

Populasyon Genetiği

Populasyon Genetiği

- Popülasyon genetiğinin ana konusu bir popülasyon içindeki allelerin frekanslarıdır.
- Bir popülasyon ürettiğinde aynı türü oluşturan organizmalardan oluşur. Sadece bir insan popülasyonu vardır, çünkü hepimiz üreyerek aynı türü oluştururuz.
- Gen havuzu bir popülasyondaki allelerin toplamıdır.
- Biz genelde bir genin frekansına bakarız ama popülasyon genetiği aynı zamanda bir çok genin frekansına birlikte bakar.

Doğal seleksiyon

Uyum (Fitness)

- Popülasyon genetiğinde Uyum (fitness) temel fenomenlerden biridir ve üreme ve yaşama kabiliyeti olarak tanımlanabilir.
- Doğal seleksiyonda üreme anahtar nokta olup bir canlının genlerini bir sonraki nesile aktarması olarak algılanabilir. Doğal seleksiyonun altındaki temel fikir doğayla daha uyumlu olan canlı bir sonraki nesile daha az uyumlu olanlardan daha fazla gen bırakacaktır.
- Doğal seleksiyonun 3 temel koşulu vardır:
 - 1. Kalıtılan bir karakter veya karakterler olmalıdır
 - 2. Bu karakterde popülasyon içinde varyasyon bulunmalıdır.
 - 3. Bu karakterlerin bazıları uyumda etkili olmalıdır.

Allel ve Genotip Frekansları

- Her bir diploid birey bir genin iki kopyasının içerir.
- **Allel frekansı** bir popülasyondaki allelerin (bir genin farklı formları) toplama oranıdır.
- **Genotip frekansı** ise belirli bir genotipin popülasyondaki toplama oranıdır.
- Örneğin MN kan grubunu düşünelim. Bir popülasyonda 60 MM ve 120 MN ve 20 NN kan grubu taşıyan birey olduğunu düşünelim. Her bir genotipin frekansı:
 - MM frekansı, $60/200 = 0.3$.
 - MN frekansı $120/200 = 0.6$
 - NN frekansı $20/200 = 0.1$
- Allel frekansı heterozigotların yarısınının homozigot genotip oranına eklenmesiyle bulunabilir .
 - M allelinin frekansı= 0.3 (MM genotipinin frekansı) + $1/2 * 0.6$ (MN frekasnı) = 0.6
 - N frekansı= $0.1 + 1/2 * 0.6 = 0.4$
- Sadece iki allel olduğu için N frekansı direk $1 - M$ frekansı yaklaşımı ilede bulunabilir.

Heterozigotluk ve Polimorfizim

- Eğer bir gen **polimorfik** ise bu şu anlama gelir; popülasyonda birden fazla ve en az %1 frekansında allel mevcut demektir. Eğer popülasyonda bir gen için (yada bir lokus) sadece bir allel varsa o gen veya lokus **monomorfiktir**. Bazı popülasyonlar sadece iki allel taşır böyle popülasyonlar **dimorfiktir**.
- Bir çalışmada İngiltere'de beyaz insanlarda 120 gene bakılmıştır. 51 gen popülasyon için monomorfik bulunmuş 71 gen ise polimorfik bulunmuştur. DNA seviyesinde polimorfizim her zaman çok daha yüksek bulunur.
- **Heterozigotluk** bir polülasyondaki heterozigot genotiplerin toplama oranıdır.

Hardy-Weinberg Dengesi

- Birbirinden bağımsız olarak iki araştırmacı yirminci yüzyılın başında (G.H. Hardy ve Wilhelm Weinberg) insan gibi eşeyssel olarak çoğalan diploid organizma popülasyonlarda allel frekanslarını kolayca hesaplanacağını belirtmişlerdir.
- Bir dimorfik gen için (iki allel var biri A diğer ise a simgelenirse)
- Hardy-Weinberg denge eşitliği şöyledir:
$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

p = A frekansı
q = a frekansı,
 $p + q = 1.$
- p^2 = AA homozigot genotiplerinin frekansı
- $2pq$ = Aa heterozigotların frekansı
- q^2 = aa homozigotların frekansdır

Hardy-Weinberg örnek

- İlk örneğe tekrar bakarsak, M 0.6 ve N frekansı 0.4 idi.
- $p^2 = \text{MM frekansı} = (0.6)^2 = 0.36$
- $2pq = \text{MN frekansı} = 2 * 0.6 * 0.4 = 0.48$
- $q^2 = \text{NN} = (0.4)^2 = 0.16$
- Bu beklenen frekanslar daha önce hesapladığımız değerlerle uymamaktadır. Nedenine sonra bakacağız.
- Sizin tahmininiz?

