T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Türkiye'de Yetiştirilen Bazı Koyun Irklarında İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) Gen Bölgesinde Genetik Varyasyonun Belirlenmesi

Mustafa TAWFEEQ

YÜKSEK LİSANS

ZOOTEKNİ Anabilim Dalı

Mayıs-2018
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TÜRKİYE'DE YETİŞTİRİLEN BAZI KOYUN IRKLARINDA INSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-1 (IGF-1) GEN BÖLGESİNDE GENETİK VARYASYONUN BELİRLENMESİ

Mustafa TAWFEEQ

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Zootekni Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. İsmail KESKİN

2018, 31 Sayfa

Jüri
Danışman Prof. Dr. İsmail KESKİN
Prof. Dr. Saim BOZTEPE
Prof. Dr. M. Soner BALCIOĞLU

Büyüme hormonunun (BH) büyümeyi hızlandırma işleminde İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I *(IGF-1)* büyük yer almaktadır. Doğumdan sonradaki dönemde dolaşımda yeterli seviyelerde bulunur ve insüline benzer oranlarda glukoz düzenleyici özellik gösterir. *IGF-I* BH'nun kontrolü altında karaciğerde üretilip, kana salınır ve karaciğerin konsantrasyonunda önemli bir role sahiptir. Bu çalışmada Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden elde edilen sekiz ırktan koyunun (Akkaraman, Kıvırcık, İvesi, Sakız, Dağlıç, Morkaraman, Malya ve Karayaka) *IGF-1* gen bölgeleri polimeraz zincir reaksiyonu^(PCR) ile çoğaltılmıştır. *HaeII* enzimi ile kesim yapılarak allel ve genotip frekansları belirlenmiştir. Enzim kesimi sonucunda iki allel ve üç genotip elde edilmiştir. Genotipler AA, AB, BB, dir. Frekansları ise sırasıyla 0.59, 0.22 ve 0.19 şeklindedir. Allel frekansları A alleli % 70' B alleli ise % 30' dur. Bu tez çalışması Türkiye'deki koyun ırklarında *IGF-I* gen bölgesindeki varyasyonun belirlenmesi açısından öncü bir çalışma olma niteliğindedir.

Anahtar Kelimeler: Koyun, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), Büyüme hormonu, PCR-RFLP

ABSTRACT

MS THESIS

THE IDENTIFICATION OF GENETIC VARIATION IN INSULIN LIKE GROWTH FACTORS-1 GENE REGION IN SOME TURKISH SHEEP BREEDS

Mustafa TAWFEEQ

THE GRADUATE SCHOOL OF ANIMAL SCIENCE OF SELÇUK UNIVERSITY

Advisor: Prof. Dr. İsmail KESKİN

2018, 31 Pages

Jury
Advisor Prof. Dr. İsmail KESKİN
Prof. Dr. Saim BOZTEPE
Prof. Dr. M. Soner BALCIOĞLU

Insulin like growth factors (IGFs) are known as peptides with important metabolic effects required for cellular growth and metabolism. IGF-1 is synthesized in liver tissue under control of growth hormone (GH) and released to blood. In the process of GH to accelerate growth, *IGF-I* occupies a large place. *IGF-I* clearly showed its important effects on the growth with animal studies. In this study, the *IGF-I* genes of sheep were amplified by polymerase chain reaction in sheep breeds (White Karaman, Kivircik, Awassi, Sakiz, Daglıc, Morkaraman, Malya and Karayaka (15 to 20 sheep per breed)) reared in Turkey. Informative restriction fragment length polymorphisms (RFLPs) were obtained with *HaeII* enzyme. The digestion of *IGF-I* gene with *HaeII* produced two alleles and three genotypes. Genotype frequencies were 59%, 19%and 22% for AA, BB and AB genotypes, respectively. Alleles frequencies were 0.70 for A allele and 0.30 for B allele. This study indicates the genetic profiles of the *IGF-1* gene in native Turkish sheep breeds.

Key words: Growth hormone, Insulin-like growth factor (IGF), Sheep, Farm animals

ÖNSÖZ

Eğitim hayatımda sürekli yanımda olan yardımlarını hiç esirgemeyen ve beni hiç yalnız bırakmayan aileme çok teşekkür ediyorum. Aynı zamanda bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde ve iki yıl boyunca hiç pes etmeden sabah akşam demeden değerli bilgilerini paylaşan, benden desteğini esirgemeyen ve her alanda bana yardımcı olan danışman hocama Prof. Dr. İsmail KESKİN'e ve Dr. Fatma İLHAN hocama çok teşekkür ederim. Çalışmalarım boyunca yardımını hiç esirgemeyen değerli arkadaşlarım Abbas DEMİRCİ ve Canan HÜRMÜZLÜ'ye olmak üzere bana yardımcı olan tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Mustafa TAWFEEQ
KONYA-2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**

ABSTRACT ..... **ii**

ÖNSÖZ ..... **iii**

İÇİNDEKİLER ..... **iv**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **v**

1. GİRİŞ **1**

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI **2**

2.1. IGF'lerin Yapısı ve Fonksiyonları 2
2.2. *IGF-1* 'in Metabolik Etkileri 4
2.2.1. *IGF-1*'in karbonhidrat metabolizmasına etkileri 4
2.2.2. *IGF-1*'in yağ metabolizmasına etkileri 5
2.2.3. *IGF-1*'in protein metabolizmasına etkileri 5
2.3. *IGF-1* Geni Polimorfizmi 5
2.4. Çiftlik Çayvanlarında *IGF-1* Geni ile İlgili Yapılmış Çalışmalar 6
2.5. Çalışmada Kullanılan Koyun Irkları 7
2.5.1 Akkaraman 7
2.5.2. Morkaraman 8
2.5.3. Dağlıç 8
2.5.4. İvesi 9
2.5.5. Karayaka 9
2.5.6. Sakız 10
2.5.7. Kıvırcık 10
2.5.8. Malya koyunu 11

3. MATERYAL VE YÖNTEM **12**

3.1. Materyal 12
3.2. Yöntem 14
3.2.1. DNA izolasyonu 14
3.2.2. *IGF-1* bölgesinin PCR ile çoğaltılması 14
3.2.3. *IGF-1* gen bölgesinin *HaeII* restriksiyon enzimi ile kesimi 15
3.2.4. Sonuçların İstatistik analizi 15

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA **16**

4.1. *IGF-1* gen bölgesi PCR sonucu 16
4.2. *HaeII* restriksiyon enzimi ile kesim 17

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER **20**

KAYNAKLAR **21**

ÖZGEÇMİŞ **1**

SİMGELER VE KISALTMALAR

RFLP	Restriksiyon Fragman Uzunluk Polimorfizmi
BH	Büyüme Hormonu
IGF	Insulin Like Growth Factor, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri
UV	Ultraviyole
kDa	Kilodalton
Ml	Mikrolitre
Ml	Mililitre
^{o}C	Santigratderece
M	Molar
mM	Milimolar
G	Gram
Aa	Aminoasit
dNTP	Deoksiribonükleozid trifosfat
A	Adenin
G	Guanin
T	Timin
C	Sitozin
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
Bp	Baz çifti
Sn	Saniye
Dk	Dakika
$MgCl_2$	Magnezyum klorür
TE	Tris-EDTA
EDTA	Ethylen dinitrilotetraacetic acid
TBE	Tris-Borate-EDTA
U	Ünite
Cm	Santimetre
χ^2	Ki-Kare Testi
mRNA	Mesajcı RNA
RNA	Ribo nükleoik asit

1. GİRİŞ

Büyüme fizyolojisi üzerinde son 50 yıldır oldukça yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar sonucu, büyüme fizyolojisinde birçok hormonun etkili olduğu ortaya konulmuştur. Büyüme hormonunun (BH) büyümeyi sağladığı 20. yüzyılın ortalarına doğru keşfedilmiştir (Kopchick ve ark., 2014). Başlangıçta büyümeyi büyüme hormonunun tek başına sağladığı düşünülmüş, ancak yapılan araştırmalarda insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) olarak adlandırılan peptidin hücre bölünmesini uyararak büyümeyi etkilediği gösterilmiştir (Daughaday, 1997). Günümüzde artık her iki hormonun da büyümede etkili olduğu bilinmektedir (Kaplan ve Cohen, 2007).

Büyüme hormonuna bağımlı büyüme faktörü, ilk kez Salmon ve Daughaday tarafından 1957'de kıkırdakta sülfat bileşimini artırmasından dolayı sülfasyon faktörü olarak tanımlanmıştır (Burtis ve ark., 1996). Bu peptidler 1978'de insülin benzeri yapısal özelliklerinden dolayı İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) olarak adlandırılmıştır (Burtis ve ark., 1996); (Gluckman ve ark., 1987); (Harbili, 2008). *IGF-I* metabolik olarak hipoglisemiye neden olduklarından ve proinsülin yapısına sahip olduklarından insüline benzemektedirler (Wang ve Chard, 1999).

