

# 绵羊产羔性状主效基因检测研究

王启贵<sup>1</sup>, 钟发刚<sup>2</sup>, 李 辉<sup>1</sup>, 王新华<sup>2</sup>, 刘守仁<sup>2</sup>, 陈晓军<sup>2</sup>, 甘尚泉<sup>2</sup>

(1. 东北农业大学动物科学技术学院, 哈尔滨 150030; 2. 新疆农垦科学院畜牧兽医研究所, 石河子 832000)

**摘要:**以绵羊 *BMP15* 基因和 *BMPR-IB* 基因为候选基因, 以湖羊、中国美利奴单胎品系、中国美利奴肉用和毛用多胎品系为研究对象, 采用 PCR-RFLP 方法对候选基因进行单核苷酸多态性(SNP)位点检测和基因型分析, 同时研究基因对绵羊产羔数的影响。对 *BMP15* 基因进行 SNP 检测, 结果未发现多态性位点; 对 *BMPR-IB* 基因进行多态性检测, 结果发现了一个 A746G SNP 位点。依据 A746G SNP 位点进行基因型分析, 结果在各品种(系)羊中发现了3种基因型, 即 BB、B+ 和 ++。等位基因型频率在各品种(系)间差异极显著 ( $P < 0.001$ ), 在湖羊中以 BB 基因型为主, 在中国美利奴单胎品系中以 ++ 基因型为主, 而在中国美利奴肉用和毛用多胎品系中以 B+ 基因型为主。*BMPR-IB* A746G 位点的变异明显影响绵羊的产羔数, 与 ++ 基因型母羊相比, BB 和 B+ 基因型母羊产羔数明显较多。研究结果同时表明, 利用 *BMPR-IB* 基因型可以很好的预测母羊的产羔数。研究获得的这些结果强烈表明 *BMPR-IB* 为影响绵羊的产羔数的主效基因, 可以用于对绵羊产羔数的选择。

**关键词:** 绵羊; 产羔数; 主效基因; 单核苷酸多态

中图分类号: Q343

文献标识码: A

文章编号: 0253-9772(2005)01-0080-05

## Detection of Major Gene on Litter Size in Sheep

WANG Qi-Gui<sup>1</sup>, ZHONG Fa-Gang<sup>2</sup>, LI Hui<sup>1</sup>, WANG Xin-Hua<sup>2</sup>, LIU Shou-Ren<sup>2</sup>,  
CHEN Xiao-Jun<sup>2</sup>, GAN Shang-Quan<sup>2</sup>

(1. College of Animal Science and Technology, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China;

2. Institute of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, Xinjiang Academy of Agricultural Reclamation, Shihezi 832000, China)

**Abstract:** The current study was designed to detect SNPs within *BMP15* and *BMPR-IB* gene and investigate the effect of the genes on sheep litter size. Four sheep lines, HU-Yang, Chinese Merino monotocous, Chinese Merino multiparous for wool production and Chinese Merino multiparous for mutton production, were used in this study. Litter sizes were recorded for each ewe in the four lines. Primers for *BMP15* and *BMPR-IB* gene were designed from database sheep sequence and polymorphisms were detected by PCR-RFLP method. The results showed that there was no polymorphism with *BMP15* gene among the four lines, and there was an A / G SNP with *BMPR-IB* gene at base 746 among the four lines. Three types of genotype (BB, B+ and ++), based on A / G locus, were found within each line. The frequencies of genotypes were significantly different among the lines ( $P < 0.001$ ), with BB genotype primarily existing in HU-Yang, ++ genotype in Chinese Merino monotocous line, and B+ genotype in Chinese Merino multiparous lines. The A / G mutation influence significantly the sheep litter sizes, and the BB and B+ ewes had significant higher litter sizes than ++ ewes. The results of present study showed simultaneously that the genotype of *BMPR-IB* was a perfect predictor of the sheep litter sizes. These results intensively indicated that *BMPR-IB* is a major gene to affect litter size in