Nadir (Rare) Alleler

- Populasyon içinde bulunan çok nadir bulunan allelere nadir alleler denir.
- Örneğin, bir resesif hastalık geninin frekansı 0.001 ise:
- Yani $p = 0.999$ ve $q = 0.001$
- $p^2 = 0.998$, $2pq = 0.002$, ve $q^2 = 0.000001$
- Soru: eger populasyonda 100 000 birey varsa, taşıyıcı olanların ve hastalıklı olanların oranı nedir?
- Cevap: taşıyıcı $= 2 \cdot 0.002 \cdot 100000$
- Hasta: $0.000001 \cdot 100000$

Resesif homozigot oranından allel frekansının hesaplanması

- Hardy-weinberg popülasyonunda Homozigot resesiflerin frekansı q^2 . Çok basitçe resesif allelin frekansı resesif homozigotların kareköküne eşittir.
- Örneğin resesif genetik hastalık olan PKU'da, hastalığın görülme frekansı 10 000'de birdir. q^2 yani bu durumda $0.0001 (10^{-4})$ 'dır. Bu rakamın kare kökü $0.01 (10^{-2})$ olup bu allelin popülasyon içindeki frekansını vermektedir. Bu durumda PKU frekansı 0.01 ve 'normal' allelin frekansı 0.99 'dır. Heterozigotların frekansı ise $2 * 0.99 * 0.01 = 0.198$ 'dir.
- Popülasyondaki bireylerin % 2 kadarı taşıyıcıdır.
- Not: unutmayın bu durum H-W dengesi varsayıldığında geçerlidir, hayatta böyle olmayabilir.

PKU yani fenilketonüri, hem anneden hem babadan geçen genetik bir metabolizma hastalığı. Bu hastalıkla doğan çocuklar, karaciğerde bulunan hidroksilaz enzimi çalışmadığı ya da az çalıştığı için, yaşam boyu fenilalaninden kısıtlı bir diyet uygulamak zorundalar.

Hardy-Weinberg Dengesi için zorunlu durumlar

- Hardy-Weinberg Dengesi beş koşulun yerine getirildiği popülasyonlarda geçerlidir. Bu koşulların hiç biri tam olarak realistik değildir. Ama bir çok pöpölasyonda bu koşullar aşağı yukarı karşılanmaktadır.
- Eğer popülasyon dengede değilse en az bir generasyon sonra popülasyon dengeye girebilir. Ve sonra bu popülasyon koşullar bozulmadığı sürece dengede kalır: Şartlar:
 - 1. Yeni mutasyon yok
 - 2. Popülasyon içine ve dışında gen göçü mevcut değil
 - 3. Seleksiyon söz konusu değil
 - 4. Rast gele çiftleşme
 - 5. Popülasyon çok büyük olmalı

H-W dengesini nasıl test ederiz

- Ki-kare testi ile popülasyonun H-W dengesinde olup olmadığını test edebiliriz. Temel aşamalar:
- 1. Genotipleri say ve gözlenmiş genotip frekanslarını hesapla
- 2. Allel frekansını hesapla
- 3. H-W eşitliğini kullanarak beklenen genotip frekanslarını hesapla.
- Gözlenen ve beklenen değerlerden ki-kare değerini hesapla. (dimorfik durumda serbestlik derecesini 1 al çünkü sadece iki allel var)

