Popülasyonlarda Mendel Genetiği I: Seçilim ve Mutasyon

Prof. Dr. Bektaş TEPE

Evrimsel Analiz

Bölüm 6

Evrim ve Kalıtımın Bütünleşmesi

- Darwin'in doğal seçilim yoluyla evrim teorisi, değişimin mekanizmasını açıklar ve güçlü kanıtlarla desteklenir.
- Ancak, Darwin'in de belirttiği gibi, bu teori, kalıtım mekanizmasının tam olarak anlaşılmasını gerektirir.
- Mendel genetiği ve modern moleküler genetik, bu eksikliği gidererek evrim mekanizmasını daha kapsamlı anlamamızı sağlar.
- Darwin'in öngörüleri ve genetik bilgimiz sayesinde, evrimsel sürecin işleyişini açıklayan daha eksiksiz bir model geliştirebiliriz.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Popülasyon Genetiği ve Evrimsel Değişim

- Popülasyon genetiği, doğal seçilimle evrim ile Mendel genetiğini birleştirir.
- **Temel anlayış:** Popülasyondaki özelliklerin sıklığı, bu özellikleri etkileyen genetik varyantların sıklığına bağlı olarak değişir.
- Örneğin, İskoçya'daki St. Kilda Adası'nda koyu renkli Soay koyunlarının oranı, koyu renk geni taşıyan allelin azalmasıyla birlikte düşmüştür.
- Popülasyon genetiği bakış açısıyla evrim, nesiller boyunca allel frekanslarındaki değişim olarak tanımlanabilir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Popülasyon Genetiğinin Önemi

- Popülasyon genetiği, modern evrim anlayışımızın teorik temelini oluşturur.
- Bilim insanları, teorileri test ederek onların doğruluğunu değerlendirir.
- Mühendislik alanında olduğu gibi, popülasyon genetiği de tahminler yapmamıza ve bunları test etmemize olanak tanır.
- Örneğin, 1969'da Neil Armstrong ve Buzz Aldrin'in Ay'a inişi, NASA mühendislerinin itki, eylemsizlik ve yerçekimi yasalarını doğru şekilde kullandıklarını kanıtlamıştır.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Popülasyon Genetiği Teorisinin Test Edilmesi

- Bu bölümde, popülasyon genetiği teorisinin öngörülerinin nasıl test edildiğini inceleyeceğiz.
- Genetik mühendisleri, yeni bir geni tasarlayıp meyve sineği popülasyonuna eklemiş ve allel frekansının 20 nesil boyunca nasıl değişeceğini tahmin etmiştir.
- Bu çalışma, popülasyon genetiği ilkelerinin gerçek dünyadaki uygulamalarını anlamamıza yardımcı olur.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Popülasyon Genetiğine Giriş

- İlk adım olarak, Mendel allellerini ideal bir popülasyonda nesiller boyunca takip edebileceğimiz matematiksel bir model tanıtılacaktır.
- Bu model, belirli koşullar altında evrimin neden gerçekleşmediğini gösterecektir.
- Daha sonra, doğal seçilimi dahil ederek, popülasyonların nasıl evrimleştiğini tahmin etmeyi öğreneceğiz.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Evrimin Mekanizmaları

- Evrim sadece doğal seçilimle değil, aynı zamanda mutasyon gibi diğer mekanizmalarla da gerçekleşir.
- Bölümün ilerleyen kısımlarında, evrim süreçlerini etkileyen çeşitli faktörleri analiz edeceğiz.
- Son olarak, genetik mühendislik uygulamalarının popülasyon genetiği ile nasıl ilişkilendirildiğini ele alacağız.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

İnsan Evrimi ve Hastalıklar

- Popülasyon genetiği, sadece doğadaki evrimsel süreçleri değil, insan hastalıklarının evrimsel geçmişini de anlamamıza yardımcı olur.
- Örneğin, HIV salgını karşısında insan bağışıklık sisteminin nasıl evrimleştiği, bu teorik çerçevede ele alınmaktadır.
- Popülasyon genetiği, insan sağlığıyla ilgili önemli sorunların anlaşılmasına ve çözülmesine katkı sağlar.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Genetik ve Bireylerin HIV Duyarlılığı

- Çoğu insan HIV virüsüne duyarlıdır ve enfekte olmamak için en iyi yol, virüsle temastan kaçınmaktır.
- Ancak, bazı bireyler virüse defalarca maruz kalmalarına rağmen enfekte olmazlar.
- 1996 yılında yapılan araştırmalar, bu farklılığın genetik bir temele sahip olabileceğini göstermiştir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

CCR5 ve HIV Direnci

- HIV-1, CCR5 adı verilen bir hücre yüzeyi proteinini kullanarak beyaz kan hücrelerine bağlanır.
- CCR5 geninin mutant bir versiyonu olan CCR5-Δ32 alleli, 32 baz çifti içeren bir delesyona sahiptir.
- Bu mutasyon, proteinin işlevini kaybetmesine neden olur ve CCR5-Δ32'nin iki kopyasını taşıyan bireyler HIV-1'e karşı direnç kazanır.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

CCR5-Δ32 ve Evrimsel Süreçler

- CCR5-Δ32 alleline sahip bireylerin HIV'e karşı daha dirençli olması, bu allelin insan popülasyonunda yaygınlaşmasına neden olabilir mi?
- Eğer böyle bir değişim olacaksa, bu süreç ne kadar hızlı gerçekleşebilir?
- Bu sorulara yanıt verebilmek için öncelikle genlerin popülasyon içindeki davranışını açıklayan temel bir model geliştirmemiz gerekir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

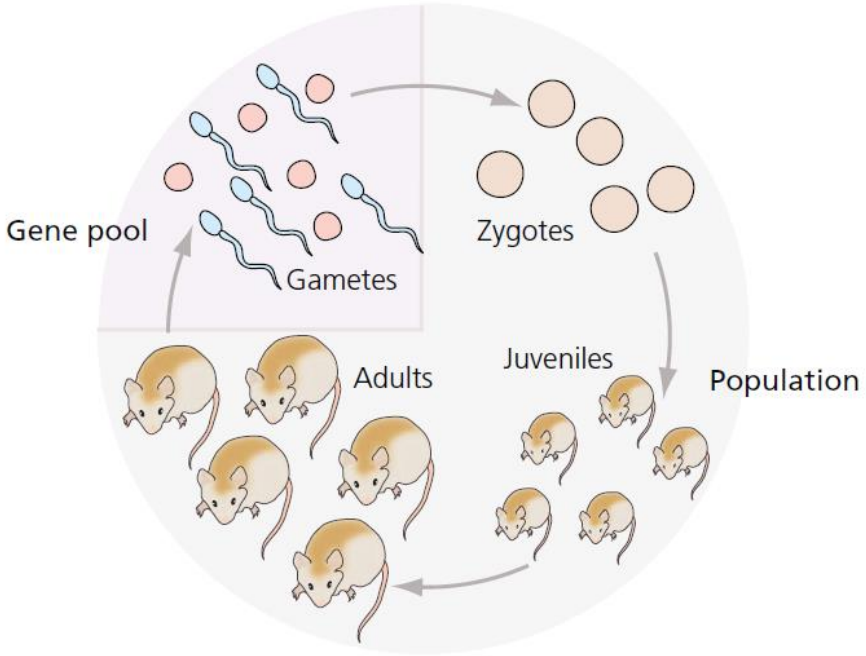
Hardy-Weinberg Dengesi ve Temel Varsayımlar

- Hardy-Weinberg dengesi, genetik çeşitliliğin belirli koşullar altında nesiller boyunca nasıl değişmeden kalacağını gösteren bir modeldir.
- Model, en basit varsayımlar altında allel ve genotip frekanslarının nesiller boyunca nasıl değiştiğini belirler.
- Bu model sadece insanlar için değil, tüm diploid ve eşeyli üreyen organizmalar için geçerlidir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Popülasyon Genetiğine Geçiş

- Mendel genetiğini bireyler seviyesinden popülasyon seviyesine taşıyarak genetik varyasyonları analiz edebiliriz.
- Bunu anlamak için idealize edilmiş bir fare popülasyonu örneği kullanıyoruz.
- Popülasyon, birbirleriyle çiftleşen bireyler ve onların yavrularından oluşan bir topluluktur.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

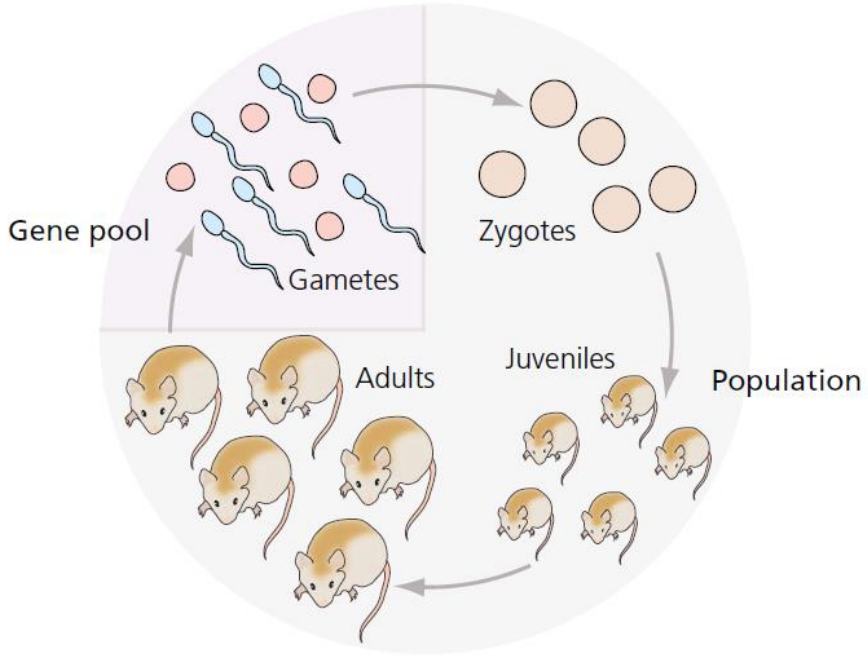
Popülasyonun Yaşam Döngüsü

- Bir popülasyonun yaşam döngüsünde şu temel olaylar gerçekleşir:
  - Yetişkin bireyler gamet üretir.
  - Gametler birleşerek zigotları oluşturur.
  - Zigotlar gelişerek genç bireylere dönüşür.
  - Genç bireyler büyüyerek bir sonraki neslin yetişkinlerini oluşturur.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Allel Takibi ve Popülasyondaki Değişimler

- Bir popülasyonda Mendel genlerinin nesiller boyunca nasıl değiştiğini takip etmek temel bir araştırma konusudur.
- Özellikle belirli allellerin veya genotiplerin zamanla daha yaygın ya da daha nadir hale gelip gelmediğini incelemek önemlidir.
- Bunu anlamak için A ve a allellerine sahip bir fare popülasyonu üzerinden süreci takip ediyoruz.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

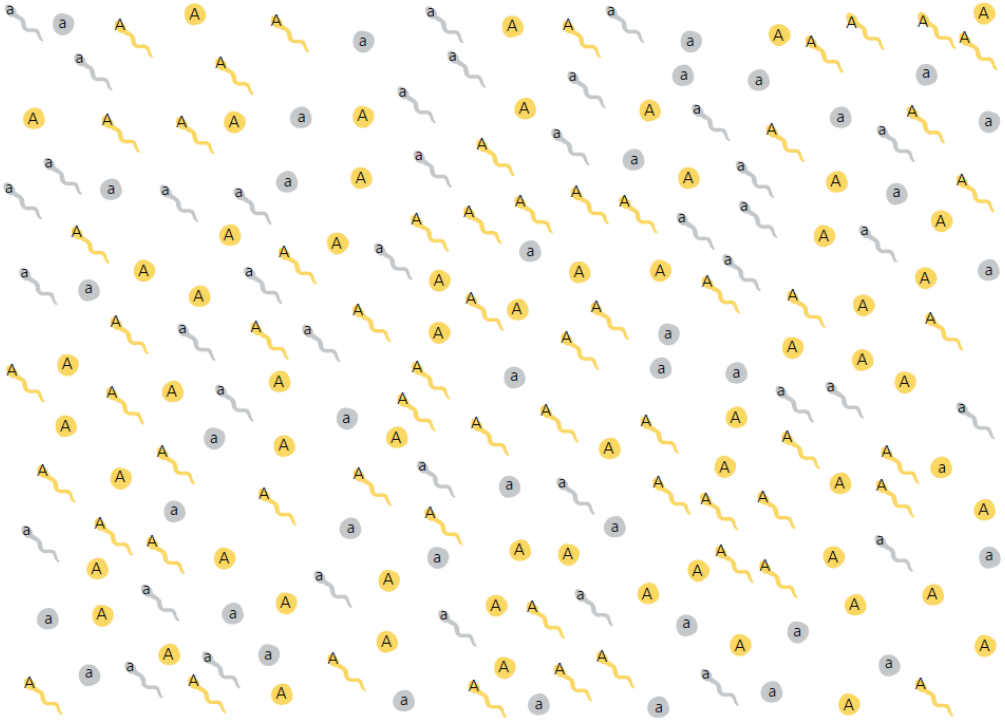
Popülasyon Genetiğinde Simülasyon

- Genetik çeşitliliğin nesiller boyunca nasıl değiştiğini anlamak için simülasyonlar kullanılır.
- Bu simülasyonlarda, bireylerin rastgele eşleştiği varsayılır ve gen havuzundan rastgele gametler seçilir.
- Deniz kestaneleri gibi bazı türlerde bu süreç doğrudan doğada gözlemlenebilir, ancak memeliler için bu bir modellemedir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Popülasyon Genetiğinde Simülasyon

- Aşağıda gösterildiği gibi, rastgele seçilen yumurta ve sperm kombinasyonları yeni döllerin genotiplerini belirler.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Gen Havuzu ve Gamet Dağılımı

- Ebeveynler diploiddir ve her biri A lokusundan iki allel taşır.
- Mayoz bölünme sonucu gametler, Mendel'in ayrılma yasasına göre sadece bir allel içerir.
- Örneğin, gen havuzunda allel A'nın frekansı %60, allel a'nın frekansı %40 olabilir.
- Bu oranlar, döllenme sırasında gelecek neslin genetik yapısını belirler.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Zigotların Genotip Dağılımı

- Rastgele gamet seçimiyle oluşturulan zigotların genotipleri hesaplanabilir.
- Örneğin, 100 zigotluk bir örneklemde:
  - %34 AA
  - %57 Aa
  - %9 aa
- Bu genotiplerin oranları, gelecek neslin gen havuzunu şekillendirir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

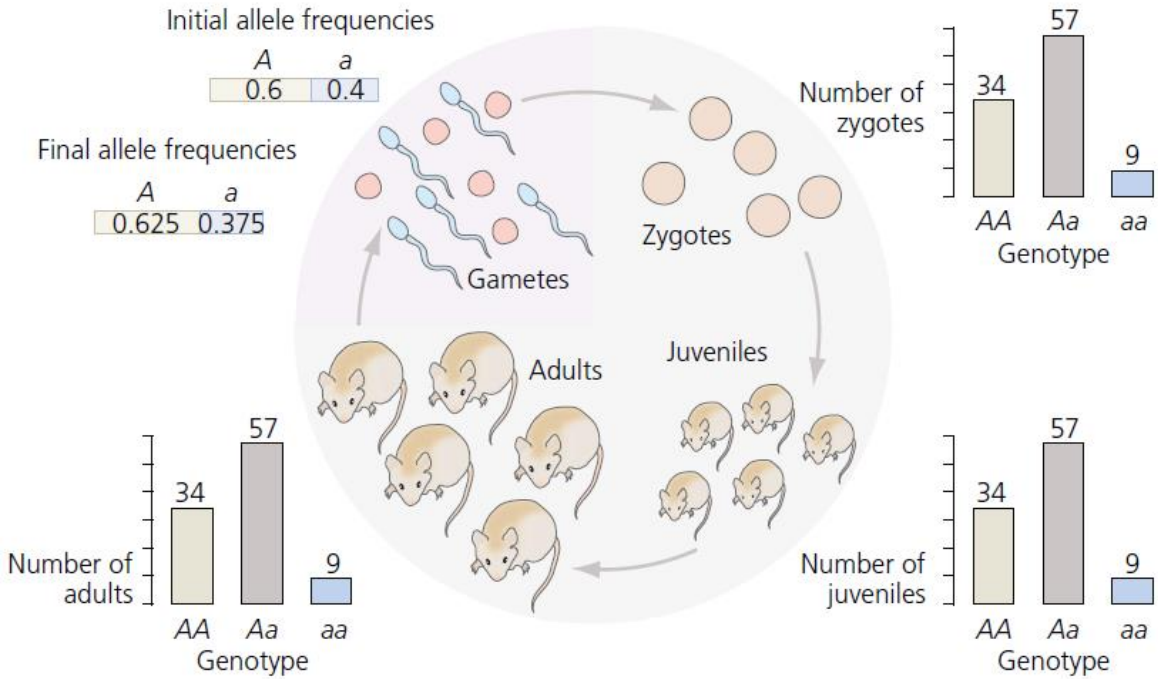
Yeni Nesilde Gamet Üretimi

- Tüm zigotların erişkinliğe ulaştığı ve eşit sayıda gamet ürettiği varsayılır.
- **34 AA bireyi:** 340 gamet üretir, hepsi A taşır.
- **57 Aa bireyi:** 570 gamet üretir, 285'i A, 285'i a taşır.
- **9 aa bireyi:** 90 gamet üretir, hepsi a taşır.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Yeni Nesilde Gamet Üretimi

- Sonuçta, 625 A ve 375 a gameti oluşur; yeni gen havuzunda A'nın frekansı 0.625, a'nın frekansı 0.375 olur.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

