

GENETİK POLİMORFİZM VE MİKROSATELİTLER

A Kadir DEVRİM*

Necati KAYA*

Yayın Kodu: 2003/29-D

Özet: Hayvan ırkları arasındaki genetik varyasyonla ilgili verilerin, birçok farklı kaynağı vardır. Günümüzde populasyon genetiği çalışmalarında mikrosatelitler daha yaygın kullanılmaktadır. Mikrosatelitler yani genomdaki kısa ardışık dizilerin tekrarları araştırılarak, genetik çeşitlilik ortaya konabilmektedir. Mikrosatelitler, genellikle dimer veya trimer gibi basit dizi motifleri içeren ve tekrarlayan genetik yapılardır. Populasyonlardaki genetik çeşitliliği ve populasyonların genetik yapısını yüksek doğrulukla ortaya koyabilmektedirler. Bu derlemenin amacı; genetik çeşitlilik yani polimorfizm ve polimorfizmin ortaya konmasında önemli genetik işaretleyiciler olan mikrosatelitler hakkında bilgi sunmaktır.

Anahtar sözcükler: Genetik Polimorfizm, Mikrosatelitler.

Genetic Polymorphism and Microsatellites

Summary: Data connected with genetic variation between animal races has many different sources. Recently, priority is being given to microsatellites. By studying microsatellites, that is to say short tandem repeats in genom genetic variation can be put forward. Microsatellites are repeating components those include simple serial motifs such as dimers and trimers. Microsatellites can put forward the genetic variation and structure of populations correctly. The aim of this review is to give concise information about genetic variation that is to say polymorphism and the microsatellites which are important genetic markers to expose polymorphism.

Keywords: Genetic Polymorphism, Microsatellites.

GİRİŞ

Polimorfizm, bir populasyonda veya populasyonlar arasında, bir genin allelleri ya da bir kromozomun homologlarıyla birleşen çeşitli fenotipik formların varlığı yani bir lokusta bir allelden fazlasının bulunması olgusudur. Diğer bir ifade ile; bir populasyondaki bir lokusta bulunan allellerin, en az %5'inin farklılık göstermesidir¹⁻⁴.

İnsan vücut çatisı özelliklerindeki belirgin farklılıklardan da anlaşılacağı gibi DNA diziliminde normal bir değişkenlik vardır. DNA dizilimindeki değişkenlik, yani polimorfizm, yaklaşık her 500 nükleotidde bir görülür. Kuşkusuz, her genomda DNA kopma ve eklenmeleri ve tek baz değişiklikleri vardır. Sağlıklı toplumlar da bu değişiklikler kodlanmış proteinin işlevinde herhangi bir değişikliğe neden olmayan noktalarda veya DNA'nın kodlayıcı olmayan bölgelerinde görülür⁵.

POLİMORFİZM ÇEŞİTLERİ

Morfolojik Polimorfizm

Polimorfizm kavramı, fenotip veya karakterler üzerine önemli bir bakış açısı kazandırmaktadır. Kulak

kepçelerinin şeklindeki varyasyon, kolayca gözlenebilen bir polimorfizm örneğidir⁶.

