



Genetik Bağlantı Analizi ve Uygulama Alanları

Yusuf ÖZŞENSOY¹, Ercan KURAR²

¹ Bitlis Eren Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Bitlis-TÜRKİYE

² Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Genetik Anabilim Dalı, Konya-TÜRKİYE

Özet: Sirke sinekleri (*Drosophila melanogaster*) üzerinde yapılan çalışmalarda, bazı özelliklerinin kalıtımının Mendel Kanunlarına uymadığı ve genlerin kromozomlar üzerinde bileşik olabileceği belirlenmiştir. Dolayısıyla, genetik linkage (bağlantı) kavramı ve ilk genetik bağlantı haritası başarıyla ilk kez ortaya konulmuştur. Gen haritalaması, genlerin ve markörlerin kromozomlar üzerinde bulunduğu yerlerin ve birbirlerine olan uzaklıkların tespit edilmesidir. Crossing-over olayından yararlanarak, bileşik genlerin dizilişi ve aralarındaki uzaklıkların bulunması sonucu genetik bağlantı haritaları oluşturulmaktadır. Genetik bağlantı analizi farklı uygulama alanlarına sahiptir. Bağlantı analizleri gen haritalarının oluşturulması ve türler arası karşılaştırmalı genom (comparative genomics) çalışmalarında kullanılmaktadır. Özellikle, ekonomik öneme sahip özelliklerin ve hastalıklara sebep olan gen bölgelerinin tespiti amacıyla genom tarama ve kantitatif özellik lokusları (QTL) haritalama çalışmaları ile markör destekli seleksiyon (MAS) uygulamalarının temelini oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bağlantı analizi, gen haritalama, QTL

Analysis and Applications of Genetic Linkage

Summary: Research conducted on fruit flies (*Drosophila melanogaster*) has indicated that inheritance of some characters did not follow Mendelian Laws; and genes might be linked to each other on chromosomes. Therefore, genetic linkage as a concept and the first linkage map were reported for the first time. Gene mapping terminology refers to the indication of positions of genes and markers; and the distances between them on chromosomes. Genetic linkage maps are formed by utilizing crossing-over events, following the determination of orders of the linked-genes and the distances between them. Analysis of genetic linkage provides various application possibilities. Linkage analyses are used for linkage mapping and comparative genomic analyses between species. In particular, they form the basis of the studies on genome scanning and quantitative trait loci (QTL) mapping aiming to quantify the traits that are economically important and the gene locations that cause diseases; as well as the applications of marker assisted selection (MAS).

Key Words: Gene mapping, linkage analysis, QTL

Giriş

Thomas Hunt Morgan (1866–1945) sirke sineklerinde (*Drosophila melanogaster*) yaptığı araştırmada göz rengi ve kanat özellikleri kalıtımının Mendel Kanunlarına uymadığını belirlemiştir. Bu çalışmalar sonucunda genlerin kromozomlar üzerinde bileşik konumda olabileceği belirtilmiştir ve genetik linkage (bağlantı) kavramı ilk kez ortaya konulmuştur (51, 52). Sirke sinekleri üzerinde yapılan diğer çalışmada (70), 6 lokusun X kromozomu üzerindeki sırası bulunmuş ve ilk genetik bağlantı haritası başarıyla oluşturulmuştur. Gen haritalarının oluşturulması, popülasyonların incelenmesi, hastalıkları ve verimleri kontrol eden kromozom bölgelerinin (QTL: Quantitative Trait Loci) ve genlerin tespitinde yaygın olarak kullanılan genetik

bağlantı ve kullanım alanları bu çalışmada detaylı olarak bahsedilecektir.

Gen Bağlılığı ve Rekombinasyon

Kromozomlar üzerinde bulunan genler bağımsız olarak gamet hücrelerine geçmektedir. Fakat aynı kromozom üzerinde ve fiziksel olarak bir birine yakın olan genler bazen Mendel kurallarına uymayarak birlikte yeni nesile aktarılacaktır. Aynı kromozom üzerinde bulunan bu genlere bağlı gen (linked gen); bu genlerin oluşturmuş olduğu gruba bağlantı grubu (linkage group) ve bu olaya da bağlantı (linkage) denilmektedir (24).

Kromozomlar arasında bir crossing-over olayı gerçekleşmiş ise ebeveyne benzeyen ve benzemeyen yeni gametler oluşacaktır. Oluşan yeni gametlerden ebeveyne benzeyenlerine parantel (ebeveynsel) kombinasyon, ebeveyn jenerasyonunda görülmeyen ve yeni oluşan gametlere ise

rekombinant, oluşan bu olaya rekombinasyon denilmektedir. Rekombinasyon olayı, homolog kromozomların her birinde ayrı ayrı olabileceği gibi iki homolog kromozom arasında da şekillenebilmektedir.

Rekombinasyon sonucunda meydana gelen yeni jenerasyonda ebeveyn jenerasyonuna benzeyen birey sayısı genellikle rekombinantların sayısına göre daha fazla olmaktadır. Rekombinant bireylerin ilgili jenerasyonda oluşan toplam fert sayısına oranı crossing-over oranını (Rekombinasyon frekansı, RF) vermektedir ve θ ile tanımlanmaktadır (70). Rekombinasyon frekansı %0–50 arasında ise iki gen birbirine bağlı olup (linked) ve aynı linkage grubunda yer almaktadır. Eğer $\theta > \%50$ ise iki gen arasında bir bağlılık yoktur ve bu genler farklı linkage grupları oluşturmakta veya kromozomlar üzerinde yer almaktadırlar (6, 29, 70).

Haldane (36) sirke sinekleri ve ipek böceği üzerine yaptığı çalışmalar sonucunda heterogametik cinsiyete (XY) sahip olan hayvanlarda rekombinasyon oranının düşük olduğunu ilk kez bildirmiştir. Atlar üzerine yapılan çalışmalarda, kiyazma oluşumunun bazı kromozom bölgelerinde daha sık olduğu belirlenmiş ve bu bölgeler rekombinasyon “hot spots” olarak tanımlanmıştır (71). Kiyazma oluşumunun CG nükleotitleri bakımından zengin kromozom bantlarında daha sık görüldüğü bildirilmektedir (50).

Genetik Bağlantı Haritaları

Genetik bağlantı haritalama ve harita birimi: Genetik haritalama, genlerin ve markörlerin kromozomlar üzerinde bulunduğu yerler ve birbirlerine olan uzaklıkların tespit edilmesidir. Crossing-over olayından yararlanarak, bağlı genlerin dizilişi ve aralarındaki uzaklıkların bulunması sonucu genetik bağlantı haritaları oluşturulmaktadır. Bir kromozom üzerinde bulunan genler birbirlerine ne kadar yakın ise aralarında crossing-over olma olasılığı o kadar azalmaktadır. İki gen arasındaki mesafe arttıkça iki gen arasında crossing-over olma olasılığı da artmaktadır (58). Yani iki gen arasındaki crossing-over oranı kullanılarak bu iki genin arasındaki mesafe tahmin edilebilmektedir. Crossing-over sonucu iki gen arasında bulunan mesafe harita birimi olarak ifade edilir ve bir harita birimi %1 θ 'ye eşittir.