IGF'nin tek zincirli polipeptid yapısında olan *IGF-I* ve *IGF-II* olmak üzere 2 formu vardır (Le Roith ve ark., 2001). *IGF-I;* 7649 ve *IGF-II;* 7471 kilodaltondur (kDa) (Bondy ve ark., 1994). *IGF-I* yetmiş amino asit içeren bazik bir polititttir ve somatomedin C olarak da adlandırılır. *IGF-II* ise altmış yedi amino asitten oluşan nötr bir polititttir. Bu iki form arasında % 62 benzerlik bulunur. *IGF-I* aminoasit dizisi bakımından proinsülin ile % 43, *IGF-II* ise proinsülin ile % 41 benzerdir (Bondy ve ark., 1994).

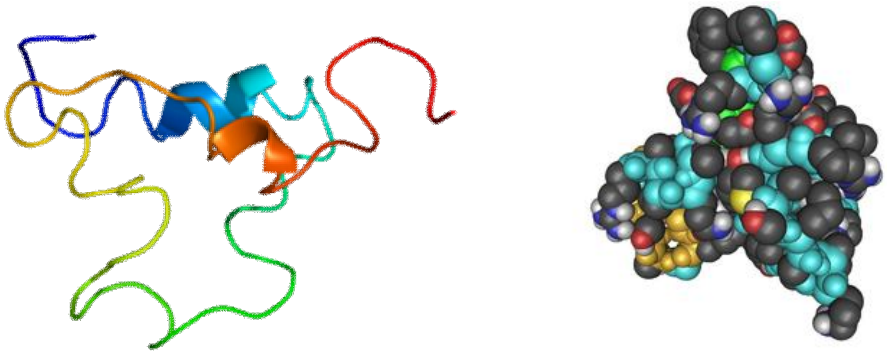
Bu tez çalışmasında büyüme üzerinde önemli etkisi olan insülin benzeri büyüme faktörleri ve genleri hakkında bilgi verilip, Türkiye'de yetiştirilen 8 koyun ırkının *IGF-I* gen bölgesinin polimorfizmi PCR-RFLP tekniği ile araştırılmıştır. *IGF-I* gen bölgesi için 1 restriksiyon enzimi kullanılarak ırkların genotip ve allel frekansları hesaplanmıştır. Bu çalışma Türkiye'deki koyun populasyonlarında *IGF-I* genleri bakımından genotiplerin ortaya konması açısından öncü bir çalışma olma niteliği taşımaktadır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. IGF'lerin Yapısı ve Fonksiyonları

IGF-I özel hücrelerde büyümeyi uyaran ve lokal olarak etki gösteren, proinsüline ve amino asit dizilimleri birbirine benzeyen küçük politidlerdir. Yapıları ve yaptıkları işler nedeniyle büyüme faktörleri grubu içerisinde yer alır. IGF'ler hücre metabolizması ve büyümesi için gerekli, metabolik etkilere sahip peptitlerdir. Dolaşımdaki IGF'ler birçok doku ve hücre grubunun çoğalması için direkt etki göstermektedirler. Kemik, kas, beyin, meme, prostat ve diğer birtakım dokularda sentez edilen IGF'ler gösterilmiştir ve dokuların büyümesinde ve farklılaşmasında rol oynadığı anlaşılmıştır (Kulkarni ve ark., 2002).

BH' nun büyümeyi hızlandırma işleminde *IGF-I'*in önemli işlevi vardır. Yaşam boyunca dolaşımda önemli miktarlarda bulunur ve insüline benzer glukoz düzenleyici özellik gösterir. *IGF-I*, büyüme hormonu kontrolünde karaciğerde sentezlenir, kana salınır ve karaciğerin konsantrasyonunda önemli bir role sahiptir (Yakar ve ark., 1999). *IGF-I* kemik, kalp, böbrek, dalak, iskelet kası, akciğer, ovaryum, testis gibi dokularda da sentez edilebilen 70 amino asitli tek zincirli bir polipeptiddir. *IGF-I* in bu sentezi BH tarafından kontrol edilir (Lowe ve ark., 1989).



Şekil 1.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)'nün Moleküler Yapısı

IGF-I'nin büyüme üzerindeki rolü hayvan deneyleri ile gösterilmiştir (Gardner ve ark., 2007), (Jørgensen ve ark., 2007). *IGF-I*'in büyüme ve gelişmenin her evresinde etkili olduğunu gösterecek şekilde, *IGF-I* geni etkisizleştirilmiş fareler küçük doğarlar ve sonrasında yavaş büyüme gösterirler. BH'u olmayan fareler'in ise doğum öncesi büyümesi normaldir ve doğum sonrası büyümede problem yaşarlar. Doğum öncesi

periyotta *IGF-I*'in büyüme hormonu tarafından kontrol edilmediği ve doğum sonrası kontrolünün hormonal değil genetik faktörlerle bağlı olduğu görülmektedir. Fakat BH veya *IGF-I* geni var olan fareler daha büyüktürler (Gardner ve ark, 2007); (Roith., 2003).

Beslenme IGF sistemini doğrudan veya dolaylı olarak etkiler (Cianfarani ve ark., 2005). Bu nedenle fiziksel büyüme beslenme ile ilişkilidir. Günde en az 1500 kcal alındığında insan serum *IGF-I* seviyesi korunur. Günde 800 kcal'den az besin alımında BH'a cevap verilemez (Beaune ve ark., 1997). *IGF-I* ruminantlarda verim, fetal gelişme, büyüme ve laktasyonda anahtar rol oynadığı tespit edilmiştir (Nazari ve ark., 2016).

Plazma *IGF-I* miktarının artışının BH uyarması sonucunda transkripsiyon artışından kaynaklandığı düşünülmektedir (Devi ve ark., 1998).

BH kandaki plazma proteinlerine zayıf bağlanır. Bu nedenle dokuya hızlı geçer ve yarı ömrü 20 dakikadan daha azdır. Fakat *IGF-I* bu proteinlere daha kuvvetli bağlanır ve yarılanma süresi ortalama bir gündür. *IGF-I*, BH'nun etkilerini önemli ölçüde artırır. Pigmelerde BH seviyesinin olması gereken miktarda, IGF seviyesinin az olması, BH'nun etkisini IGF ile gerçekleştirdiğinin bir kanıtıdır (Beaune ve ark., 1997).

Büyüme faktörlerinin iskelet ve kas oluşumunda etkili olduğu kanıtlanmıştır. Büyüme faktörleri arasında sadece IGF kas ile ilgili proteinleri bulundurur. *IGF-I*'in hücredeki fonksiyonu *IGF-I* reseptör (*IGF-I*R) tarafından oluşturulur. *IGF-I* geninin susturulması ile farelerde organ gelişimi normal devam ederken, karın kasının gelişiminin yeterli düzeyde olmadığı belirlenmiştir (Pete ve ark., 1999).

Birçok hormonal faktör kemik yapısı bakımından önemlidir. Kemik yoğunluğunda birden fazla hormonun işlevi olmasına rağmen *IGF-I* kemik oluşumu bakımından önemli rol oynar (Le Roith, 1997). *IGF-I* direkt veya dolaylı mekanizmalarla iskelet gelişimini etkiler (Tobias ve ark., 1992). *IGF-I* kemik hücrelerinin farklılaşmasını, protein ve DNA sentezini arttırır. Aynı zamanda *IGF-I* kemiğin uzamasını sağlar (Miyao ve ark., 1998). *IGF-I*'in sentezi yalnızca BH ile düzenlenmez, *IGF-I* sentezinde tiroid hormonu, parathormon, östrojen de rol oynar (Miyao ve ark., 1998). Bu hormonların kemiklerdeki metabolik etkilerinde *IGF-I* düzenleyici rol oynar. Osteoporoz ile *IGF-I* serum seviyesinin azaldığı gözlenmiştir (Wüster ve ark., 1993).

Kemik oluşumunda kemik mineral yoğunluğu (KMY) en önemli belirleyicilerinden biridir. Puberte döneminde cinsiyet hormonlarının artması ile KMY

çok hızlı bir şekilde artar (Stabnov ve ark., 2002). *IGF-I* gen işlevi azaltılan farelerde KMY artışının yeterli olmadığı saptanmıştır. Pubertal büyüme döneminde serumdaki *IGF-I* seviyesinde yüzde 60 düşme bulunan farelerde *IGF-I* yardımı ile kemik mineral yoğunluğunda artışlar belirlenmiştir (Stabnov ve ark., 2002). *IGF-I*'in kandaki seviyesi ile yüksek KMY arasında pozitif ilişki olduğu belirlenmiştir (Libanati ve ark., 1999); (Kurland ve ark., 1997).