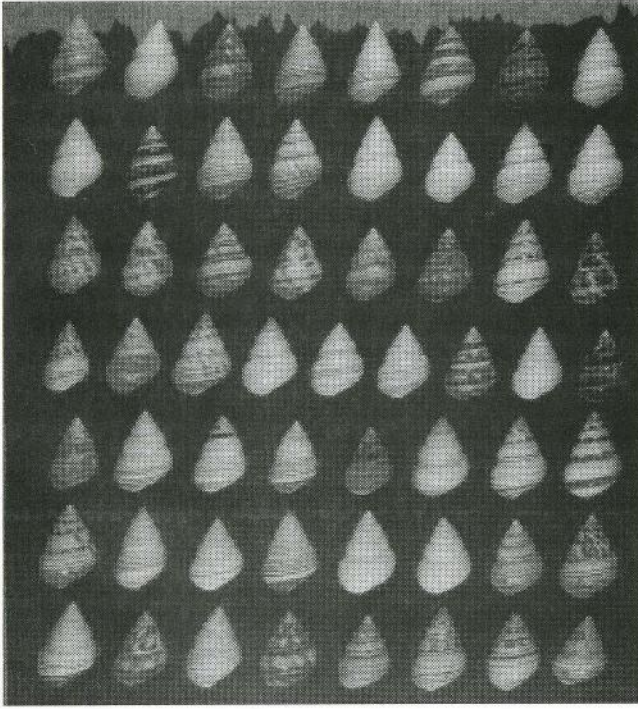
Morfolojik polimorfizm kavramının anlatılmasında iyi bir örnek olan salyangozun (*Cepaea nemoralis*) kabuğu tek lokustaki iki allele bağlı olarak pembe (sarıya baskındır) veya sarı olabilir. Yine kabukla ilişkili diğer lokustaki polimorfizme bağlı olarak kabuk bantlı veya bantsız (bantsız baskın) olabilir. Populasyonlar aynı zamanda bant sayısı ve kabuk yüksekliği bakımından farklılık göstermektedirler (Şekil 1). Fakat bu karakterler kompleks genetik temellere sahiptirler⁷.

Sitokrom P450 Polimorfizmi

Birçok ilaç, karsinogen, pestisit, petrol ürünleri ve kimyasal kirlilik ajanlarının detoksifikasyonundan sorumlu enzimlere monooksijenazlar veya sitokrom P450'ler denmektedir. İnsan genomu bu enzimlerin en az 11 ailesini içermektedir.

Araştırmalar, bazı sitokrom P450'lerin polimorfik formlarda bulunduğunu ve bunlardan bazılarının ise düşük katalitik etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. Bu gözlemler birçok hastada görülen ilaç yanıtlarındaki değişkenliğin önemli bir açıklamasını teşkil etmektedir⁸.

* Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Kars-TÜRKİYE



Şekil 1. Salyangoz (*Cepaea nemoralis*) kabuklarındaki morfolojik polimorfizm⁷.

Figure 1. The morphological polymorphism of shell patterns of the snail *Cepaea nemoralis*⁷.

İmmunolojik Polimorfizm

Omurgalı genomlarındaki bazı lokuslar, ABO kan grupları gibi bazı antijenik özellikleri kodlamaktadır⁷. Türk toplumunda A grup bireyler %40, B grup bireyler %20, AB grup bireyler %10 ve 0 grup bireyler %30 dolaylarında olup gen frekansları A için 0.29, B için 0.15, 0 için 0.55, Rh+ bireyler içinse %90 kadardır. Açıkça görülmektedir ki en düşük oranlısı bile sırf mutasyonla beklenenlerden çok daha yüksektir. Öyleyse ABO kan grupları polimorfik bir sistem oluşturmaktadırlar. Seyrek diye tanımladığımız gen eğer 1/50 veya daha fazla insanda bulunuyorsa onu tanımlayan nitelik polimorfiktir. Biyokimyasal yöntemler enzim ve proteinlerin de en az %30 kadarının polimorfik olduğunu ortaya çıkarmıştır⁸. Hem biyosentezinde görev alan delta-aminolevulinik asit dehidrataz (ALAD) genindeki polimorfizm RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) tekniği kullanılarak Türk populasyonunda incelenmiş ve gen polimorfizminde gruplar arasında farklılıklar olduğu gözlenmiştir⁹. İnsan alyuvarlarında kırkı aşkın, sığırlar için ise yüz civarında immunolojik özellik tespit edilmiştir⁷.

İnsanlardaki diğer bir polimorfizm ise doku greft uyumunda görevli selüler antijenlerdeki HLA sistemidir. HLA sistemindeki polimorfizm oldukça geniştir.