Harita birimi olarak Thomas Hunt Morgan'a ithafen Morgan (M) kullanılmaktadır ve %1 (0.01) θ , 1 centimorgan (1 cM) olarak ifade edilmektedir. Fiziksel olarak 1 cM yaklaşık 1 milyon baz çiftini ifade etmektedir ve her 100 mayoz bölünmede 1 rekombinasyon olayının olduğunu göstermektedir

(38, 46). Fakat genomun “hot spot” bölgelerinde bu oranlar değişebilmektedir.

1. Engelleme (interference) ve uygunluk (coincidence): Bir linkage grubunda bulunan genler arasındaki rekombinasyon oranlarının toplamı çoğunlukla eşit olmamaktadır ve toplam mesafeyi vermemektedir. Bir bölgede meydana gelen crossing-over olayı başka bir bölgede meydana gelen olaydan bağımsız değildir ve bir crossing-over olayı kendisine yakın olan başka bir bölgedeki olası crossing-over olma ihtimalini azaltmaktadır. Engelleme (interference, I) olarak ifade edilen bu olay ilk kez Muller (55) tarafından ortaya konulmuştur. Bu etkinin derecesine ise uygunluk (coincidence, C) denilmektedir (29). Uygunluk katsayısı, gözlenen çift crossing-over sayısının normalde beklenen çift crossing-over sayısına oranı ile elde edilmektedir. Uygunluk ile engelleme birbirini tamamlamaktadır ve bu iki olayın toplamı 1'e eşittir (Uygunluk + engelleme = 1). Uygunluk arttıkça engellenme azalacak, uygunluk azaldıkça engellenme artacaktır. Uygunluk katsayısı (C), gözlenen çift crossing-over sayısının beklenen çift crossing-over sayısına oranı olarak ifade edilmektedir.

Beklenen çift crossing-over frekansı ise gen bölgeleri arasında crossing-over olayının bağımsız olduğu düşünülerek iki gen bölgesi arası mesafenin çarpılması ile hesaplanır. Bu sonucun toplam birey sayısı ile çarpılması ile de beklenen crossing-over sayısı elde edilir.

2. LOD skoru: Komşu iki gen lokusunun genetik olarak birbirlerine bağlı olması ya da olmaması olmak üzere iki durum söz konusudur ve bu olay istatistiksel olarak LOD (Logarithm of Odds Ratio) olarak ifade edilmektedir (54). Söz konusu iki lokus arasında bağlantı olması olasılığının bağlantı olmaması olasılığına oranının logaritmik olarak ifadesidir. Örneğin iki lokus arasında LOD = 3.0 ise iki lokusun bağlı olma olasılığının bağlı olmaması olasılığından 10^3 kez (1.000 kez) daha fazla olacaktır. LOD Skor > 3.0 ve değerler bağlantıyı desteklemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmektedir. Odd oranı ve LOD skorunun hesaplanması aşağıdaki gibidir.

$$LR = [\theta^n(1-\theta)^{n-n}] / 0,5^n \quad (41)$$

Bu formüldeki LR= 10'luk tabanda LOD skorunu, r= rekombinantların sayısı, θ = ilgili iki lokus arasında rekombinasyon olayı sayısı ve n= bilgilendirici mayoz sayısını ifade etmektedir. Genler arasında bağlantı olması amacıyla, rekombinasyon oranının %50'den daha az olması gerektiğinden dolayı elde edilen sonuç 0.5 e bölünmektedir (41).

Haritalama popülasyonları: Genetik linkage analizlerinde kullanılan popülasyonlara haritalama popülasyonları denilmektedir. Bu amaçla kullanılan popülasyonları kontrollü çaprazlama veya doğal popülasyonlardan olmak üzere 2 şekilde elde edilebilirler (46).

1. Kontrollü çaprazlamadan elde edilen popülasyonlar: Genetik bağlantı haritalama için kullanılan popülasyonların oluşturulmasında ebeveynlerin seçimi ve birleştirme planı önemlidir. Seçilecek ebeveynlerin, DNA dizilimi ve fenotipik olarak ilgi duyulan özellik bakımından varyasyona sahip olması gerekmektedir. Ebeveynler arasında, bir özellik yönünden fenotipik ve genotipik varyasyon rekombinasyon olayların belirlenebilmesi için gerekli ve önemlidir. Birçok çalışmada, yüksek seviyede varyasyona sahip olan F1 (19, 20, 43, 63) ve F2 popülasyonları (31, 62) ayrıca G1, G2 gibi popülasyonlarda kullanılabilmektedir (46). Deneysel G1 popülasyonları rekombinasyon olaylarının saptanması ve veri analizinin kolaylığı açısından tercih edilmektedir. Fakat deneysel popülasyonlarda genetik çeşitliliğin dağılımı ve rekombinasyon olasılığının sağlanması bakımından F2 popülasyonları tercih edilmektedir. F ve G bireyleri dışında, özellikle suni tohumlamanın yaygın olarak kullanıldığı türlerde meydana gelen baba bir kardeş ailesi (16, 45, 47, 74, 75) yaygın olarak tercih edilmektedir. Genetik çeşitliliğin oldukça farklı olması nedeniyle farklı iki türün birleştirilmesi ile interspecific hybrid (IHB) popülasyonları da oluşturulmaktadır (64).

2. Doğal popülasyonlar: Herhangi bir müdahale olmadan elde edilen popülasyonlara doğal popülasyonlar denilmektedir. Popülasyonların genetik karakterizasyonu için allel frekansı, genotip frekansı ve farklı düzeylerde genlerin dengeden ayrılması (mutasyon, göç, seleksiyon, tesadüfi sapma) gibi popülasyon parametreleri kullanılmaktadır. Doğal popülasyonlar olarak genelde akraba olmayan (outbred) bireyler tercih edilmektedir. Bu popülasyondan seçilecek bireyler; bireysel özellikleri bilinen, her iki ebeveynine ait bilgileri bilinen ya da ebeveynlerinden bir tanesine ait bilgileri bilinen bireylerden oluşturulabilmektedir (46).

