

## Genetyczny aspekt wysokiej plenności u owiec. Cz. I

Grzegorz Smołucha, Agata Piestrzyńska-Kajtoch, Barbara Rejduch

*Instytut Zootechniki Państwowy Instytut Badawczy,  
Dział Cytogenetyki i Genetyki Molekularnej Zwierząt, 32-083 Balice k. Krakowa*

Cechy produkcyjne u zwierząt gospodarskich to generalnie cechy ilościowe, dziedziczone poligenicznie. W konsekwencji, postęp genetyczny w polepszaniu produktywności zwierząt hodowlanych może być powolny. Z tego względu, identyfikacja genów głównych dla cech produkcyjnych ma istotne znaczenie i może przyczynić się do zwiększenia tempa genetycznego ulepszania tych cech. Poszukiwania genów kandydujących, odpowiedzialnych za cechy produkcyjne u owiec, koncentrują się głównie wokół płodności (Davis i in., 1991). W ostatnich latach wiele badań nad płodnością owiec (*Ovis aries*) wykazało, że częstość owulacji i liczba młodych w miocie mogą być genetycznie regulowane przez grupę różnych genów, nazywanych ogólnie genami płodności (z ang. *fecundity* – *Fec genes*) (Davis, 2004, 2005; Polley i in., 2010). Szczególną uwagę naukowców zwróciły trzy geny: receptor białka morfogenetycznego kości (ang. *bone morphogenetic protein receptor type 1B* – *BMPR1B*), nazywany też *activin-like kinase 6* (*ALK6*), białko morfogenetyczne kości (ang. *bone morphogenetic protein 15* – *BMP15*), znany również jako czynnik wzrostu i różnicowania 9B (ang. *growth differentiation factor 9B* – *GDF9B*) oraz czynnik wzrostu i różnicowania 9 (ang. *growth differentiation factor 9* – *GDF9*), których produkty wpływały znacząco, poprzez różne mechanizmy, na częstość owulacji i liczbę młodych w miocie (Vacca i in., 2010). Geny te

kodują białka należące do rodziny transformujących czynników wzrostu beta (ang. *transforming growth factor  $\beta$*  – *TGF $\beta$* ) (Fabre i in., 2006). Białka pochodzące z tej rodziny odgrywają znaczącą rolę podczas embriogenezy u ssaków, płazów i owadów; biorą również udział w rozwoju kości, gojeniu ran, hematopoezie i wywoływaniu stanów zapalnych (Winnier i in., 1995; Hogan, 1996; Letterio i Roberts, 1998; Massague, 1998). Pełnią one istotną rolę w procesach rozrodczych u ssaków razem z czynnikami wzrostu *GDF9* i *GDF9b* (*BMP15*) (wykazującymi ekspresję w oocytach) (Laitinen i in., 1998; Aaltonen i in., 1999; Elvin i in., 2000) oraz receptorami BMP (podlegającymi ekspresji w jajnikach) (Shimasaki i in., 1999). Cechą charakterystyczną białek należących do rodziny TGF- $\beta$  jest konserwatyzm w budowie protein prekursorowych (rys. 1).

Każde białko prekursorowe zawiera peptyd sygnałny, prodomenę oraz sekwencję dojrzalą, w której skład wchodzi 7 reszt cysteinowych (za wyjątkiem białka BMP15, gdzie czwarta cysteina zostaje zastąpiona seryną a dimery są tworzone przez niekowalencyjne połączenie pomiędzy podjednostkami BMP15). Reszty cysteinowe tworzą trzy mostki disiarczkowe, natomiast siódma reszta cysteinowa pozostaje wolna i odpowiada za parowanie z drugą częścią białka i tworzenie homo- bądź heterodimerów (Rybak-Krzyszowska i in., 2004; Shimasaki i in., 2004).



