mice: a model for trans-generational transmission of maternal care. *plos one*. 10(8):e0136016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136016> PMID:26284364
- Van Eenennaam, A. L., Weigel, K. A., Young, A. E., Cleveland, M. A. ve Dekkers, J. C. (2014). Applied animal genomics: results from the field. *Annu. Rev. Anim. Biosci.*, 2(1): 105-139.
- Vijen, S., Hawes, C., Runions, J., Russell, R. G. G., Wordsworth, B.P., Carr, A.J., Pink, R.C. ve Zhang, Y. (2020). Differences in intracellularlocalisation of ANKH mutants that relate to mechanisms of calcium pyrophosphate deposition disease and craniometaphyseal dysplasia. *Sci. Rep.* 10, 7408. [CrossRef]
- Wang, T., Li, J., Gao, X., Song, W., Chen, C., Yao, D. ve Ma, Y. (2020). Genome-wide association study of milk components in Chinese Holstein cows using single nucleotide polymorphism. *Livestock Science*, 233, 103951.
- Widmann, P., Reverter, A., Fortes, MAS., Weikard, R., Suhre, K. ve Hammon, H. (2013). A systems biology approach using metabolomic data reveals genes and pathways interacting to modulate divergent growth in cattle. *BMC Genomics*. 14:798. <http://www.biomedcentral.com/1471-2164/14/798>.
- Wright, C. D., Chen, Q., Baye, N. L., Huang, Y., Healy, C. L., Kasinathan, S. ve O’Connell, T. D. (2008). Nuclear alpha1-adrenergic receptorssignal activated ERK localization to caveolae in adult cardiac myocytes. *Circ. Res.* 103, 992–1000. [CrossRef] [PubMed]

- Wu, X., Fang, M., Liu, L., Wang, S., Liu, J., Ding, X., Zhang, S., Zhang, Q., Zhang, Y., Qiao, L., Lund, M. S., Su, G. ve Sun, D. (2013). Genome wide association studies for body conformation traits in the Chinese Holstein cattle population. *BMC genomics*, 14, 897. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-897>
- Wu, X., Lund, M. S., Sahana, G., Guldbrandtsen, B., Sun, D., Zhang, Q. ve Su, G. (2015). Association analysis for udder health based on SNP-panel and sequence data in Danish Holsteins. *Genetics, selection, evolution: GSE*, 47(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s12711-015-0129-1>
- Wu, Y. ve Smas, C. M. (2008). Expression and regulation of transcript for the novel transmembrane protein Tmem182 in the adipocyte and muscle lineage. *BMC research notes*, 1, 1-8.
- Xiong, X., Yang, H., Yang, B., Chen, C. ve Huang, L. (2015). Identification of quantitative trait transcripts for growth traits in the large scales of liver and muscle samples. *Physiological Genomics*, 47(7), 274-280.
- Xu, Y. X., Wang, B., Jing, J. N., Ma, R., Luo, Y. H., Li, X. ve Lv, F. H. (2023). Whole-body adipose tissue multi-omic analyses in sheep reveal molecular mechanisms underlying local adaptation to extreme environments. *Communications Biology*, 6(1), 159.
- Xu, Z., Lin, Q., Cai, X., Zhong, Z., Li, B., Teng, J. ve Zhang, Z. (2023). Integrating large-scale meta-GWAS and PigGTEx resources to decipher the genetic basis of complex traits in pig. *bioRxiv*, 2023-10.
- Yaman, Y., Kişı, Y. E., Şengül, S. S., Yıldırım, Y. ve Bay, V. (2024). Unveiling genetic signatures associated with resilience to neonatal diarrhea in lambs through two GWAS approaches. *Scientific Reports*, 14(1), 13072.
- Yaman, Y., Veysel, B. ve Kişı, Y. E. (2024). Discovery of host genetic factors through multi-locus GWAS against Toxoplasmosis in sheep: Addressing One Health perspectives.
- Yıldırım, F., Özdemir, S. ve Yıldız, A. (2018). Koçuş tarım işletmesinde yetiştirilen Siyah Alaca (Holştayn) sığırlarda bazı süt verimi özellikleri ve ilişkili genlerin ekspresyonu. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 21(3), 353-362.

- Yin, J., Lin, C., Tang, X., Xie, D., Chen, J. ve Ke, R. (2020). CENPL, ISG20L2, LSM4 and MRPL3 are are four novel hub genes involved in breast cancer development and progression. 2020. PhD Thesis. School of Medicine, Huaqiao University.
- Zare, M., Atashi, H. ve Hostens, M. (2022). Genome-wide association study for lactation performance in the early and peak stages of lactation in holstein dairy cows. *Animals*. 2022; 12(12):1541. <https://doi.org/10.3390/ani12121541>
- Zhang, D. Y., Zhang, X. X., Li, G. Z., Li, X. L., Zhang, Y. K., Zhao, Y. ve Wang, W. M. (2021). Transcriptome analysis of long noncoding RNAs ribonucleic acids from the livers of Hu sheep with different residual feed intake. *animal*, 15(2), 100098.
- Zhao, B., Luo, H., He, J., Huang, X., Chen, S., Fu, X. ve Tian, K. (2021). Comprehensive transcriptome and methylome analysis delineates the biological basis of hair follicle development and wool-related traits in Merino sheep. *BMC biology*, 19, 1-18.
- Zhou, X. ve Stephens, M. (2012). Genome-wide efficient mixed-model analysis for association studies. *Nature genetics*, 44(7), 821-824.
- Zhou, C., Li, C., Cai, W., Liu, S., Yin, H., Shi, S., Zhang, Q. ve Zhang, S. (2019). Genome-wide association study for milk protein composition traits in a chinese holstein population using a single-step approach. *Frontiers in genetics*, 10, 72. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00072>
- Zhu, J. (2006). The role of myostatin in injured muscle, University of Pittsburgh. <http://d-scholar ship. pitt. edu/id/eprint/9604>