Ayırt edilebilen her beş allel için iki ana lokus olduğu gözlenmiştir. Böylece; $5^2 = 25$ muhtemel, birbirinden farklı gametik tip vardır. Bunlar 25 farklı homozigot ve $(25)(24)/2 = 300$ farklı heterozigot form oluşturur. Tüm genotipler fenotipik olarak ayırt edilebilir olmakla birlikte 121 fenotipik sınıf gözlenebilmektedir. Cavalli-Sforza ve Bodmer'in 100 Avrupalı üzerinde yaptıkları bir araştırmada 121 muhtemel fenotipten ancak 53'ünün gözlendiği belirtilmiştir^{1,10,11}.

Protein Polimorfizmi

Birçok plazma proteini polimorfizm gösterir. Polimorfizm gösteren insan plazma proteinleri arasında; α 1-antitripsin, haptoglobin, transferrin, serüloplazmin, apolipoproteinler ve immunglobulinler bulunmaktadır. Bu proteinlerin polimorfik formları, çoğunlukla ilk kez nişasta jel elektroforezi ile tanınmış olup; bu yöntemde her polimorfik form karakteristik bir profil göstermektedir. Bu tür polimorfizmlerin çözümlenmesinin genetik, antropolojik ve klinik olarak önem taşıdığı kanıtlanmıştır^{5,12}.

Son yıllarda, genetik polimorfizm çalışmaları yapısal genlerce kodlanan polipeptidler seviyesine indirilmiştir. Yapısal bir gende aşırılık taşımayan bir kodon değişimi (örneğin GGU yerine GAU) oluşursa, translasyon ile üretilen polipeptidde amino asit değişimi (glisin yerine aspartik asit gibi) ortaya çıkar. Aynı bireylerden spesifik bir protein saflaştırılıp, dizileri belirlenirse, populasyondaki genetik varyasyon ortaya konabilir.

Yapısal gen lokuslarının yaklaşık üçte biri polimorfik olup, populasyondaki heterozigotluğun oranı örneklenen tüm lokuslarda yaklaşık % 10'dur. Bunun anlamı şudur: genom ayrıntılı olarak incelendiğinde herhangi bir tür her 10 lokusta bir heterozigotluk gösterir. Buna ilave olarak, herhangi bir populasyondaki tüm lokusların yaklaşık üçte biri, iki veya daha fazla allel bakımından farklılık gösterir. Bu durum evrimsel olarak yoğun potansiyelde bir varyasyonu temsil etmektedir⁷.

DNA Dizi Polimorfizmi

DNA analiz tekniğindeki son gelişmeler, bireyler arası ve türler arası varyasyonun araştırılmasını hızlandırmıştır. Bu tekniklerden biri; restriksiyon enzimleriyle tanımlanan bölgelerdeki varyasyonun araştırılmasını ve baz çiftindeki varyasyonun kabaca belirlenmesini sağlar. Daha iyi bir teknikte ise DNA dizilim metotları bir baz çiftinden diğerine varyasyonu ortaya koyar^{7,13}. Bu iki metot aşağıda özetlenmiştir:

1. RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism)

İnsan genomunun yalnızca %3'ünü protein kodlayan genler yani ekzonlar, geri kalan %97'sini ise intronlar ile görevi bilinmeyen veya tespit edilmemiş DNA oluşturur. Bu %97 DNA, çöp-DNA (değersiz DNA) olarak da adlandırılır. İnsan DNA'sı kişiden kişiye yapısal değişiklik gösterebilmektedir. Bu değişikliklerin çoğu kodlayıcı olmayan bölgelerde olmakla birlikte kodlayıcı bölgelerde de olabilir ve bu olay bir proteinde saptanabilir bir değişiklik olarak ifade edilir veya sessiz kalır. Bu yapısal değişkenliklerin yaygın bir şekli, baz çiftlerinin bir ile yüzlerce kez peşpeşe değişken tekrarıdır (Tandem Repeats). Baz çiftlerindeki bu farklı dizilimler, çeşitli sınırlayıcı enzimler tarafından kesilen DNA'nın, kesilme bölgelerinde değişikliğe neden olur ve bu bölgeler arasındaki DNA uzunluğu değişir. Bu yüzden farklı kişilerin restriksiyon enzimlerince kesilmiş DNA parçalarında uzunluk polimorfizmi (RFLP) vardır. Özetlenecek olursa; polimorfik bir bölge restriksiyon enzimlerinden biri için hedef kesim bölgesi oluşturuyorsa, RFLP yöntemiyle kesim bölgesinin varlığı veya yokluğuna bakılarak polimorfizm belirlenebilir^{14,15}.