Haritalama fonksiyonları (mapping functions): Haritalama fonksiyonları sadece özel durumlarda kullanılmaktadır ve genel olarak tüm uygulamalarda tercih edilen bir haritalama fonksiyonu bulunmamaktadır. Gerçek rekombinasyon oranı %1-20 olduğu zaman haritalama fonksiyonları arasında fazla bir farklılık söz konusu değilken gerçek rekombinasyon oranının >%20 olduğu durumda haritalama fonksiyonları arasında önemli bir farklılık söz konusudur.

Yaygın olarak kullanılan harita fonksiyonlarından Morgan haritalama fonksiyonu; harita mesafesi olarak rekombinasyon oranı olarak belirtilmiş ve çift crossing-over oranının çok düşük olduğunu tahmin edildiğinden dolayı da haritalama fonksiyonunu $m=r$ olarak göstermiştir (53). Morgan haritalama fonksiyonu küçük bağlantı grupları ($r<0.10$) için oldukça iyi çalışmasına rağmen büyük bağlantı grupları için geçerli değildir (57). Morgan'ın haritalama fonksiyonunda uygunluk (C) sıfırdır. Haldane'nin fonksiyonu crossing-over engellenmesinin olmadığı zaman kullanılmaktadır ve uygunluk katsayısı birdir. Kosambi fonksiyonu ise crossing-over engellenmesinin olduğu durumlarda kullanılmaktadır. Karlin ise haritalama fonksiyonunu crossing-over olaylarının binomial dağılımı üzerine kurmuştur (46). Carter ve Falconer'in haritalama fonksiyonu güçlü crossing-over engellenmesinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır ve gerçek mesafenin hesaplanmasında en uygun haritalama fonksiyonu olduğu belirtilmektedir (46, 57).

Genetik Bağlantı Analizinin Kullanım Alanları

Genetik bağlantı ve analizi farklı uygulama alanlarına sahiptir. Bağlantı analizinin en yaygın olarak kullanıldığı alan canlılarda gen haritalarının oluşturulmasıdır. Özellikle, ekonomik öneme sahip özelliklerin ve hastalıklara sebep olan gen bölgelerinin tespiti amacıyla genom tarama çalışmalarında kullanılmaktadır (15, 30). Bunun yanında türler arasındaki karşılaştırmalı genom (comparative genomics) çalışmalarında tercih edilmektedir (25, 27).

Bağlantı haritalama yöntemi: İlk bağlantı gen haritası 1913 yılında Alfred Henry Sturtevant (70) tarafından oluşturulmasına rağmen tüm canlı türlerinde genetik haritalama çalışmaları 20. yüzyılın sonlarına yoğunlaşmıştır. İyi bir bağlantı gen haritasında; yeterli sayıda ve bilgilendirici markörlerin bulunması ve bu markörlerin kromozomlar üzerinde eşit dağılım göstermesi gerekmektedir. Bu amaca ulaşılabilmesi için yeterince büyüklükte referans popülasyonlarına ihtiyaç bulunmaktadır.

Küçük popülasyonların varlığı ve markör sayısının kısıtlı olduğu durumlarda, markörler arası rekombinasyon oranları ile harita mesafeleri kolaylıkla hesaplanabilmektedir. Fakat haritalama verilerinin büyük olduğu durumlarda sağlıklı istatistiksel analizlerin yapılabilmesi amacıyla bilgisayar yazılımlarına ihtiyaç bulunmaktadır. Bağlantı analizlerinde LINKAGE (40) ve CRIMAP (28) programları yaygın olarak kullanılmaktadır. CRIMAP kodominant markör sistemleri ve nispeten küçük referans popülasyonlarının analizi için geliştirilmiştir. Bu ihtiyacı karşılamak amacıyla geliştirilmiş mevcut prog-

ramlar ve detaylı bilgiler <http://linkage.rockefeller.edu/soft/list.html> adresinde mevcuttur. Bu bölümde insan ve bazı önemli hayvan türlerinde yapılan bağlantı haritalama çalışmalarından kısaca bahsedilecek ve mevcut durumları değerlendirilecektir.

1. Bağlantı haritalama çalışmaları: Drosophila, jenerasyon süresinin kısıtlılığı, farklı fenotipik varyantlara ve kısmen küçük genoma sahip olması, az sayıdaki (4 çift) kromozomlarının kolayca ayırt edilebilmesi gibi nedenlerden dolayı genom analizlerinde model organizma olarak tercih edilmiştir. İlk genetik haritalama çalışmaları Drosophilalar üzerinde yapılmıştır (70).

Memelilerde ilk genetik linkage çalışması (35) iki ayrı albino fare hattı kullanılarak yapılmıştır. Farelerde yapılan ilk genetik haritalama çalışması, 317 markör kullanılarak yapılmış ve fare genomunun yaklaşık olarak %99'unun bağlantısı belirlenmiştir (19). Ratlarda yapılan çalışmalarda kullanılan toplam 5000 den fazla markör RATMAP veri tabanına girilmiş ve linkage haritalamaları yapılmıştır (42, 59, 61).

İnsan kalıtsal hastalıklarından sorumlu olan genlerin tespiti, insan linkage çalışmalarına olan önemi artırmıştır. Yüksek çözünürlükte insan bağlantı haritalarını oluşturulması amacıyla 1984 yılında Paris'de İnsan Polimorfizm Merkezi (Centre d'Etudes du Polymorphisme Humain, CEPH) kurulmuş ve bu amaçla 61 aileden oluşan CEPH referans popülasyonu oluşturulmuştur (17). Tüm genomu kapsayan ve 403 lokusun kullanıldığı ilk insan bağlantı haritası (22), uluslar arası işbirliğinin yardımıyla hızla ilerlemiştir (2, 9, 23, 76). İnsan Linkage İşbirliği Merkezi (Cooperative Human Linkage Center, CHLC) tarafından, 0,7 cM çözünürlükte ve 5840 lokus bölgesinde kapsamlı bir bağlantı haritalama çalışması yapılmıştır (56).

Ekonomik öneme sahip özelliklerin belirlenmesi amacıyla birçok haritalama çalışması sığırlarda yapılmıştır. Sığır genomu için ilk kapsamlı bağlantı haritası 350 lokus kullanılarak yapılmıştır (26). İnsan bağlantı çalışmalarına benzer olarak, Afrika, Avustralya, Avrupa ve Amerika'dan pedigrili sığır sürüleri kullanılarak Uluslararası Sığır Referans Popülasyonu (International Bovine Reference Panel, IBRP) (4) ile birinci ve ikinci nesil bağlantı haritaları oluşturulmuştur (3, 5, 8, 37).