Örnek

- Veri: 26 MM, 68 MN, 106 NN, toplam 200 bireylik bir popülasyon.
- 1. Gözlenen genotip frekansları:
 - MM: $26/200 = 0.13$
 - MN: $68/200 = 0.34$
 - NN: $106/200 = 0.53$
- 2. Allel frekansları:
 - M: $0.13 + 1/2 * 0.34 = 0.30$
 - N: $0.53 + 1/2 * 0.34 = 0.70$
- 3. Beklenen genotip frekansları ve sayıları:
 - MM: $p^2 = (0.30)^2 = 0.09$ (frek) $\times 200 = 18$
 - MN: $2pq = 2 * 0.3 * 0.7 = 0.42$ (freq) $\times 200 = 84$
 - NN: $q^2 = (0.70)^2 = 0.49$ (freq) $\times 200 = 98$
- 4. Ki-kare değeri:
 - $(26 - 18)^2 / 18 + (68 - 84)^2 / 84 + (106 - 98)^2 / 98$
 - $= 3.56 + 3.05 + 0.65$
 - $= 7.26$
- 5. Karar: Bir serbestlik dereceli kritik ki-kare değeri 3.841. 7.26 bu rakamdan daha büyük olduğu için biz, popülasyonumuzun Hardy-Weinber dengesinde olmadığını söyleyebiliriz.

Tesadüfî eşleşme (random mating)

- En basit tanımıyla tesadüfî eşleşme; her hangi bir gametin, tüm gametler (kendisinde dahil) ile çiftleşme oranının eşit olduğu durumdur. Tek cinsiyetin olduğu popülasyonlarda bu durum nerdeyse mümkün değildir çünkü erkek gametler dişi gametlerle çiftleşir.
- Aşağı yukarı oldukça tesadüfî eşleşme **deniz kestanesinde görülür**. Deniz kestanesinde erkek ve dişi gametler bir yerde biriktirilir ve açık denize fışkırtılır, erkek ve dişi gametler tesadüfî olarak birleşim zigotu oluşturur.
- Hayvansal organizmalarda eş seçimi tesadüfden sapma gösterir. Genelde eş seçiminde seçicilik vardır. Uzunların uzunları, kısaların kısaları seçmesi gibi. Görünüş gibi. Yine de görülmeyen karakterlerde H-W dengededir.

Kendilenmenin (tesadüfî eşleşmeden sapmanın) test edilmesi

- Kendine melezlemenin bir popülasyonda heterozigotluk seviyesini düşürdüğünü hatırlayalım: her kendine melezlemede heterozigotluğın seviyesi $\frac{1}{2}$ düşer.
- Gözlenen heterozigotluğ , H-W dengesine göre beklenen heterozigotluğ  oranlarsak popülasyondaki kendine melezlemenin (inbreeding) seviyesini tahmin edebiliriz. Kendileme sabitesine F dersek; $F = 1 - \frac{\text{(gözlenen heterzigotluk)}}{\text{(beklenen heterozigotluk)}}$ yaklaşımı ile kendine melezleme seviyesini belirleyebiliriz. F değeri 0'a yaklaştıkça popülasyon H-W dengesine yakındır diyebiliriz.
- F degeri ne kadar 1 rakamına yaklaşırsa kendine melezleme o kadar artmış diyebiliriz.

Örnek

- Yabani yulaf Kaliforniyada yaygındır ve yazları tepelerde altın sarısı bir görüntü oluşturur. Yabani yulaf kendini tozlar fakat aynı zamanda rüzgar tozları taşıyarak, kros tozlanmayada olanak sağlar.
- Böyle bir popülasyonda iki tozlanma/melezlenme/eşleşme oranını hesaplayalım.
- Popülasyonda bir geninin oranına bakılmış ve
 - 104 AA, 9 AB, 42 BB = 155 değerleri gözlenmiş.
- H-W dengesi
 - A'nın frekansı = $104 + \frac{1}{2} * 9 = 108.5 / 155 = 0.7$
 - B'nin frekansı = $1 - (A'nın frekansı) = 0.3$
 - Beklenen heterozigotluk = $2pq = 2 * 0.7 * 0.3 = 0.42$ (frekans) * 155 = 65.1
 - $F = 1 - (\text{gözlenen hetero}) / (\text{beklenen hetero}) = 1 - 9 / 65.1 = 1 - 0.14$
 - $F = 0.84$
 - Bopülasyonda inbreeding (kendine tozlanma) yüksektir.