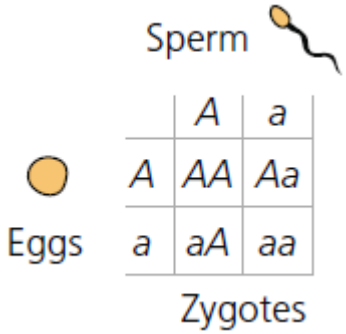
Genetik Sürüklenme ve Evrim

- Başlangıçta allel frekansları %60 A ve %40 a iken, süreç sonunda değişmiştir.
- Farklı simülasyon denemelerinde farklı sonuçlar elde edilmiştir:
  - Simülasyon: A = 0.625, a = 0.375
  - Simülasyon: A = 0.63, a = 0.37
  - Simülasyon: A = 0.585, a = 0.415
- Bu farklılıklar, rastgele gamet seçiminin popülasyon genetiğinde önemli bir rol oynadığını gösterir.
- Bu süreç genetik sürüklenme olarak adlandırılır ve popülasyonun öngörülemeyen şekilde evrimleşmesine neden olabilir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Punnett Karesi ile Genotip Tahmini

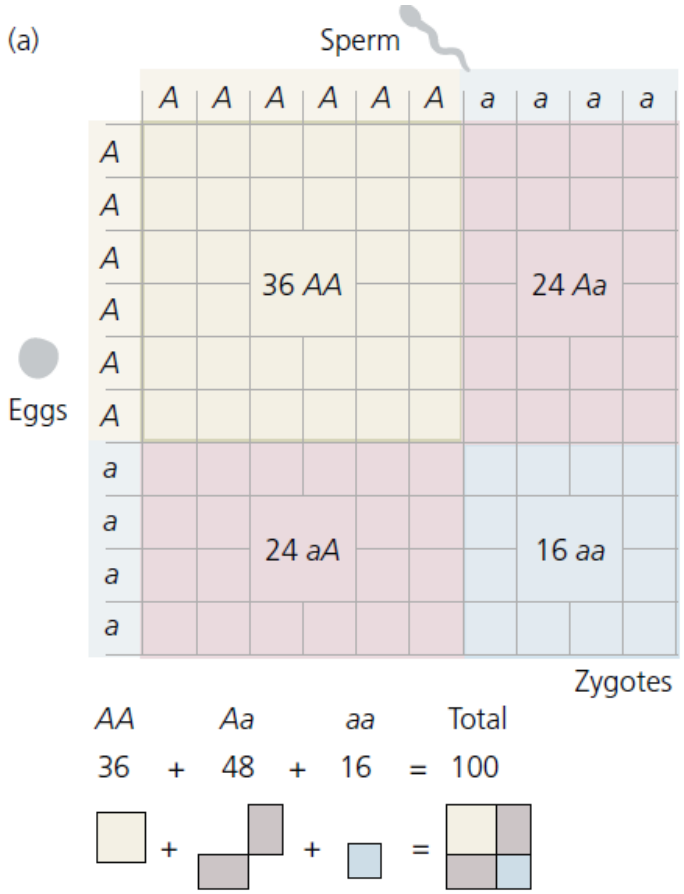
- Punnett Karesi, Reginald Crundall Punnett tarafından genetik çaprazlamaları tahmin etmek için geliştirilmiştir.
- Genellikle Mendel Genetiği kapsamında ebeveynlerin olası genotip kombinasyonlarını belirlemek için kullanılır.
- Yandaki şekil, Aa genotipine sahip bir dişi ve Aa genotipine sahip bir erkeğin çaprazlanmasını gösterir.
- Bu çaprazlama sonucunda AA: %25, Aa: %50, aa: %25 oranında yavrular beklenir.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Popülasyon İçin Punnett Karesi

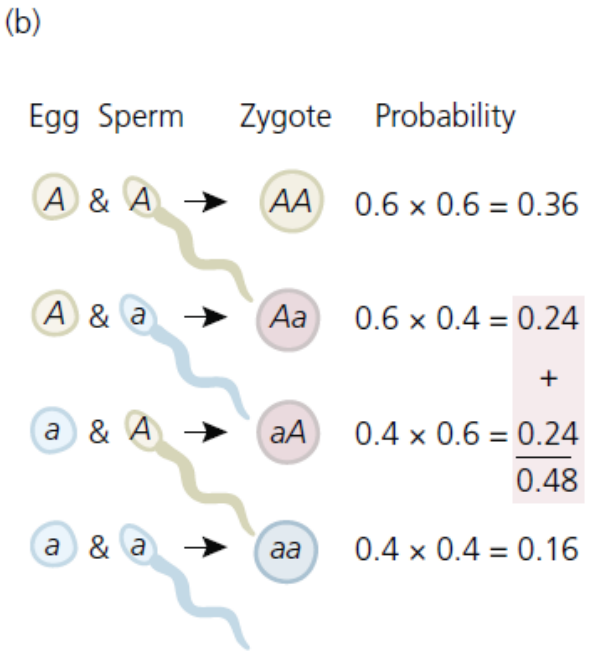
- Punnett karesi bireysel çaprazlamalar için kullanılabildiği gibi, tüm popülasyonun genotip dağılımını tahmin etmek için de kullanılabilir.
- Yandaki şekil, popülasyondaki yumurta ve sperm genotiplerinin frekanslarını kullanarak genotip tahminlerini gösterir.
- Eğer yumurtaların %60'ı A ve %40'ı a taşıyorsa, spermde de aynı oranlar varsa, 100 zigottan beklenen dağılım:
  - AA: %36
  - Aa: %48
  - aa: %16



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Genotip Frekanslarının Olasılıkla Hesaplanması

- Yandaki şekil, zigot genotiplerinin olasılık hesaplamalarını içerir.
- Örnek olarak, bir yumurtanın A taşıma olasılığı %60, spermin de A taşıma olasılığı %60 olduğunda:
  - AA oluşma olasılığı: $0.6 \times 0.6 = 0.36$ (%36)
- Aynı şekilde, diğer kombinasyonlar için de benzer hesaplamalar yapılır:
  - Aa: 0.48 (%48)
  - aa: 0.16 (%16)
- Toplam olasılıkların 1 olması, tüm olası genotiplerin hesaba katıldığını doğrular.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

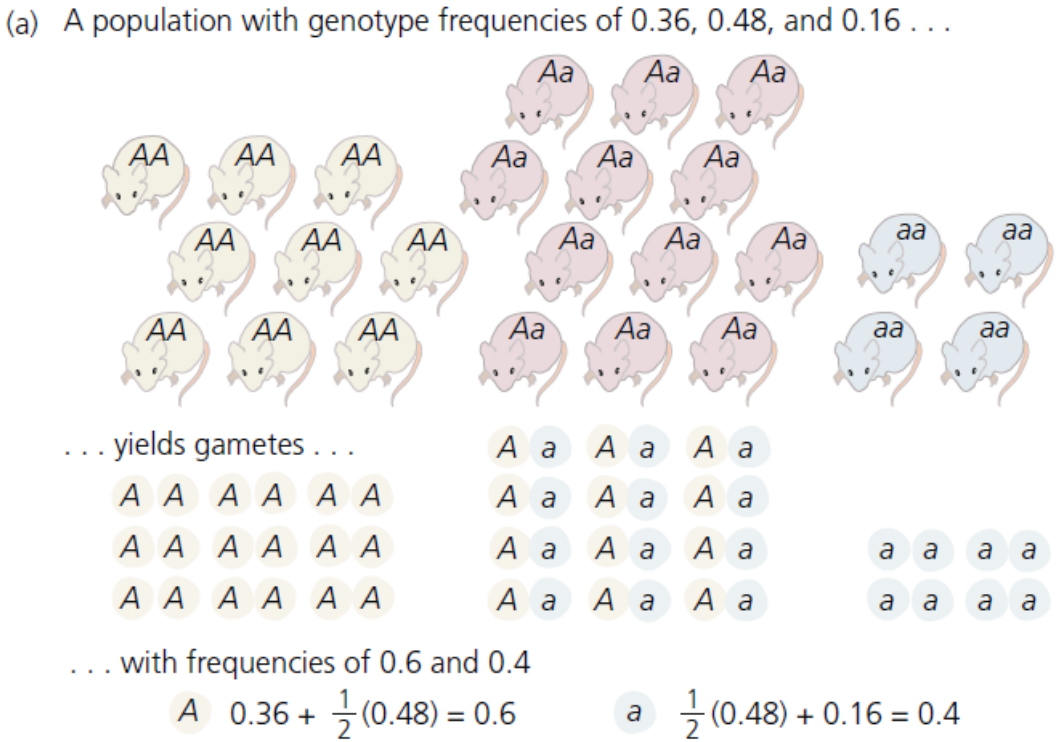
Yeni Nesilde Allel Frekansları

- Zigotlar büyüyüp yetişkin olduğunda, ürettikleri gametler yeni neslin gen havuzunu oluşturur.
- 100 bireyin ürettiği toplam 1000 gamet şu şekilde dağıtılır:
  - AA bireyleri (36 kişi) 360 gamet üretir → Hepsi A taşıyor.
  - Aa bireyleri (48 kişi) 480 gamet üretir → 240 A, 240 a taşıyor.
  - aa bireyleri (16 kişi) 160 gamet üretir → Hepsi a taşıyor.
- Toplamda 600 A, 400 a gameti oluşur.
- Yeni nesilde allel frekansları A = 0.6, a = 0.4 olarak korunur.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Allel Frekanslarının Korunması (Denge Durumu)

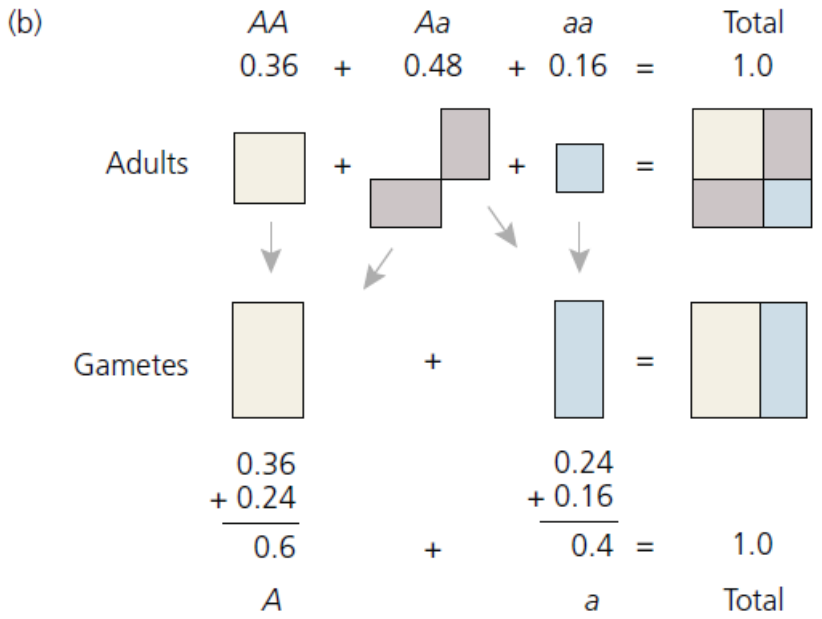
- Aşağıdaki şekil, yeni gen havuzunun frekans hesaplamalarını grafiksel olarak gösterir.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Allel Frekanslarının Korunması (Denge Durumu)

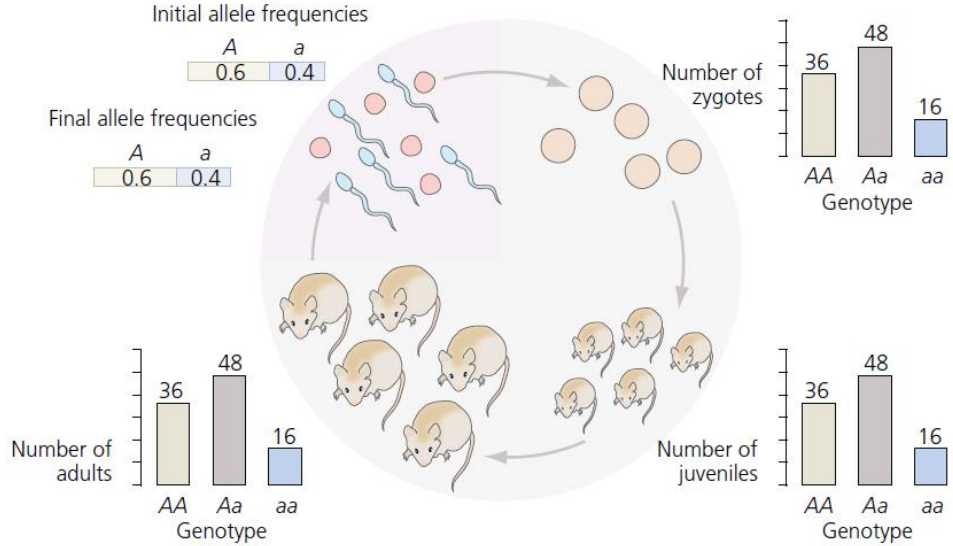
- Yandaki şekil, aynı hesaplamaların geometrik bir temsili olarak sunulmuştur.
- Sonuç olarak, başlangıçtaki %60 A - %40 a frekansı nesilden nesile korunur.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Allel Frekanslarının Korunması (Denge Durumu)

- Aşağıdaki şekil, sürecin tamamlanmasını ve frekansların değişmediğini gösterir.
- **Sonuç:** Şansa dayalı bir değişim (genetik sürüklenme) olmadığı sürece, popülasyonun allel frekansları değişmez, yani evrim gerçekleşmez.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

İlk Nicel Genetik Model (G. Udny Yule, 1902)

- G. Udny Yule, ilk defa Mendel allellerinin nesiller boyunca frekanslarını hesapladı.
- Başlangıçta A ve a allellerinin eşit frekansta (%50 - %50) olduğunu varsaydı.
- Hesaplamalarında, allel frekanslarının nesilden nesile değişmediğini gösterdi.
- Yule, yalnızca 0.5-0.5 dağılımının dengede kalabileceğini düşündü, ancak bu yanlış bir genelleme idi.
- 1908'de Reginald Punnett bu görüşe karşı çıktı, ancak hatayı ispat edemedi.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Punnett Haklıydı!

- Bizim yaptığımız hesaplamalar, A = 0.6, a = 0.4 frekanslarının da dengede kalabildiğini gösterdi.
- Yule'un düşündüğünün aksine, 0.5-0.5 tek denge noktası değildir.
- **Sonuç:** Eğer genetik sürüklenme, mutasyon veya seçilim gibi faktörler devreye girmezse, farklı başlangıç frekansları da nesilden nesile korunabilir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

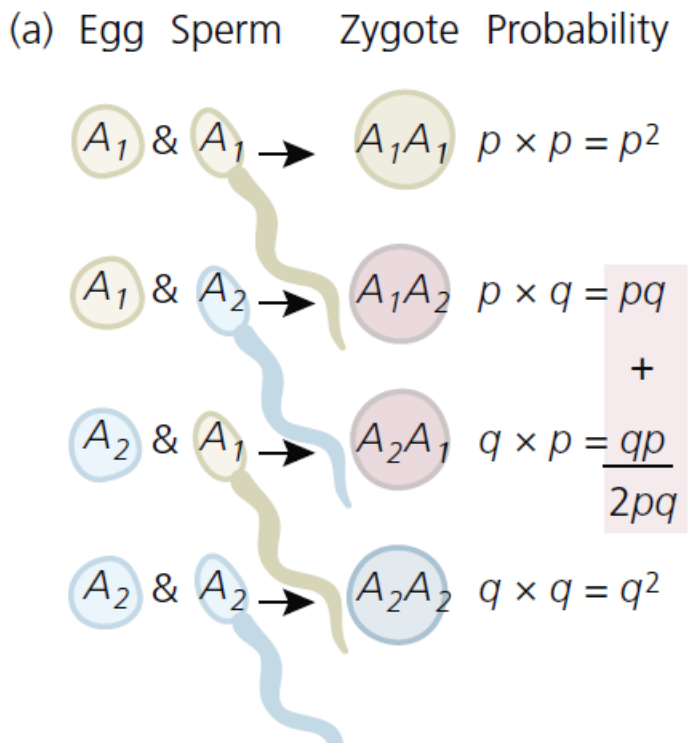
Hardy-Weinberg Genel Durumu

- Popülasyonda bir lokusta iki allel (A_1 ve A_2) bulunur.
- Bu alleller farklı genotip kombinasyonları oluşturur: A_1A_1, A_1A_2 ve A_2A_2.
- **Allel frekansları şu şekilde tanımlanır:**
  - A_1'in frekansı p, A_2'nin frekansı q olup p + q = 1'dir.
- Bu model, allel frekanslarının nesiller boyunca nasıl değiştiğini incelememize olanak tanır.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Gamet Kombinasyonları ve Zigot Oluşumu