Koyunlarda, Crawford ve ark. (16) 52 markör kullanarak 6 markörün koyun genomunun yaklaşık 30 cM büyüklüğünde bir bağlantı grubunda olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmadan kısa süre sonra, koyun genomu için ikinci (18) ve üçüncü (48) nesil

bağlantı haritaları da oluşturulmuştur. İngiliz Milletler Topluluğu Bilim ve Endüstri Araştırma Örgütü (Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation, CSIRO) tarafından koyun genom projesi tamamlanmıştır (66). Keçilerde de yapılan ilk bağlantı genetik haritalama çalışmasında, erkek keçi genomu üzerinde çalışılmış ve toplam keçi genomunun %80'inden fazlası tanımlanmıştır (75).

Köpeklerde yapılan bir genetik bağlantı haritalama çalışmasında 150 markör kullanılmıştır (49). Daha sonraları çalışmalar bir araya getirilerek köpeklere ait haritalar çıkarılmıştır (21).

Domuz bağlantı haritalaması, ilk olarak 239 markörün tüm kromozomları kullanılarak geliştirilmiştir. Bu çalışmanın özellikle domuzlarda ekonomik öneme sahip özelliklerin belirlenmesinde yardımcı olması planlanmaktadır (1). Domuzlarda yapılan haritalama çalışmaları Avrupa Domuz Gen Haritalama Projesi çerçevesinde devam ederek 20 yılda tamamlanmıştır (60).

Tavuk gen haritalama çalışmalarının başlangıcı eski olmasına rağmen, ilk kapsamlı bağlantı haritalama çalışması 1992 yılında yapılmış ve tavuklarda yapılacak diğer çalışmalara bir ön hazırlık oluşturmuştur (10). Bu amaçla Compton (C), East Lansing (EL) ve F2 düzeyinde Wageningen/Euribrid (WAU) referans popülasyonları oluşturulmuştur (10, 31, 43). Hindilerde de mikrosatellit markörlere dayalı ilk bağlantı haritalama çalışması 2003 yılında yapılmıştır (11).

Atlarda yapılan çalışmada (45) kullanılan popülasyonlar Uluslararası At Referans Aile Paneli'nden (International Horse Reference Family Panel, IHRFP) elde edilerek yapılmıştır (33). Diğer bağlantı haritalama çalışmalarında 2. jenerasyon üvey kardeş popülasyonu (34) ve 3. jenerasyon tam kardeş popülasyonu ile 3 farklı at ırkının melezlemesi ile geliştirilen referans popülasyonları (72) üzerinde çalışmalar yapılmıştır.

2. Konsensüs bağlantı haritalama: Her bir bağlantı haritası tüm genomu yeterince kapsamamakta ayrıca bağlantı haritaları farklı lokuslardan oluşmakta ve genotipik verilerin analizinde farklı istatistiksel yöntemler kullanılmaktadır. Bir bağlantı haritası tek başına yeterince çözünürlüğe sahip olmayabilir. Fakat farklı çalışmalara ait genotip verilerinin birleştirilmesi ile oluşturulacak konsensüs bağlantı haritaları gen haritalama problemlerinin çözümünde faydalı olmaktadır. Bu amaçla farklı çalışmalar ile sığırlarda BTA4 (12), BTA7 (32), BTA10 (73), BTA11 (13), BTA23 (7), BTA24 (39), BTA25 (69), BTA27 (14) ve BTAX (68) kromozomlarının konsensüs bağlantı haritaları oluşturulmuştur.

Kantitatif özellik lokusları (QTL): Verim özelliklerini ve hastalıkların birden fazla genin toplamalı etkisi altında olduğu ve bu özellikleri kontrol eden kromozom bölgelerinin tanımlanmasında kantitatif özellik lokusları (QTL: Quantitative Trait Loci) kullanılmaktadır. Bir fenotipin markörler ile tespit edilebileceğini ve QTL haritalama fikrini ilk olarak Sax (65) fasulyelerde renk özellikleri üzerine yaptığı çalışmalar ile ortaya koymuştur. Kromozom bölgelerinin tanımlanması moleküler ıslah programlarının uygulanmasına olanak sağlamaktadır. Genlerin moleküler düzeyde karakterizasyonu gerek hayvanlarda gerekse bu bilginin karşılaştırmalı genom çalışmaları ile insanlarda alternatif teşhis ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine imkan sağlayabilmektedir.

QTL çalışmalarında genel olarak üç yaklaşım kullanılmaktadır. Bu yöntemler ayrı ayrı veya bazı durumlarda beraber uygulanabilmektedir. Aday gen analizi yönteminde (candidate gene analysis) fonksiyonu bakımından bir özelliği kontrol ettiği düşünülen gen(ler), gen dizilim farklılıkları yönünden karşılaştırılmaktadır. Fakat bazı özellikler açısından aday gen sayısının çok fazla olması veya bazı türlerde genom çalışmalarının yetersizliğinden dolayı bu yaklaşımın kullanımı kısıtlı kalabilmektedir.

Genom tarama ve konumsal klonlama (genome searching and positional clonning) yönteminde öncelikle ilgili özelliğin kalıtımının gözlemlendiği bir popülasyonda (örneğin F2) bilgilendirici DNA markörleri kullanılarak QTL bölgesi tespit edilebilir. QTL ile ilişkili markör alleli fiziksel olarak yakın ise popülasyonda birlikte kalıtım göstereceklerdir. Daha sonra ilgili kromozom bölgesinde bulunan aday genler DNA dizilim varyantları bakımından ilişkilendirilebilmektedir.

Linkage dengesizliği (LD: linkage disequilibrium) bir popülasyonda bazı genom bölgelerinde beklenen rekombinasyonun şekillenmemesidir. LD bazı özelliklerin seleksiyonu ile jenerasyonlar arasında ortak allellerin kalıtımının gözlenmesidir. LD bütün memelilerin Major Histocompatibility (MHC) kromozom bölgesinde yaygın olarak gözlenmektedir. LD yöntemi QTL analizlerinde kullanılabilmektedir fakat bu yöntemin uygulanabilmesi için yüksek çözünürlükte (yaklaşık 1 cM) gen haritalarına ve çok sayıda bireyin genotipik analizine gereksinim vardır.

Çiftlik hayvanlarında süt verimi, et verimi, yapağı verimi, yumurta verimi doğurganlık oranı, hastalıklara direnç ve büyüme özelliklerinin moleküler düzeyde analizi çalışmaları büyük bir hızla devam etmektedir (30). Örneğin, Belçika mavis siğir ırkının

da karakterize olan double-muscléd (çift sağrılık) fenotipini kontrol eden QTL otozomal resesif kalıtımda olup BTA2 q12-22 bölgesinde bulunduğu genom tarama çalışmaları ile belirlenmiştir. Bu bölgenin detaylı incelenmesi sonucunda *myostatin* genindeki 11 nükleotidlik bir delesyonun double-muscléd fenotipine neden olduğunu gösterilmiştir (30). Koyun 6. çift kromozomunda bulunan *fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3)* genindeki bir nokta mutasyonu Spider Lamb Sendromuna neden olmaktadır (15).