收稿日期: 2004-02-16; 修回日期: 2004-04-06

基金项目: 新疆生产建设兵团博士基金项目(2002-01)和黑龙江省杰出青年基金项目(JC-02-06) [Supported by Doctoral Fund of Xinjiang Production and Construction Corps (2002-01) and the Outstanding Youth Foundation of Heilongjiang Province (JC-02-06)]

作者简介: 王启贵(1974—), 男, 讲师, 研究方向: 动物分子遗传学。E-mail: wangqigui@hotmail.com

通讯作者: 李 辉(1963—), 男, 博导, 研究方向: 动物遗传育种。E-mail: lihui@neau.edu.cn

sheep, and could be used as the molecular genetic marker to select litter size in sheep.

**Key words:** sheep; litter size; major gene; SNP

目前,世界绵羊业的发展总趋势是由过去的“以毛为主”向“毛肉兼用”的方向发展,生产方式上逐渐以集约化、工厂化替代“靠天养畜”的传统生产方式。同时,肥羔生产以其诸多优点和较高的经济收益在世界养羊业国家越来越受到青睐。绵羊的多胎是绵羊业多产、高产的基础。一般来说,家畜的繁殖性状是受多基因控制的数量性状,传统的选择方法对其遗传进展的改良是很慢的,分子标记辅助选择为解决这一问题提供了新的方向和契机。分子标记辅助选择可以消除性别、年龄、环境等因素对表型选择的干扰,从而可以弥补常规表型选择方法的不足。

在绵羊繁殖性状的分子标记研究中,工作主要集中在对多产性状的主效基因的寻找和判定上。1985年,澳大利亚和新西兰的科学家研究证实了Booroolar羊高繁殖力属于常染色体单基因遗传,遗传突变是由碱基的点突变、重复或缺失引起的<sup>[1]</sup>。该基因被绵羊和山羊遗传命名委员会命名为*FecB*(即*Fec*=fecundity, *B*=Booroolar)。来源于澳大利亚美利奴Booroola品系的母羊具有排卵数和产羔数多的特点,这种高繁殖率的表型是由于其携带*FecB<sup>B</sup>*等位基因的所致。Souza(2001)和Mulsant(2001)等研究表明绵羊*FecB*基因实际为骨骼形成蛋白IB型受体(*BMPR-IB*)基因,由于该基因A746G碱基突变导致第249位的谷氨酸变化为精氨酸(Q-R),并且证明249R就是*FecB<sup>B</sup>*等位基因。绵羊的该基因被定位于6号染色体上,编码区由10个外显子组成,共1509 bp,编码502个氨基酸<sup>[2,3]</sup>。Davis(1991)等在Inverdale羊群中研究发现该羊群的多产现象的遗传方式是由性染色体上的单基因所决定,并将其命名为*Fec<sup>I</sup>*基因(即*Fec*=fecundity, *I*=Inverdale)<sup>[4]</sup>。Galloway(2000)等研究表明*Fec<sup>I</sup>*基因实际为骨骼形成蛋白15(*BMP15*)基因,位于编码第92位成熟肽的T896A单碱基突变致使缬氨酸变为天门冬氨酸,可能导致*BMP15*失去原有的功能。绵羊的该基因被定位于X染色体中心10cM区域,由两个外显子(共1179 bp)和一个内含子(5400 bp)组成,编码393个氨基酸<sup>[5]</sup>。

新疆农垦科学院畜牧兽医研究所从1981年开始从中国美利奴细毛羊中将连续产双胞胎、多胎的母

羊集中起来,用多胎公羊配种,选育多胎绵羊品系。为加快培育进程,在本品种选育的同时,引入多胎绵羊品种湖羊进行适度杂交,从杂交后代中选出符合中国美利奴品种一级标准的、含1/4湖羊血的祖公羊和继代公羊,经过严格的选种选配和横交固定,已经育成中国美利奴肉用和毛用多胎品系。本研究以*BMPR-IB*和*BMP15*基因为候选基因,在湖羊、中国美利奴单胎品系和中国美利奴肉用和毛用多胎品系中研究该基因的变异与绵羊产羔性状之间的关系,为绵羊繁殖性状的分子标记辅助选择提供理论依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 供试羊群及基因组