Kendileme depresyonu ve genetik yük

- İnsan dahil bir çok türde, kendine eşleşme zayıf ve hasta bireylerin oluşmasına neden olur, bu farede yapılan kardeş melezlemelerinde de çok net görülmektedir.
- Kendileme depresyonu, düşük seviyede zararlı olan genlerin homozigot olma durumlarından kaynaklanır.
- Her bir insanın üç resesif ölümcül alelel taşıldığı tahmin edilmektedir. Fenotipde bu allelerin ifade edilmemesinin nedeni yabani tiplerin dominant etkiyle resesif alleleri baskılamalarıdır. Bu duruma genetik yük denir.
- Fakat kimileri bir miktar inbreeding'in iyi olduğunu düşünür. Çünkü pozitif etkili resesif allelerin ifade edilmesine de imkan sağlar. ABD'de inbreeding, yani $F=0.0001$ olarak bulunmuştur. Yani bu nerdeyse her insanın 5. kuzeniyle eşleştiği duruma eşittir.

Mutasyon

- Mutasyon kaçınılmazdır. Bir çok mutasyon nedeni vardır (Moleküler biyoloji dersinde mutasyon nedenleri tartışılacaktır) Mutasyonlar DNA'da oluşur ve nesilden nesile aktarılır.
- Fakat mutasyon seviyesi oldukça düşüktür. Herhangi bir gende mutasyon olma ihtimali $10^4 - 10^6$ 'de bir dir.
- Mutasyonlar evrimsel değişim için ham maddeyi oluştururlar fakat mutasyonlar ile allel veya genotip frekansları üzerine direk ölçülebilir etkileri olmaz.

Göç

- Göç popülasyon içine birey girişi yada çıkışıdır.
- Örnek:
 - Popülasyon X'de 20 birey A alelini taşımaktadır (A frekansı= 0.8)
 - Popülasyon Y'de 10 birey vardır ve A alelinin frekansı= 0.2 dir.
 - İki popülasyon karıştırılır. Yeni popülasyonda A alelinin frekansı nedir?
 - Final popülasyonda 30 birey olur ve genin 60 alleli olduğu anlamına gelmektedir.
 - Popülasyon X için; $40 \times 0.80 = 32$ adet A ve 8 adet a
 - Popülasyon Y için; $20 \times 0.2 = 4$ adet A ve 16 adet a
 - İkisi toplanırsa $32 + 4 = 36$ ve $8 + 16 = 24$.
 - 60 alleldeki oran; yani A'nın frekansı = $36/60 = 0.6$

Gerçek örnek

Afrikalı Amerikalıların atalarının büyük kısmı Afrika kökenlidir fakat büyük dedelerinin ve büyük annelerinin arasında Avrupa kökenlilerde vardır.

Duffy kan grubu frekansı batı Afrikalılar arasında 0'dır.

Avrupalılar arasında ise 0.43 olarak bulunmuştur. CA Oakland bölgesinde, Afrikalı Amerikalılarda 22% avrupa kökeni tespit edilmiştir.

Güney Karolianada ise bu oran %3.7 olarak bulunmuştur.

Seleksiyon

- Seleksiyon popülasyon evriminde çok etkindir. Daha fazla uyum gösteren (fitnes) genler popülasyona hakim olma eğilimindedir.
- Seleksiyon yaşamın bir çok noktasında gerçekleşebilir. Embiryo defektif olabilir, fetus doğumdan sonra ölebilir, zayıf yavru öldürülebilir, birey eş bulamayabilir yada kısır olabilir.