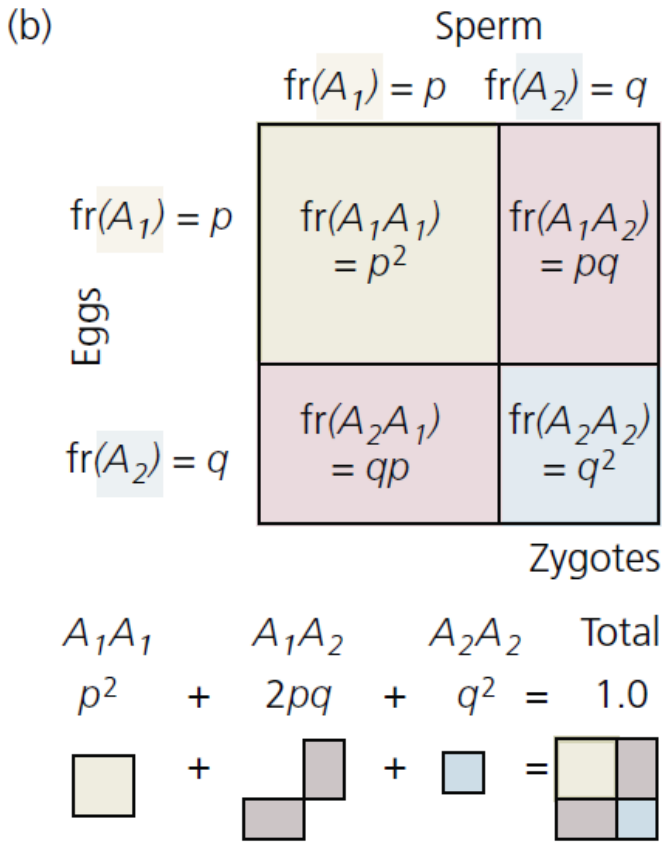
- Gametler rastgele birleşerek zigotları oluşturur.
  - A_1A_1 zigotu oluşma olasılığı: p^2
  - A_1A_2 zigotu oluşma olasılığı: 2pq
  - A_2A_2 zigotu oluşma olasılığı: q^2
- Yandaki şekil bu kombinasyonları ve olasılıklarını göstermektedir.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Punnett Kareleri ve Genotip Frekansları

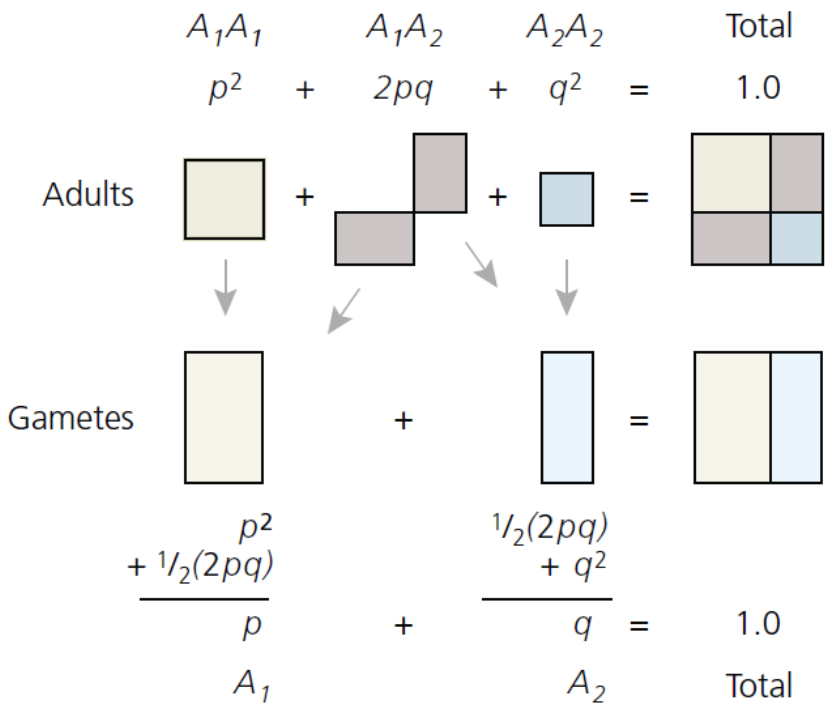
- Yandaki şekil, Punnett karesi kullanılarak genotip frekanslarını gösterir.
- Genotiplerin toplamı şu denklemi sağlar:
  - $p^2 + 2pq + q^2 = 1$
- Bu hesaplama, tüm zigotları doğru şekilde hesaba kattığımızı doğrular.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Nesiller Arasında Allel Frekansı Değişimi

- Zigotlar gelişerek yetişkin bireyleri oluşturur ve yeni gametler üretir.
- Yeni nesilde A_1 allelinin frekansı şu şekilde hesaplanır:
  - $p^2 + ½ (2pq) = p^2 + pq$
- Aynı hesaplama A_2 için de yapılır ve sonuç q bulunur.
- Yandaki şekil, bu hesaplamayı grafiksel olarak gösterir.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Hardy-Weinberg Dengesi

- Popülasyonun başlangıçtaki allel frekansları (p ve q) nesiller boyunca değişmez.
- Allel frekansları herhangi bir değer alabilir, ancak toplamları her zaman 1'dir.
- Bu sonuç, Mendel genetiği kurallarına uyan popülasyonlarda allel frekanslarının sabit kalacağını gösterir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Hardy-Weinberg İlkesi ve Önemi

- Hardy (1908) ve bağımsız olarak Weinberg (1908) bu prensibi geliştirdi.
- Bazen Castle'ın (1903) katkılarından dolayı Hardy-Weinberg-Castle dengesi olarak da anılır.
- **Sonuç 1:** Allel frekansları nesiller boyunca değişmez.
- **Sonuç 2:** Genotip frekansları her zaman p^2, $2pq$ ve q^2 formülüne göre hesaplanır.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Hardy–Weinberg Dengesi: Evrimsel Bir Temel Model

- Hardy–Weinberg Dengesi, belirli varsayımlar altında bir popülasyonda allel ve genotip frekanslarının değişmeyeceğini öngören temel bir modeldir.
- Bu model, doğrudan evrimi açıklamasa da, evrimsel değişimi anlamak için bir "karşılaştırma noktası" (null model) olarak kullanılır.
- Eğer Hardy–Weinberg koşulları sağlanmıyorsa, popülasyonda evrimsel süreçler işliyor demektir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Hardy–Weinberg Dengesi İçin Gerekli Varsayımlar

- Modelin geçerli olabilmesi için bazı kritik varsayımların sağlanması gerekir.
- Eğer bu varsayımlardan biri ya da birkaçı ihlal edilirse, popülasyondaki allel frekansları değişebilir.
- Hardy–Weinberg dengesinin korunabilmesi için beş temel varsayım bulunur.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

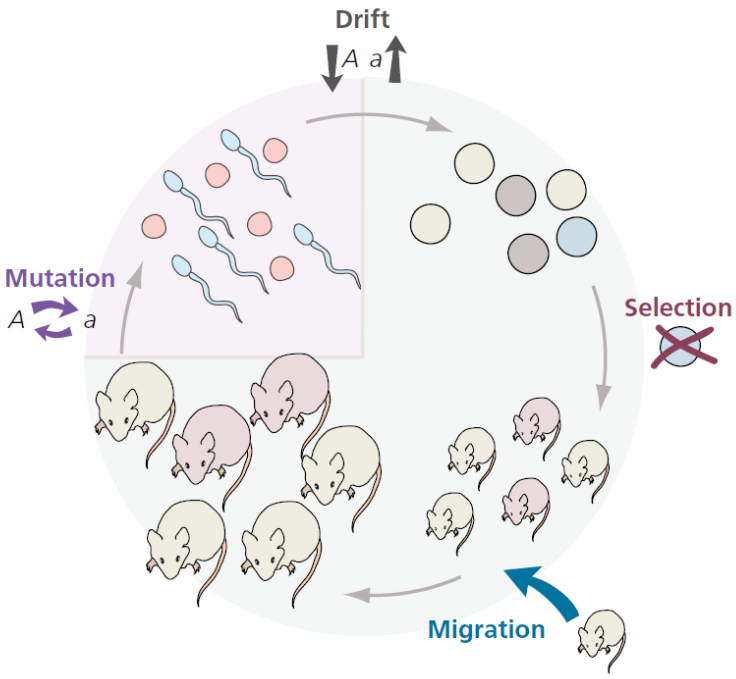
Varsayım 1: Seçilim Yoksa Denge Vardır

- Modelde, her genotipin eşit hayatta kalma ve üreme şansına sahip olduğu kabul edilir.
- Ancak, bazı genotipler daha avantajlı olduğunda doğal seçilim devreye girer ve allel frekansları nesilden nesile değişir.
- Seçilim, Hardy–Weinberg dengesinin bozulmasına neden olan önemli bir evrimsel mekanizmadır.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Varsayım 2: Mutasyonun Yokluğu

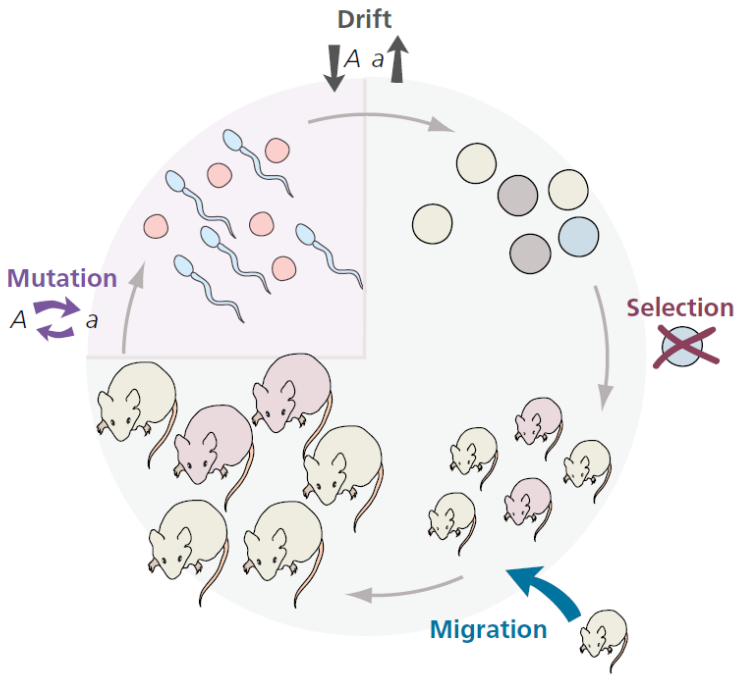
- Hardy–Weinberg modelinde, hiçbir allelin mutasyon ile başka bir allele dönüşmediği kabul edilir.
- Gerçekte ise bazı alleller, diğerlerinden daha yüksek mutasyon oranına sahiptir.
- Eğer mutasyon gerçekleşirse, popülasyondaki allel frekansları zaman içinde değişebilir.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Varsayım 3: Göçün (Migrasyonun) Olmaması

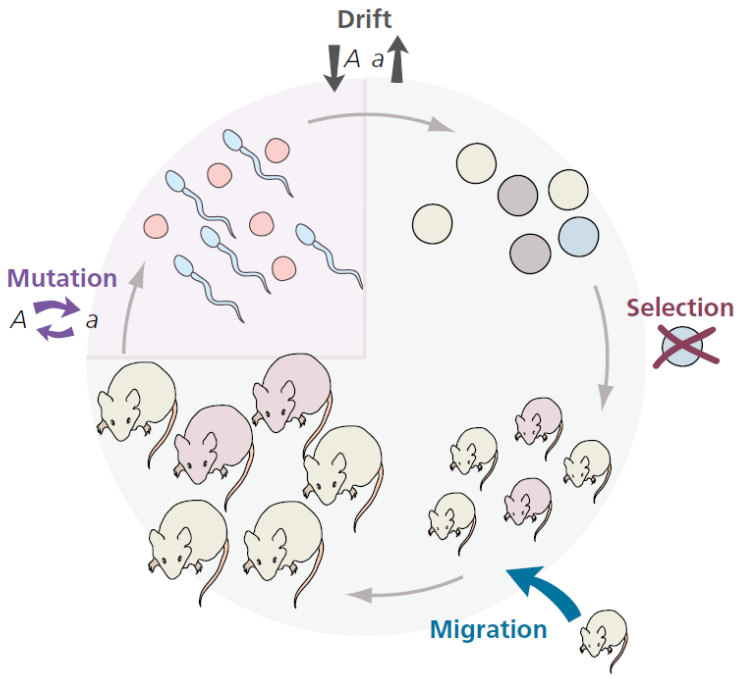
- Modelde, bireylerin popülasyona giriş-çıkış yapmadığı varsayılır.
- Ancak, bazı bireylerin göç etmesi durumunda belirli alleller popülasyona giriş yapabilir veya popülasyondan kaybolabilir.
- Bu durum, popülasyondaki allel frekanslarını değiştirerek Hardy–Weinberg dengesini bozar.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Varsayım 4:
Şansa Bağlı Olayların Olmaması (Genetik Sürüklenme)

- Model, her bireyin eşit sayıda gamet ürettiğini ve bunların rastgele birleştiğini kabul eder.
- Ancak, küçük popülasyonlarda bazı bireyler şans eseri daha fazla gamet aktarabilir.
- Bu rastgele değişimler "genetik sürüklenme" olarak adlandırılır ve Hardy–Weinberg dengesini bozar.

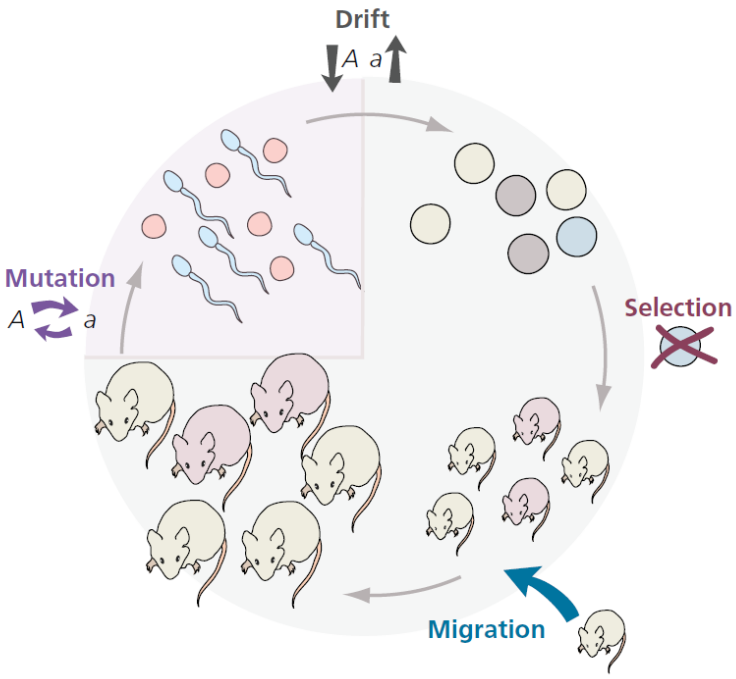


Bektaş Tepe
gezimania_tr

(S. Freeman & J.C. Herron)
Prof. Dr. Bektaş TEPE

Varsayım 5: Rastgele Eşleşme (Panmiksi)

- Modelde bireylerin tamamen rastgele çiftleştiği kabul edilir.
- Ancak, bireyler genellikle belirli özelliklere sahip eşleri seçebilir (örneğin, benzer fenotipler arasında eşleşme).
- Bu durum, allel frekanslarını değiştirmese bile genotip frekanslarında kaymalara yol açabilir.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Hardy–Weinberg Dengesi Ne İşe Yarar?

- Model, popülasyonun evrim geçirip geçirmediğini anlamak için bir referans noktası sunar.
- Bir popülasyon Hardy–Weinberg dengesinde değilse, bu durum evrimsel süreçlerin işlediğine işaret eder.
- Ancak, dengenin bozulması hangi mekanizmanın (seçilim, mutasyon, göç vb.) etkili olduğunu doğrudan göstermez.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Hardy–Weinberg Modeli ve Gelecek Çalışmalar

- Hardy–Weinberg dengesinden sapmalar, evrimsel mekanizmaları araştırmak için önemli ipuçları sunar.
- Bu bölümde varsayımlar 1 ve 2'nin (seçilim ve mutasyon) etkileri incelenmiştir.
- Bir sonraki bölümde (Bölüm 7), varsayımlar 3, 4 ve 5'in (göç, genetik sürüklenme, rastgele eşleşme) evrimsel süreçlere etkileri ele alınacaktır.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

CCR5-Δ32 Allelinin Frekansındaki Değişimler

- CCR5-Δ32 allelinin frekansının değişip değişmeyeceği sorusu ele alınmıştır.
- Hardy-Weinberg dengesi modeline göre, belirli varsayımlar sağlanırsa allel frekansı değişmez.
- Ancak, bu varsayımlar gerçek popülasyonlarda asla tam olarak sağlanmaz.
- Özellikle, Δ32/Δ32 bireylerinin AIDS'e karşı avantajlı olması, allel frekansının değişebileceğini düşündürmektedir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Hardy-Weinberg Dengesi ve Seçilim

- Hardy-Weinberg dengesi, popülasyon genetiğinde önemli bir temel modeldir.
- Ancak bu model, tüm bireylerin eşit hayatta kalma ve üreme şansına sahip olduğunu varsayar.
- Eğer bazı bireyler daha fazla üreyip hayatta kalıyorsa, bu durumda doğal seçilim devreye girer.
- Doğal seçilim, nesiller boyunca genetik değişimlere neden olabilir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Seçilimin Tanımı ve Önemi

- Seçilim, belirli fenotiplere sahip bireylerin daha yüksek üreme başarısına sahip olmasıdır.
- Bu durum, belirli genotiplerin gelecek nesillere daha fazla aktarılmasına yol açar.
- Eğer bu genotipler kalıtsalsa, popülasyonun genetik yapısı zamanla değişebilir.
- Bu süreç, Mendel genetiğini Darwin'in doğal seçilim teorisiyle birleştirir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Genetik ve Çevresel Etkileşimler

- Popülasyon genetikçileri genellikle fenotipleri doğrudan genotiplere bağlar.
- Örneğin, bezelye bitkilerinde TT ve Tt genotipleri uzun, tt genotipi kısa bitkiler oluşturur.
- Ancak, çoğu fenotip sadece genetikten değil, çevresel faktörlerden de etkilenir.
- TT genotipine sahip iki bezelye bitkisi bile farklı boylarda olabilir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Seçilimin Hardy-Weinberg Dengesine Etkisi

- Hardy-Weinberg modeli, seçilim olmadığında allel frekanslarının sabit kaldığını öngörür.
- Ancak, belirli genotiplerin daha yüksek üreme başarısına sahip olması bu dengeyi bozar.
- Seçilimin etkisini anlamak için gen havuzundaki allel frekanslarının nasıl değiştiği incelenmelidir.
- Bu, popülasyon genetiğinde evrimsel değişimlerin temel mekanizmalarından biridir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