分别取122只中国美利奴单胎品系、38只中国美利奴肉用多胎品系、111只中国美利奴毛用多胎品系和89只湖羊耳组织样,酚、氯仿抽提DNA之后,-20℃保存。

### 1.2 引物的设计与合成

根据绵羊*BMP15*基因(GenBank Accession No: AF236079)序列设计1对强制产生限制性酶切位点*Xba*I(t/ctaga)的引物*BMP15F*和*BMP15R*检测T896A位点,预期扩增片段长度154 bp。引物由上海博亚生物公司合成。根据绵羊*BMPR-IB*基因(GenBank Accession No: AF357007, AF298885)序列设计1对强制产生限制性酶切位点*Ava*II(g/gtcc)的引物*BMPR-IB-1*和*BMPR-IB-2*检测A746G位点,预期扩增片段长度140 bp。引物序列如下:

*BMP15F*:5'-AAG TAA CCA GTG TTC CCT CCA CCC TTT TCT-3';*BMP15R*:5'-CAT GAT TGG GAG AAT TGA GAC C-3';*BMPR-IB-1*:5'-GTC GCT ATG GGG AAG TTT GGA TG-3';*BMPR-IB-2*:5'-CAA GAT GTT TTC ATG CCT CAT CAA CAC GGT C-3'。

### 1.3 基因单核苷酸多态检测和基因型分析

采用PCR-RFLP方法进行基因多态性检测和基因型分析。用*BMP15F*和*BMP15R*引物扩增上述不同品种(系)羊的*BMP15*基因,预期扩增片段长度为154 bp。PCR反应体系中包含1×PCR反应缓冲液、0.16 mmol dNTP、引物各5 pmol、1U *Taq*酶和

50 ng 基因组 DNA,加水至总体积为 25  $\mu$ L。PCR 反应条件为 94  $^{\circ}$ C 预变性 5 min;94  $^{\circ}$ C 30 s,56 $^{\circ}$ C 30 s,72  $^{\circ}$ C 30 s,35 个循环;72  $^{\circ}$ C 延伸 5 min。用限制性内切酶 *Xba* I 对 PCR 扩增的 *BMP15* 基因片段进行酶切,酶切反应体系中包含 1 $\times$  *Xba* I 酶切缓冲液、5  $\mu$ L PCR 产物和 10 U *Xba* I 内切酶,加水至总体积为 20  $\mu$ L,酶切反应条件为 37  $^{\circ}$ C 温育 3 h。用 *BM-PR-IB-1* 和 *BM-PR-IB-2* 引物扩增上述不同品种(系)羊的 *BMPR-IB* 基因,预期扩增片段长度为 140 bp,PCR 反应体系除引物外其他同上,反应条件除退火温度为 60  $^{\circ}$ C 外,其他同上。用限制性内切酶 *Ava* I 对 PCR 扩增的 *BMPR-IB* 基因片段进行酶切,酶切反应体系中包含 1 $\times$  *Ava* II 酶切缓冲液、5  $\mu$ L PCR 产物和 10 U *Ava* II 内切酶,加水至总体积为 20  $\mu$ L,酶切反应条件同上。酶切反应之后将 20  $\mu$ L 消化液全部加样于 2.5% 琼脂糖凝胶上进行电泳。

#### 1.4 统计模型与分析

根据供试羊群的特点,构建线性模型如下: $Y = \mu + G + L + P + G * L + G * P + L * P + e$ 。其中  $\mu$  代表群体性状均值,G 代表基因型固定效应,L 代表品种(系)固定效应,P 代表胎次(初产母羊或经产母羊)固定效应, $G * L$  代表基因型和品系互作效应, $G * P$  代表基因型和胎次互作效应, $L * P$  代表品系和胎次互作效应,e 代表随机误差。计算软件为 SAS 6.12 软件包。