Rys. 1. Struktura prekursorowego białka, należącego do rodziny TGF- $\beta$ , zawierającego sekwencję sygnałną, prodomeń z motywem RXXR (rozpoznawany przez enzymy proteolityczne) i sekwencję dojrzałą, zawierającą siedem konserwatywnych cystein (z wyjątkiem białek BMP15 i GDF9) (wg Bottner i in., 2000; Lin i in., 2003)

*Fig. 1. Structure of TGF- $\beta$  precursor protein containing a signal sequence, prodomain with the RXXR motif (recognized by proteolytic enzymes) and a mature domain with seven conserved cysteines (except the BMP15 and GDF9 proteins) (after Bottner et al., 2000; Lin et al., 2003)*

BMPs (*bone morphogenetic proteins*) są wielofunkcyjnymi białkami, kontrolującymi w tkankach rozrodczych ważne biologicznie procesy, takie jak proliferacja, różnicowanie komórek i apoptoza (Shimasaki i in., 2004).

U ludzi (Dube i in., 1998; Aaltonen i in., 1999), myszy (Dube i in., 1998; Laitinen i in., 1998) i owiec gen *BMP-15* został zlokalizowany na chromosomie X (Galloway i in., 2000). Kodujący region tego genu jest homologiczny w 82,9% z ludzkim, w 78,8% z mysim i w 78,4% ze szczurzym genem *BMP15*. Owczy gen *BMP15* składa się z 2 egzonów oddzielonych od siebie intronem o długości około 5,4 kbp (Galloway i in., 2000), a pełna długość kodującej sekwencji to 1179 pz. Gen *BMP15* koduje niedojrzałe białko o długości 393 aminokwasów, poprzedzone peptydem sygnałnym o długości 25 aminokwasów, natomiast aktywna forma peptydu BMP15 zawiera 125 aminokwasów (Galloway i in., 2000). Potranslacyjna obróbka jest ważna dla sekrecji biologicznie aktywnej formy peptydu, dlatego wszystkie geny należące do rodziny TGF $\beta$  podlegają translacji jako duże prepropeptydy. Po usunięciu peptydu sygnałnego propeptyd podlega dimeryzacji. W miarę trwania procesu, specyficzne enzymy proteolityczne rozdzielają zdimeryzowane propeptyny w miejscu, w którym znajduje się motyw RXXR, oddzielający proregion od dojrzałego biologicznie aktywnego regionu. W rezultacie otrzymujemy dojrzałe, biologicznie czynne białko (Shimasaki i in., 2004). Badania przeprowadzone przez Galloway i in. (2000) na różnych tkankach pochodzących od owiec, mające na

celu oznaczenie ekspresji genu *BMP15* metodą northern-blot, dowiodły występowania 2,7 kbp transkryptu tylko w tkankach pochodzących z jajników. W dalszych badaniach w oparciu o metodę hybrydyzacji *in-situ* ten sam autor ujawnił, że mRNA genu *BMP15*, pobrane z wnętrza jajników, znajduje się wyłącznie w oocytach, a do ekspresji dochodzi już w stadium pęcherzyków pierwotnych (Galloway i in., 2000). Badania nad reprodukcją skoncentrowały się na roli oocyty w regulacji folikulogenezy, a w szczególności na identyfikacji czynnika wytwarzanego przez oocyty, który moduluje wzrost i rozwój pęcherzyków jajnikowych. W tym kontekście Otsuka i in. (2000 a,b, 2001, 2002), badając rekombinowany ludzki gen *BMP15* odkryli, że pełni on ważną biologiczną rolę w komórkach ziarnistych szczura. Jest silnym stymulatorem mitozy, proliferacji i w komórkach ziarnistych działa silnie stymulująco na ekspresję mRNA KITLG (KIT ligand), który jest niezbędny do wczesnego wzrostu pęcherzyka jajnikowego. *BMP15* jest częścią ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy oocytą a komórkami ziarnistymi. Promuje ekspresję kit ligandu, a kit ligand działa z kolei jako supresor ekspresji *BMP15* w oocycie. Prawdopodobnie dysfunkcja jajników, obserwowana u owiec, noszących homozygotyczną mutację w genie *BMP15* i kobiet, noszących tę samą mutację, jest związana z utratą aktywności *BMP15* w regulowaniu niezbędnych i ważnych procesów we wczesnym wzroście i rozwoju pęcherzyków jajnikowych. *BMP15* nie posiada bezpośredniego wpływu na produkcję steroidów przez komórki ziarniste, ma