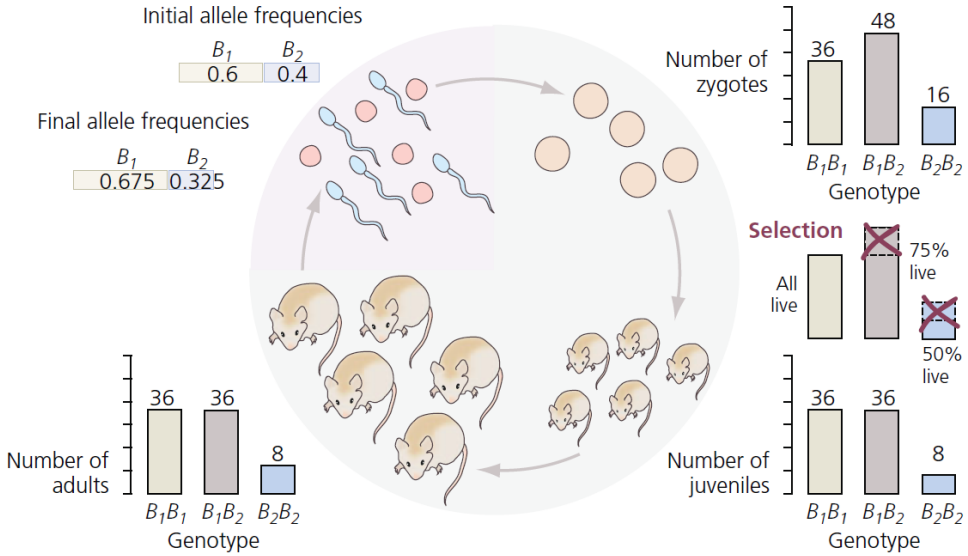
Hardy-Weinberg Dengesi ve Seçilimin Etkisi

- Hardy-Weinberg dengesi, belirli varsayımlar altında gen frekanslarının sabit kaldığını öne sürer.
- Ancak seçilim, bazı genotiplerin hayatta kalma oranlarını etkileyerek gen frekanslarını değiştirebilir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Hardy-Weinberg Dengesi ve Seçilimin Etkisi

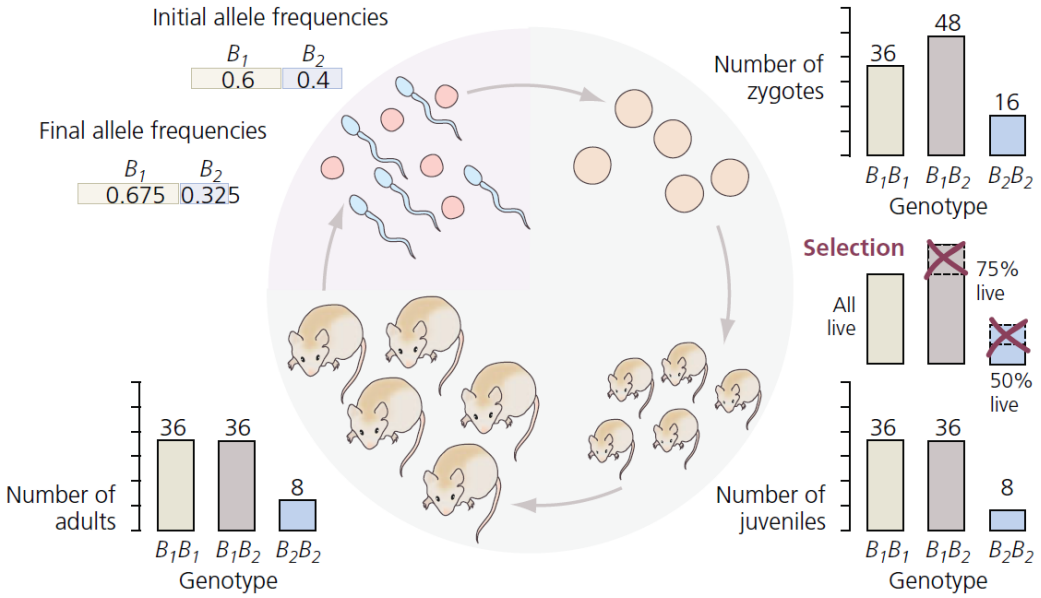
- Seçilimin etkisini anlamak için bir fare popülasyonunda B lokusu üzerinden örnek inceleyeceğiz.
- Aşağıda gösterildiği gibi, başlangıçta B_1 ve B_2 allellerinin frekansları sırasıyla 0.6 ve 0.4'tür.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Başlangıç Genotip Frekansları ve Seçilim Öncesi Durum

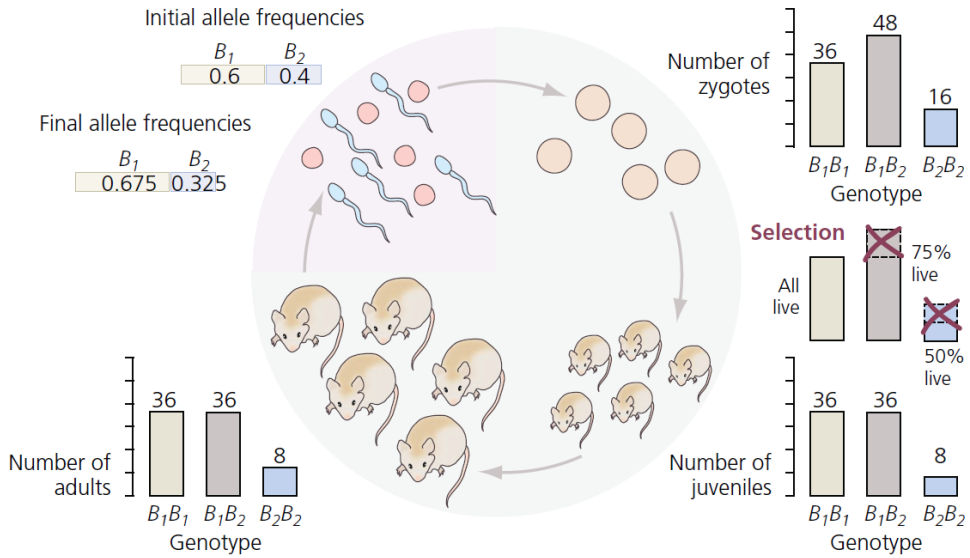
- Rastgele çiftleşme sonucu B_1B_1, B_1B_2 ve B_2B_2 genotip frekansları sırasıyla 0.36, 0.48 ve 0.16 olarak hesaplanır.
- 100 zigotluk bir popülasyon düşünüldüğünde:
  - B_1B_1: 36 birey
  - B_1B_2: 48 birey
  - B_2B_2: 16 birey



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Başlangıç Genotip Frekansları ve Seçilim Öncesi Durum

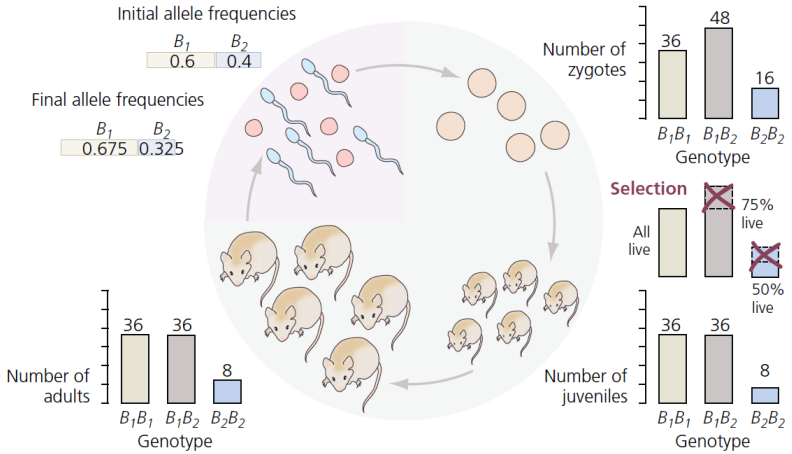
- Şeklin sağ üst kısmındaki çubuk grafik, zigotların başlangıç dağılımını gösterir.
- Bu bireyler yetişkinlik çağına ulaşırsa, yeni neslin gen havuzunu oluşturacaktır.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Seçilimin Uygulanması ve Hayatta Kalma Oranları

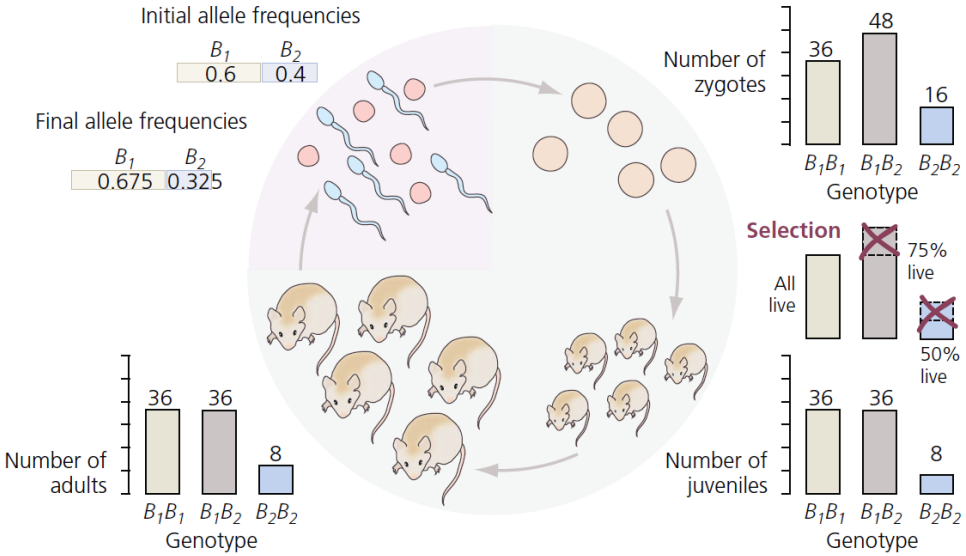
- Seçilimi dahil ederek genotiplerin farklı hayatta kalma oranlarına sahip olduğunu varsayıyoruz.
- Hayatta kalma oranları:
  - B_1B_1 bireylerinin tamamı (%100) hayatta kalır.
  - B_1B_2 bireylerinin %75'i hayatta kalır.
  - B_2B_2 bireylerinin %50'si hayatta kalır.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Seçilimin Uygulanması ve Hayatta Kalma Oranları

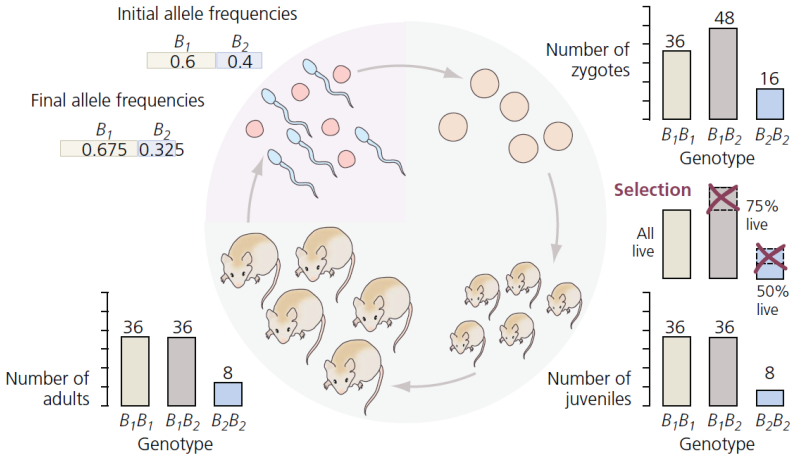
- Aşağıdaki şekle göre yetişkin bireylerin yeni dağılımı:
  - B_1B_1 : 36 birey
  - B_1B_2 : 36 birey
  - B_2B_2 : 8 birey



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Yeni Nesilde Allel Frekanslarının Hesaplanması

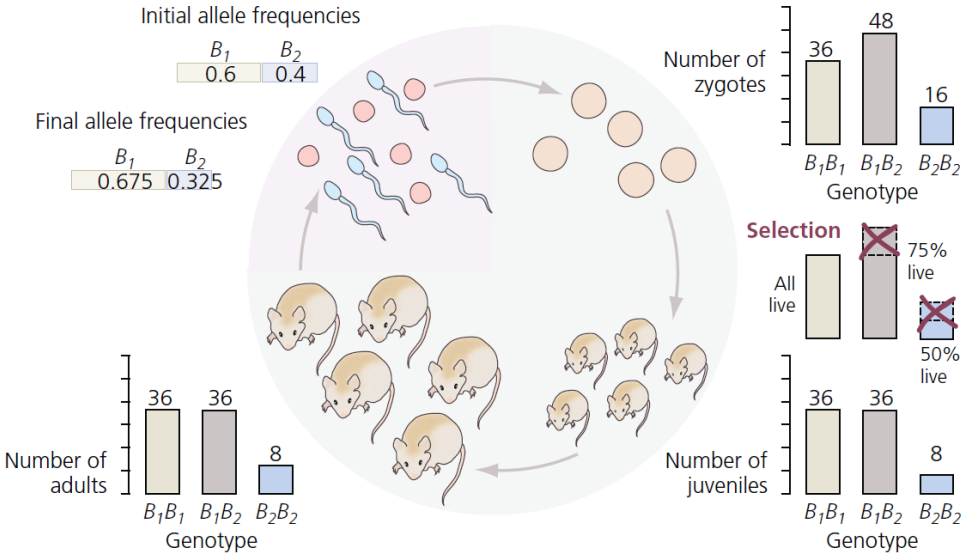
- Hayatta kalan bireyler üreme yaparak gen havuzunu oluşturur.
- Her bireyin 10 gamet bağışladığını varsayarsak:
  - 36 B_1B_1 bireyi → 360 gamet (360 B_1, 0 B_2)
  - 36 B_1B_2 bireyi → 360 gamet (180 B_1, 180 B_2)
  - 8 B_2B_2 bireyi → 80 gamet (0 B_1, 80 B_2)



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Yeni Nesilde Allel Frekanslarının Hesaplanması

- Toplam 800 gamet içinde:
  - 540 B_1 alleli (%67.5)
  - 260 B_2 alleli (%32.5)
- B_1 allelinin frekansı %60'tan %67.5'e yükselirken, B_2 alleli aynı oranda azalmıştır.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

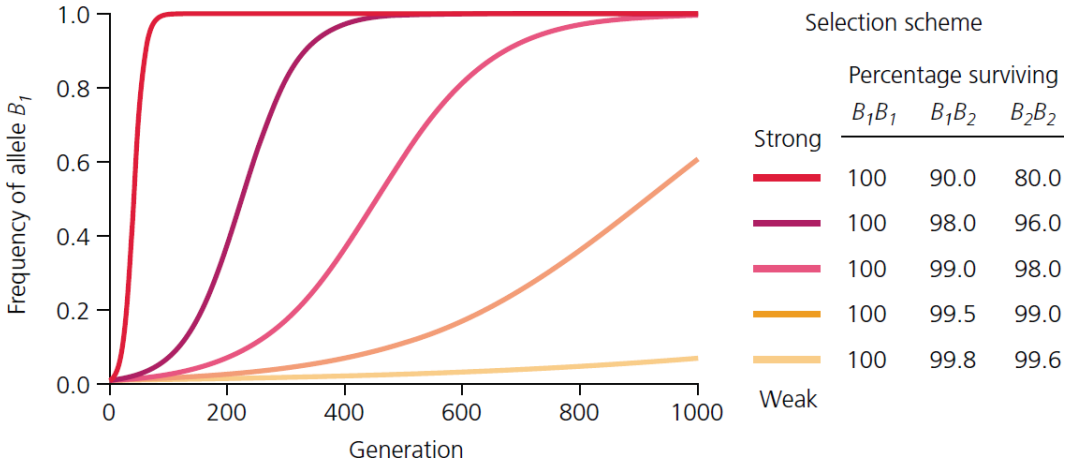
Hardy-Weinberg Dengesinin İhlali ve Evrimsel Değişim

- Seçilim nedeniyle B_1 frekansı artarken, B_2 frekansı azalmıştır.
- Hardy-Weinberg analizinin "seçilim yok" varsayımı ihlal edilmiştir.
- Sonuç olarak, popülasyonda evrimsel bir değişim meydana gelmiştir.
- Doğada seçilim genellikle daha düşük oranlarda gerçekleşse de, uzun vadede küçük değişimler büyük farklılıklara yol açabilir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Seçilimin Uzun Vadeli Etkisi

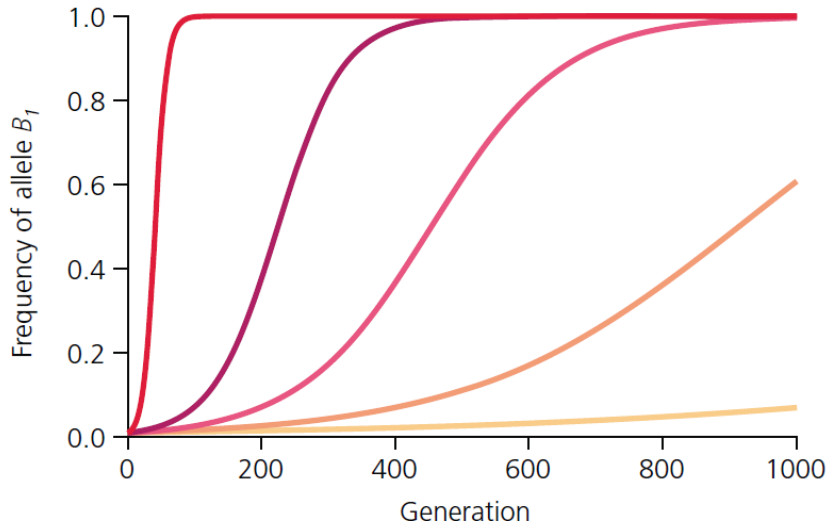
- Aşağıdaki şekil, seçilimin uzun vadede allel frekanslarını nasıl değiştirdiğini gösterir.
- Başlangıçta B_1 frekansı %1 ve B_2 frekansı %99'dur.
- Hayatta kalma oranları:
  - B_1B_1: %100
  - B_1B_2: %90
  - B_2B_2: %80



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Seçilimin Uzun Vadeli Etkisi

- Seçilim etkisiyle, 100 nesil içinde B_1 frekansı %99'a yükselir.
- Daha zayıf seçilim durumlarında bile B_1 frekansı zamanla artmaya devam eder.