## 2 结果

### 2.1 PCR 扩增结果

*BMP15* 基因和 *BMPR-IB* 基因都有特异性的扩增条带,PCR 产物与预期扩增片段大小一致,可以直接进行 RFLP 分析。

### 2.2 电泳结果与分析

用限制性内切酶 *Xba* I 消化不同品种(系)羊的 *BMP15* 基因片段,结果未发现多态性。用限制性内切酶 *Ava* II 消化不同品种(系)羊的 *BMPR-IB* 基因片段,电泳后产生 3 种基因型(图 1)。*BMPR-IB* 746 位点为 G 时,会产生限制性内切酶 *Ava* II 的酶切位点(g/gtcc),*Ava* II 酶切 PCR 产物后会产生 2 个片段(110 bp 和 30 bp);该位点为 A 时(agtcc),则不存在 *Ava* II 酶切位点,酶切 PCR 产物后还只有 1 个片段(140 bp);该位点为 A / G 杂合时,酶切 PCR 产物后会产生 3 个片段(140 bp、110 bp 和 30

bp)。将只有 110 bp 片段的被命名为 *BB* 基因型;只有 140 bp 片段的被命名为 ++ 基因型;有 140 bp 和 110 bp 两个片段的被命名为 *B+* 基因型。

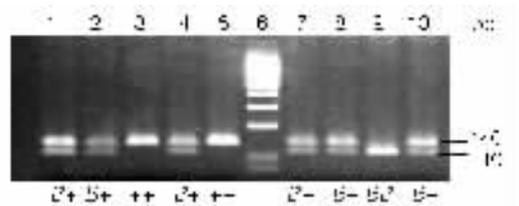


图 1 *BMPR-IB* 基因 *Ava* II 酶切结果  
第 6 泳道为 marker;其余泳道为酶切产物。

Fig.1 PCR-RFLP pattern for *BMPR-IB* gene with *Ava* II digestion

Line 6: marker; lines 1~5, 7~10: digestion product.

### 2.3 绵羊 *BMPR-IB* 基因型频率分布的群体遗传学分析

表 1 结果表明,在湖羊品种中以 *BB* 基因型为主,*B* 等位基因频率为 0.91, + 等位基因频率为 0.09;在中国美利奴单胎品系中以 ++ 基因型为主,*B* 等位基因频率为 0.02, + 等位基因频率为 0.98;中国美利奴肉用和毛用多胎品系中以 *B+* 基因型为主,*B* 等位基因频率分别为 0.38 和 0.57, + 等位基因频率分别为 0.62 和 0.43。将不同基因型与不同绵羊品种(系)进行卡方独立性检验,结果表明除中国美利奴肉用和毛用多胎品系间基因型频率差异显著外,不同品种(系)间基因型频率差异极显著(表 2)。

表 1 不同品种(系)羊基因型频率与基因频率

Table 1 The frequency of genotype and allele among different sheep breeds (lines)

品种(系) Breeds (lines)	只数 N	<i>BB</i>	<i>B+</i>	++	<i>B</i>	+
湖羊 HY <sup>1)</sup>	89	0.82(73) <sup>2)</sup>	0.18(16)	0	0.91	0.09
肉用多胎系 CMMM	38	0	0.76(29)	0.24(9)	0.38	0.62
毛用多胎系 CMMW	111	0.31(34)	0.52(58)	0.17(19)	0.57	0.43
单胎系 CMM	122	0	0.05(6)	0.95(116)	0.02	0.98

1)HY 代表湖羊,CMMM 中国美利奴肉用品系,CMMW 代表中国美利奴毛用多胎品系,CMM 代表中国美利奴单胎品系。

2)括号内是检测的母羊个体数。

1)HY = HU-Yang, CMMM = Chinese Merino multiparous line for mutton production, CMMW = Chinese Merino multiparous line for wool production, CMM = Chinese Merino monotocus line.

2)Number of ewe detected in parenthesis.