IGF-I mRNA'nin iki önemli iskelet kaynağı kemik ve kıkırdaktır. Kemikte *IGF-I* transkripsiyonunu paratiroid hormon (PTH) düzenler. *IGF-I* ekspresyonu ovaryumlarda da düzenlenir ve FSH verilmesi foliküler sıvıda *IGF-I* miktarını arttırır (Thomas ve ark., 2007). Merkezi sinir sistemi gibi bölgesel dokuların sentezi, *IGF-I* seviyelerine önemli ölçüde artırmaktadır (Anderson ve ark., 2002).

2.2. *IGF-1* 'in Metabolik Etkileri

IGF-I'in metabolizma üzerine etkileri deney hayvanlarında belirlenmiş ve bu sayede insanlardaki fizyolojide açıklanabilmiştir. BH reseptörü olmayan farelerde tokluk durumunda insülin ve glukoz düzeylerinde azalma, açlık durumunda ise insülin duyarlılığında artışı gösteren kanıtlar belirlenmiştir (Coschigano ve ark., 2000). Moleküler düzeyde, BH reseptörü olmayan farelerde karaciğer insülin reseptör miktarı artmıştır (Coschigano ve ark., 2000).

IGF miyogenesisi situmule eder, hücre döngü genlerinin aktivasyonuna katılır, progesteron üretimini situmule eder, DNA, RNA ve protein sentezine katılır (Chelongar ve ark., 2014); (Taaffe ve ark., 2001). Aynı zamanda gebeliğin devamında (Sirotkin ve ark., 2003), ikizliğin oluşumunda ve embriyo gelişiminde (Velazquez ve ark., 2005). önemli rol oynar.

2.2.1. *IGF-I*'in karbonhidrat metabolizmasına etkileri

İnsanda BH eksikliği kanda glikoz seviyesinin doğumun ilk ayları çok düşük olmasına yol açmaktadır. Yetişkinlerde ise BH yüksekliği BH'nun anti-insülin etkilerine bağlı olarak kanda glikoz seviyesinin düşmesine ve insülin direncine yol açmaktadır (Mauras ve ark., 2000). *IGF-I*'in karbonhidrat metabolizması üzerinde de birçok etkileri vardır (Rose ve Clemmons, 2002). Rekombinant *IGF-I* (rh*IGF-I*) infüzyonu kas dokusunda glukoz alımını uyarır ve karaciğerde glukoz üretimini baskılar

(Di Cola ve ark., 1997). BH genellikle insülin direncini ve glukoz seviyelerini arttırırken *IGF-I* şeker seviyesini azaltmakta ve insülin direncini düşürmektedir. Ancak BH gençlerde az miktarda uygulandığında *IGF-I* seviyelerinde geçici bir artış sağlayarak insülin duyarlılığında iyileşme sağlamaktadır (Yuen ve ark., 2002).

2.2.2. *IGF-I*'in yağ metabolizmasına etkileri

BH'nun aksine insülin ve *IGF-I* IR tarafından yağ hücrelerinde antilipolitik etki oluşturmaktadır. rh*IGF-I* verilmesinin yağlanmaya önemli etkisi yoktur (Taaffe ve ark., 2001). Bunun sebebi olgun yağ hücrelerinde *IGF-I* reseptörlerinin az miktarda, BH reseptörlerinin ise fazla miktarda olması olabilir (Scavo ve ark., 2004). Olgunlaşmış yağ hücrelerinde *IGF-I* ekspresyonu oldukça yüksektir (Zizola ve ark., 2002). Bu çalışmalar yetişkinlerde BH'un yağ metabolizması üzerine etkilerinde *IGF-I* R'ün etkisi olmadığını göstermektedir.

2.2.3. *IGF-I*'in protein metabolizmasına etkileri

BH'u *IGF-I* aracılığıyla protein metabolizmasını etkileri Kas dokusunda, IGF–1, *IGF-I* reseptörüyle protein sentezini artırmakta ve protein parçalanmasını engellemektedir. Katabolik hastalıkların tedavisinde hem BH hem de *IGF-I* kullanılmış ve bunların birçoğunda anabolizmayı ve hastanın iyileşmesini sağlamışlardır (Horber ve Haymond, 1990); (Wilmore, 1999).

2.3. *IGF-1* Geni Polimorfizmi

IGF-I birçok dokunun gelişmesinde ve laktasyon özelliklerinde önemli rol oynadığı için *IGF-I* geni çiftlik hayvanlarında büyüme özellikleri için aday gen olmuştur (Nazari ve ark., 2016). *IGF-I* geninin polimorfizmi dolaşımdaki *IGF-I* konsantrasyonu, büyüme özellikleri (Taaffe ve ark., 2001);(Yilmaz ve ark., 2005) ve bir çok hormonun düzenlenmesinde önemli rol oynar (He ve ark., 2012). *IGF-I* geni koyunlarda 3., sığır ve keçilerde 5. kromozomda yer alır ve 6 ekson bölgesi içerir (Alakilli ve ark., 2012). Tavuklarda ise 1. kromozomda yer alır ve memelilerin IGF gen bölgesine göre daha yoğundur (Ali ve ark., 2016).

2.4. Çiftlik Çayvanlarında *IGF-1* Geni ile İlgili Yapılmış Çalışmalar

Son yıllarda *IGF-I*'in birçok ekonomik verim özelliği ile ilişkisi ortaya koyulmaya başlamış ve bu nedenle birçok araştırıcı bu konu ile ilgili çalışmalar yapmıştır. Bu bölümde bu araştırmaların bir kısmı kısaca özetlenmiştir.

IGF-I polimorfizminin *IGF-I* ekspresyonu ve kan dolaşımındaki *IGF-I* farklılıkları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Rosen ve ark., 1998). *IGF-I* seviyeleri ile ilişkisinin yanı sıra, doğum ağırlığı, vücut yağ dağılımı, kemik mineral dansitesi ile de ilişkili olduğu belirlenmiştir (Kim ve ark., 2002); (Sun ve ark., 1999). *IGF-I* polimorfizmi koyunlarda üreme özellikleri ile ilişkili bulunmuştur (He ve ark., 2012); (Nazari ve ark., 2016).

Sığırlarda bu gen verim, erken ve geç büyüme ile ilişkili bulunmuş ve hormon benzeri bir polipeptit kodladığı belirlenmiştir (do Amaral Grossi ve ark., 2015). Salvetti ve ark. sığırlarda folikül oluşumunun düzenlenmesinde ve sığır sistik ovaryum hastalığının patojen oluşumunda IGF lerin rol oynadığını tespit etmişlerdir (Salvetti ve ark., 2007). Yine sığırlarda süt verimi ve sütün yağ ve protein içeriği ile *IGF-I* allelleri arasında ilişki olduğu belirlenmiştir (Siadkowska ve ark., 2006); (Zhang ve ark., 2014).

Nazari ve arkadaşları koyunlarda *IGF-I* geninde yaptıkları PCR-RFLP çalışması sonucunda iki allel bulmuş ve bu allellerin erken dönem büyüme özellikleri ile ilişkisi olduğunu öngörmüşlerdir. Bu allellerden A allelinin yüksek doğum ağırlığı ile ilişkisi olabileceğini göstermişlerdir (Nazari ve ark., 2016). Keçilerde aynı yöntemle yapılmış başka bir çalışmada kaşmir inceliğinin AA genotipinde AB genotipinden önemli ölçüde düşük olduğu sonucuna varılmıştır (Qiong ve ark., 2011). Dört farklı koyun ırkında yapılan başka bir çalışmada *IGF-I* allelleri ile bir batında doğan yavru sayısı arasında ilişki olduğunu ortaya koyulmuştur (He ve ark., 2012).

Tavuklarda yapılan bir PCR-RFLP çalışması sonucunda canlı ağırlık ile *IGF-I* arasında önemli ilişki olduğunu tespit edilmiştir (Ali ve ark., 2016). Tavuklarda yapılan diğer bir çalışmada *IGF-I* polimorfizmi ile yumurta verimi, yumurtlama süresi, canlı ağırlık ve canlı ağırlık artışı arasında korelasyon olduğu belirlenmiştir (LI ve ark., 2008) (He ve ark., 2012), Koyun ırkının *IGF-I* geninde yaptıkları mikrosatallit ve RFLP çalışması sonucunda bu gen bölgesinin ıslah çalışmalarında aday gen olarak kullanılabileceği sonucuna varmışlardır. İran'da yapılan bir çalışmada Zel koyun ırkında *IGF-I* geninin 5' bölgesinin polimorfizmleri ve gen dizileri araştırılmıştır. Araştırma sonucunda dört allel elde edilmiştir. Alleller ve frekansları sırasıyla A; 0.37,

B; 0.41, C; 0.02 ve D;0.18 dır (Honarvar ve ark. (2012). 142 Zel koyun ırkında yapılan başka bir çalışmada *IGF-I* gen bölgesinin polimorfizimleri belirlenmiş ve populasyonun *IGF-I* geni bakımından dengede olduğu saptanmıştır (Kazemi ve ark., 2011).