silne działanie na hamowanie FSH zależnej syntezy progesteronu, ale nie wpływa na indukowaną FSH syntezę estradiolu. Dowodzi to ważnej fizjologicznej funkcji, jaką pełni *BMP15* w promowaniu wczesnego wzrostu i rozwoju pęcherzyków jajnikowych poprzez zapobieganie ich przedwczesnej luteinizacji. Późniejsze badania dowiodły, że komórkowy mechanizm inhibicji syntezy progesteronu zależnej od FSH jest prowadzony przez supresję ekspresji mRNA receptora FSH przez *BMP15*. Konsekwentnie, indukowana FSH ekspresja mRNA białka wrażliwego na steroidy (StAR), P450<sub>scc</sub>, dehydrogenazy 3β hydroksysteroidowej, receptora LH i podjednostki inhibiny i aktywiny jest również blokowana przez *BMP15*.

Zmiany w sekwencji nukleotydu w powiązonym ze sprzężonym chromosomem X genie *BMP15* zostały jako pierwsze zaobserwowane u owiec rasy Romney w Nowej Zelandii. Występują one również u innych ras, jak np. Belclare i Cambridge w Irlandii i Wielkiej Brytanii (Davis, 2005). Jak dotąd, sześć niezależnych od siebie mutacji w genie *BMP-15* (tab. 1) zostało powiązanych ze zwiększoną częstotliwością owulacji u heterozygotycznych owiec oraz bezpłodnością u homozygot (Galloway i in., 2000;

Hanrahan i in., 2004; Bodin i in., 2007). Owce heterozygotyczne pod względem genu *FecX*, noszące mutację *FecX<sup>I</sup>* (Inverdale, V31\*D), *FecX<sup>H</sup>* (Hanna, Q23\*Ter), *FecX<sup>B</sup>* (Belclare, S99\*I), *FecX<sup>G</sup>* (Q239+Ter) czy *FecX<sup>L</sup>* (Lacaune, C53\*Y), wykazują jedną do dwóch dodatkowych owulacji w porównaniu z osobnikami nie posiadającymi tej mutacji. Mutacje występujące w allelach *FecX<sup>I</sup>*, *FecX<sup>L</sup>*, *FecX<sup>B</sup>* powodowały nie konserwatywną substytucję w sekwencji aminokwasów, odpowiednio w pozycji 31., 53. i 99. dojrzałej proteiny BMP-15. Osobniki posiadające mutacje w allelach *FecX<sup>I</sup>* i *FecX<sup>B</sup>* wykazują taki sam fenotyp (\*-pozycja aminokwasów w sekwencji dojrzałego białka, +pozycja aminokwasów w niedojrzałej sekwencji białka) jak owce z allelami *FecX<sup>G</sup>* i *FecX<sup>H</sup>*, pomimo że mutacje w allelach *FecX<sup>G</sup>* i *FecX<sup>H</sup>* wprowadzają kodon stop w pozycji 239 lub 291 niedojrzałego białka BMP-15 i oczywiście nierówność w produkcji biologicznie aktywnych form (Bodin i in., 2007). W kodującym regionie genu *BMP-15* tranzycja G>A (pozycja 1196 w ORF) odpowiada za powstanie allelu *FecX<sup>L</sup>*. U homozygot *FecX<sup>L</sup> / FecX<sup>L</sup>*, podobnie jak u owiec z allelem Inverdale, pęcherzyki jajnikowe zatrzymywały się na pierwotnym stadium rozwoju.