表 2 不同羊品种(系)基因型分布的卡方检验

Table 2  $\chi^2$  analysis of genotype distribution among different sheep breeds (lines)

	肉用多胎系( $\chi^2$ )	毛用多胎系( $\chi^2$ )	湖羊( $\chi^2$ )
	CMMM	CMMW	HY
单胎系 CMM	86.43(0.001)	145.75(0.001)	193.11(0.001)
肉用多胎系 CMMM		15.10(0.001)	77.82(0.001)
毛用多胎系 CMMW			55.30(0.001)

注:括号内的数为  $P$  值。

Note: the numbers in parenthesis are  $P$  value.

## 2.4 *BMPR-IB* 基因对产羔数的影响

模型中各因素对产羔数的影响程度见表 3。

表 3 各因素对绵羊产羔数的影响( $P$  值)Table 3 Effect of various factors on sheep litter size ( $P$  value)

性状	因素					
Traits	Factors					
产羔数	G	L	P	G*L	G*P	L*P
Litter size	0.0001	NS	0.0031	NS	0.0287	NS

NS:  $P > 0.2$

由表 3 可知, *BMPR-IB* 基因 A746G 突变对绵羊产羔数的影响达到了极显著的程度。 *BMPR-IB* 基因不同基因型母羊个体间产羔数最小二乘均值比较结果(表 4)表明 *BB* 和 *B+* 基因型羊的产羔数与 *++* 基因型羊的产羔数差异极显著, 而 *BB* 与 *B+* 基因型羊的产羔数之间无显著的差异, 显性度分析结果表明 *B* 等位基因具有明显的显性效应。

表 4 *BMPR-IB* 基因不同基因型个体间产羔数的比较(最小二乘均值)Table 4 Effect of *BMPR-IB* genotype on sheep litter size (least square mean)

基因型	检测母羊数只数	产羔数(只/每只母羊)LSM
Genotype	Numbers detected ewes	Litter size (lambs/ewe)
<i>BB</i>	107	1.95 ± 0.0825 <sup>A</sup>
<i>B+</i>	99	1.87 ± 0.0747 <sup>A</sup>
<i>++</i>	137	1.17 ± 0.0996 <sup>B</sup>
a		0.39
d		0.31
D		0.79

A-B 均值比较时同一列无相同字母者差异极显著( $P < 0.001$ ); D: 显性度  $D = d/a$ ;  $a = (BB + ++)/2$ ;  $d = B + -(++ + BB)/2$ 。

A-B Means within a column with no common superscript differ significantly ( $P < 0.001$ ); D: dominant degree  $D = d/a$ ;  $a = (BB + ++)/2$ ;  $d = B + -(++ + BB)/2$ 。

由最小二乘分析结果得知 *BB* 和 *B+* 基因型母羊的每胎产羔数分别为 1.95 和 1.87, 而 *++* 基因型母羊的每胎产羔数仅为 1.17。 *BB* 和 *B+* 基因型的母羊预测每胎产 2 羔或 2 羔以上, *++* 基因型的母羊预测每胎产 1 羔。2002 年 9 月份配种, 2003 年 3 月份统计产羔情况, 结果见表 5。

表 5 *BMPR-IB* 基因型预测母羊产羔数情况Table 5 The prediction of litter size with *BMPR-IB* genotypes in ewe

胎次	初产			经产		
	Parity	First parity		Later parities		
基因型 Genotype	<i>BB</i>	<i>B+</i>	<i>++</i>	<i>BB</i>	<i>B+</i>	<i>++</i>
母羊数 N	81	71	100	26	28	37
产单羔母羊 Single	23	29	94	5	5	34
产双羔母羊 Twin	48	37	5	14	14	3
产 3 羔母羊 Triplet	10	5	1	5	7	0
产 4 羔母羊 Quadruplet	0	0	0	1	2	0
产 5 羔母羊 Quintuplet	0	0	0	1	0	0
基因型与产多羔的符合率(%) CPF <sup>1)</sup>	71.6	59.2		80.8	82.1	
基因型与产单羔的符合率(%) CPS			94.0			91.9
平均产羔率(%) PLS	184.0	166.2	107.0	219.2	221.4	108.1

1) CPF 代表基因型与产多羔的符合率, CPS 代表基因型与产单羔的符合率, PLS 代表平均产羔率。

1) CPF = Coincident percentage with fecundity; CPS = Coincident percentage with single; PLS = Percentage of litter size.