Selection scheme

	Percentage surviving		
	B_1B_1	B_1B_2	B_2B_2
Strong			
	100	90.0	80.0
	100	98.0	96.0
	100	99.0	98.0
	100	99.5	99.0
	100	99.8	99.6
Weak			

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Doğal Seçilim ve Allel Frekanslarındaki Değişim

- Douglas Cavener ve Michael Clegg (1981), laboratuvar ortamında gerçekleştirdikleri doğal seçilim deneyi ile allel frekanslarının nesiller boyunca nasıl değiştiğini incelediler.
- Araştırmalarında *Drosophila melanogaster* (meyve sineği) kullanıldı.
- Bu sinekler, etanolü parçalamaya yarayan bir enzim olan alkol dehidrojenaz (ADH) üretirler.
- Çalışmada, ADH enzimi için iki farklı allel taşıyan sinekler incelendi:
  - Adh^F
  - Adh^S

Bektaş Tepe
gezimania_tr

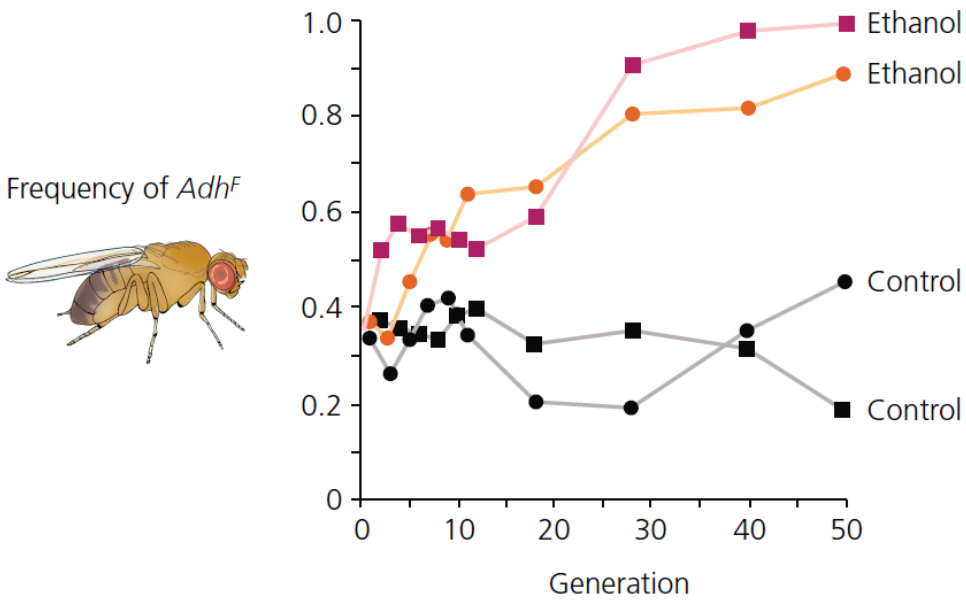
Deneyin Kurulumu

- Araştırmacılar, sinekleri iki farklı ortamda yetiştirdiler:
  - **Deney grubu:** Etanol içeren besin ortamında büyüyen sinekler.
  - **Kontrol grubu:** Normal (etanol içermeyen) besin ortamında büyüyen sinekler.
- Her nesilde, üremek için seçilen bireyler rastgele belirlendi.
- Bu nedenle deney, doğal seçilim deneyi olarak adlandırıldı.
- Bilim insanları doğrudan bireylerin hayatta kalmasını veya üreme başarısını manipüle etmediler; yalnızca çevresel koşulları değiştirdiler.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Allel Frekanslarının Takibi

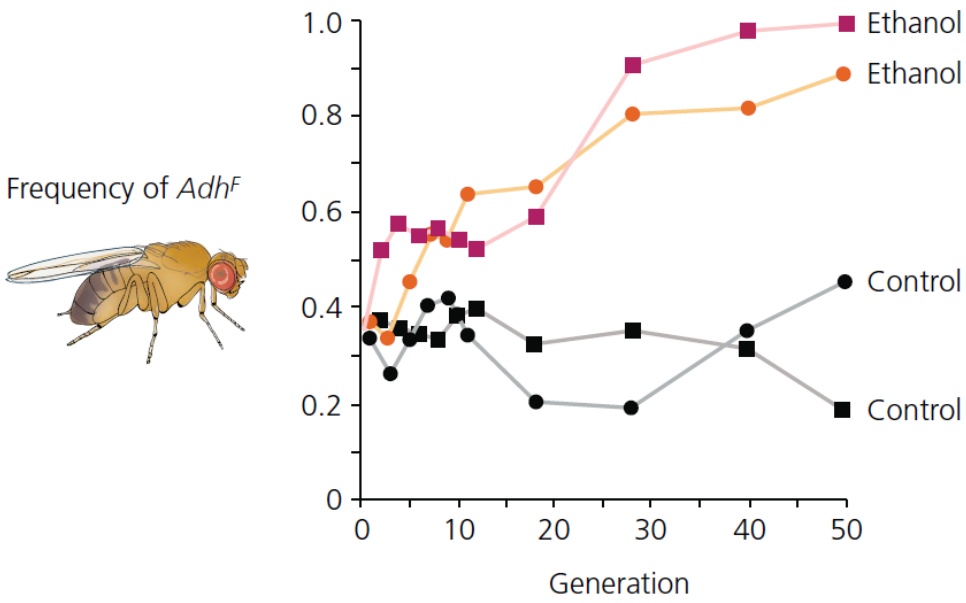
- Belirli nesillerde, sineklerden rastgele örnekler alındı ve ADH genotipleri belirlenerek allel frekansları hesaplandı.
- Sonuçlar aşağıda sunulmuştur.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Allel Frekanslarının Takibi

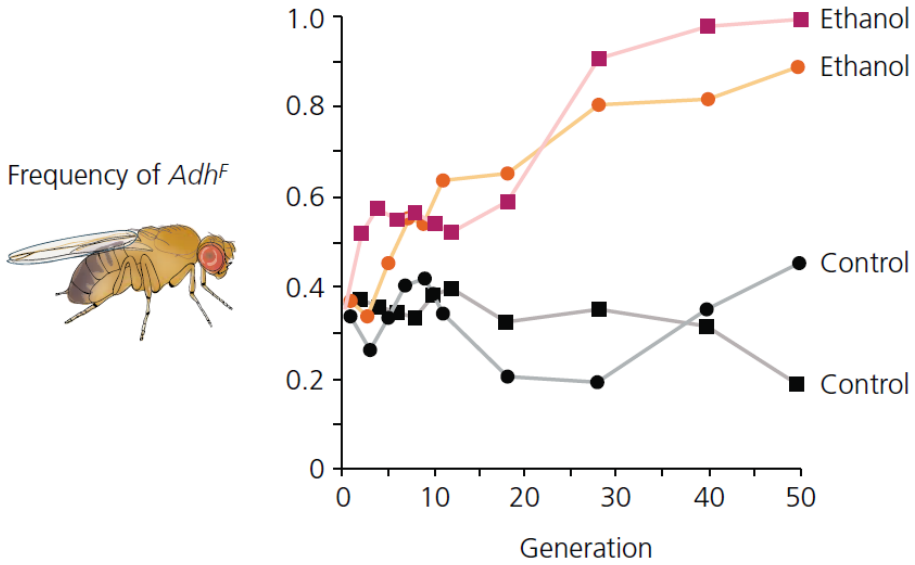
- Kontrol gruplarında Adh^F allelinin frekansı önemli bir değişim göstermedi.
- Deney gruplarında ise Adh^F allelinin frekansında hızlı ve tutarlı bir artış gözlendi.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Hardy-Weinberg Dengesi ve Seçilim

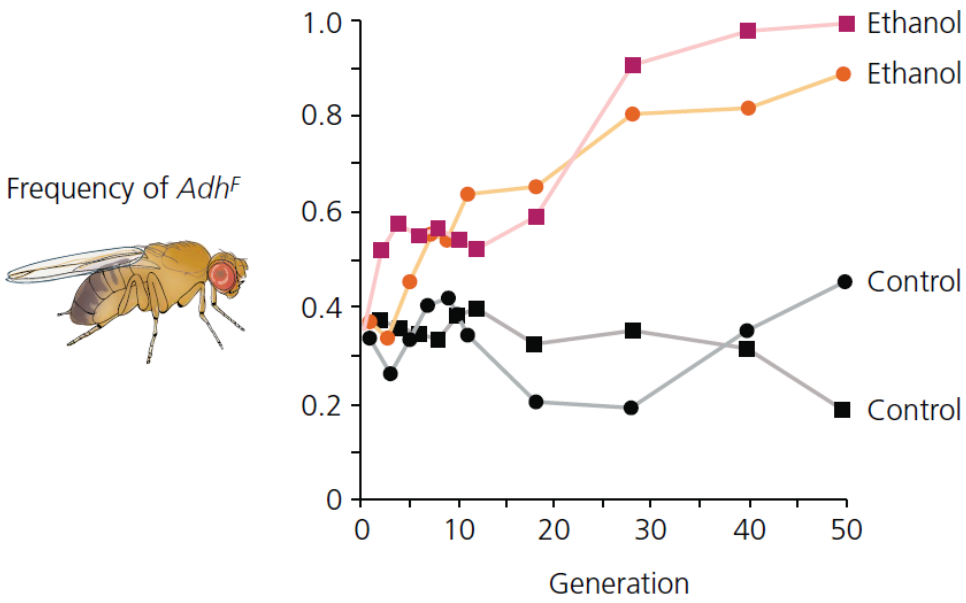
- Hardy-Weinberg ilkesine göre kontrol gruplarında allel frekanslarında büyük bir değişim olmaması beklenir ve bu da gözlemlerle örtüşmektedir.
- Ancak deney gruplarında Hardy-Weinberg dengesinin geçerli olmadığı görülmüştür.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Hardy-Weinberg Dengesi ve Seçilim

- Tek fark, deney gruplarında etanol bulunmasıdır.
- Bu durum, Hardy-Weinberg analizinin seçilim yoktur varsayımının ihlal edildiğini gösterir.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Seçilimin Etkisi ve Fitness Kavramı

- Etanol içeren ortamda Adh^F allelini taşıyan sineklerin üreme başarısı daha yüksektir.
- Adh^F homozigotlarından izole edilen alkol dehidrojenaz enzimi, Adh^S homozigotlarından izole edilene kıyasla etanolü iki kat daha hızlı parçalar.
- Adh^F allelinin avantajı iki şekilde olabilir:
  - Daha yüksek hayatta kalma oranı.
  - Daha fazla üreme başarısı.
- Ancak, sineklerin fitness avantajının hangi faktöre bağlı olduğu net değildir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

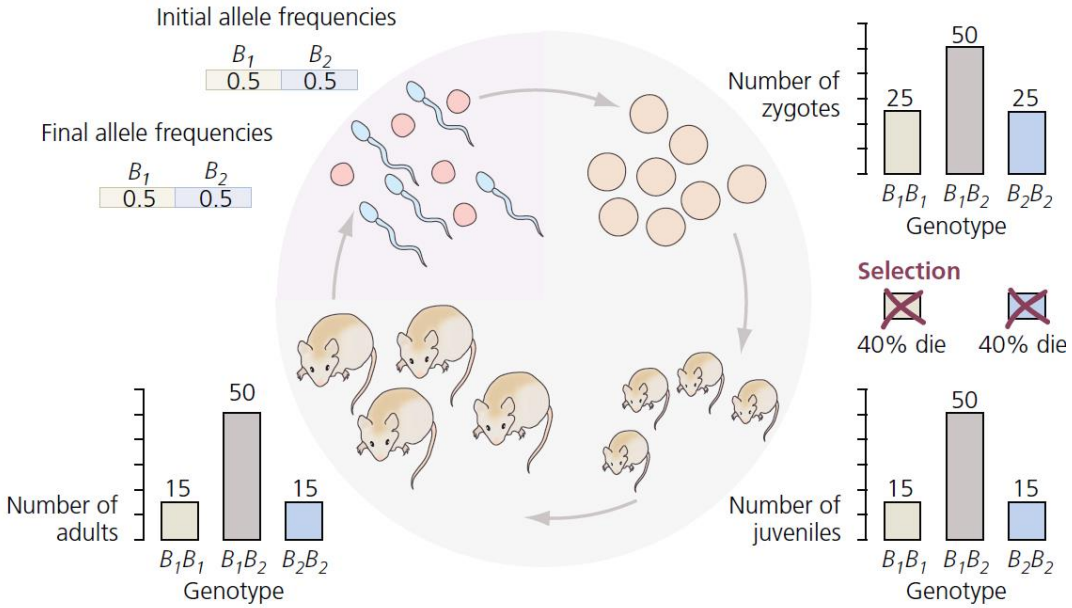
Hardy-Weinberg Dengesi ve Seçilim

- Hardy-Weinberg analizi, seçilimin olmadığı durumlarda genotip frekanslarını belirlemek için kullanılır.
- Ancak, seçilim etkili olduğunda allel frekansları değişebilir ve Hardy-Weinberg dengesinin bazı sonuçları geçerliliğini yitirebilir.
- Özellikle, genotip frekansları artık yalnızca allel frekanslarının çarpımıyla hesaplanamaz.
- Seçilimin Hardy-Weinberg dengesine etkisini anlamak için bir örnek üzerinden ilerleyelim.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Seçilimin Hardy-Weinberg Dengesine Etkisi

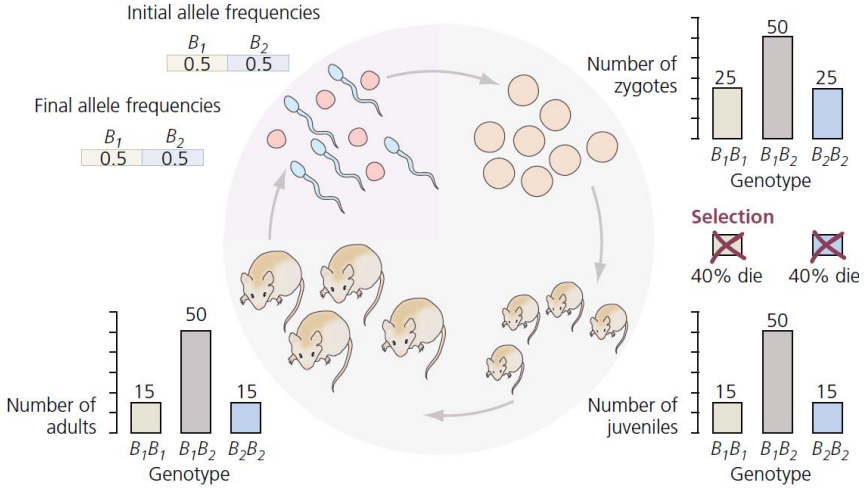
- Popülasyonda iki farklı allel (B_1 ve B_2) bulunduğunu ve başlangıçta her birinin frekansının 0.5 olduğunu varsayalım.
- Rastgele çiftleşme sonucunda genotip frekansları:
  - B_1B_1: 0.25
  - B_1B_2: 0.50
  - B_2B_2: 0.25



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Seçilimin Hardy-Weinberg Dengesine Etkisi

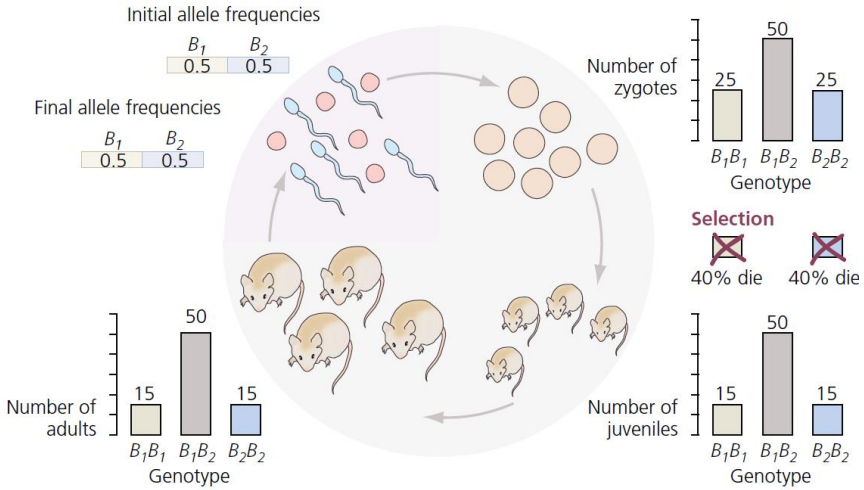
- 100 zigottan oluşan bir popülasyon düşünelim:
  - B_1B_1: 25 birey
  - B_1B_2: 50 birey
  - B_2B_2: 25 birey
- Şimdi, bu bireylerin hayatta kalma oranlarını dikkate alarak seçilimin etkisini inceleyelim.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Seçilim ve Hayatta Kalma Oranları