Resesif Homozigota karşı seleksiyon

- Bu durum resesif genetik hastalık durumunda söz konusudur.
- Heterozigotlar ve dominant homozigotlar ayırt edilebilir ve fitnes değerleri 1.'dir. Resesif homozigot bir genetik hastalığa neden olup fitnes durumu 1'den düşüktür. Gerçek fitnes (uyum) hastalığın tabiatına bağlıdır.
- Örnek:
- Bir popülasyonda $p = 0.6$ ve $q = 0.4$, olduğunda aa homozigot 0.1 fitnes değeri göstermektedir (yani aa yavruların % 90'nı doğumdan sonra ölmektedir).
- Zigotlar (H-W equilibrium) ; 0.36 AA, 0.48 Aa, ve 0.16 aa taşırlar
- Seleksiyon aa zigotlarını % 90 düşürür böylece aa frekansı 0.016 olur.
- Tekrar baktığımızda: $0.36 + 0.48 + 0.016 = 0.856$.
- Seleksiyondan sonra:
- AA frekansı: $0.36 / 0.856 = 0.42$.
- Aa frekansı: $0.48 / 0.856 = 0.56$.
- aa frekansı $0.016 / 0.856 = 0.019$.
- Allel frekansları ise
- $A = 0.42 + 1/2 * 0.56 = 0.70$.
- $a = 1 - \text{freq}(A) = 0.3$.

Heterizigotluk yönünde seleksiyon

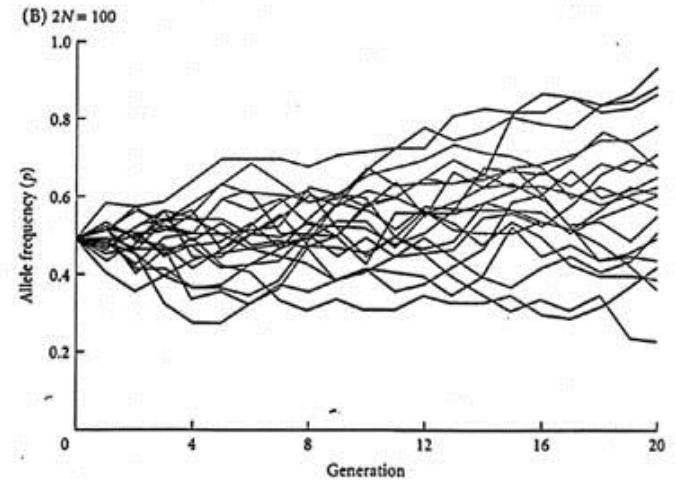
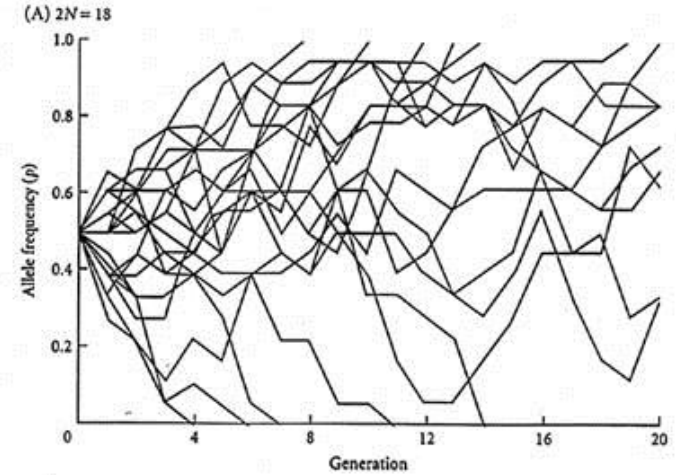
- Bazı genler heterozigot olduklarında uyumları (fitnes) artar. Orak hücre anemisi buna iyi örnektir.
- Batı Afrika'da orak hücre anemisi (Hb^S) görülmektedir.
- Malariya (sıtma) dayanıksızlık aleli olan Hb^A fitnesi 0.85 olarak bulunmuştur.
- Hb^S (orak hücre durumu) homozigotluk durumu ise 0'dır, çünkü hemen hemen tüm orak hücreliler ölmektedir.

Genetik Drift

- Genetik drift allel frekansındaki tesadüfî değişikliklerdir. Genetik drift her popülasyonda gerçekleşir ama küçük popülasyonlarda etkisi büyük olur.
- Darwin ve neo-Darwinciler için, seleksiyon evrimde dolayısıyla popülasyon dengesinin değişmesinde tek etkin güçtü. Sonrasında tesadüfî allel değişikliklerin de yani genetik driftin de evrimde çok etkin bir güç olduğu anlaşıldı. Hatta küçük popülasyonlarda genetik driftin major etken olduğu düşünüldü.
- **Basit bir örnek:** bir dişi ve iki erkeğin olduğu bir popülasyon düşünün ayrıca dişi yalnız bir erkek ile eşleşecektir.
- Dişinin Aa, erkek 1'in AA ve erkek 2'nin aa olduğunu var sayalım.
- Bu popülasyonda; A frekansı 0.5 ve a frekansı 0.5 dir.
- Eger erkek bir ile eşleşme olursa yavrularda A frekansı 0.75 ve a frekansı 0.25 olacaktır.
- Eger erkek iki ile eşleşme olursa A frekansı 0.25 ve a frekansı 0.75 olacaktır.