Tabela 1. Polimorfizm w genie *BMP15* (wg McNatty i in., 2005)  
Table 1. Polymorphisms in the *BMP15* gene (after McNatty i in., 2005)

Allel <i>Allele</i>	Zmiana nukleotydów <i>Base change</i>	Pozycja w niedojrzałym białku (aa) <i>Coding residue (aa)</i>	Pozycja w dojrzałym białku (aa) <i>Mature peptide residue (aa)</i>	Zmiana aminokwasu <i>Amino acid change</i>
<i>FecX<sup>G</sup></i>	C–T	239	–	Q–stop
<i>FecX<sup>B</sup></i>	G–T	367	99	S–I
<i>FecX<sup>I</sup></i>	T–A	299	31	V–N
<i>FecX<sup>H</sup></i>	C–T	291	23	E–stop
<i>FecX<sup>L</sup></i>	G–A	321	53	C–Y
<i>FecX<sup>R</sup></i>	del 17pz	153–159	–	del WVQKSP

Ostatnio udokumentowaną, szóstą mutacją *FecX<sup>R</sup>* w genie *BMP15* jest 17-nukleotydomowa delekcja w 2 egzonie, która prowadzi do zmiany sekwencji aminokwasów i powstania kodonu stop (Martinez-Royo i in., 2008). Z dostępnych danych wynika, że obecność tych wszystkich mutacji indukuje utratę aktywności BMP-15. Prowadzi to do zwiększenia częstości owulacji lub może powodować bezpłodność. Brak obecności mutacji *FecX<sup>I</sup>* u pełnej owcy olkuskiej wykazał Davis (2004). W badaniach tych nie znalazł on mutacji Inverdale w obrębie genu *BMP15*. Konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań w celu wykrycia polimorfizmów SNP, które dodatkowo wpływają na płodność u owiec tej rasy.

Kolejnym genem, należącym do białkowej rodziny TGF- $\beta$  jest *BMPR 1B* (*bone morphogenetic protein receptor 1B*) – *FecB*. Fenotyp Booroola, charakteryzujący się zwiększoną liczbą jagniąt w miocie, został po raz pierwszy wyselekcjonowany ze specyficznej linii Merynosa australijskiego. Późniejsze badania, przeprowadzone na owcach posiadających gen *FecB* potwierdziły, że podlega on segregacji jak pojedyncze autosomalne locus (Davis i in., 1982; Piper i Bindon, 1982). Gen *FecB* jest zlokalizowany na chromosomie 6 u owcy (Montgomery i in., 1993), pomiędzy genami *SPPI* i *EGF*. Region ten jest homologiczny do ludzkiego chromosomu 4q22-23 (Montgomery i in., 1993), który zawiera gen *bone morphogenetic protein receptor 1B* (*BMPR1B*). *BMPR1B* składa się z 10 egzonów i był pierwszym genem głównym odpowiedzialnym za płodność, zidentyfikowanym u owiec. Allel *FecB<sup>B</sup>* został po raz pierwszy zanotowany u Merynosa Booroola i powstaje w wyniku mutacji punktowej w pozycji 746 genu receptora białka morfogenetycznego kości (*BMPR1B*). Mutacja ta prowadzi do zastąpienia argininy kwasem glutaminowym (Q249R) w wysoko konserwatywnym regionie wewnątrzkomórkowej domeny kinazy 6. Stąd, w literaturze operuje się nazwą *ALK-6* (*activin like kinase 6*) (Young i in., 2008). Owce dziedziczące jeden allel genu *FecB<sup>B</sup>/FecB* Booroola od któregokolwiek z rodziców produkują około 1,5 oocyty więcej i dają jedno dodatkowe jagnię w miocie. Osobniki, będące homozygotami *FecB<sup>B</sup>/FecB<sup>B</sup>* produkują dodatkowo około 3 dodatkowe oocy-