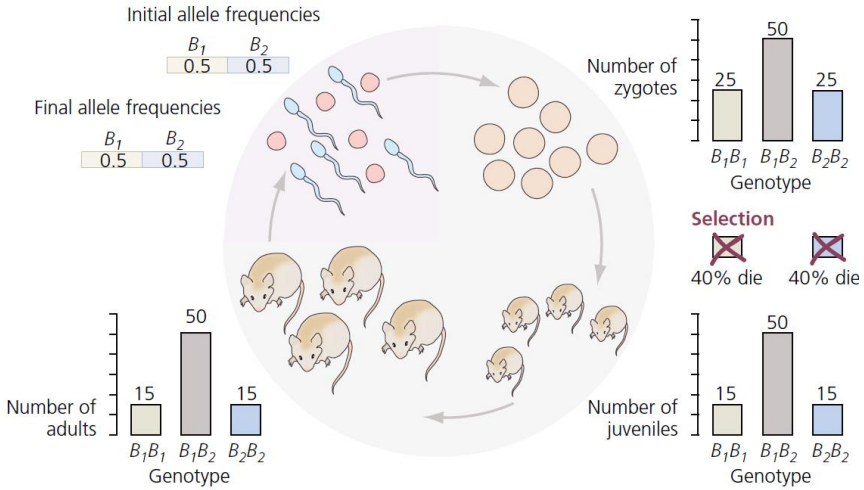
- Genotiplere bağlı olarak bireylerin hayatta kalma oranları farklıdır:
  - B_1B_1 : %60'ı hayatta kalır.
  - B_1B_2 : %100'ü hayatta kalır.
  - B_2B_2 : %60'ı hayatta kalır.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Seçilim ve Hayatta Kalma Oranları

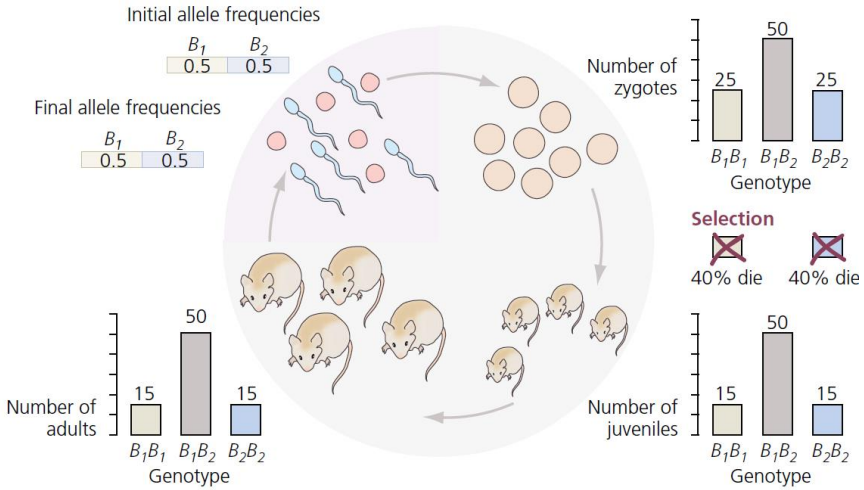
- Hayatta kalan bireyler yetişkin olup bir sonraki nesle gamet aktaracaktır.
- Hayatta kalan popülasyon:
  - B_1B_1 : 15 birey
  - B_1B_2 : 50 birey
  - B_2B_2 : 15 birey



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Yeni Neslin Gen Havuzu

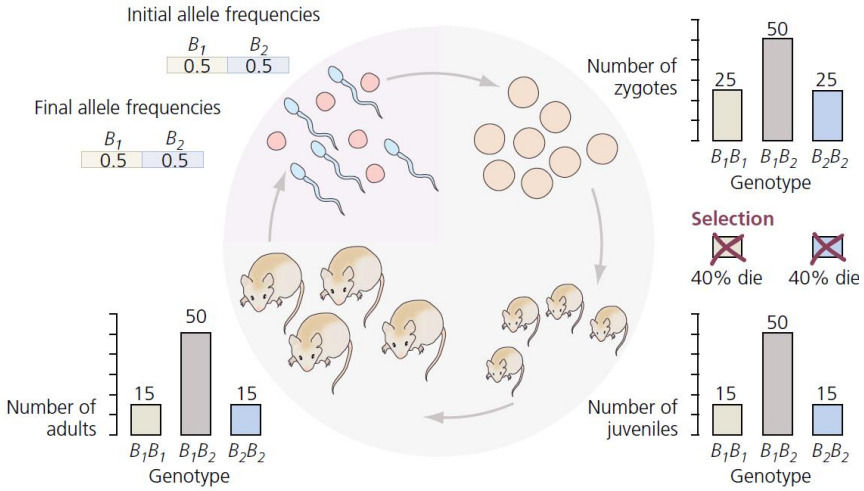
- Her yetişkin birey ortalama 10 gamet bağışladığında:
  - B_1B_1 bireyleri: 150 gamet üretir (tamamı B_1).
  - B_1B_2 bireyleri: 500 gamet üretir (250'si B_1, 250'si B_2).
  - B_2B_2 bireyleri: 150 gamet üretir (tamamı B_2).



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Yeni Neslin Gen Havuzu

- Toplam 800 gamet içerisinde:
  - B_1: 400 gamet (%50)
  - B_2: 400 gamet (%50)
- Seçilime rağmen allel frekansları değişmemiştir, popülasyon evrim geçirmemiştir.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Genotip Frekanslarının Hardy-Weinberg'den Sapması

- Yetişkin bireylerdeki genotip frekansları:
  - B_1B_1 : 15/80 = 0.1875
  - B_1B_2 : 50/80 = 0.625
  - B_2B_2 : 15/80 = 0.1875
- Hardy-Weinberg denklemine göre hesaplanan değerlerden farklıdır:
  - (B_1B_1 frekansı) ≠ (B_1 frekansı)^2 → 0.1875 ≠ $(0.5)^2$ = 0.25
- Bu, seçilimin Hardy-Weinberg dengesinin ikinci sonucunu bozabileceğini gösterir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Hardy-Weinberg Dengesi Tekrar Sağlanabilir mi?

- Güçlü bir seçilim bile tek bir nesilde Hardy-Weinberg dengesini büyük ölçüde bozabilir.
- Ancak popülasyonda rastgele çiftleşme gerçekleşirse, Hardy-Weinberg dengesi hızla yeniden sağlanabilir.
- Araştırmacılar bazen Hardy-Weinberg'den sapmalar tespit eder ve bunların seçilim kaynaklı olup olmadığını inceler.
- Hardy-Weinberg dengesinin korunup korunmadığını anlamak için genetik analizler büyük önem taşır.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Plasmodium falciparum ve Gebelik

- *Plasmodium falciparum*, tek hücreli bir parazit olup hamilelik sırasında sıtma hastalığına yol açar.
- Enfeksiyon, annenin dolaşım sistemi aracılığıyla plasentaya ulaşarak plasental inflamasyona ve gelişim bozukluklarına neden olabilir.
- **Olası komplikasyonlar:** düşük, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve artan bebek ölümü riski.
- İlk gebelikler, sıtmaya karşı bağışıklık gelişmediği için en yüksek riski taşır.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Gebelikte Sıtma Riskleri ve Etkileri

- Her yıl sıtma bölgelerinde yaşayan 125 milyon kadın hamile kalmaktadır.
- Hamilelikte sıtma enfeksiyonu nedeniyle her yıl 100.000 bebek ölümü gerçekleşmektedir.
- İlk plasental sıtma atağı sırasında bağışıklık sistemi antikorlar geliştirir, bu da sonraki gebeliklerde kısmi direnç sağlar.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Muehlenbachs ve ark.'nın Araştırması

- Çalışma, VEGFR1 (Flt1) geninin plasental sıtma üzerindeki etkisini araştırmaktadır.
- Fetüse ait hücreler, bu proteinin çözünür formunu (sVEGFR1) salgılar ve plasenta gelişimi ile inflamasyonu etkiler.
- VEGFR1 geninde iki ana allel bulunur:
  - S (kısa) allel
  - L (uzun) allel
- SS ve SL genotipine sahip kordon kanı hücreleri, LL genotipine göre daha fazla VEGFR1 üretir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Hardy-Weinberg Dengesi ve İlk Bulgular

- Araştırmacılar, Ekim-Nisan aylarında doğan 163 bebeğin genotip frekanslarını belirledi.
- Allellerin sıklığı:
  - S: 0.555
  - L: 0.445
- Hardy-Weinberg dengesi kullanılarak beklenen genotip frekansları hesaplandı:
  - SS: 0.308
  - SL: 0.494
  - LL: 0.198
- Gerçek genotip frekansları beklenen değerlere oldukça yakındı.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Plasental Sıtmanın Yüksek Olduğu Sezondaki Bulgular

- Mayıs-Eylül aylarında doğan 76 bebek için allel sıklıkları belirlendi:
  - S: 0.539
  - L: 0.461
- Hardy-Weinberg dengesi kullanılarak beklenen genotip frekansları hesaplandı:
  - SS: 0.291
  - SL: 0.497
  - LL: 0.213
- Gerçek genotip frekansları, beklenen değerlerden önemli ölçüde sapmıştır.
- Özellikle SL heterozigotları beklenenden çok daha yüksek oranda bulunmuştur.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Hardy-Weinberg Dengesinin Bozulması

- SS ve LL genotipli bebeklerin beklenenden daha az olması, Hardy-Weinberg analizinin ikinci sonucuna aykırıdır.
- En muhtemel açıklama:
  - Homozigot fetüslerin bir kısmı gelişim sürecinde hayatta kalamamaktadır.
- Fetüsün hayatta kalma şansı, hem genotipine hem de annenin sıtma geçirip geçirmediğine bağlıdır.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

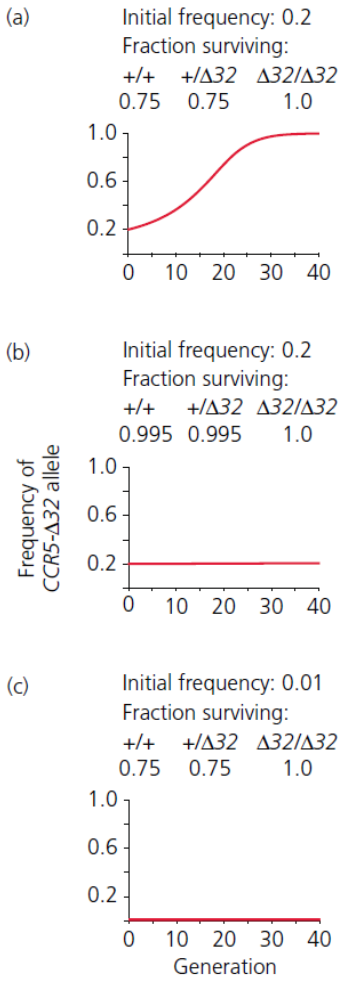
Heterozigot Avantajı Hipotezi

- Eğer anne sıtma geçirmezse, SS genotipli bebekler hafif bir avantaj gösterir.
- Eğer anne sıtma geçirirse, SL genotipli bebeklerin hayatta kalma oranı belirgin şekilde daha yüksektir.
- Malaryanın yaygın olduğu bölgelerde, SL heterozigotlar en yüksek hayatta kalma oranına sahiptir.
- Bu durum, sıtmanın olduğu bölgelerde S allellerinin yüksek frekansta bulunmasını açıklamaktadır.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

CCR5-Δ32 ve AIDS Salgını

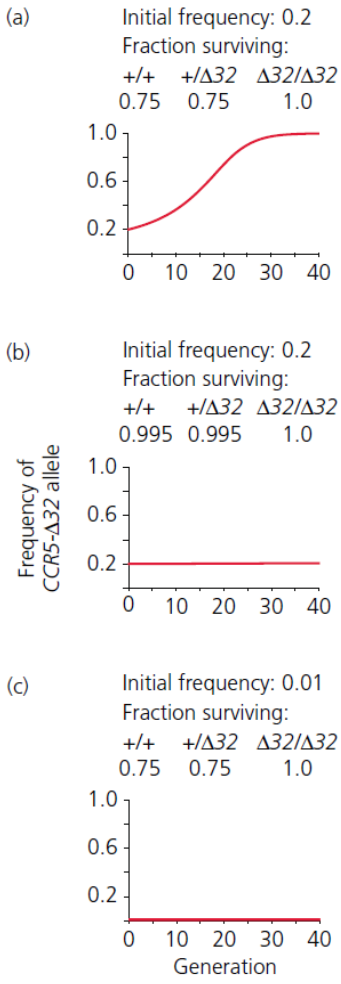
- CCR5-Δ32 alleli, AIDS salgını nedeniyle insan popülasyonlarında artış gösterebilir mi?
- Yapılan modellemeler, teorik olarak bu artışın mümkün olduğunu ancak mevcut gerçek popülasyonlarda muhtemelen gerçekleşmeyeceğini göstermektedir.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

CCR5-Δ32 ve AIDS Salgını

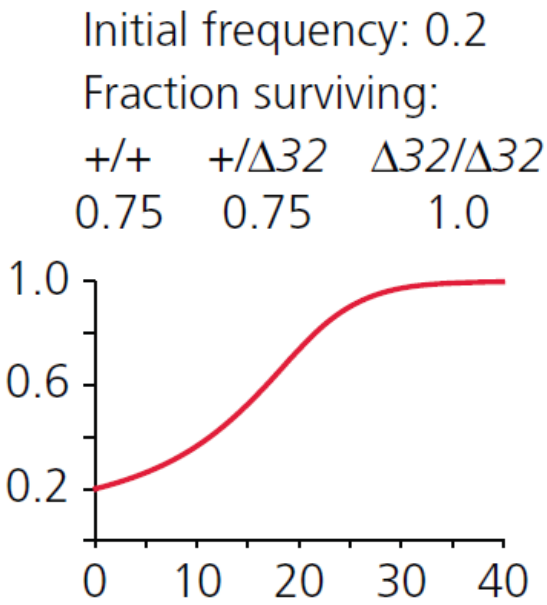
- Bu değerlendirme, CCR5-Δ32 allelinin başlangıç frekansı ve HIV enfeksiyon oranları farklı olan üç model popülasyona dayanmaktadır.
- Yanda gösterilen her grafik, 40 nesil (yaklaşık 1000 yıl) boyunca Δ32 allelinin frekansındaki değişimi tahmin etmektedir.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Yüksek Başlangıç Frekansı ve Enfeksiyon Oranı

- CCR5-Δ32 alleli başlangıçta %20 oranında bulunursa ve HIV enfeksiyonu nedeniyle +/+ ve +/Δ32 genotipine sahip bireylerin %25'i üreyemeden ölürse, Δ32/Δ32 bireyleri hayatta kalarak popülasyonda baskın hale gelebilir.
- Bu model, Ashkenazi Yahudileri arasında en yüksek bildirilen Δ32 frekansını ve Botswana, Namibya, Swaziland ve Zimbabve'deki en yüksek HIV enfeksiyon oranlarını temel almaktadır.

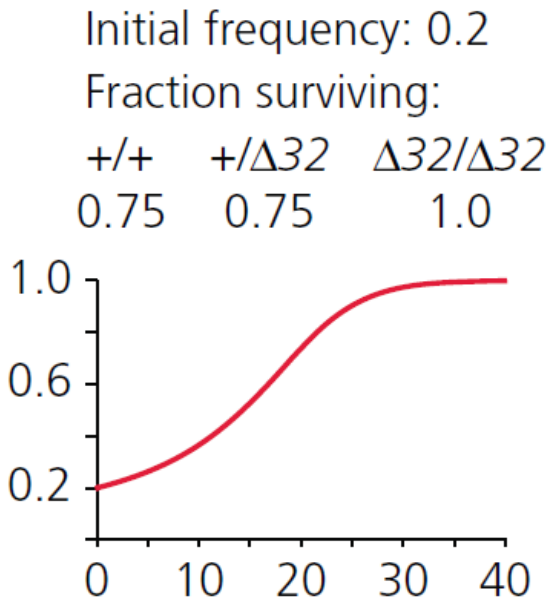


Bektaş Tepe
gezimania_tr

Yüksek Başlangıç Frekansı ve Enfeksiyon Oranı

- Modelin sonucuna göre, her nesilde birkaç puanlık bir artış gerçekleşebilir ve 40 nesil sonunda Δ32 alleli %100'e ulaşabilir.
- Ancak, günümüzde bu iki koşulu bir arada barındıran herhangi bir gerçek insan popülasyonu bulunmamaktadır.