Alelel sabitlenmesi (fiksasyon)

- Genetik drift alleleri generasyonlar arasında dalgalanmasına neden olur. Fakat eger allelerden birinin frekansı 0'a inerse o allel popülasyonda elemine edilmiş olur. Diğer alelin frekansı şimdi 1. olur. Ve bu allel için 'sabitlen'di ifadesi kullanılabilir. Ve bu o popülasyonda her bireyin bu gen için homozigot olduğu anlamına gelir.
- Bir allelin bir popülasyonda sabitlenmesi popülasyon büyüklüğü ile orantılıdır. Popülasyon büyüklüğü arttıkça sabitlenme (fiksasyon) süresi uzar.



Populasyon Bottlenecks (şişeboynu) ve Kurucunun etkisi(Founder Effect)

- Şişeboynu ve kurucu güç bir birine oldukça yakın iki fenomendir.
- **Kurucunun etkisi:** Eger bir küçük grup bir popülasyondan ayrılır ve izole olarak yeni bir popülasyon geliştirirlerse, bu yeni popülasyonda allel frekansları göç eden ilk kurucu bireylerin allel frekansından temel alacaktır. Bu kurucu bireylerin allel frekansı genel popülasyondan farklı olacağı için yeni popülasyonun allel frekansında farklı olacaktır.
- Bu durum özellikle nadir alleller durumunda daha da önemli bir fenomen olacaktır. Kurucu bireylerden biri yada bir kaç nadir allel taşıyorsa yeni popülasyonda nadir allel yaygın allele dönüşecektir.

Kurucunun etkisine örnek

- Amişler, Amerikada teknolojik gelişmeleri red ederek yaşayan bir topluluktur. Kökenleri 30 kişilik bir İsviçre göçmenine dayanır. Amişlerin hemen hepsi guruptan biriyle evlenir.
- Kuruculardan biri Ellis-van Creveld endromu taşımaktayken (ekstra parmak, kısa boyluluk ve kalp bozukluğu) bugün her 200 amışten biri bu sendrom için homozigottur. Bu sendrom halbuki ABD'de çok nadir görülmektedir. Burda kendine melezeleme (inbreeding) depresyonu olduğuna dikkat edin: resesif allel kendine eşleşmeden dolayı popülasyonda artmakta , homozigot birey frekansı yükselmektedir.



Figure 38-12 AN AMISH CHILD WITH ELLIS-VAN CREVELD SYNDROME.

The child has shortened limbs and six fingers on each hand. All the Amish with this syndrome are descendants of a single couple that helped found the Amish community in Lancaster County, Pennsylvania, in 1744. Because of inbreeding in the isolated community, the recessive trait is now common.

Şişeboynu (Bottlenecks)

- Bir popülasyonda şişeboynu fenomeni kurucu güç ile aynıdır. Fakat fark bottleneck durumunda küçük bir grubun dışında tüm popülasyonun yok olmasıdır. Kalanların allel frekansı ilerde büyüyecek yeni popülasyondaki allel frekansında temel oluşturmaktadır.
- **Örnek: Anadoluda, kayısı gibi anavatanı olmadığı tüm bitki ve hayvanların durumu**
- Bir başka örnek: Pingalop, Pasifikde bir adadır. 1780'de bir tufan 1780 kişiyi öldürmüştü sadece 30 kişi sağ kalmıştır. Kalanlardan biri resesif genetik hastalık olan achromatopsia için heterozigottur. Renk körlüğüne neden olur. Bugün bu ada üzerinde 2000 kişi yaşamaktadır ve %10'u bu genetik hastalık için homozigottur. Yani allel frekansı 0.26'ya çıkmıştır.