RFLP analizi, suçluların araştırılması, babalık tayini ve populasyon genetiği çalışmalarında belirgin bir değere sahiptir^{14,16}. İnsan ve hayvan evriminin incelenmesi ve kalıtsal hastalıklara neden olan genlerin kromozom üzerindeki yerleşimini saptamada da değer taşır^{14,17-20}.

2. VNTR (Variable Number of Tandem Repeats)

Genom, ardışık olarak tekrarlayan baz dizileri içermektedir. Bu polimorfik ardışık tekrar dizileri iki farklı gruba ayrılmaktadır: 1- Variable Number of Tandem Repeats (VNTRs), 2- Short Tandem Repeats (STRs).

VNTR'lar veya minisatelitler genellikle 10-100 baz çifti (bp) uzunluğunda olan tekrar birimlerinden oluşur. STR'lar veya mikrosatelitler ise genetik olarak VNTR'lara benzerler; ancak tekrar birimlerinin uzunluğu 1-6 bp arasındadır. VNTR ve STR lokusları gen içinde şifrelenmeyen diziler olup, genellikle kromozomların subtelomerik bölgelerinde yerleşmişlerdir ve genom içinde dağınık halde bulunurlar.

VNTR lokuslarının en önemli özellikleri ardışık tekrar sayılarının ve tekrar birimlerindeki nükleotid dizilerinin değişim göstermesidir. Bu nedenle büyük oranda allelik varyasyon gösterirler. Bu varyasyonla-

rın eşit olmayan çapraz geçişler veya replikasyon kayması ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Uzunluk polimorfizmlerinin moleküler temeli; insülin geniyle ilişkili VNTR lokusuna ait çok sayıda allelin nükleotid dizisinin belirlenmesiyle açığa çıkarılmıştır. Ardından diğer VNTR lokuslarının analiziyle ardışık tekrar kopyalarının sayısının çok değişken olduğu, bir ile yüzlerce kez kadar değiştiği saptanmıştır. Bir lokusta çok sayıda, değişken dizinin varlığı sonucu populasyonda çok fazla allel (hiperallelizm) oluşur ve çok sayıda birey heterozigot olur. Bazı VNTR lokuslarında heterozigotluk % 100'lere kadar varmaktadır. VNTR lokusları yüksek polimorfik özellikleri nedeniyle önemli genetik belirleyiciler olarak kabul edilirler^{15,21}.