由表 5 可知, 在初产母羊群体中 *BB* 基因型母羊预测产羔情况与实际产羔情况的符合率为 71.6%, *B+* 基因型为 59.2%, *++* 基因型为 94.0%。在经产母羊群体中 *BB* 基因型母羊预测产羔情况与实际产羔情况的符合率为 80.8%, *B+* 基因型为 82.1%, *++* 基因型为 91.9%。由上面结果可知无论对于初产和经产母羊用 *++* 基因型预测母羊产羔数的准确率都是相当高的, 然而用 *BB* 和 *B+* 基因型预测经产母羊的产羔数要比预测初产母羊的产羔数要相对准确。

## 3 讨论

*BMPs* 是 *TGF- $\beta$*  超家族中的最大的一类亚家族成员, 它的主要功能是参与并调节骨组织的生成和分化, 对动物的生长发育起到重要的作用, 而目前对它在繁殖机能方面的作用了解的甚少<sup>[6]</sup>。Galloway(2000)等研究表明 *BMP15* 基因特异地绵羊的卵巢组织中表达, *BMP15* 基因 T896A 单碱基突

变对 Inverdale 羊群的排卵数有重要的影响, 该位点为杂合子 ( $FecXI/FecX+$ ) 时可以使 Inverdale 母羊产双胎或 3 胎, 但该基因位点为纯合子 ( $FecXI/FecXI$ ) 时会导致母羊排卵失败<sup>[5]</sup>。Shimasaki (1999) 等研究表明小鼠颗粒细胞 (granulosa cell) 对外源的 BMPs 有应答反应, BMPs 可以刺激颗粒细胞增加产生雌二醇和抑制孕酮分泌, 对卵巢功能有重要作用, 并且在这个过程中  $BMPR-IB$  是关键受体<sup>[7]</sup>。绵羊  $BMPR-IB$  的天然配体为  $GDF-5$  和  $BMP-4$ , 这两个蛋白通过  $BMPR-IB$  对绵羊颗粒细胞分泌孕酮具有强烈的抑制作用, 而由于 Q249R 氨基酸替代使  $BMPR-IB$  与其配体结合能力降低, 导致其功能部分丧失<sup>[3]</sup>。具有  $FecB^B$  基因位点的母羊, 由于 Q249R 氨基酸替代将减弱  $BMPR-IB$  对颗粒细胞分泌孕酮的抑制作用, 使颗粒细胞进一步分化并促使卵泡成熟<sup>[3]</sup>。 $BMPR-IB$  基因在与绵羊繁殖有关的组织和器官中都有广泛的表达, 如卵巢、睾丸、子宫和前列腺, 并且在脑、骨骼肌和肾脏中也有中度的表达<sup>[8]</sup>。

Wilson (2001) 等通过对不同羊群的  $BMPR-IB$  基因 A476G 突变位点进行检测, 结果只在含有澳大利亚美利奴 Booroola 品系血统的羊群中检测到该突变位点, 而在与美利奴 Booroola 品系无关的羊群中未检测到该突变位点。湖羊是中国特有的具有高繁殖性能的品种, 但对于它的高繁殖性能的机理尚不清楚。本研究以湖羊、中国美利奴单胎品系及它们杂交的后代中国美利奴肉用和毛用多胎品系为实验材料进行  $BMP15$  基因和  $BMPR-IB$  基因多态性分析, 结果表明  $BMP15$  基因在这些群体中未发现多态性, 表明我们所研究的羊群的多胎性状与  $BMP15$  基因的 T896A 位点变异无关。 $BMPR-IB$  基因在研究的群体中存在多态性, 并且在湖羊群体中检测到的  $BB$  基因型与澳大利亚美利奴 Booroola 品系中  $BMPR-IB$  基因的突变型 ( $FecB^B$  等位基因) 是相同的。 $BMPR-IB$  基因型的群体遗传学分析表明该基因的等位基因型和基因频率分布与羊品种 (系) 明显有关。在湖羊中,  $BB$  基因型频率明显较高, 而湖羊具有高的繁殖力和产羔数, 这便暗示了  $BMPR-IB$  基因可能与绵羊的繁殖力有关。 $BMPR-IB$  基因的基因型与绵羊产羔数的最小二乘分析结果直接表明该位点的变异直接影响产羔数。 $BMPR-IB$  基因型预测母羊产羔数的结果进一步表明可以用 ++ 基因型预测出产单羔的母羊, 用  $BB$  和  $B$