Mısır'da farklı koyun ve keçi ırklarında *IGF-I* in genetik polimorfizmini belirlemek amacıyla PCR-RFLP çalışması yapılmış ve üç farklı genotip elde edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda bu genotiplerin farklı büyüme parametreleriyle önemli seviyede ilişkili olduğu bildirilmiştir (Othman ve ark., 2016).

Koyunlarda *IGF-I* geninin 5'bölgesindeki polimorfizmleri ve sekansını araştırmak amacıyla yapılan bir çalışma sonucunda *IGF-I* geninin 5' bölgesinin ve *IGF-I* promotor bölgesinin insan ve koyunlarda benzer olduğunu ortaya koyulmuştur (Yilmaz ve ark., 2005).

Mısırda yapılan bir çalışmada 100 Mısır mandasının *IGF-I* gen bölgesinin sekanslarındaki varyasyon çalışması sonucunda gelecekte marker destekli seleksiyon (MAS) ve genetik koruma programlarında yararlı olabileceğini sonucuna varılmıştır (Othman ve ark., 2016).

Sığırlarda BH ve *IGF-I* polimorfizmlerinin büyüme özellikleriyle ilişkisi araştırmışlardır. Doğum ağırlığı ve canlı ağırlık artışı ile *IGF-I* allelleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır (Pereira ve ark., 2005).

Polonya'da yapılan bir çalışmada, Holstein-Friesian sığırlarının üreme özelliklerine *IGF-I* gen polimorfizminin etkisi incelemiştir. Sonuç olarak, da AB genotipini taşıyan inekler günlük AA ve BB genotiplerinden daha yağ ve protein oranı yüksek süt verdiklerini belirlenmiştir (Siadkowska ve ark., 2006).

2.5. Çalışmada Kullanılan Koyun Irkları

2.5.1 Akkaraman

Vücudu beyaz olup, ağız, burun, göz etrafı, kulak ve ayaklarda siyah lekelere rastlanan (Resim 2.1 ve 2.2), yağlı kuyruklu bir yerli ırktır. Anaç koyunlarda, canlı ağırlık 35-50 kg'dır. Bir laktasyon dönemindeki süt verimi, kuzunun emdiği hariç, 25-30 kg arasında değişir. Ülkemizde koyun sütü üretiminin yaklaşık 1/3'lük kısmını karşılarlar. Türkiye koyun mevcudunun yaklaşık % 40-45'lik kısmını oluşturan Akkaraman'lar daha çok Orta Anadolu'da yayılmışlardır. Akkaraman'lar bölgenin sert iklim şartlarına uymuş dayanıklı bir ırktır (Boztepe, 2015).



(www.turkhaygen.gov.tr)

Resim 2.1. Akkaraman koçu



(www.akkisla.gov.tr)

Resim 2.2. Akkaraman koyunu

2.5.2. Morkaraman

Kızıldan mora kadar değişen renklerde göz, ağız ve burun etrafı daha açık, baş ve ayaklar vücuda nazaran daha koyu renkli (Resim 2.3-5) olan yağlı kuyruklu bir yerli ırktır. Anaç koyunlarda canlı ağırlık 45-50 kg, bir laktasyon dönemindeki süt verimi, kuzunun emdiği hariç, 30-35 kg'dır. Doğu Anadolu bölgemizin yağlı kuyruklu koyunlarından olan bu ırk genellikle doğu ve güney-doğuda yayılmıştır. Türkiye koyun mevcudunun yaklaşık % 19-20'sini oluşturan bu ırk bazı morfolojik özellikler bakımından Akkaraman'lara benzer. Renginin mor (kahverengiden siyahımsı mora kadar değişir) oluşu, cüssenin Akkaraman'a göre daha geniş ve yüksek oluşu ve kuyruğunun daha büyük oluşu ile Akkaraman'lardan ayrılır (Boztepe, 2015).



(www.yesiloren.org)

Resim 2.3. Morkaraman koyunu



(www.turkhaygen.gov.tr)

Resim 2.4. Morkaraman koçu



(kazimkarabekirtarim.gov.tr)

Resim 2.5. Morkaraman koçu

2.5.3. Dağlıç

Vücudu beyaz olup, ağız, burun ve göz etrafında siyah ve kahverengi lekeler görülen yağlı kuyruklu bir yerli ırktır (Resim 2.6 ve 2.7). Anaç koyunlarda canlı ağırlık 35-40 kg, süt verimi kuzunun emdiği hariç 25-30 kg'dır. Ege ile İç-Anadolu arasındaki geçit bölgeye yayılmış olan bu ırk, dağlık ve engebeli araziye uymanın bir sonucu küçük cüsselidir. Morfolojik olarak Kıvırcık koyunları ile Akkaraman'lar arasında bir yapı gösterir. Akkaraman'lardan daha küçük ve kuyruk daha az yağlıdır (Boztepe, 2015).



Saim Boztepe

Resim 2.6. Dağlıç koyunu



Saim Boztepe

Resim 2.7. Dağlıç koçu

2.5.4. İvesi

Beyaz vücutlu, kahverengi, kirli sarı veya siyah başlı ve yağlı kuyruklu bir yerli ırktır (Resim 2.8 ve 2.9). Anaç koyunlarda canlı ağırlık 35-40 kg, bir laktasyon dönemindeki süt verimi, kuzunun emdiği hariç, 70-80 kg'dır. Genellikle Güneydoğu Anadolu bölgesinde yayılmış bulunan bu ırk sıcak iklim şartlarına ve elverişsiz şartlara dayanıklıdır. Baş, boyun ve ayaklarda kahverengi lekeler bulunur. İvesiler yerli koyunlar içerisinde süt verimi en iyi olan ırklardan birisidir. Sütçü koyunlar içerisinde en az döl verimine sahip ırklardan biridir (Boztepe, 2015).



(www.ansi.okstate.edu/breeds)

Resim 2.8. İvesi koyunu



(www.ansi.okstate.edu/breeds)

Resim 2.9. İvesi koyunu

2.5.5. Karayaka

Vücutları beyaz olup baş, boyun, kulak ve bacaklarda siyah lekeleri bulunan bir yerli ırktır (Resim 2.10-12). Başta hotoz bulunur. İnce, uzun, yağsız kuyruklu koyun ırklarındandır. Anaç koyunlarda canlı ağırlık 45-50 kg, bir laktasyon dönemindeki süt verimi kuzunun emdiği hariç 25-30 kg'dır. Doğu Karadeniz bölgesi sahil şeridinde yetiştirilen bu ırk, Türkiye koyun varlığının yaklaşık % 3.5 kadarını oluşturur. Vücut beyaz renkli olup göz, ağız çevresi ile kulak ve bacaklarda siyah lekeler bulunur (Boztepe, 2015).



(www.diyardkkyb.com)
Resim 2.10 Karayaka



(www.veteriner.cc)
Resim 2.11 Karayaka



(internetveteriner.com)
Resim 2.12 Karayaka

2.5.6. Sakız

Vücudu beyaz olup başta ve ayaklarda bariz siyah nişaneler bulunan, ince kemik yapılı ve yüksek ayaklı, ince yağsız uzun kuyruklu bir ırktır (Resim 2.13 ve 14). Bir doğumda 3-4 ve hatta 5 kuzu veren Sakız koyunlarında 1 anaya düşen ortalama yavru sayısı 1.98'dir. Anaç koyunlarda canlı ağırlık 35-40 kg, bir laktasyon dönemindeki süt verimi, kuzunun emdiği hariç 150-200 kg'dır. Ege bölgesi sahil şeridinde 8-10 başlık sürüler halinde yetiştirilen bu ırk tipik bir süt ırkıdır (Boztepe, 2015).



(internetveteriner .com)
Resim 2.13 Sakız koçu



(turkhaygen.gov.tr)
Resim 2. 14 Sakız koyunu

2.5.7. Kıvırcık

Beyaz vücutlu ve beyaz başlı, ince uzun yağsız kuyruklu bir yerli ırktır (Resim 2.15 ve 16). Anaç koyunlarda canlı ağırlık 35-40 kg; bir laktasyon dönemindeki süt verimi, kuzunun emdiği hariç, 45-70 kg'dır. Kuzeybatı Anadolu, Marmara ve Trakya'da yetiştirilen ve yerli ırklar içerisinde en lezzetli ete sahip bir ırktır (Boztepe, 2015).