Markör destekli seleksiyon (MAS): QTL harita bilgileri, markör destekli seleksiyon (MAS; Marker Assisted Selection) için bir temel teşkil etmektedir (67). Çiftlik hayvanlarında verim özelliklerini kontrol eden genlerin moleküler düzeyde tespit edilmesi ile ıslah çalışmalarında kısa bir sürede arzu edilen genotipe sahip hayvanlar daha kolay seçilebilmektedir. Klasik ıslah programları ile bir sürüde istenilen bir genotipin elde edilmesi genetik ilerleme oranı, jenerasyon aralığı ve üreme verimi ile sınırlandırılmaktadır. Bu süre çiftlik hayvanlarında 5–25 yıl arasında değişmektedir. Ayrıca özellikler arasında bir dominatlık-resesiflik söz konusu olduğu zaman heterozigot bireylerin ayırt edilmesi de mümkün olamamaktadır. Bazı durumlarda ise iki özellik arasında bir negatif genetik korrelasyon olduğu durumlarda bir özelliği artırmak isterken diğer bir özellik azaltılabilmektedir. Fakat MAS ile bir sürüde bir hayvanın doğumdan itibaren genotipi tespit edilebilmekte ve ilgili hayvanı sürüde tutmak ya da sürüden çıkarma kararını verebilmektedir (44, 67, 77). MAS ile ıslah programlarının hızı artırılabilir.

Karşılaştırmalı genom çalışmaları: Gen haritalama ve QTL çalışmalarına büyük bir ilgi bulunmaktadır. Fakat çeşitli nedenlerden dolayı insan ile fare gibi laboratuvar hayvanlarının genom çalışmaları diğer canlı türlerine kıyasla daha iyi konumdadır. Bu türler "*gen zengini türler*" olarak; siğir, koyun, keçi, at, domuz gibi diğer canlı türleri ise "*gen fakiri türler*" olarak tanımlanmaktadır (78). Canlı türleri özellikle birbirine yakın türlerin genomlarının gen dizilimi bakımından benzer olduğu bilinmektedir. Canlı türleri arasında benzer kromozom bölgelerinin ve sınırlarının tanımlanması türler arasında genetik ve genom bilgisinin paylaşılmasına olanak sağlamaktadır. Özellikle "*gen zengini türlerin*" genom bilgileri örneğin markörler, DNA sekans bilgileri diğer canlıların genetik çalışmalarında alternatif olarak kullanılmaktadır.

Karkas yapısı ve hastalıklara direnç gibi özellikleri, insan ve bazı çiftlik hayvanlarında çalışmak bazen etik veya ekonomik olmayabilir. Bu gibi çalışmalar

deney hayvanlarında kolayca uygulanarak sonuçları karşılaştırmalı genom çalışmaları ile diğer canlı türlerinde kullanılabilir (79). Bağlantı haritalarında kullanılan markörler genomun fonksiyonel olmayan bölgelerinden geliştirilmiştir. Fakat genler ile ilişkili markör yardımıyla farklı türlere ait bağlantı haritaları kullanılarak benzerlik (homoloji) gösteren kromozom bölgeleri tanımlanabilmektedir. Örneğin, sığır 7. kromozomunun insan 5. kromozom q kolu ile insan 19. kromozomun p kolu ile benzer olduğu tespit edilmiştir (27). İnsan 12. kromozomu domuzların 5 ve 14. kromozomları ile karşılaştırılmış ve insanların 12. kromozomunun 9 geni için domuzlarda STS markörler geliştirilmiştir (25).

Sonuç olarak genetik linkage kavramı ortaya konulduktan sonra genetik haritalama çalışmaları hız kazanmış ve hemen hemen tüm türlerin genetik haritaları çıkarılmıştır. Bundan sonra özellikle verim yönünden araştırmalar ile ıslah çalışmaları (QTL, MAS) yapılmasına olanak sağlanmıştır.

Kaynaklar

1. Archibald AL, Haley CS, Brown JF, Couperwhite S, McQueen HA, Nicholson D, Coppeters W, Van de Weghe A, Stratil A, Winterø AK, Fredholm M, Larsen NJ, Nielsen VH, Milan D, Woloszyn N, Robic A, Dalens M, Riquet J, Gellin J, Caritez J-C, Burgaud G, Ollivier L, Bidanel J-P, Vaiman M, Renard C, Geldermann H, Davoli R, Ruyter D, Verstege EJM, Groenen MAM, Davies W, Høyheim B, Keiserud A, Andersson L, Ellegren H, Johansson M, Marklund L, Miller JR, Anderson Dear DV, Signer E, Jeffreys AJ, Moran C, Le Tissier P, Muladno, Rothschild MF, Tuggle CK, Vaske D, Helm J, Liu H-C, Rahman A, Yu T-P, Larson RG, Schmitz CB. The PiGMaP consortium linkage map of the pig (*Sus scrofa*). Mamm Genome 1995; 6(3): 157-75.
2. Attwood J, Chiano M, Collins A, Donis-Keller H, Dracopoli N, Fountain J, Falk C, Goudie D, Gusella J, Haines J, Armour JAL, Jeffreys AJ, Kwiatkowski D, Lathrop M, Matise T, Northrup H, Pericak-Vance MA, Phillips J, Retief A, Robson E, Shields D, Slaugenhaupt S, Vergnaud G, Weber J, Weissenbach J, White R, Yates J, Povey S. CEPH consortium map of chromosome 9. Genomics 1994; 19(2): 203-14.
3. Barendse W, Armitage SM, Kossarek LM, Shalom A, Kirkpatrick BW, Ryan AM, Clayton D, Li L, Neiberghs HL, Zhang N, Grosse WM, Weiss J, Creighton P, McCarthy F, Ron M, Teale AJ, Fries R, McGraw RA, Moore SS, Georges M, Soller M, Womack JE, Hetzel DJS. A genetic linkage map of the bovine genome. Nat Genet 1994; 6: 227-35.
4. Barendse W, Armitage SM, Ryan AM, Moore SS, Clayton D, Georges M, Womack JE, Hetzel J. A genetic map of DNA loci on bovine chromosome 1. Genomics 1993; 18(3): 602-8.
5. Barendse W, Vaiman D, Kemp SJ, Sugimoto Y, Armitage SM, Williams JL, Sun HS, Eggen A, Agaba M, Aleyasin SA, Band M, Bishop MD, Buitkamp J, Byrne K, Collins F, Cooper L, Coppetters W, Denys B, Drinkwater RD, Easterday K, Elduque C, Ennis S, Erhardt G, Ferretti L, Flavin N, Gao Q, Georges M, Gurung R, Harlizius B, Hawkins G, Hetzel J, Hirano T, Hulme D, Jorgensen C, Kessler M, Kirkpatrick BW, Konfortov B, Kostia S, Kuhn C, Lenstra JA, Leveziel H, Lewin HA, Leyhe B, Lil L, Martin Burriel I, McGraw RA, Miller JR, Moody DE, Moore SS, Nakane S, Nijman IJ, Olsaker I, Pomp D, Rando A, Ron M, Shalom A, Teale AJ, Thieven U, Urquhart BGD, Vage D-I, Van de Weghe A, Varvio S, Velmala R, Viikki J, Weikard R, Woodside C, Womack JE, Zanotti M, Zaragoza P. A medium-density genetic linkage map of the bovine genome. Mamm Genome 1997; 8(1): 21-8.
6. Beckmann JS. Genetic mapping, an overview. Suhai S. Ed. In: Computational methods in Genome Research. New York: Plenum Press, 1994; pp. 75-84.
7. Beever JE, Lewin HA, Barendse W, Andersson L, Armitage SM, Beattie CW, Burns BM, Davis SK, Kappes SM, Kirkpatrick BW, Ma RZ, McGraw RA, Stone RT, Taylor JF. Report of the first workshop on the genetic map of bovine chromosome 23. Anim Genet 1996; 27(2): 69-75.
8. Bishop MD, Kappes SM, Keele JW, Stone RT, Sunden SLF, Hawkins GA, Toldo SS, Fries R, Grosz MD, Yoo J, Beattie CW. A genetic linkage map for cattle. Genetics 1994; 136: 619-39.
9. Buetow KH, Weber JL, Ludwigsen S, Scherpbier-Heddema T, Duyk GM, Sheffield VC, Wang Z, Murray JC. Integrated human genome-wide maps constructed using the CEPH reference panel. Nat Genet 1994; 6(4): 391-3.