+ 基因可以较准确地预测出产双羔或多羔的母羊。

$BMPR-IB$  基因型在绵羊各品系的分布, 不同基因型个体间产羔数的比较和各种基因型母羊的实际产羔情况 3 方面的研究结果强烈表明  $BMPR-IB$  为影响绵羊的产羔数的主效基因, 可以用于对绵羊产羔数的选择。这一研究结果将直接推动和加速我国肉用、毛用和兼用型绵羊多胎品系的育种工作, 具有重要的理论意义和重大的实践价值。

## 参考文献 (References):

- [1] Piper L R, Bindon B M, Davis G H. The single gene inheritance of the high litter size of the Booroola Merino. *Genetics of Reproduction in Sheep*. R B Land and D W Robinson (eds). Butterworths, London, 1985, 115~125.
- [2] Souza C J, MacDougall C, MacDougall C, Campbell B K, McNeilly A S, Baird D T. The Booroola ( $FecB$ ) phenotype is associated with a mutation in the bone morphogenetic receptor type 1 B ( $BMPR1B$ ) gene. *J Endocrinol*, 2001, 169 (2):R1~6.
- [3] Mulsant P, Lecerf F, Fabre S, Schibler L, Monget P, Lanneluc I, Pisselet C, Riquet J, Monniaux D, Callebaut I, Crihiu E, Thimonier J, Teyssier J, Bodin L, Cognie Y, Chitour N, Elsen J M. Mutation in bone morphogenetic protein receptor-IB is associated with increased ovulation rate in Booroola Merino ewes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(9):5104~5109.
- [4] Davis G H, McEwan J C, Fennessy P F, Dodds K G, Farquhar P A. Evidence for the presence of a major gene influencing ovulation rate on the X chromosome of sheep. *Biol Reprod*, 1991, 44 (4):620~624.
- [5] Galloway S M, McNatty K P, Cambridge L M, Laitinen M P, Juengel J L, Jokiranta T S, McLaren R J, Luiro K, Dodds K G, Montgomery G W, Beattie A E, Davis G H, Ritvos O. Mutations in an oocyte-derived growth factor gene ( $BMP15$ ) cause increased ovulation rate and infertility in a dosage-sensitive manner. *Nat Genet*, 2000, 25(3):279~283.
- [6] Soyun E Y, Philip S L, Byeong S Y, Jean Y C C, John K H L, Karen M Y. The type I BMP receptor  $Bmpr1B$  is essential for female reproductive function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98 (14): 7994~7999.
- [7] Shimasaki S, Zachow R J, Li D, Kim H, Iemura S, Ueno N, Sampath K, Chang R J, Erickson G F. A functional bone morphogenetic protein system in the ovary. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 7282~7287.
- [8] Wilson T, Wu X Y, Juengel J L, Ross I K, Lumsden J M, Lord E A, Dodds K G, Walling G A, McEwan J C, O'Connell A R, McNatty K P, Montgomery G W. Highly prolific Booroola sheep have a mutation in the intracellular kinase domain of bone morphogenetic protein IB receptor (ALK-6) that is expressed in both oocytes and granulosa cells. *Biol Reprod*, 2001, 64(4):1225~1235.