ty, czego rezultatem jest dodatkowo około 1,5 jagnięcia na wykot (Davis, 2005). Wzrost częstości owulacji u osobników noszących mutacje w genie *FecB*, przeciwieństwie do owiec nie posiadających mutacji, jest powiązany z wczesnym dojrzewaniem dużej liczby pęcherzyków antralnych, które owulują z mniejszych pęcherzyków (Fabre i in., 2006). Mutacja w genie *BMPR1B* jest rozpowszechniona u owiec azjatyckich, włączając w to Indian Garole, Javanese, Thin-tail i Chinese Hu i Han, jak również Merynosa Booroola, lecz wydaje się być nieobecna u płodnych ras europejskich (Notter, 2008). Dowodzą tego badania, mające na celu poszukiwanie mutacji w genie *FecB*, przeprowadzone przez Davisa (2005) na pełnej owcy olkuskiej. Poszukiwania nie wykazały mutacji w obrębie genu *FecB*. W ostatnich latach zbadano wiele aspektów funkcjonowania genu *FecB*, w tym: endokryнологиę reprodukcji (Smith i in., 1993), rozwój jajników (Cognie i in., 1998), wielkość miotu, rozwój organów i masę ciała zwierząt nosicieli tej mutacji (Smith i in., 1993). Gen ten ma dodatni wpływ na wielkość miotu i częstość owulacji, a negatywny na wzrost i rozwój płodu owcy oraz na masę ciała podczas dojrzewania (McNatty i in., 1995). Identyfikacja mutacji *FecB* jest znacząca dla hodowli owiec i jest również obiektem zainteresowania naukowców zajmujących się płodnością u ssaków.

## Podsumowanie

Badania prowadzone na wysokopłennych rasach owiec dowodzą, że cechy reprodukcyjne tych zwierząt mają podłoże genetyczne. Znane mutacje w głównych genach odpowiedzialnych za płodność mogą być skutecznym markerem do poprawy płodności u tego gatunku. Wzrost ilości jagniąt w miocie może przyczynić się do wzrostu opłacalności hodowli owiec zarówno w Polsce, jak i na świecie. Poprzez przeprowadzenie badań i określoną selekcję jesteśmy w stanie kontrolować cechy reprodukcyjne pożądane przez hodowców. Jednakże, nie we wszystkich rasach owiec znane mutacje w genach odpowiadają za płodność i plenność, dlatego wciąż poszukuje się genów „kandydujących”, które mogą regulować cechy reprodukcyjne u owiec.