10. Bumstead N, Palyga J. A preliminary linkage map of the chicken genome. *Genomics* 1992; 13(3): 690–7.
11. Burt DW, Morrice DR, Sewalem A, Smith J, Paton IR, Smith EJ, Bentley J, Hocking PM. Preliminary linkage map of the turkey (*Meleagris gallopavo*) based on microsatellite markers. *Anim Genet* 2003; 34: 399–409.
12. Casas E, Barendse W, Beever JE, Burns BM, Davis SK, Erhardt G, Förster M, Gomez-Raya L, Kalm E, Kappes SM, Klungland H, Lewin HA, Lien S, Olsaker I, Reinsch N, Schwerin M, Song Y, Taylor JF, Thomsen H, Våge DI, Wu X, Xu N, Yeh C-C. Bovine chromosome 4 workshop: consensus and comprehensive linkage maps. *Anim Genet* 1999; 30(5): 375–7.
13. Casas E, Bennett GL, Bottema CDK, Crawford A, Kalm E, Kappes SM, Kister A, Lewin HA, Lien S, Morris CA, Olsaker I, Pitchford WS, Schmutz SM, Thomsen H, Xu N. Comprehensive linkage map of bovine chromosome 11. *Anim Genet* 2001; 32(2): 92–4.
14. Casas E, Sonstegard TS, Barendse W, Bennett GL, Bottema CDK, Crawford A, Grosz MD, Kalm E, Kappes SM, Kister A, Li Y, Lien S, Morris CA, Olsaker I, Pitchford WS, Schmutz SM, Thomsen H, Xu N. Comprehensive linkage map of bovine chromosome 27. *Anim Genet* 2001; 32(2): 95–7.
15. Cockett NE, Shay TL, Beever JE, Nielsen D, Albrechtsen J, Georges M, Peterson K, Stephens A, Vernon W, Timofeevskaya O, South S, Mork J, Maciulis A, Bunch TD. Localization of the locus causing Spider Lamb Syndrome to the distal end of ovine chromosome 6. *Mamm Genome* 1999; 10: 35–8.
16. Crawford AM, Montgomery GW, Pierson CA, Brown T, Dodds KG, Sunden SLF, Henry HM, Ede AJ, Swarbrick PA, Berryman T. Sheep linkage mapping: nineteen linkage groups derived from the analysis of paternal half-sib families. *Genetics* 1994; 137: 573–9.
17. Dausset J, Cann H, Cohen D, Lathrop M, Lalouel JM, White R. Centre d'etude du polymorphisme humain (CEPH): collaborative genetic mapping of the human genome. *Genomics* 1990; 6(3): 575–7.
18. de Gortari MJ, Freking BA, Cuthbertson RP, Kappes SM, Keele JW, Stone RT, Leymaster KA, Dodds KG, Crawford AM, Beattie CW. A second-generation linkage map of the sheep genome. *Mamm Genome* 1998; 9(3): 204–9.
19. Dietrich W, Katz H, Lincoln SE, Shin HS, Friedman J, Dracopoli NC, Lander ES. A genetic map of the mouse suitable for typing intraspecific crosses. *Genetics* 1992; 131: 423–47.
20. Dietrich WF, Miller JC, Steen RG, Merchant M, Damron D, Nahf R, Gross A, Joyce DC, Wessel M, Dredge RD, Marquis A, Stein LD, Goodman N, Page DC, Lander ES. A genetic map of the mouse with 4,006 simple sequence length polymorphisms. *Nat Genet* 1994; 7: 220–45.
21. Dogmap. <http://www.dogmap.ch>; Erişim: 27.03.2007.
22. Donis-Keller H, Green P, Helms C, Cartinhour S, Weiffenbach B, Stephens K, Keith TP, Bowden DW, Smith DR, Lander ES, Botstein D, Akots G, Rediker KS, Gravius T, Brown VA, Rising MB, Parker C, Powers JA, Watt DE, Kauffman ER, Bricker A, Phipps P, Muller-Kahle H, Fulton TR, Ng S, Schumm JW, Braman JC, Knowlton RG, Barker DF, Crooks SM, Lincoln SE, Daly MJ, Abrahamson J. A genetic linkage map of the human genome. *Cell* 1987; 51(2): 319–37.
23. Dracopoli NC, O'Connell P, Elsner TI, Lalouel JM, White RL, Buetow KH, Nishimura DY, Murray JC, Helms C, Mishra SK. The CEPH consortium linkage map of human chromosome 1. *Genomics* 1991; 9(4): 686–700.
24. Erensayın C. Genetik. 2. Baskı. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım, 2000; pp. 119-134.
25. Farber CR, Raney NE, Rillington VD, Venta PJ, Ernst CW. Comparative mapping of genes flanking the human chromosome 12 evolutionary breakpoint in the pig. *Cytogenet Genome Res* 2003; 102(1-4): 139-44.
26. Fries R, Eggen A, Womack JE. The bovine genome map. *Mamm Genome* 1993; 4(8): 405-28.
27. Gao Q, Womack JE. A genetic map of bovine chromosome 7 with an interspecific hybrid backcross panel. *Mamm Genome* 1997; 8(4): 258-61.