MİKROSATELİTLER

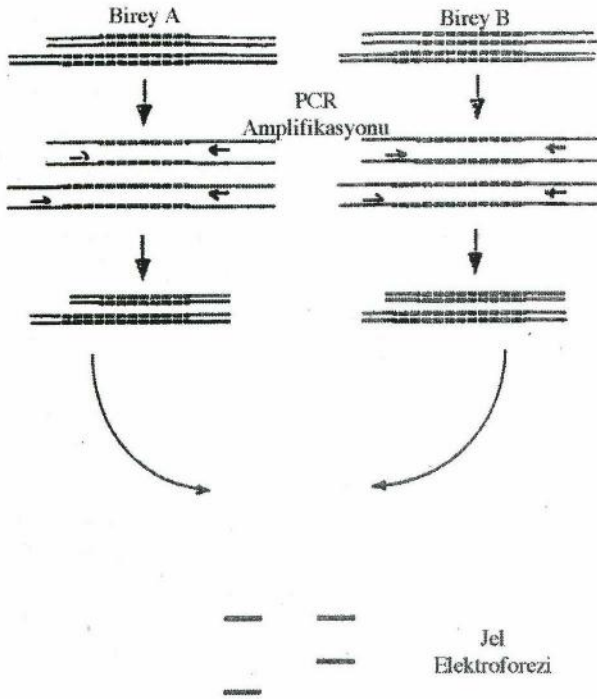
Mikrosatelitler, 1-6 baz çifti uzunluğundaki tekrar ünitelerini içeren, kısa ardışık tekrarlı dizi motifleridir. Yüksek miktarda ökaryotik genomlarda bulunmakla beraber prokaryotlarda da düşük frekanslarda bulunmaktadırlar ve tüm genom boyunca dağılmışlardır. Örneğin memelilerde en yaygın motif olan GT/AC, ortalama her 30 kilobazda bir ortaya çıkmaktadır²¹⁻²³. Mikrosatelitlerin genom içinde kodlayıcı ve düzenleyici fonksiyonları olduğu düşünülmektedir⁴.

Mikrosatelitler ileri derecede polimorfik DNA işaretleyicileri olup, kanatlılar dahil birçok türde geniş bir uygulama alanına sahiptirler. Tüm genoma hemen hemen eşit dağılmış olmaları bunların genom haritalama projeleri için kullanışlı olmalarını sağlamaktadır. Populasyon genetiği, paternite ve akrabalık tayininde sahip oldukları yüksek çeşitlilik onları genetik bir işaretleyici haline getirmiştir. Mikrosatelitler, doğal populasyonların yapılarının araştırılmasında gün geçtikçe daha çok önem kazanmaktadırlar^{4,21,22,24-27}.

Mikrosatelit Polimorfizmleri

Mikrosatelit mutasyonları, 'DNA Slippage' olarak adlandırılan intramoleküler bir mutasyon mekanizmasının neden olduğu tekrar sayılarındaki değişikliklerdir. En yaygın mutasyonlar tek bir tekrar ünitesinin değişiklikleridir. Bu tür mikrosatelit mutasyonlarında, mutasyon sürecinin basamak basamak yorumlanma olanağı vardır. Belirlenen mutasyon oranları 10^{-3} den 10^{-6} ya kadar değişmektedir. Mikrosatelitlerin allelik durumu polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tarafından ortaya konmaktadır. Tekrar ünitelerine bitişik olan primerler PCR amplifikasyonu için kullanılmaktadır. Yüksek çözünürlükteki jeller üzerindeki PCR ürünlerinin öl-

çülmesi; tekrar sayısını belirleme ve farklı alleller arasındaki tekrar sayılarındaki varyasyonu ortaya koyma olanağı sağlar (Şekil 2) (21,22).



Şekil 2. Mikrosatellit lokusunun PCR amplifikasyonu. A ve B bireyleri mikrosatellit tekrar sayıları bakımından farklılık gösterdiğinden farklı PCR ürünleri ortaya çıkmaktadır²¹.

Figure 2. PCR amplification of a microsatellite locus. As individuals A and B differ in microsatellite repeat numbers for one allele, the PCR yields two different products²¹.

Mikrosatellit Lokuslarının İzolasyonu

Mikrosatellit uzunluk varyasyonu, spesifik primerler kullanılarak PCR ile kolayca belirlenebilir. Bir tür için geliştirilen PCR primerleri, yakın türlerde de kullanılabilir. Mikrosatellitler kullanılarak oluşturulan genetik işaretleyiciler, ekonomik özellikleri kontrol eden genlerin haritalanmasında önemli bir rol alırlar^{22,23,28-30}. Herhangi bir mikrosatellit lokusunun amplifikasyonundan önce, spesifik primerlerin dizaynı için mikrosatellit lokusuna komşu DNA iplikçığının dizilim bilgisi sağlanmalıdır. Bazı model organizmaların mikrosatellit dizileri ve onlara komşu diziler, bilgisayarlardaki veri bankalarına kaydedilmektedir. Böylece çok sayıda tür için mikrosatellitlere özgü primer bilgisi içeren merkezler oluşturulmaktadır.