(internetveteriner .com)
Resim 2.15. Kıvırcık koyunu



(internetveteriner .com)
Resim 2.16. Kıvırcık koçu

2.5.8. Malya koyunu

Akkaraman'ların Alman Merinos'ları ile melezlemelerinden elde edilmiş ve %35-40 Merinos genotipi taşıyan (Kaymakçı ve Taşkın, 2008) bu tip, Akkaraman'ları tabii olarak aşabildiklerinden Akkaraman'ların ıslahında büyük bir öneme sahiptir. Kuyruk orta büyüklükte, renkleri beyazdır. Kuzularda yaşama gücü yüksektir. Sütten kesimde Akkaraman'lardan 3 kg, 6 aylık yaşta 5 kg daha ağır gelmekte ve süt verimleri Akkaraman'lardan fazladır (Resim 2.16-18) (Boztepe, 2015).



Saim Boztepe

Resim 2.16. Anadolu Merinos kuzusu



Saim Boztepe

Resim 2.17. Malya koyunu kuyruk yapılışı



Saim Boztepe

Resim 2.18. Malya koyunları

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Canlı materyal

Türkiye'nin çeşitli illerindeki araştırma çiftliklerinde yetiştirilen koyun ırklarından elde edilen kanlar araştırmanın materyalini oluşturmuştur(Çizelge 3.1.) Her ırktan en az 15 hayvan olmasına dikkat edilmiştir.

Çizelge 3.1 Çalışmanın materyalini oluşturan koyun ırklarının kanlarının alındığı bölgeler

Irk	Örnek sayısı	Yetiştirilen çiftlik
Malya	19	S.Ü. Z.F. Orhan Düzgüneş Çiftliği
Akkaraman	18	Gözlü TİGEM
Dağlıç	15	Afyon
İvesi	17	Ceylanpınar TİGEM
Sakız	16	Marmara Hay. Ar. Ens.
Kıvırcık	19	Karacabey Bursa
Karayaka	20	GOP Ün. Z.F. Tokat
Morkaraman	20	Kars



Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan koyun ırklarının kanlarının elde edildiği bölgeler

3.1.2. Araç ve gereçler

Bu çalışmada kullanılan araç ve gereçler çizelge (3.2.) de verilmiştir.

Çizelge 3.2. Çalışmada kullanılan araç ve gereçlerin listesi

Adı (Modeli)	Çalışmada Kullanım Amacı
Ultra Saf Su Cihazı (Human up 900)	PCR reaksiyonları ve DNA izolasyonu için kullanılan çözeltilerin hazırlanması
pH metre (selecta)	Kimyasallardaki pH 'nın tespit edilmesi
Otoklav (selecta)	Laboratuvar malzemelerinin sterilizasyonu
NanoDrop Spectrofotometre (ND1000)	DNA'ların saflık ve yoğunluk derecelerinin tespit edilmesi
Su Banyosu (Şimşek)	DNA izolasyonu
Çalkalayıcı-Vortex (Velp scientifica Rx^3)	DNA izolasyonu ve kimyasalların hazırlanması
Mikro Santrifüj (Labnet, 14.000 rpm)	Örneklerin santrifüj edilerek çöktürülmesi
Dijital Hassas Terazi (Precisa 925M 202A)	Malzemelerinin tartılması
Gradient Thermal Cycler 96 Örneklik (Techne TC-512)	PCR ile lokusların çoğaltılması
Agaroz Jel Elektroforez cihazları (Thermo)	Restriksiyon sonucu elde edilen bant modellerinin, DNA izolasyonu ve PCR ürünlerinin tespit edilmesi, jelde belirlenmesi
Güç Kaynakları (Termo EC 300XL)	Elektroforez sistemlerinin elektriğinin sağlanması
UV Transilluminatör (Vilber Lourmat)	PCR ürünleri, DNA izolasyonu ve RFLP lokuslarının jelde belirlenmesi ve bilgisayara aktarılması
Termal Yazıcı (Sony Digital Graphic Printer Up-D897)	PCR ürünleri, DNA izolasyonu ve RFLP lokusların baskı yapılması
Mikro Dalga Fırın (Arçelik MD 554)	Agaroz jellerin hazırlanması
Derin Dondurucu (Reypa, -25)	Sarf malzemelerin saklanması

3.1.3. Tampon çözeltiler

Çalışmada elde edilen genotiplerin belirlenebilmesi için agaroz jel elektroforezi kullanılmıştır. Agaroz jel elektroforezinde kullanılan tampon çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan kimyasallar ve bileşimleri Çizelge 3.3'de verilmiştir.

Çizelge 3.3. Agaroz jellerinin hazırlanmasında kullanılan tampon çözeltilerin bileşimleri

Çözelti	Konsantrasyon	Bileşimi	
Agaroz jel	50 X TBE	242.0 g	Tris
tampon çözeltisi		57.1 mL	Glasiyal asetik asit
		100.0 mL	0.5 M EDTA
		1 L	
Örnek yükleme tampon	10 X DNA	2.0 mL	Bromofenol mavisi (%5)
Çözeltisi		5.0 mL	Gliserol
		1.5 mL	0.5 M EDTA
		1.5 mL	bdH2O

3.2. Yöntem

3.2.1. DNA izolasyonu

DNA molekülünün izolasyonu Quick Gene mini-80 yarı otomatik ekstrasyon cihazı ile cihazın protokolüne göre yapılmıştır. İzole edilen DNA'lar %1'lik agaroz jelde yürütülerek DNA varlığı tespit edilmiştir.

3.2.2. *IGF-1* bölgesinin PCR ile çoğaltılması

IGF-I gen bölgesinin PCR ile çoğaltılması amacıyla Yılmaz ve ark. (2005) tarafından bildirilen metot araştırmanın yürütüldüğü laboratuvar koşullarına adapte edilmiştir. *IGF-I* gen bölgesinin çoğaltılmasında PCR döngüsü için Çizelge 3.4'de verilen primerler kullanılmıştır.

Forward (ileri) primer : 5'-ATTACAAAGCTGCCTGCCCC-3'
Reverse (ters) primer :5'-CACATCTGCTAATACACCTTACCCG-3'

Çizelge 3.4. *IGF-I* gen bölgesinin çoğaltılması için kullanılan PCR reaksiyonu ile PCR programları

PCR reaksiyonu	PCR programı	
2 µL 10 X PCR tamponu	94 ^{o}C 5 dk. ön denaturasyon	
3 mM MgCl2	94 ^{o}C 30 sn.	
3 mM her bir dNTP	62 ^{o}C 30 sn.	33 döngü
0.5 µM her bir primer	72 ^{o}C 1 dk.	
0.2 U Taq DNA polimeraz enzimi	72 ^{o}C 10 dk. Son uzama	

3.2.3. *IGF-1* gen bölgesinin *HaeII* restriksiyon enzimi ile kesimi

Çoğaltılan gen bölgesi *HaeII* kesim enzimleri ile muamele edilerek kesim ürünleri uygun konsantrasyondaki agoroz jellerinde Ethidium Bromür çözeltisinin içinde elektroforez işlemine tabi tutulmuş ve UV görüntüleme sistemi ile görüntülenerek fotoğrafı çekilmiştir. Elde edilen bantların moleküler büyüklükleri, standart olarak kullanılacak olan DNA ladder'lara göre görüntüleme programında belirlenmiş, uzunlukları baz çifti (bp) olarak kaydedilmiş ve kesim noktası temelinde populasyon içi ve populasyonlar arasındaki varyasyonlar belirlenmiştir.

Aşağıda *IGF-I* geninin 1. eksonunun sekansı ve çalışmada çoğaltılan gen bölgesi verilmiştir. *IGF-I* genine GenBank veri tabanında AY803775 erişim numarası ile ulaşılabilmektedir. Aşağıda verilen sekans üzerinde bu çalışmada kullanılan primerler ve kesim bölgesi (*HaeII*) işaretlenmiştir.