28. Green P, Falls K, Crooks S. Documentation for CRI-MAP, version 2.4. Washington University School of Medicine: St. Louis, MO. 1990.
29. Griffiths AJF, Wessler SR, Lewontin RC, Gelbart WM, Suzuki DT, Miller JH. Introduction to genetic analysis. 8th eds. New York: WH Freeman and Company, 2005.
30. Grobet L, Martin LJR, Poncelet D, Pirottin D, Brouwers B, Riquet J, Schoeberlein A, Dunner S, Menissier F, Massabanda J. A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscling phenotype in cattle. *Nat Genet* 1997; 17: 71-4.
31. Groenen MAM, Crooijmans RPMA, Veenendaal A, Cheng HH, Siwek M, van der Poel JJ. A comprehensive microsatellite linkage map of the chicken genome. *Genomics* 1998; 49: 265-74.
32. Gu Z, Gomez-Raya L, Våge DI, Elo K, Barendse W, Davis G, Grosz M, Erhardt G, Kalm E, Reinsch N, Kappes SM, Stone RT, Davis SK, Taylor JF, Kirkpatrick BW. Consensus and comprehensive linkage maps of bovine chromosome 7. *Anim Genet* 2000; 31(3): 206-9.
33. Guérin G, Bailey E, Bernoco D, Anderson I, Antczak DF, Bell K, Binns MM, Bowling AT, Brandon R, Cholewinski G, Cothran EG, Ellegren H, Förster M, Godard S, Horin P, Ketchum M, Lindgren G, McPartlan H, Mériaux J-C, Mickelson JR, Millon LV, Murray J, Neau A, Røed K, Sandberg K, Shiue Y-L, Skow LC, Stott M, Swinburne J, Valberg SJ, Van Haeringen H, Van Haeringen WA, Ziegler J. Report of the International Equine Gene Mapping Workshop: male linkage map. *Anim Genet* 1999; 30(5): 341-54.
34. Guérin G, Bailey E, Bernoco D, Anderson I, Antczak DF, Bell K, Biros I, Bjørnstad G, Bowling AT, Brandon R, Caetano AR, Cholewinski G, Colling D, Eggleston M, Ellis N, Flynn J, Gralak B, Hasegawa T, Ketchum M, Lindgren G, Lyons LA, Millon LV, Mariat D, Murray J, Neau A, Røed K, Sandberg K, Skow LC, Tammen I, Tozaki T, Van Dyk E, Weiss B, Young A, Ziegler J. The second generation of the International Equine Gene Mapping Workshop half-sibling linkage map. *Anim Genet* 2003; 34: 161-8.
35. Haldane JBS, Sprunt AD, Haldane NM. Reduplication in mice (Preliminary Communication). *J Genet* 1915; 5(2): 133-5.
36. Haldane JBS. Sex ratio and unisexual sterility in hybrid animals. *J Genet* 1922; 12: 101-9.
37. Kappes SM, Keele JW, Stone RT, McGraw RA, Sonstegard TS, Smith TP, Lopez-Carrales NL, Beattie CW. A second-generation linkage map of the bovine genome. *Genome Res* 1997; 7(3): 235-49.
38. Kappes SM. Utilization of gene mapping information in livestock animals. *Theriogenology* 1999; 51: 135-47.
39. Kurar E, Barendse W, Bottema CDK, Davis S, Förster M, Kalm E, Kappes SM, Kister A, Lewin HA, Klungland H, Medjugorac I, Olsaker I, Pitchford WS, Schmutz SM, Taylor J, Thomsen H, Kirkpatrick BW. Consensus and comprehensive linkage maps of bovine chromosome 24. *Anim Genet* 2002; 33: 460-3.
40. Lathrop GM, Lalouel JM, Julier C, Ott J. Strategies for multilocus linkage analysis in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 3443-6.
41. Lathrop M, Cartwright P, Wright S, Nakamura Y, Georges M. Data analysis for linkage studies. Schook LB, Lewin HA, McLaren DG. eds. *Gene-Mapping Techniques and Applications*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1991; pp. 177-97.
42. Levan KK, Ståhl F. Integrated linkage maps in the rat. *Transplant Proc* 1999; 31(3): 1544-5.
43. Levin I, Santangelo L, Cheng H, Crittenden LB, Dodgson JB. An autosomal genetic linkage map of the chicken. *J Hered* 1994; 85 (2): 79-85.
44. Lewin HA, Clamp PA, Beever JE, Schook LB. Mapping genes for resistance to infectious diseases in animals. Schook LB, Lewin HA, McLaren DG. eds. *Gene-Mapping Techniques and Applications*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1991; pp. 283-303.
45. Lindgren G, Sandberg K, Persson H, Marklund S, Breen M, Sandgren B, Carlstén J, Ellegren H. A primary male autosomal linkage map of the horse genome. *Genome Res* 1998; 8: 951-66.