Mikrosatellit lokuslarının ve bunlara bitişik bölgele- rin belirlenmesi mikrosatellit analizlerinde ilk basama-

ğı teşkil etmektedir. Genomik DNA'dan mikrosatellitlerin izolasyonu için iki farklı protokol bulunmaktadır. Protokollerden biri mikrosatellit lokuslarının izolasyonu için yeterli, kısmi bir genomik kütüphane kurmak için ana stratejiyi sağlamaktadır. Bu protokol sınırlı sayıda (30 dan az) dinükleotid lokusunun izolasyonu için önerilmektedir.

Çok sayıda dinükleotid lokuslarının veya daha az bulunan tri veya tetranükleotid tekrarlarının izolasyonu yapılırken, tekrara özgü mikrosatellit motifi için zenginleştirilmiş bir kütüphanenin kurulması önerilmektedir. Bu şartlar ise ikinci protokol ile sağlanmaktadır. İlk protokolden temel farkı sadece bir mikrosatellit motifinin varlığı için ön seçime tabi tutulan DNA fragmanlarının dizileme vektörüne klonlanmasıdır. Bu nedenle daha az klon yeterli sayıda mikrosatellit lokusunu belirlemek için görüntülenme ihtiyacı duyar²¹.

Doğru Mikrosatellitlerin Seçimi

Tekrar Tipi

Dinükleotid tekrarları genellikle en yaygın tekrar tipleridir. Memelilerde GT/AC, bitkilerde ise AA/TT ve AT/TA en sık rastlanan dinükleotid tekrarlarıdır. Bu dinükleotid tekrarlarının çokluğu onların mikrosatellit izolasyonlarını kolaylaştırmıştır. Dinükleotid tekrarlarının kullanımıyla ilgili en önemli mesele bunların PCR amplifikasyonu boyunca tekrarlayan bantları (stutter bands) üretme eğilimleridir. Bu sebeple bazen allellerin ayrılması güçleşmektedir. Trinükleotid ve tetranükleotid tekrarları ise bu kadar yaygın olmamakla beraber, daha az tekrarlayan bant üretme eğilimine ve böylece de değerlendirme kolaylığına sahiptirler²¹.

Tekrar Uzunluğu

İnsanlardaki ilk sistematik çalışmalar, uzun mikrosatellitlerin ortalama olarak kısa olanlardan daha polimorfik olduğunu ortaya koymaktadır. Oysa sonraki çalışmalar bu durumu doğrulamamıştır. Bu nedenle kısa mikrosatellitlerin yapılacak analizlerde hesaba katılması önerilmektedir. Buna ilave olarak, ortalama mikrosatellit uzunluğu türe özgü değildir. Mikrosatellit tekrarının tek tekrar ünitelerindeki mutasyonlarla kesilmesi daha az çeşitliliğe neden olabilir. İki farklı tekrar tipi içeren mikrosatellitler daha az uzunluk varyasyonu göstermektedir. Fakat her bir tekrar ünitesinin nispi frekanslarındaki değişiklikler, daha az homoplaziye bağlı olarak populasyon yapıları için ek bir anlayış sağlamıştır²¹.

ler ırklar arası akrabalığın yüksek doğrulukla ayırımına olanak vermektedir. Mikrosatelitler aynı zamanda varyasyonun ölçüsünü ve populasyon yapısını ortaya koymaktadırlar^{34,35,36}.