1 **attacaaagc tgcctgcccc** tttccaggtt ctaggaaatg agatcattcc cctcacttgg
61 caaccaggac gaggggtcat cccagcgccg tcttccagtc tagtttaccc cagtcgtttg
241 **cgggtaaggt gtattagcag atgtg**

3.2.4. Sonuçların İstatistik analizi

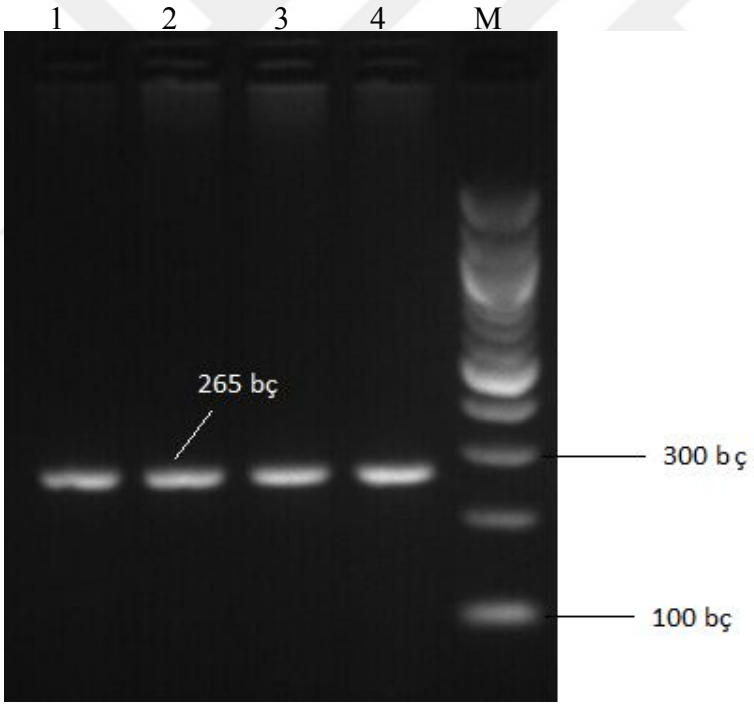
Alleller tespit edildikten sonra Popgen 3.1 programı kullanılarak allel ve genotip frekansları hesaplanmış ve filogenetik ağaç oluşturulmuştur.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

Araştırmada PCR çoğaltımına dayalı olarak *IGF-I* gen bölgesi *HaeII* enzimi kullanılarak PCR-RFLP analizi sonucunda elde edilen restrsiksiyon modelleri üzerinde durulmuştur.

4.1. *IGF-1* gen bölgesi PCR sonucu

IGF-I geninin yaklaşık 265 bç'lik ekson 1 bölgesi PCR ile çoğaltılmış ve *HaeII* kesim enzimi ile kesilmiştir. Irklar arasında kesim noktası temelinde farklılıklar belirlenmiştir. *IGF-I* ekson 1 gen bölgesi PCR ürünü % 1'lik agaroz jelde gösterilmiştir (Şekil 4.1)



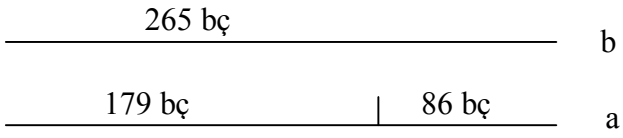
Şekil 4.1. *IGF-I* ekson 1 gen bölgesi PCR ürünü

Not: M, Invitrogen™ 100 bp DNA Ladder; 1.-4. kuyularda koyun ırklarının örnekleri vardır.

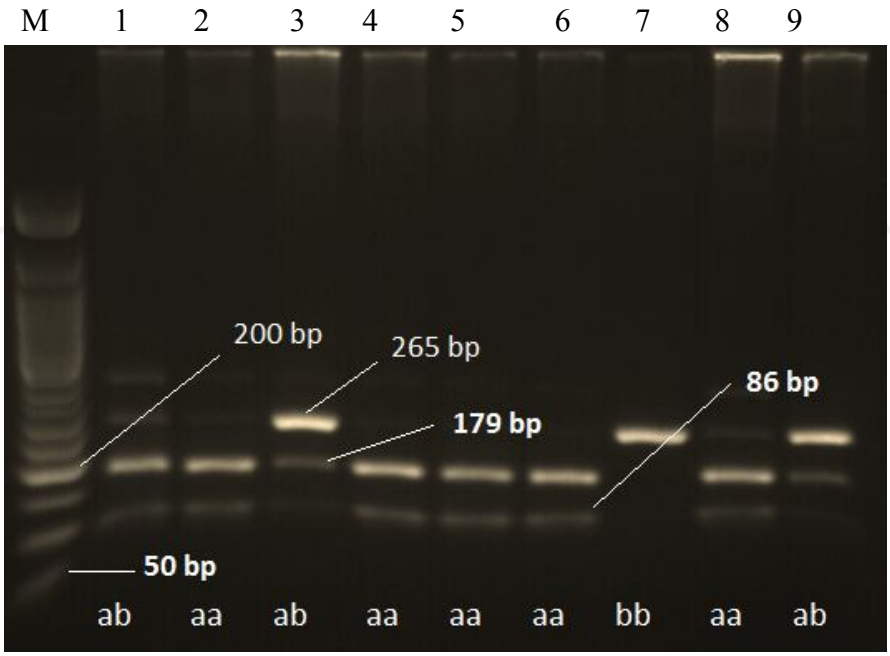
4.2. *HaeII* restriksiyon enzimi ile kesim

IGF-I geninin 1. eksonunun *HaeII* enzimi ile kesimi sonucunda elde edilen genotip ve alleller aşağıdaki şekilde isimlendirilmişlerdir.

aa	179, 86 bç
bb	265 bç
ab	265, 179, 86 bç



IGF-I geninin 1. eksonunun *HaeII* enzimi ile kesimi sonucunun jel görüntüsü şekil 4.2 de verilmiştir.



Şekil 4.2: *IGF-I* ekson 1 gen bölgesi *HaeII* restriksiyon enzimi kesimi

Not: M, Invitrogen™ 50 bp DNA Ladder; 1, 3, 9. kuyularda ab; 2, 4, 5, 6, 8. kuyularda aa ve 7. kuyuda bb genotipli örnekler bulunmaktadır.

IGF-I geninin 1. eksonunun *HaeII* enzimi ile kesimi sonucunda elde edilen sonuçlar Popgen programında analiz edildikten sonra Çizelge 4.1 de verilmiştir.

Çizelge 4.1. *HaeII* enzimi kesim sonuçları

Irk	Genotip frekansı			Allel frekansı		Ki-Kare χ^2
	aa (%)	ab (%)	bb (%)	a(%)	b(%)	
Karayaka	79.00	10.50	10.50	0.84	0.16	8.42**
Dağlıç	75.00	12.50	12.50	0.81	0.19	4.31*
İvesi	23.07	53.80	23.07	0.50	0.50	0.18
Sakız	60.00	33.30	6.67	0.77	0.23	0.16
Kıvırcık	75.00	12.50	12.50	0.81	0.19	6.80**
Akkaraman	68.75	6.25	25.00	0.72	0.28	12.75**
Morkaraman	13.30	46.70	40.00	0.37	0.63	0.013
Malya	70.59	11.76	17.65	0.76	0.24	8.86**
Tüm ırklar	58.80	22.7	18.50	0.70	0.30	25.51**

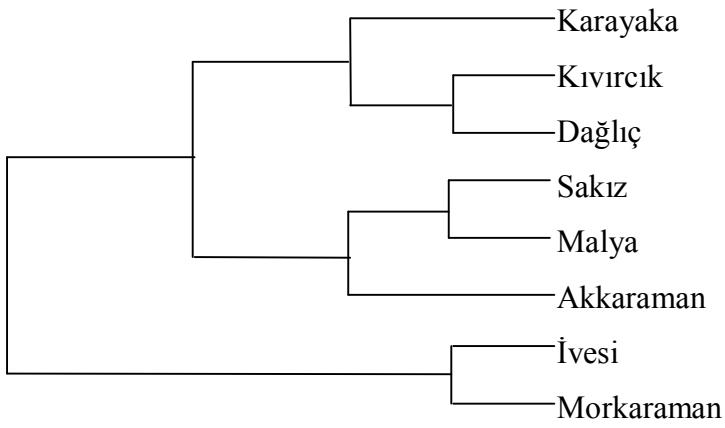
* P<0.05; **P<0.01

Çizelge 4.1 incelendiğinde ırkların çoğunluğunda (a) allelinin daha yüksek frekansta olduğu, yalnız İvesi ırkında frekanslar eşit iken, Morkaraman ırkında yaygın allelin b alleli olduğu görülmektedir.

Bir populasyonda rastgele çiftleşme görülüyor ve o populasyonu oluşturan bireyler diploid canlılarsa, o populasyonda gen ve genotip frekansları toplamı 1'e eşit olur. Buna Hardy-Weinberg genetik dengesi denir.

Khi-kare değerlerine bakıldığında İvesi, Sakız ve Morkaraman ırklarının Hardy-Weinberg dengesinde olduğu diğer ırkların ise dengede olmadığı görülebilir.

Şekil 4.3 de Popgen programında çizilen filogenetik ağaç verilmiştir.



Şekil 4.3. *IGF-I* gen bölgesinin *HaeII* enzim kesimi sonucunda elde edilen filogenetik ağaç

Filogenetik ağaç incelendiğinde İvesi ve Morkaraman ırklarının birbirine daha yakın olduğu ve diğer ırklardan farklı bir grup oluşturduğu görülmektedir. Bu ırkların yetiştirildiği bölgeler göz önüne alındığında bu sonucun öngörülebilir olduğu görülmektedir. Malya ırkının genotipinin %60-65 ini Akkaraman ırkı genotipi oluşturmaktadır. Ama bu iki ırk çok yakın olmasa da aynı grupta yer aldığı söylenebilir.