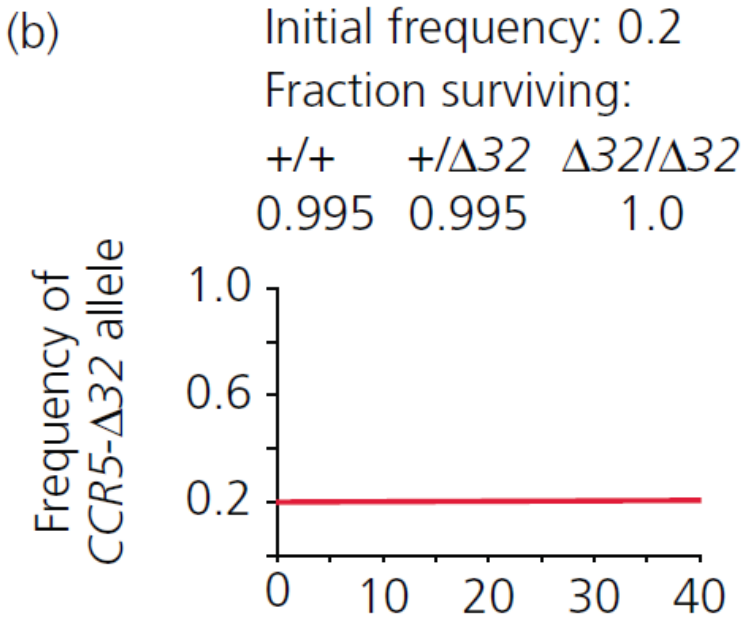
(a)



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Orta Düzeyde Allel Frekansı ve Düşük Enfeksiyon Oranı

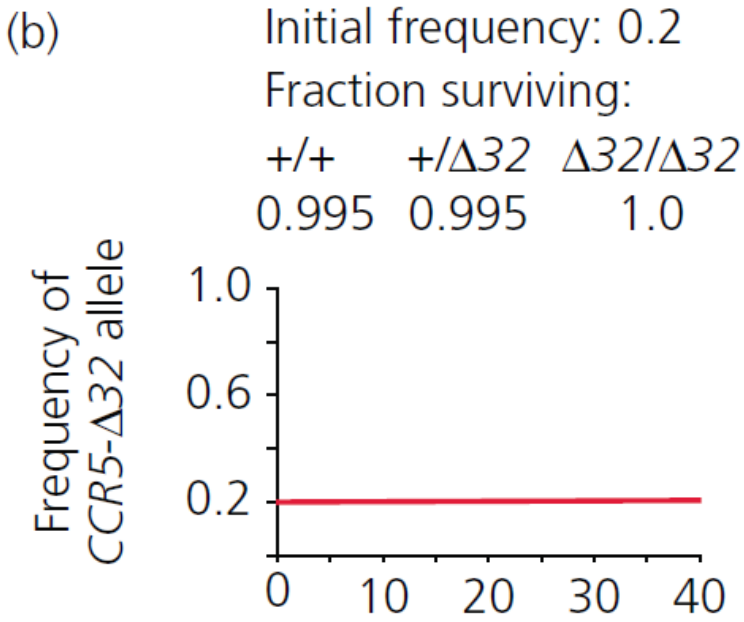
- Kuzey Avrupa'da Δ32 alleli %10-20 arasında değişen frekanslara sahiptir, ancak HIV enfeksiyon oranı %1'in altındadır.
- Modelde, başlangıç Δ32 frekansı %20 ve HIV enfeksiyonuna bağlı ölüm oranı %0.5 olarak belirlenmiştir.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Orta Düzeyde Allel Frekansı ve Düşük Enfeksiyon Oranı

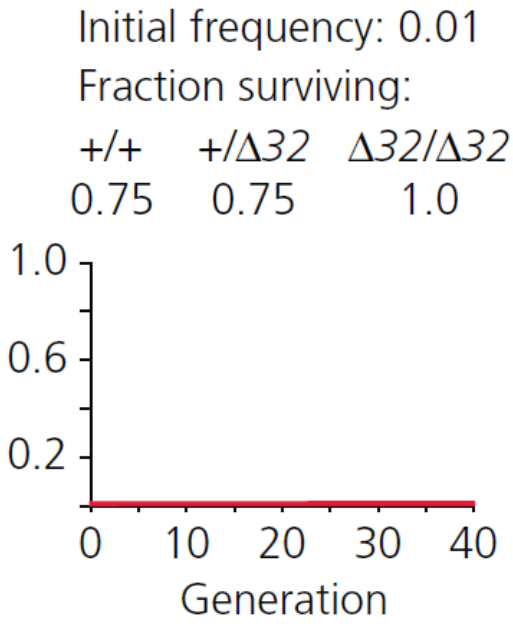
- Bu koşullar altında, doğal seçilim etkisi oldukça zayıftır ve Δ32 allelinin frekansı önemli ölçüde değişmemektedir.
- Sonuç olarak, bu popülasyonlarda AIDS salgınının Δ32 allelinin yayılımına belirgin bir etkisi olmayacaktır.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Düşük Allel Frekansı ve Yüksek Enfeksiyon Oranı

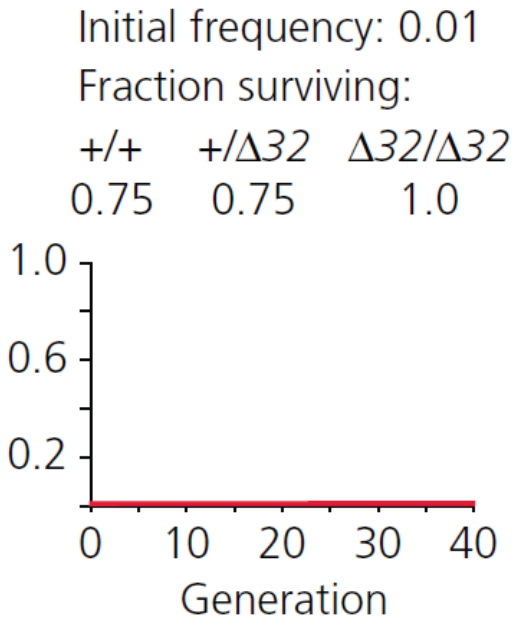
- Sahra Altı Afrika'da, HIV enfeksiyon oranı üreme çağındaki bireylerde %25'e kadar çıkabilir, ancak Δ32 alleli neredeyse hiç bulunmamaktadır.
- Modelde, başlangıç Δ32 frekansı %1 ve HIV enfeksiyonuna bağlı ölüm oranı %25 olarak belirlenmiştir.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Düşük Allel Frekansı ve Yüksek Enfeksiyon Oranı

- Allel düşük frekansta olduğunda, çoğunlukla heterozigot bireylerde bulunur ve heterozigotlar enfeksiyona duyarlı olduğu için doğal seçilim tarafından korunmaz.
- Bu nedenle, Δ32 alleli neredeyse hiç artış göstermez ve AIDS salgını bu popülasyonlarda Δ32 yayılımını desteklemez.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Modelin Varsayımları ve Gerçek Dünya Senaryoları

- Model, HIV ile enfekte olan bireylerin üremediğini varsaymaktadır, ancak gerçekte birçok HIV taşıyıcısı çocuk sahibi olmaktadır.
- Ayrıca, modelde heterozigot bireylerin (+/Δ32) ölüm oranı homozigot bireylerle (+/+) aynı kabul edilmiştir.
- Oysa, heterozigot bireylerin HIV enfeksiyonuna duyarlı olmasına rağmen hastalığın ilerlemesi daha yavaş olabilir, bu da onların üreme şansını artırabilir.
- Daha karmaşık evrimsel modeller, AIDS'in insan popülasyonları üzerindeki uzun vadeli etkisini daha doğru şekilde değerlendirmek için kullanılabilir (örneğin, Schliekelman, Sullivan ve Cromer'in modelleri).

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Genetik Seçilim ve Zorunlu Kısırlaştırma

- 1927'de ABD Yüksek Mahkemesi, Buck v. Bell davasında Virginia eyaletinin zorunlu kısırlaştırma yasasını onayladı.
- Bu yasa, öjeni uzmanlarının önerisiyle hazırlanmış olup, akıl hastalığı ve zihinsel gerilik gibi kalıtsal olduğu düşünülen hastalıkları taşıyan bireylerin kısırlaştırılmasını amaçlıyordu.
- Mahkeme kararı, 1907'den beri devam eden zorunlu kısırlaştırma hareketini yeniden canlandırdı.
- 1960'a kadar ABD'de 60.000'den fazla kişi rızaları olmadan kısırlaştırıldı.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Zorunlu Kısırlaştırmanın Evrimsel Mantığı

- Kısırlaştırılan bireylerin gerçekten kalıtsal hastalıklar taşıdığına dair kanıtlar zayıftı.
- Ancak, genetik varsayımlar doğru olsaydı, zorunlu kısırlaştırma zararlı genleri azaltmada etkili olur muydu?
- Bu soruya yanıt vermeden önce, popülasyon genetiği teorisinin genel geçerliliğini sorgulamak önemlidir.
- Popülasyon genetiği, allel frekanslarının doğal seçilim etkisiyle nasıl değiştiğini açıklayan bir model sunar.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Popülasyon Genetiği Teorisi Ne Kadar Başarılı?

- İyi bir model, farklı seçilim türleri altında allel frekans değişimini doğru tahmin edebilmelidir.
- Model, şu durumlarda da geçerli olmalıdır:
  - Seçilim tarafından desteklenen allelin baskın veya çekinik olması
  - Allelin yaygın veya nadir olması
  - Seçilimin heterozigotları veya homozigotları desteklemesi
  - Belirli çevresel koşullarda avantaj sağlayan bir allelin, başka koşullarda dezavantajlı olması
- Bu bölümde, teorik tahminlerin deneysel popülasyon verileriyle ne kadar örtüştüğünü inceleyeceğiz.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Zorunlu Kısırlaştırmanın Genetik Etkileri

- Deneysel popülasyon verileriyle karşılaştırmalar yapıldıktan sonra, zorunlu kısırlaştırmanın popülasyon genetiği açısından etkili olup olmadığını yeniden değerlendireceğiz.
- Eğer model doğruysa, seçilim baskısı altındaki allellerin zaman içindeki değişimi tahmin edilebilir olmalıdır.
- Bu noktada, Buck v. Bell davası özelinde zorunlu kısırlaştırmanın genetik çeşitlilik üzerindeki etkisi değerlendirilecektir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Resesif ve Dominant Allellere Seçilim

- Dawson (1970), un böcekleri üzerinde bir laboratuvar çalışması yürütmüştür.
- *l* lokusunda iki allel bulunmaktadır: + ve *l*.
- +/+ ve +/*l* genotipine sahip bireyler normaldir, ancak *l*/*l* bireyleri yaşamaz.
- Bu durumda *l* alleli, resesif letal bir allel olarak tanımlanabilir.

(S. Freeman & J.C. Herron)

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Dawson'ın Deneyi

- Dawson, heterozigot böceklerden iki deney popülasyonu oluşturmuştur.
- Başlangıçta her iki allelin frekansı 0.5 olarak belirlenmiştir.
- *l*/*l* bireyleri üreyemediğinden, *l* allelinin zamanla azalması beklenmiştir.
- 12 nesil boyunca her nesilde allel frekansları ölçülmüştür.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

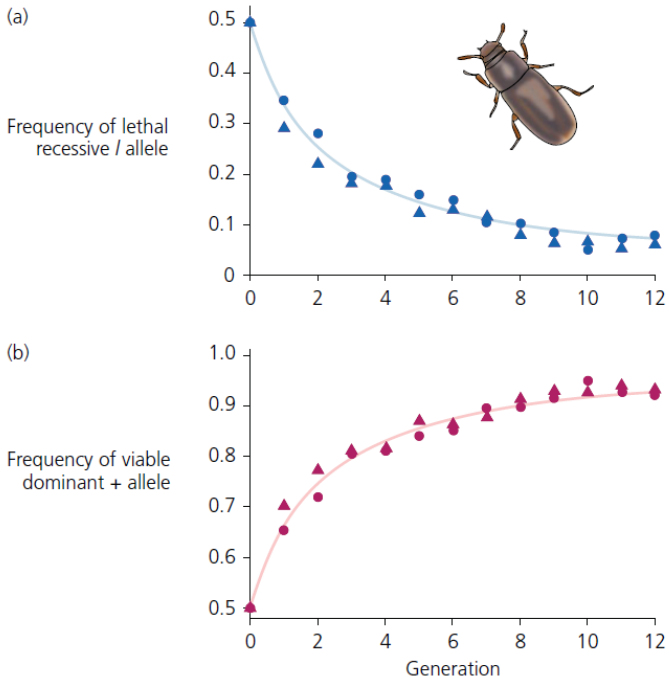
Sayısal Örnek ile Allel Frekansı Değişimi

- Başlangıç popülasyonu:
  - +/+ = 25 birey
  - +/*l* = 50 birey
  - *l*/*l* = 25 birey (ölür)
- Sağ kalan bireyler gamet üretir:
  - +/+ bireyleri → 250 + gameti üretir.
  - +/*l* bireyleri → 250 +, 250 *l* gameti üretir.
- Yeni nesilde allel frekansları:
  - + alleli = 0.67
  - *l* alleli = 0.33

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Nesiller Boyunca Allel Değişimi

- Aynı hesaplama yöntemiyle 2. nesil elde edilir.
- +/+ = 45, +/*l* = 44, *l*/*l* = 11 (*l*/*l* bireyleri ölür).
- Nesiller ilerledikçe + allelinin oranı artarken *l* alleli giderek azalır.
- Yandaki grafiklerde, deney verileri ile teorik tahminler büyük ölçüde örtüşmektedir.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Evrim Hızı ve Allel Frekansları

- Resesif allel yaygınsa (örn. frekansı 0.95):
  - Reaksiyon hızlı olur.
  - Popülasyonun %90'ı resesif fenotipe sahiptir.
- Resesif allel nadirse (örn. frekansı 0.05):
  - Evrim yavaş ilerler.
  - Fenotipik olarak dominant olan bireyler baskın hale gelir.
  - Resesif allel, heterozigot bireylerde fenotipik olarak gizlendiğinden seçilimden kaçabilir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Dominant ve Resesif Allellerin Seçilimi

- Hardy-Weinberg dengesi, allel frekanslarının zaman içindeki değişimini açıklar.
- Dominant alleller her zaman avantajlı değildir.
- Örnek: Fibrodysplasia ossificans progressiva hastalığı, zararlı dominant bir mutasyon sonucu ortaya çıkar.
- Seçilim, hem dominant hem de resesif allelleri destekleyebilir ya da dezavantajlı hale getirebilir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

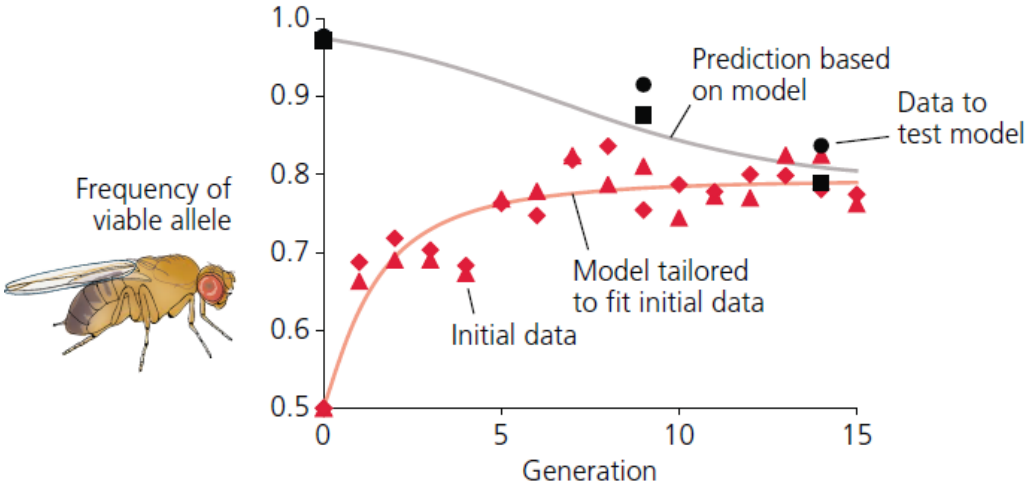
Heterozigotlar ve Homozigotlar Üzerinde Seçilim

- Doğal seçilim, bazen heterozigotları, bazen homozigotları avantajlı hale getirebilir.
- Bu durumu anlamak için, laboratuvar ortamında *Drosophila melanogaster (*meyve sinekleri) üzerinde yapılan deneyler incelenmiştir.
- Mukai ve Burdick (1959), tek bir lokustaki iki allel (V: yaşama uygun, L: ölümcül) üzerinde çalışarak heterozigot seçiliminin etkisini araştırmıştır.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Heterozigotları Destekleyen Seçilim(Deney 1: Başlangıçta Eşit Allel Frekansları)

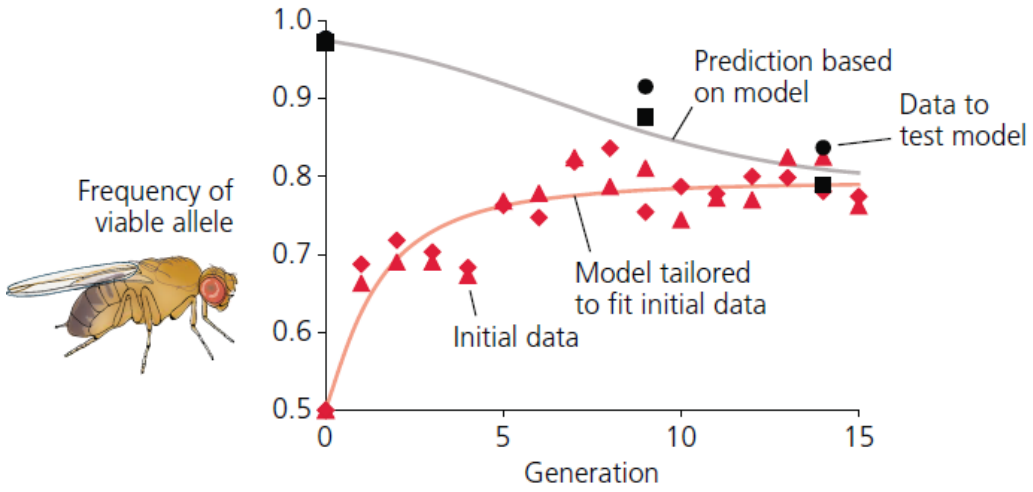
- Araştırmacılar, başlangıç allel frekanslarını 0.5 olarak ayarlayarak iki deneysel popülasyon oluşturmuşlardır.
- Teoriye göre, V allelinin hızlı bir artış göstererek 15. nesilde %94'ü aşması bekleniyordu.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Heterozigotları Destekleyen Seçilim(Deney 1: Başlangıçta Eşit Allel Frekansları)