KAYNAKLAR

- 1 **Becker WM, Deamer DW:** The World of the Cell. 2nd ed, 748, The Benjamin/Cummings Publishing Co., Redwood City-1991.
- 2 **Bourdon RM:** Understanding Animal Breeding. 29-412, Prentice-Hall Inc., London-1997.
- 3 **Camp PS, Arms K:** Exploring Biology. 2nd ed, 587, Saunders College Publishing, Philadelphia-1984.
- 4 **Goldstein DB, Schlötter C:** Microsatellites. 2nd ed, 1-22, Oxford-2000.
- 5 **Murray R, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW:** Harper'in Biyokimyası. 24. Baskı, 420-431, Barış Kitabevi, 1996.
- 6 **Wilson GN:** Clinical Genetics. Wiley-Liss, 9-63, New York-2000.
- 7 **Griffiths AJF, Miller JH, Suzuki DT, Lewontin RC, Gelbart WM:** An Introduction To Genetic Analysis. 34-761, W.H. Freeman and Company, New York-1993.
- 8 **Şaylı BS:** Medikal Genetik İlkeler. 3. Baskı, 77-149, Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara-1995.
- 9 **Süzen HS:** Delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) genetic polymorphism in Turkish population. *J Fac Pharm Ankara*, 30: 27-38, 2001.
- 10 **Brock TD, Madigan MT:** Biology of Microorganisms. 6th Edition, 434, Prentice Hall, New Jersey-1991.
- 11 **Janeway CA, Travers P:** Immunobiology. 2nd Edition, 429-629, Current Biology Limited, London-1996.
- 12 **Hubacek JA, Waterworth DM, Poledne R, Pitha J, Skodova Z, Humphries SE, Talmud PJ:** Genetic determination of plasma lipids and insulin in the czech population, *Clin Bioc*, 34: 113-118, 2001.
- 13 **Leveziel H, Rodellar C, Leroux C, Pepin L, Grohs C, Vaiman D, Mahe MF, Martin P, Grosclaude F:** A microsatellite within the bovine K-casein gene reveals a polymorphism correlating strongly with polymorphisms previously described at the protein as well as the DNA level. *Anim Genet*, 25, 223-228, 1994.
- 14 **Ganong WF:** Tıbbi Fizyoloji. 19. Baskı, 21, Barış Kitabevi, İstanbul-1999.
- 15 **Tuli A, Aksoy K, Kayrın L, Attila G:** Tanıda DNA Teknikleri. 1-86, ÇÜ Tıp Fak Yayınları, Adana-2001.
- 16 **Karl SA, Avise JC:** PCR-based assays of mendelian polymorphisms from anonymous single-copy nuclear DNA: techniques and applications for population genetics. *Mol Biol Evol*, 10:2, 342-361, 1993.
- 17 **Beckmann JS, Kashi Y, Hallerman EM, Nave A, Soller M:** Restriction fragment length polymorphism among Israeli Holstein-Friesian Dairy Bulls. *Anim Genet*, 17: 25-38, 1986.
- 18 **Hallerman EM, Nave A, Kashi Y, Holzer Z, Soller M, Beckmann JS:** RFLP in dairy and beef cattle at the growth hormone and prolactin loci. *Anim Genet*, 18: 213-222, 1987.
- 19 **Lovette JI, Bermingham E, Rohwer S, Wood C:** Mitochondrial restriction fragment length polymorphism (RFLP) and sequence variation among closely related avian species and the genetic characterization of hybrid dendroica warblers. *Molecular Ecology*, 8: 1431-1444, 1999.
- 20 **Anonim:** İnternet erişim adresi: <http://www.agis.nlri.go.kr/>, erişim tarihi: 12. 01.2002, 2002.
- 21 **Hoelzel AR:** Molecular Genetic Analysis of Populations. 2nd Edition, 237-260, IRL Press, Oxford-1998.
- 22 **Beuzen ND, Stear MJ, Chang KC:** Molecular markers and their use in animal breeding. *Vet J*, 160: 42-52, 2000.