## Literatura

- Aaltonen J., Laitinen M.P., Vuojolainen K., Jaatinen R., Horelli-Kuitunen N., Seppä L., Louhio H., Tuuri T., Sjöberg J., Butzow R., Hovatta O., Dale L., Ritvos O. (1999). Human growth differentiation factor 9 (GDF-9) and its novel homolog GDF-9B are expressed in oocytes during early folliculogenesis. *J. Clin Endocrinol. Metab.*, 84: 2744–2750.
- Bodin L., Pasquale E. di, Fabre S., Bontoux M., Monget P., Persani L., Mulsant P. (2007). A novel mutation in the bone morphogenetic protein 15 gene causing defective protein secretion is associated with both increased ovulation rate and sterility in Lacaune sheep. *Endocrinology*, 148: 393–400.
- Bottner M., Kriegstein K., Unsicker K. (2000). The transforming growth factor- $\beta$ s: structure, signaling, and roles in nervous system development and functions. *J. Neurochem.*, 75: 2227–2240.
- Cognie Y., Benoit F., Poulin N., Khatir H., Driancourt M.A. (1998). Effect of follicle size and of the *FecB* Booroola gene on oocyte function in sheep. *J. Reprod. Fertil.*, 2 : 379–386.
- Davis G.H. (2004). Fecundity genes in sheep. *Anim. Reprod. Sci.*, 82–83: 247–253.
- Davis G.H. (2005). Major genes affecting ovulation rate in sheep. *Gen. Sel. Evol.*, 37: p. 11.
- Davis G.H., Montgomery G.W., Allison A.J., Kelly R.W., Bray A.R. (1982). Segregation of a major gene influencing fecundity in progeny of Booroola sheep. *NZ J. Agric Res.*, 25: 525–529.
- Dube J.L., Wang P., Elvin J., Lyons K.M., Celeste A.J., Matzuk M.M. (1998). The bone morphogenetic protein 15 gene is X-linked and expressed in oocytes. *Mol. Endocrinol.*, 12: 1809–1817.
- Elvin J.A., Yan C., Matzuk M.M. (2000). Oocyte-expressed TGF- $\beta$  superfamily members in female fertility. *Mol. Cell Endocrinol.*, 159: 1–5.
- Fabre S., Pierre A., Mulsant P., Bodin L., Pasquale E. di in. (2006). Regulation of ovulation rate in mammals: Contribution of sheep genetic models. *Reprod. Biol. Endocrin.*, 4: 20.
- Galloway S.M., McNatty K.P., Cambridge L.M. i in. (2000). Mutations in an oocyte-derived growth factor gene (*BMP15*) cause increased ovulation rate and infertility in a dosage-sensitive manner. *Nat Genet.*, 25: 279–83.
- Hanrahan J.P., Gregan S.M., Mulsant P., Mullen M., Davis G.H., Powell R., Galloway S.M. (2004). Mutations in the genes for oocyte-derived growth factors GDF9 and BMP15 are associated with both increased ovulation rate and sterility in Cambridge and Belclare sheep (*Ovis aries*). *Biol Reprod.*, 70: 900–909.
- Hogan B.L. (1996). Bone morphogenetic proteins: multifunctional regulators of vertebrate development. *Gene Dev.*, 10: 1580–1594.
- Laitinen M., Vuojolainen K., Jaatinen R., Ketola I., Aaltonen J., Lehtonen E., Heikinheimo M., Ritvos O. (1998). A novel growth differentiation factor-9 (GDF-9) related factor is co-expressed with GDF-9 in mouse oocytes during folliculogenesis. *Mech. Develop.*, 78: 135–140.
- Letterio J.J., Roberts A.B. (1998). Regulation of immune responses by TGF- $\beta$ . *Ann. Rev. Immunol.*, 16: 137–161.
- Lin S.Y., Morrison J.R., Phillips D.J., Kretser D.M. de (2003). Regulation of ovarian function by the TGF- $\beta$  superfamily and follistatin. *Reproduction*, 126: 133–148.
- Martinez-Royo A., Jurado J.J., Smulders J.P., Marti J.I., Alabart J.L., Roche A., Fantova E., Bodin L., Mulsant P., Serrano M., Folch J., Calvo J.H. (2008). A deletion in the bone morphogenetic protein 15 gene causes sterility and increased prolificacy in Rasa Aragonesa sheep. *Anim. Genet.*, 39 (3): 294–297.
- Massague J. (1998). TGF- $\beta$  signal transduction. *Ann. Rev. Biochem.*, 67: 753–791.
- McNatty K.P., Smith P., Hudson N.L., Heath D.A., Tisdall D.J.S., Brawtal R. (1995). Development of the sheep ovary during fetal and early neonatal life and the effect of fecundity genes. *J. Reprod. Fertil.*, S., 49: 123–135.
- McNatty K.P., Smith P., Moore L.G., Reader K., Lun S., Hanrahan J.P., Groome N.P., Laitinen M., Ritvos O., Juengel J.L. (2005). Oocyte-expressed genes affecting ovulation rate. *Mol. Cell Endocrinol.*, 234 (1–2): 57–66.
- Montgomery G.W., Crawford A.M., Penty J.M.,