46. Liu BH. Statistical genomics. New York: CRC Press Boca Raton, 1998.
47. Ma RZ, Beever JE, Da Y, Green CA, Russ I, Park C, Heyen DW, Everts RE, Fisher SR, Overton KM, Teale AJ, Kemp SJ, Hines HC, Guérin G, Lewin HA. A male linkage map of the cattle (*Bos taurus*) genome. *J Hered* 1996; 87(4): 261-71.
48. Maddox JF, Davies KP, Crawford AM, Hulme DJ, Vaiman D, Cribiu EP, Freking BA, Beh KJ, Cockett NE, Kang N, Riffkin CD, Drinkwater R, Moore SS, Dodds KG, Lumsden JM, vab Stijn TC, Phua SH, Adelson DL, Burkin HR, Broom JE, Buitkamp J, Cambridge L, Cushwa WT, Gerard E, Galloway SM, Harrison B, Hawken RJ, Hiendleder S, Henry HM, Medrano JF, Paterson KA, Schibler L, Stone RT, van Hest B. An enhanced linkage map of the sheep genome comprising more than 1000 loci. *Genome Res* 2001; 11: 1275-89.
49. Mellersh CS, Langston AA, Acland GM, Fleming MA, Ray K, Wiegand NA, Francisco LV, Gibbs M, Aguirre GD, Ostrander EA. A linkage map of the canine genome. *Genomics* 1997; 46: 326-36.
50. Moran C, James JW. Linkage mapping. Ruvinsky A, Graves JAM. eds. In: *Mammalian Genomics*. CABI Publishing, 2004; pp. 1-22.
51. Morgan TH. Sex-limited inheritance in *Drosophila*. *Science* 1910; 32: 120-2.
52. Morgan TH. The application of the conception of pure lines to sex-limited inheritance and to sexual dimorphism. *Am Nat* 1911; 45(530): 65-78.
53. Morgan TH. The theory of genes. Yale University Press: New Haven, Conn, 1928.
54. Morton NE. Sequential tests for the detection of linkage. *Am J Hum Genet* 1955; 7(3): 277-318.
55. Muller HJ. The mechanism of crossing-over. *Am Nat* 1916; 50(592): 193-221.
56. Murray JC, Buetow KH, Weber JL, Ludwigsen S, Scherpbier-Heddema T, Manion F, Quillen J, Sheffield VC, Sunden S, Duyk GM. A comprehensive human linkage map with centimorgan density. Cooperative Human Linkage Center (CHLC). *Science* 1994; 265(5181): 2049-54.
57. Ott J. Analysis of Human Genetic Linkage. 3rd Edition (Revised Edition). Baltimore: Johns Hopkins University Pres, 1991.
58. Passarge E. Renkli genetik atlası. Çevirenler: Lülecı G, Sakızlı M, Alper Ö. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2000.
59. Petersen G, Johnson P, Andersson L, Klinga-Levan K, Gómez-Fabre PM, Ståhl F. RatMap -rat genome tools and data. *Nucleic Acids Res* 2005; database issue, 33, D492-D494.
60. Pig Genome Database. <http://www.animalgenome.org/pig/genome/db/>; Erişim: 17.08.2012.
61. Ratmap. <http://ratmap.gen.gu.se/>; Erişim: 24.03.2007.
62. Remmers EF, Griffiths MM, Longman RE, Gulko PS, Kawahito Y, Chen S, Chang L, Shepard J, Ge L, Dracheva S, Wang JP, Joe B, Cannon GW, Wilder RL. An integrated rat genetic map: analysis of linkage conservation with the mouse and human maps. *Transplant Proc* 1999; 31: 1549-54.
63. Rhodes M, Straw R, Fernando S, Evans A, Lacey T, Dearlove A, Greyststrong J, Walker J, Watson P, Weston P, Kelly M, Taylor D, Gibson K, Mundy C, Bourgade F, Poirier C, Simon D, Brunialti ALB, Montagutelli X, Gu'enet J-L, Haynes A, Brown SDM. A high-resolution microsatellite map of the mouse genome. *Genome Res* 1998; 8: 531-42.
64. Riggs PK, Owens KE, Rexroad CE, Amaral MEJ, Womack JE. Development and initial characterization of a *Bos taurus* x *B. gaurus* interspecific hybrid backcross panel. *J Hered* 1997; 88(5): 373-9.
65. Sax K. The association of size differences with seed-coat pattern and pigmentation in *Phaseolus vulgaris*. *Genetics* 1923; 8(6): 552-60.
66. Sheep Genome Map. <http://www.livestockgenomics.csiro.au/sheep/mapcreator/>; Erişim: 17.08.2012.
67. Soller M. Mapping quantitative trait loci affecting traits of economic importance in animal populations using molecular markers. Schook LB, Lewin HA, McLaren DG. eds. In: *Gene-Mapping Techniques and Applications*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1991; pp. 21-49.

68. Sonstegard TS, Barendse W, Bennett GL, Brockmann GA, Davis S, Droegemuller C, Kalm E, Kappes SM, Kühn C, Li Y, Schwerin M, Taylor J, Thomsen H, van Tassell CP, Yeh CC. Consensus and comprehensive linkage maps of the bovine sex chromosomes. *Anim Genet* 2001; 32(2): 115-7.
69. Sonstegard TS, Bennett GL, Kalm E, Kappes SM, Lewin HA, Olsaker I, Schmutz S, Thomsen H, Vage DI, van Tassell CP, Xu N. Consensus and comprehensive linkage maps of bovine chromosome 25. *Anim Genet* 2001; 32(2): 114-5.
70. Sturtevant AH. The linear association of six sex-linked factors in *Drosophila*, as shown by their mode of association. *Jour Exp Zool* 1913; 14: 43-59.
71. Sun HS. Comparative mapping of the human and bovine genomes with a focus on bovine chromosome 12 (human Chromosome 13). PhD Thesis. University of Wisconsin-Madison, USA, 1996.
72. Swinburne J, Gerstenberg C, Breen M, Aldridge V, Lockhart L, Marti E, Antczak D, Eggleston-Stott M, Bailey E, Mickelson J, Røed K, Lindgren G, von Haeringen W, Guérin G, Bjarnason J, Allen T, Binns M. First comprehensive low-density horse linkage map based on two 3-generation, full-sibling, Cross-Bred Horse Reference Families. *Genomics* 2000; 66(2): 123-34.
73. Taylor JF, Lutaaya E, Sanders JO, Turner JW, Davis SK. A medium density microsatellite map of BTA10: reassignment of INRA69. *Anim Genet* 1997; 28(5): 360-2.
74. Våge DI, Olsaker I, Klungland H, Gomez-Raya L, Lien S. A male genetic map designed for quantitative trait loci mapping in Norwegian Cattle. *Acta Agr Scand A – Anim Sci* 2000; 50 (1): 56-63.
75. Vaiman D, Schibler L, Bourgeois F, Oustry A, Amiguet Y, Cribiu EP. A genetic linkage map of the male goat genome. *Genetics* 1996; 144: 279-305.
76. Weissenbach J, Gyapay G, Dib C, Vignal A, Morissette J, Millasseau P, Vaysseix G, Lathrop M. A second-generation linkage map of the human genome. *Nature* 1992; 359 (6398): 794-801.
77. Weller JI, Fernando RL. Strategies for the improvement of animal production using Marker-Assisted Selection. Schook LB, Lewin HA, McLaren DG. eds. In: *Gene-Mapping Techniques and Applications*. New York: Illinois, Marcel Dekker, Inc. 1991; pp. 305-27.
78. Womack JE, Kata SR. Bovine genome mapping: evolutionary inference and the power of comparative genomics. *Curr Opin Genet Dev* 1995; 5: 725-33.
79. Womack JE. Strategies and technologies for comparative gene mapping. Schook LB, Lewin HA, McLaren DG. eds. In: *Gene-Mapping Techniques and Applications*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1991; 3-20.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Yusuf ÖZŞENSOY
 Bitlis Eren Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu,
 Bitlis-TÜRKİYE
 Tel: 0434 228 51 70
 Fax: 0434 228 51 71
 E-posta: yusufozsensoy@yahoo.com