- 23 **Viana JL, Fernandez A, Sanchez L, Rodriguez-Calvo MS, Iglesias A:** Analysis of ILSTS002 microsatellite locus in Barrosa Cattle Breed. *Arch Zootec*, 47, 157-162, 1998.
- 24 **Kaiser MG, Yonash N, Cahaner A, Lamont SJ:** Microsatellite polymorphism between and within broiler populations. *Poultry Science*, 79: 626-628, 2000.
- 25 **Yonash N, Cheng HH, Hillel DE, Heller DE, Cahaner A:** DNA microsatellites linked to quantitative trait loci affecting antibody response and survival rate in meat-type chickens. *Poultry Science*, 80: 22-28, 2001.
- 26 **Kemp SJ, Brezinsky L, Teale AJ:** A panel of bovine, ovine and caprine polymorphic microsatellites. *Anim Genet*, 24, 363-365, 1993.
- 27 **Ciampolini R, Moazami-Goudarzi K, Vaiman D, Dillmann C, Mazzanti E, Foulley JL, Leveziel H, Cianci D:** Individual multilocus genotypes using microsatellite polymorphisms to permit the analysis of the genetic variability within and between Italian Beef Cattle Breeds. *J Anim Sci*, 73, 3259-3268, 1995.
- 28 **Hale CS, Herring WO, Johnson GS, Shibuya H, Lubahn DB, Keisler DH:** Evaluation of the Leptin Gene as a Possible Marker of Carcass Traits in Angus Cattle. UMC Animal Sciences Departmental Report, 25-27, 1998.
- 29 **Pirottin D, Dominique P, Grobet L, Royo JL, Brouwers B, Masabanda J, Takeda H, Fries R, Sugimoto Y, Womack JE, Dunner S, Georges M:** High-resolution, human-bovine comparative mapping based on a closed YAC contig spanning the bovine mh locus. *Mammalian Genome*, 10: 289-293, 1999.
- 30 **Anonim:** İnternet erişim adresi: www.extension.iastate.edu/Pages/ansci/swinereports/asl-1377.pdf, erişim tarihi: 12. 01.2002, 2002.
- 31 **Horng YM, Huang MC:** Male-specific band in random amplified microsatellite polymorphism fingerprints of Holstein Cattle. *Proc Natl Sci Counc ROC (B)*, 24: 41-46, 2000.
- 32 **Napolitano F, Lucio S, Catillo G, Carretta A, Gigli S, Moiola BM:** Association between IDVGA-46 microsatellite polymorphism and quantitative trait in Piemontese x Chianina Crossbreed Cattle. İnternet erişim adresi: <http://elib.tiho-hannover.de/publications/6wcgalp/papers/26393.pdf>, 2002
- 33 **Ellegren H, Moore S, Robinson N, Byrne K, Ward W, Sheldon BC:** Microsatellite evolution - A reciprocal study of repeat lengths at homologous loci in cattle and sheep. *Mol Biol Evol*, 14:8, 854-860, 1997.
- 34 **Moazami-Goudarzi K, Laloe D, Furet JP, Grosclaude F:** Analysis of genetic relationships between 10 cattle breeds with 17 microsatellites. *Anim Genet*, 28: 338-345, 1997.
- 35 **Yang L, Zhao SH, Li K, Peng ZZ, Montgomery GW:** Determination of genetic relationships among five indigenous Chinese goat breeds with six microsatellite markers. *Anim Genet*, 30, 452-455, 1999.
- 36 **Niemczewski C, Rutkowski J, Zurkowski M:** Preliminary investigations on the polymorphism of microsatellite markers in Mazurian red deer (*Cervus elaphus*). *Anim Sci*, 20:3, 169-174, 2002.

Yazışma adresi (Correspondence address)

Dr. A Kadir DEVDRİM

Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Biyokimya Anabilim Dalı, Kars-TÜRKİYE

Tel : +90 474 2426801

Fax : +90 474 2426853

e-mail: akdevrim@hotmail.com