- Dodds K.G., Ede A.J., Henry H.M., Pierson C.A., Lord E.A., Galloway S.M., Schmack A.E., Sise J.A., Swarbrick P.A., Hanrahan V., Buchanan F.C., Hill D.F. (1993). The ovine Booroola fecundity gene (*FecB*) is linked to markers from a region of human chromosome 4q. *Nat. Genet.*, 4: 410–414.
- Notter D.R. (2008). Genetic aspects of reproduction in sheep. *Reprod. Domest. Anim.*, 43 (2): 122–128.
- Otsuka F., Yamamoto S., Erickson G.F., Shimasaki S. (2000 a). Bone morphogenetic protein-15 inhibits follicle-stimulating hormone (FSH) action by suppressing FSH receptor expression. *J. Biol. Chem.*, 276 (14): 11387–11392.
- Otsuka F., Yao Z., Lee T., Yamamoto S., Erickson G.F., Shimasaki S. (2000 b). Bone morphogenetic protein-15-identification of target cells and biological functions. *J. Biol. Chem.*, 275 (50): 39523–39528.
- Otsuka F., Moore R.K., Shimasaki S. (2001). Biological function and cellular mechanism of bone morphogenetic protein-6 in the ovary. *J. Biol. Chem.*, 276 (35): 32889–32895.
- Otsuka F., Shimasaki S. (2002). A negative feedback system between oocyte bone morphogenetic protein 15 and granulosa cell kit ligand: its role in regulating granulosa cell mitosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99 (12): 8060–8065.
- Piper L.R., Bindon B.M. (1982). The Booroola Merino and the performance of medium non-Peppin crosses at Armidale. In: Piper L.R., Bindon B.M., Nethery R.D., The Booroola Merino; Melbourne, Australia: CSIRO; pp. 9–20.
- Polley H.W. i in. (2010). Polymorphism of *BMPRI1B*, *BMP15* and *GDF9* fecundity genes in prolific Garola sheep. *Trop. Anim. Health Prod.*, 42 (5): 985–993.
- Rybak-Krzyszowska M., Grzyb A., Milewicz T., Krzaczkowska-Sendrakowska M., Krzysiek J. (2004). Primary ovarian insufficiency in infertility clinic. *Pol. J. Endocrin.*, 6: 766–768.
- Shimasaki S., Zachow R.J., Li D., Kim H., Iemura S., Ueno N., Sampath K., Chang R.J., Erickson G.F. (1999). A functional bone morphogenetic protein system in the ovary. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96: 7282–7287.
- Shimasaki S., Moore R.K., Otsuka F., Erickson G.F. (2004). The bone morphogenetic protein system in mammalian reproduction. *Endocr. Rev.*, 25 (1): 72–101.
- Smith P., Hudson N.L., Shaw L., Heath D.A., Condeell L., Phillips D.J., McNatty K.P. (1993). Effects of the Booroola gene (*FecB*) on body weight, ovarian development and hormone concentrations during fetal life. *J. Reprod. Fertil.*, 1: 41–54.
- Vacca G.M., Dhaouadi A., Rezik M., Carcangiu V., Pazzola M., Detto M.L. (2010). Prolificacy genotypes at *BMPRI1B*, *BMP15* and *GDF9* genes in North African sheep breeds. *Small Ruminant Res.*, 88 (1): 67–71.
- Winnier G., Blessing M., Labosky P.A., Hogan B.L. (1995). Bone morphogenetic protein-4 is required for mesoderm formation and patterning in the mouse. *Gene Dev.*, 9: 2105–2116.
- Young J.M., Juengel J.L., Dodds K.G., Laird M., Dearden P.K., McNeilly A.S., McNatty K.P., Wilson T. (2008). The activin receptor-like kinase 6 Booroola mutation enhances suppressive effects of bone morphogenetic protein 2 (BMP2), BMP4, BMP6 and growth and differentiation factor-9 on FSH release from ovine primary pituitary cell cultures. *J. Endocrinol.*, 196: 251–261.

## GENETIC ASPECT OF HIGH PROLIFICACY IN SHEEP. PART I

### Summary

Genetic studies in sheep have indicated that ovulation rate and litter size can be genetically regulated by the action of single genes with major effect known as fecundity (*Fec*) genes, or alternatively by a set of different genes each having a small effect. Polymorphisms of several genes belonging to the transforming growth factor  $\beta$  superfamily (*BMPRI1B*, *GDF9*, *BMP15*) can increase ovulation rates in heterozygous ewes and cause infertility in homozygous ewes. Additionally, we described two genes (*MTNR1A*, *PRLR*) which can have an effect on increased litter size in sheep. In this review we focus on the characteristic genes affecting ovulation rate, litter size in sheep and candidate genes which can be involved in mechanisms controlling prolificacy in sheep.