Kıvırcık ince kuyruklu, Dağlıç ise yağlı kuyruklu bir ırktır fakat aynı grupta yer almışlardır. Benzer şekilde Sakız ince kuyruklu Malya ise yağlı kuyruklu bir ırktır bu iki ırkta aynı grupta yer almıştır. Bu sınıflandırmanın beklenen şekilde olmamasının nedeni hayvan sayısının azlığı ve tek bir lokus üzerinde çalışıldığı için olabilir.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Türkiye'de et üretimi mevcut talebi karşılayamamaktadır. Artan nüfus ve hayvan varlığının talebi karşılayamaması nedeniyle bu fark gün geçtikçe büyümektedir. Bu nedenle öncelikli olarak mevcut hayvanların et verimini artırmaya yönelik ıslah çalışmalarına önem verilmelidir. Koyunlarda et verimi ile *IGF-1* genlerinin ilişkisi dünyada yapılmış birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Türkiye'de bu gen bölgesi ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmada bu bilgi eksikliği göz önüne alınarak Türkiye'de yetiştirilen koyun ırklarından bazılarında *IGF-1* gen bölgesinin polimorfizmi ortaya konmaya çalışılmıştır.

Bu konuda Türkiye koyun ırklarında yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışma Türkiye'deki koyun populasyonlarında *IGF-I* genleri bakımından genotiplerin ortaya konması açısından öncü bir çalışma olma niteliği taşımaktadır. Genotipler belirlendikten sonra yapılacak olan sekans çalışmaları ve verimle ilişkilerinin ortaya koyulması ile koyunlarda bu gen bölgesi kullanılarak seleksiyon imkanı olacaktır.

KAYNAKLAR

Alakilli, S. Y., Mahrous, K. F., Salem, L. M. ve Ahmed, E. S., 2012, Genetic polymorphism of five genes associated with growth traits in goat, *African Journal of Biotechnology*, 11 (82), 14738-14748.

Ali, A., Javed, K., Akram, M., Dawood, M. ve Saleem, A., 2016, polymorphism of insulın-like growth factor-1 gene and its association with growth rate in desi chicken of Pakistan, *JAPS, Journal of Animal and Plant Sciences*, 26 (3), 858-861.

Anderson, M. F., Åberg, M. A., Nilsson, M. ve Eriksson, P. S., 2002, Insulin-like growth factor-I and neurogenesis in the adult mammalian brain, *Developmental Brain Research*, 134 (1-2), 115-122.

Beaune, B., Blonc, S., Fellmann, N., Bedu, M. ve Coudert, J., 1997, Serum insulin-like growth factor I and physical performance in prepubertal Bolivian girls of a high and low socio-economic status, *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 76 (1), 98-102.

Bondy, C. A., Underwood, L. E., Clemmons, D. R., Guler, H.-P., Bach, M. A. ve Skarulis, M., 1994, Clinical uses of insulin-like growth factor I, *Annals of internal medicine*, 120 (7), 593-601.

Boztepe, S., 2015, Koyun Yetiştiriciliği, Selçuk Üniversitesi Basımevi, ISBN: 978-605-85836-3-4.

Burtis, C., Ashwood, E. ve Border, B., 1996, Liver function, *Fundamentals of clinical chemistry. 5th ed. Saunders Company: Pennsylvania*, 748-770.

Chelongar, R., Hajihosseinlo, A. ve Ajdary, M., 2014, The effect of Igf-1 and pit-1 genes polymorphisms on fat-tail measurements (fat-tail dimensions) in Makooei sheep, *Advances in Environmental Biology*, 862-868.

Cianfarani, S., Liguori, A., Boemi, S., Maghnie, M., Iughetti, L., Wasniewska, M., Street, M. E., Zucchini, S., Aimaretti, G. ve Germani, D., 2005, Inaccuracy of insulin-like growth factor (IGF) binding protein (IGFBP)-3 assessment in the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency from childhood to young adulthood: association to low GH dependency of *IGF-II* and presence of circulating IGFBP-3 18-kilodalton fragment, *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 90 (11), 6028-6034.

Coschigano, K. T., Clemmons, D., Bellush, L. L. ve Kopchick, J. J., 2000, Assessment of growth parameters and life span of GHR/BP gene-disrupted mice, *Endocrinology*, 141 (7), 2608-2613.

Daughaday, W. H., 1997, Sulfation factor revisited: The one-two punch of insulin-like growth factor-I action on cartilage, Mosby.

Devi, G. R., Byrd, J. C., Slentz, D. H. ve MacDonald, R. G., 1998, An insulin-like growth factor II (IGF-II) affinity-enhancing domain localized within extracytoplasmic repeat 13 of the IGF-II/mannose 6-phosphate receptor, *Molecular Endocrinology*, 12 (11), 1661-1672.

Di Cola, G., Cool, M. H. ve Accili, D., 1997, Hypoglycemic effect of insulin-like growth factor-1 in mice lacking insulin receptors, *The Journal of clinical investigation*, 99 (10), 2538-2544.

do Amaral Grossi, D., Buzanskas, M. E., Grupioni, N. V., de Paz, C. C. P., de Almeida Regitano, L. C., de Alencar, M. M., Schenkel, F. S. ve Munari, D. P., 2015, Effect of IGF1, GH, and PIT1 markers on the genetic parameters of growth and reproduction traits in Canchim cattle, *Molecular biology reports*, 42 (1), 245-251.

Gardner, D. G., Shoback, D. ve Greenspan, F. S., 2007, Greenspan's basic & clinical endocrinology, McGraw-Hill Medical, p.

Gluckman, P., Breier, B. ve Davis, S., 1987, Physiology of the somatotropic axis with particular reference to the ruminant, *Journal of Dairy Science*, 70 (2), 442-466.

Harbili, S., 2008, İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF): Egzersiz metabolizması ve kas dokusu üzerine etkileri, *Genel Tip Dergisi*, 18 (4).

He, J., Zhang, B., Chu, M., Wang, P., Feng, T., Cao, G., Di, R., Fang, L., Huang, D. ve Tang, Q., 2012, Polymorphism of insulin-like growth factor 1 gene and its association with litter size in Small Tail Han sheep, *Molecular biology reports*, 39 (10), 9801-9807.

Horber, F. F. ve Haymond, M. W., 1990, Human growth hormone prevents the protein catabolic side effects of prednisone in humans, *The Journal of clinical investigation*, 86 (1), 265-272.

Jørgensen, J. O., Møller, L., Krag, M., Billestrup, N. ve Christiansen, J. S., 2007, Effects of growth hormone on glucose and fat metabolism in human subjects, *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 36 (1), 75-87.

Kaplan, S. A. ve Cohen, P., 2007, The somatomedin hypothesis 2007: 50 years later, *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 92 (12), 4529-4535.

Kaymakçı, M. ve Taşkın, T., 2008, Türkiye koyunculuğunda melezleme çalışmaları. Hayvansal üretim, 49(2), 43-51.

Kazemi, S. M., Amirinia, C., Emrani, H. ve Gharahveysi, S., 2011, Study and Identification of Insulin-Like Growth Factor-I Gene Polymorphisms in Zel Sheep Population, *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*.

Kim, J. G., Roh, K. R. ve Lee, J. Y., 2002, The relationship among serum insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-I gene polymorphism, and bone mineral density in postmenopausal women in Korea, *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 186 (3), 345-350.

Kopchick, J. J., List, E. O., Kelder, B., Gosney, E. S. ve Berryman, D. E., 2014, Evaluation of growth hormone (GH) action in mice: discovery of GH receptor antagonists and clinical indications, *Molecular and cellular endocrinology*, 386 (1-2), 34-45.

Kulkarni, R. N., Holzenberger, M., Shih, D. Q., Ozcan, U., Stoffel, M., Magnuson, M. A. ve Kahn, C. R., 2002, β-cell–specific deletion of the Igf1 receptor leads to hyperinsulinemia and glucose intolerance but does not alter β-cell mass, *Nature genetics*, 31 (1), 111.

Kurland, E. S., Rosen, C. J., Cosman, F., McMahon, D., Chan, F., Shane, E., Lindsay, R., Dempster, D. ve Bilezikian, J. P., 1997, Insulin-like growth factor-I in men with idiopathic osteoporosis, *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 82 (9), 2799-2805.

Le Roith, D., 1997, Insulin-like growth factors, *New England Journal of Medicine*, 336 (9), 633-640.

Le Roith, D., Bondy, C., Yakar, S., Liu, J.-L. ve Butler, A., 2001, The somatomedin hypothesis: 2001, *Endocrine reviews*, 22 (1), 53-74.

LI, H. F., ZHU, W. Q., CHEN, K. W., Wu, X., TANG, Q. P. ve GAO, Y. S., 2008, Associations between GHR and IGF-1 gene polymorphisms, and reproductive traits in Wenchang chickens, *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 32 (4), 281-285.

Libanati, C., Baylink, D. J., Lois-Wenzel, E., Srinivasan, N. ve Mohan, S., 1999, Studies on the potential mediators of skeletal changes occurring during puberty in girls, *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 84 (8), 2807-2814.

Lowe, W., Adamo, M., Werner, H., Roberts, C. ve LeRoith, D., 1989, Regulation by fasting of rat insulin-like growth factor I and its receptor. Effects on gene expression and binding, *The Journal of clinical investigation*, 84 (2), 619-626.

Mauras, N., O'brien, K. O., Welch, S., Rini, A., Helgeson, K., Vieira, N. E. ve Yergey, A. L., 2000, Insulin-like growth factor I and growth hormone (GH) treatment in GH-deficient humans: differential effects on protein, glucose, lipid, and calcium metabolism, *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 85 (4), 1686-1694.

Miyao, M., Hosoi, T., Inoue, S., Hoshino, S., Shiraki, M., Orimo, H. ve Ouchi, Y., 1998, Polymorphism of insulin-like growth factor I gene and bone mineral density, *Calcified tissue international*, 63 (4), 306-311.

Nazari, F., Noshary, A. ve Hemati, B., 2016, Association between Insulin–Like Growth Factor I Polymorphism and Early Growth Traits in Iranian Zandi Sheep, Found Polymerase Chain Reaction Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP), *Iranian Journal of Applied Animal Science*, 6 (3), 665-669.

Othman, O. E., Abdel-Samad, M. F. ve El-Maaty, N. A. A., 2016, Evaluation of insulin-like growth factor-I gene polymorphism in Egyptian small ruminant breeds, *African Journal of Biotechnology*, 15 (48), 2714-2719.

Pereira, A. P., Alencar, M. M. d., Oliveira, H. N. d. ve Regitano, L. C. d. A., 2005, Association of GH and IGF-1 polymorphisms with growth traits in a synthetic beef cattle breed, *Genetics and Molecular Biology*, 28 (2), 230-236.

Pete, G., Fuller, C. R., Oldham, J. M., Smith, D. R., D Ercole, A. J., Kahn, C. R. ve Lund, P. K., 1999, Postnatal growth responses to insulin-like growth factor I in insulin receptor substrate-1-deficient mice, *Endocrinology*, 140 (12), 5478-5487.

Qiong, W., Chao, F., Wu-Jun, L., Yi, F. ve Shi-Gang, Y., 2011, A novel mutation at exon 4 of IGF-1 gene in three indigenous goat breeds in China, *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, 6 (6), 627-635.

Roith, D. L., 2003, The insulin-like growth factor system, *Journal of Diabetes Research*, 4 (4), 205-212.

Rose, D. R. ve Clemmons, D. R., 2002, Growth hormone receptor antagonist improves insulin resistance in acromegaly, *Growth hormone & IGF research*, 12 (6), 418-424.

Rosen, C., Kurland, E., Vereault, D., Adler, R., Rackoff, P., Craig, W., Witte, S., Rogers, J. ve Bilezikian, J., 1998, Association between serum insulin growth factor-I (IGF-I) and a simple sequence repeat in IGF-I gene: implications for genetic studies of bone mineral density, *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 83 (7), 2286-2290.

Salvetti, N., Acosta, J., Gimeno, E., Müller, L., Mazzini, R., Taboada, A. ve Ortega, H., 2007, Estrogen receptors α and β and progesterone receptors in normal bovine ovarian follicles and cystic ovarian disease, *Veterinary pathology*, 44 (3), 373-378.

Scavo, L. M., Karas, M., Murray, M. ve Leroith, D., 2004, Insulin-like growth factor-I stimulates both cell growth and lipogenesis during differentiation of human mesenchymal stem cells into adipocytes, *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 89 (7), 3543-3553.

Siadkowska, E., Zwierzchowski, L., Oprzadek, J., Strzalkowska, N., Bagnicka, E. ve Krzyzewski, J., 2006, Effect of polymorphism in IGF-1 gene on production traits in Polish Holstein-Friesian cattle, *Anim Sci Pap Rep*, 24 (3), 225-237.

Sirotkin, A., Mertin, D., Süvegová, K., Makarevich, A. ve Mikulova, E., 2003, Effect of GH and IGF-I treatment on reproduction, growth, and plasma hormone

concentrations in domestic nutria (Myocastor coypus), *General and comparative endocrinology*, 131 (3), 296-301.

Stabnov, L., Kasukawa, Y., Guo, R., Amaar, Y., Wergedal, J., Baylink, D. ve Mohan, S., 2002, Effect of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) plus alendronate on bone density during puberty in IGF-1-deficient MIDI mice, *Bone*, 30 (6), 909-916.

Sun, G., Gagnon, J., Chagnon, Y., Perusse, L., Despres, J., Leon, A., Wilmore, J., Skinner, J., Borecki, I. ve Rao, D., 1999, Association and linkage between an insulin-like growth factor-1 gene polymorphism and fat free mass in the HERITAGE Family Study, *International journal of obesity*, 23 (9), 929.

Taaffe, D., Thompson, J., Butterfield, G., Hoffman, A. ve Marcus, R., 2001, Recombinant human growth hormone, but not insulin-like growth factor-I, enhances central fat loss in postmenopausal women undergoing a diet and exercise program, *Hormone and Metabolic Research*, 33 (03), 156-162.

Thomas, F. H., Campbell, B. K., Armstrong, D. G. ve Telfer, E. E., 2007, Effects of IGF-I bioavailability on bovine preantral follicular development in vitro, *Reproduction*, 133 (6), 1121-1128.

Tobias, J., Chow, J. ve Chambers, T., 1992, Opposite effects of insulin-like growth factor-I on the formation of trabecular and cortical bone in adult female rats, *Endocrinology*, 131 (5), 2387-2392.

Velazquez, M., Newman, M., Christie, M., Cripps, P., Crowe, M., Smith, R. ve Dobson, H., 2005, The usefulness of a single measurement of insulin-like growth factor-1 as a predictor of embryo yield and pregnancy rates in a bovine MOET program, *Theriogenology*, 64 (9), 1977-1994.

Wang, H. ve Chard, T., 1999, IGFs and IGF-binding proteins in the regulation of human ovarian and endometrial function, *Journal of Endocrinology*, 161 (1), 1-13.

Wilmore, D., 1999, The use of growth hormone in severely ill patients, *Advances in surgery*, 33, 261-274.

Wüster, C., Blum, W., Schlemilch, S., Ranke, M. ve Ziegler, R., 1993, Decreased serum levels of insulin-like growth factors and IGF binding protein 3 in osteoporosis, *Journal of internal medicine*, 234 (3), 249-255.

Yakar, S., Liu, J.-L., Stannard, B., Butler, A., Accili, D., Sauer, B. ve LeRoith, D., 1999, Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96 (13), 7324-7329.

Yilmaz, A., Davis, M. E., Hines, H. C. ve Chung, H., 2005, Detection of two nucleotide substitutions and putative promoters in the 5'flanking region of the ovine IGF-I gene, *J Appl Genet*, 46 (3), 307-309.

Yuen, K., Ong, K., Husbands, S., Chatelain, P., Fryklund, L., Gluckman, P., Ranke, M., Cook, D., Rosenfeld, R. ve Wass, J., 2002, The effects of short-term administration of two low doses versus the standard GH replacement dose on insulin sensitivity and fasting glucose levels in young healthy adults, *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 87 (5), 1989-1995.

Zhang, L., Ren, G., Hua, L., Lan, X., Lei, C. ve Chen, H., 2014, Polymorphism in the 5'-UTR of the insulin-like growth factor I gene associated with production traits in Chinese cattle, *Genetics and Molecular Research*, 13 (3), 6899-6905.

Zizola, C. F., Balañá, M. E., Sandoval, M. ve Calvo, J. C., 2002, Changes in IGF-I receptor and IGF-I mRNA during differentiation of 3T3-L1 preadipocytes, *Biochimie*, 84 (10), 975-980.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Mustafa Tawfeeq
Uyruğu : Irak
Doğum Yeri ve Tarihi : Kerkük, 06.12.1991
Telefon : 05398487561
Faks :
e-mail : Mustafadabag91@gmail.com

EĞİTİM

Derece		Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	:	El-Hikme	2011
Üniversite	:	Kerkük Ün.	2015
Yüksek Lisans	:	Selçuk Ün.	-
Doktora	:		

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi

UZMANLIK ALANI

YABANCI DİLLER

İngilizce

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

YAYINLAR

Tawfeeq, M., Keskin, İ. ve İlhan, F., 2018. Polymorphism of Insulin-like growth factor-1 (*IGF-1*) gene in Some Turkish Sheep Breeds. 2. International Conference on Agriculture, Forest, Food Sciences and Technologies ICAFOF 2018 Çeşme-İzmir/ Turkey.