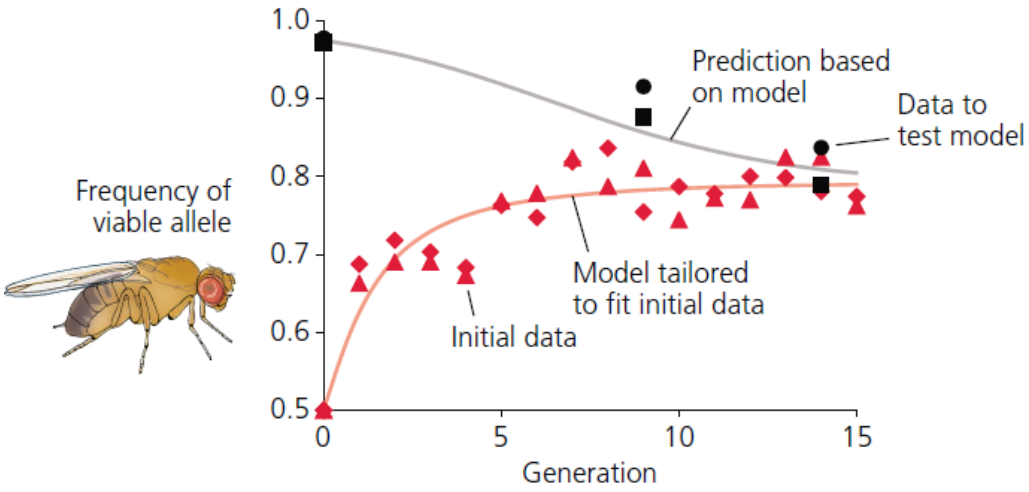
- Ancak, deney sonucunda V allelinin frekansı %79'da sabitlenmiştir (Denge frekansı).
- Aşağıdaki şekilde kırmızı semboller, deney verilerini; kırmızı eğri ise teorik modeli göstermektedir.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Denge Frekansının Açıklaması

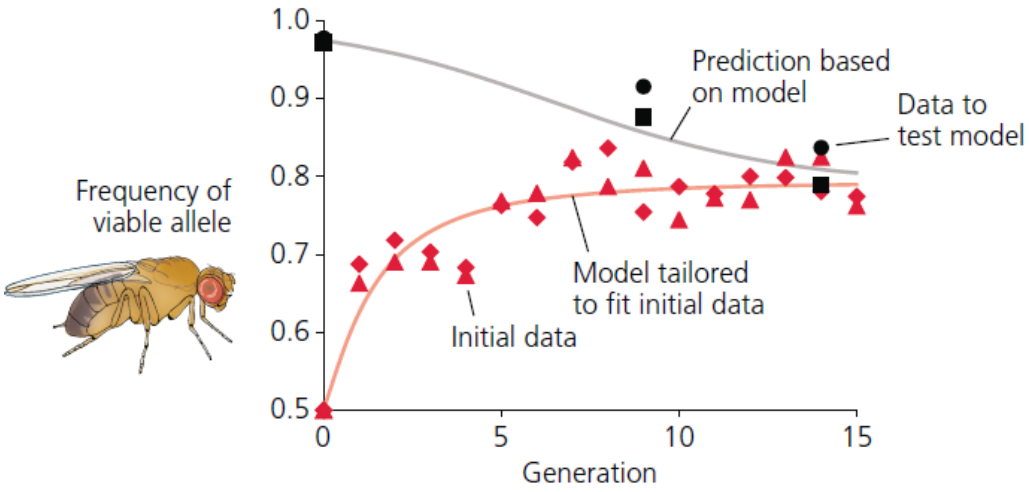
- V allelinin %79'da dengede kalması, L allelinin %21 frekansta korunmasını gerektirir.
- L alleli ölümcül olmasına rağmen, heterozigot bireylerde (VL) daha yüksek bir uyum avantajı sağladığı için popülasyonda varlığını sürdürebilir.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Denge Frekansının Açıklaması

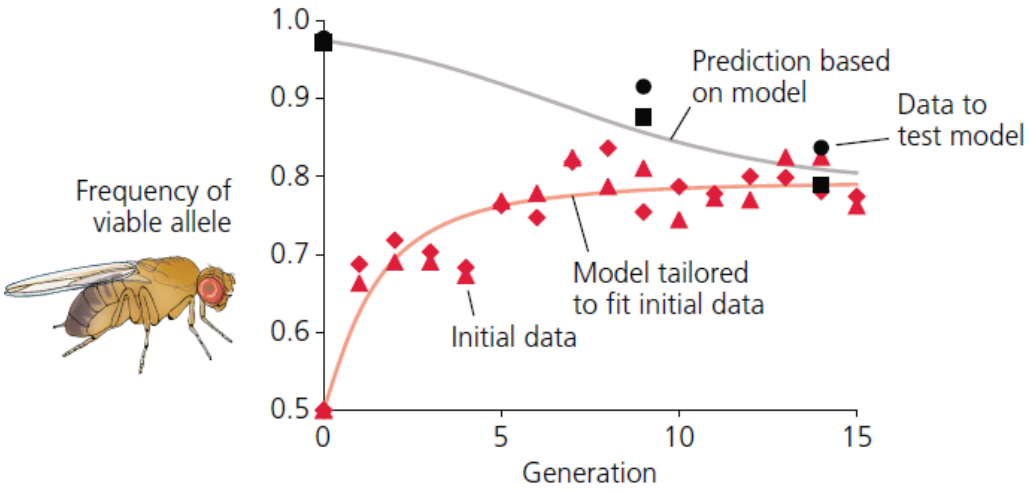
- Bu durum heterozigot üstünlüğü (overdominance) olarak bilinir.
- Heterozigotların daha yüksek uyuma sahip olduğu bu senaryoda, doğal seçilim her iki alleli de popülasyonda tutarak genetik çeşitliliğin korunmasını sağlar.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Heterozigot Üstünlüğünün Test Edilmesi (Deney 2: Başlangıçta Yüksek V Allel Frekansı)

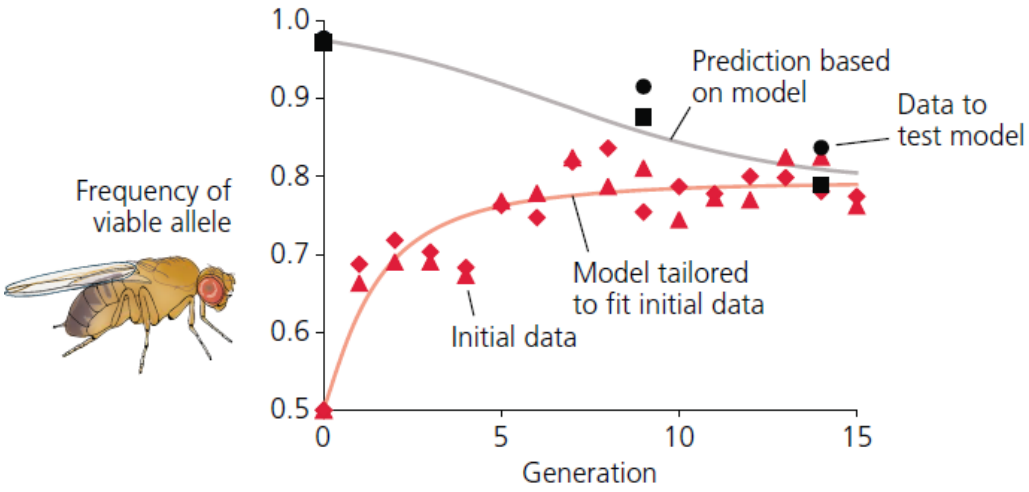
- Mukai ve Burdick, ikinci deneyde başlangıçtaki V allel frekansını 0.975 olarak belirlemiştir.
- Eğer heterozigot üstünlüğü hipotezi doğruysa, V allelinin frekansı zamanla düşerek %79'da dengelenmelidir.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Heterozigot Üstünlüğünün Test Edilmesi (Deney 2: Başlangıçta Yüksek V Allel Frekansı)

- Aşağıdaki şekilde mavi semboller deney verilerini, mavi eğri ise modelin öngörüsünü göstermektedir.
- Deney sonuçları, modelin tahminleriyle büyük ölçüde uyumludur ve heterozigot üstünlüğünün etkisini doğrulamaktadır.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Heterozigot Üstünlüğü ve Genetik Çeşitlilik

- Daha önceki örneklerde, doğal seçilim genellikle tek bir alleli avantajlı hale getirerek diğerini yok etmeye eğilimliydi.
- Ancak, heterozigot üstünlüğü sayesinde iki allel de popülasyonda uzun süre varlığını sürdürebilir.
- Bu mekanizma, doğal seçilimin genetik çeşitliliği nasıl koruyabileceğine dair önemli bir örnektir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Homozigotları Destekleyen Seçilim

- G. G. Foster ve arkadaşları, heterozigotların daha düşük uyum başarısına sahip olduğu durumlarda popülasyonların nasıl evrimleştiğini incelemiştir.
- Bu çalışmada meyve sineklerinde compound (bileşik) kromozomlar kullanılmıştır (a ve b).

(a) A normal pair of homologous chromosomes (each has one magenta arm and one yellow arm).

(b) A pair of compound chromosomes (one has two magenta arms, the other has two yellow arms).

(c) Gametes made by an individual with compound chromosomes may contain both chromosomes, one, or neither.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Homozigotları Destekleyen Seçilim

- Bileşik kromozomlar, homolog kromozomların kollarını tamamen değiştirmesiyle oluşur (Şekil 6.23a ve b).
- Mayoz bölünme sırasında bu kromozomlar düzgün ayrılmayabilir, bu da farklı türde gametlerin oluşmasına yol açar (c).

(a) A normal pair of homologous chromosomes (each has one magenta arm and one yellow arm).

(b) A pair of compound chromosomes (one has two magenta arms, the other has two yellow arms).

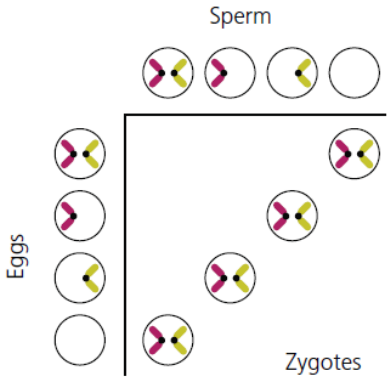
(c) Gametes made by an individual with compound chromosomes may contain both chromosomes, one, or neither.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

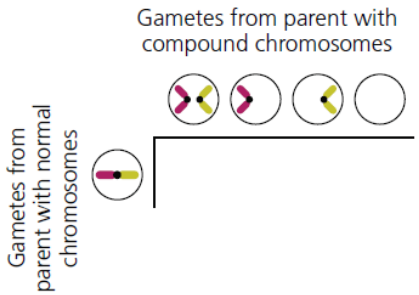
Bileşik Kromozomlu Döller ve Yaşayabilirlik

- İki bileşik kromozoma sahip sinek çiftleştiğinde yavruların %25'i yaşama şansına sahiptir (d).
- Diğer %75'lik kısım, fazla veya eksik kromozom kollarına sahip olduğundan yaşayamaz.
- Normal kromozomlu bir sinek, bileşik kromozomlu bir sinekle çiftleştiğinde hiçbir yavru yaşamaz (e).

(d) When individuals with compound chromosomes mate, one quarter of their zygotes are viable.



(e) When an individual with compound chromosomes mates with an individual with normal chromosomes, none of their zygotes are viable.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Deneyin Tasarımı: İlk Popülasyon Seti

- Araştırmacılar iki farklı bileşik kromozoma sahip popülasyonlar oluşturmuştur: C(2) ve C(3).
- C(2)C(2) ve C(3)C(3) genotipleri %25 yaşama şansına sahiptir.
- C(2)C(3) heterozigotları yaşayamaz, bu nedenle popülasyonda yalnızca homozigot bireyler bulunur.
- Genetik analiz, popülasyonun C(2) frekansı %50 olduğunda dengesiz bir dengeye ulaşacağını tahmin etmektedir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Genetik Denge ve Dengesizlik

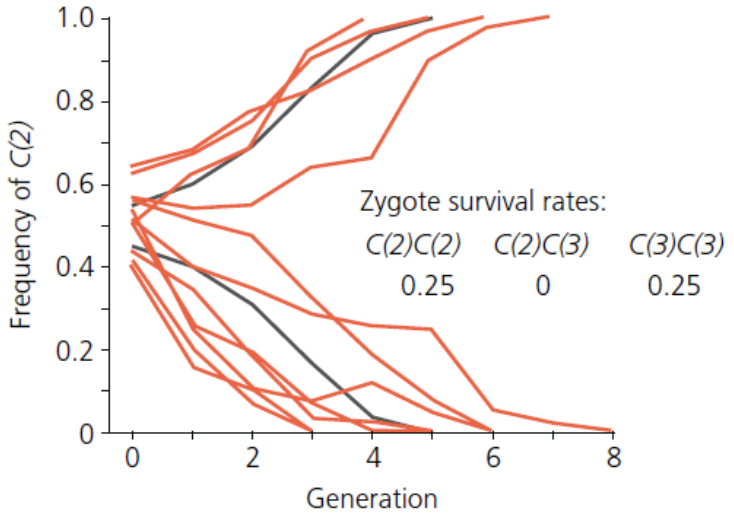
- Eğer C(2) frekansı %50'yi aşarsa hızla %100'e çıkar.
- Eğer %50'nin altına düşerse sıfıra kadar azalır.
- Bunun sebebi, heterozigotların yaşayamaz olması nedeniyle nadir bulunan homozigotların üreme başarısının düşük olmasıdır.
- Simülasyonlar bu davranışı doğrulamaktadır.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Deney Sonuçları ve Gözlemler

- Araştırmacılar, başlangıçta C(2) frekansı %40 ile %65 arasında değişen 11 popülasyon kurmuştur.
- Yandaki gri çizgiler teorik tahminleri, turuncu çizgiler ise deneysel verileri göstermektedir.
- Genetik sürüklenme nedeniyle bazı popülasyonlar tahminlerden sapma göstermiştir.
- Ancak tüm popülasyonlarda C(2) frekansı %50'den uzaklaştıkça ya %100'e ya da %0'a ulaşmıştır.

(f) Evolution in 11 populations of *Drosophila melanogaster* containing compound second chromosomes [*C(2)*] and compound third chromosomes [*C(3)*]. The initial frequency of *C(2)* ranged from 0.4 to 0.65.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

İkinci Popülasyon Seti: C(2) ve Normal Kromozomlar

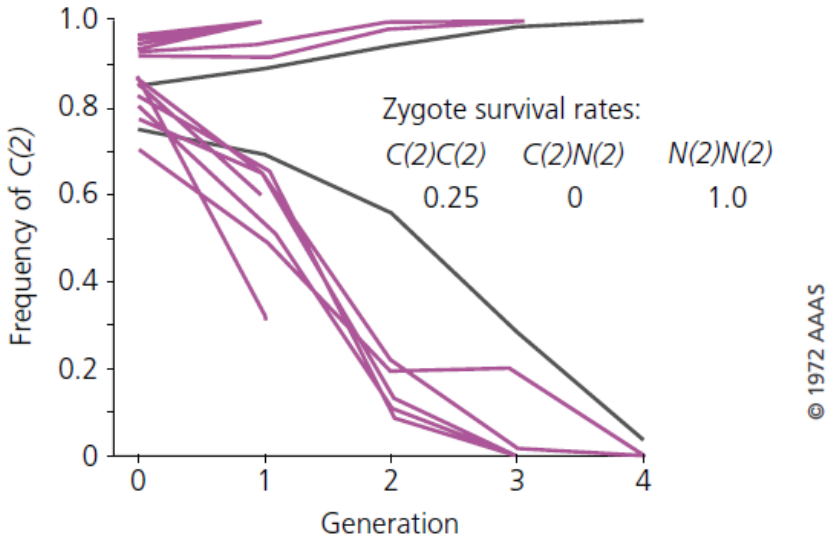
- Yeni deney grubunda bazı sinekler bileşik C(2), bazıları ise normal N(2) kromozomuna sahiptir.
- C(2)C(2) bireylerin %25'i, N(2)N(2) bireylerin ise tamamı yaşamaktadır.
- C(2)N(2) heterozigotları yine yaşama şansı bulamaz.
- Bu durumda, N(2)N(2) bireylerin hayatta kalma avantajı nedeniyle genetik denge farklılık göstermektedir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Yeni Denge Noktası ve Seçilim Dinamikleri

- Matematiksel analiz, dengenin C(2) frekansı %80 olduğunda sağlanacağını öngörmektedir.
- Eğer C(2) frekansı %80'in üzerine çıkarsa hızla %100'e ulaşır.
- Eğer %80'in altına düşerse, sıfıra kadar azalır.
- Bunun nedeni, N(2)N(2) bireylerin üreme başarısının daha yüksek olmasıdır.

(g) Evolution in 13 populations of *Drosophila melanogaster* containing a mixture of compound second chromosomes [*C(2)*] and normal second chromosomes [*N(2)*]. The initial frequency of *C(2)* ranged from 0.71 to 0.96.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Frekansa Bağlı Seçilim Nedir?

- Bireylerin üreme başarısı, popülasyondaki fenotipik sıklıklarına bağlı olabilir.
- Elderflower orkidesinde (*Dactylorhiza sambucina*) sarı ve mor çiçek renkleri gözlemlenir.
- Bu çiçekler bombus arıları tarafından tozlaşsa da arılara ödül sunmaz.
- Buna rağmen her iki renk de popülasyonda varlığını sürdürebilir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Gigord ve Arkadaşlarının Hipotezi

- Bombus arıları, deneyimsizken sarı ve mor çiçekler arasında dönüşümlü olarak hareket eder.
- Daha nadir olan renk, daha fazla arı ziyareti alır ve bu durum üreme başarısını artırabilir.
- Eğer nadir renk avantajı üreme başarısını doğrudan etkiliyorsa, her iki renk de popülasyonda korunabilir.
- Bu durum frekansa bağlı seçilimin bir örneğidir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

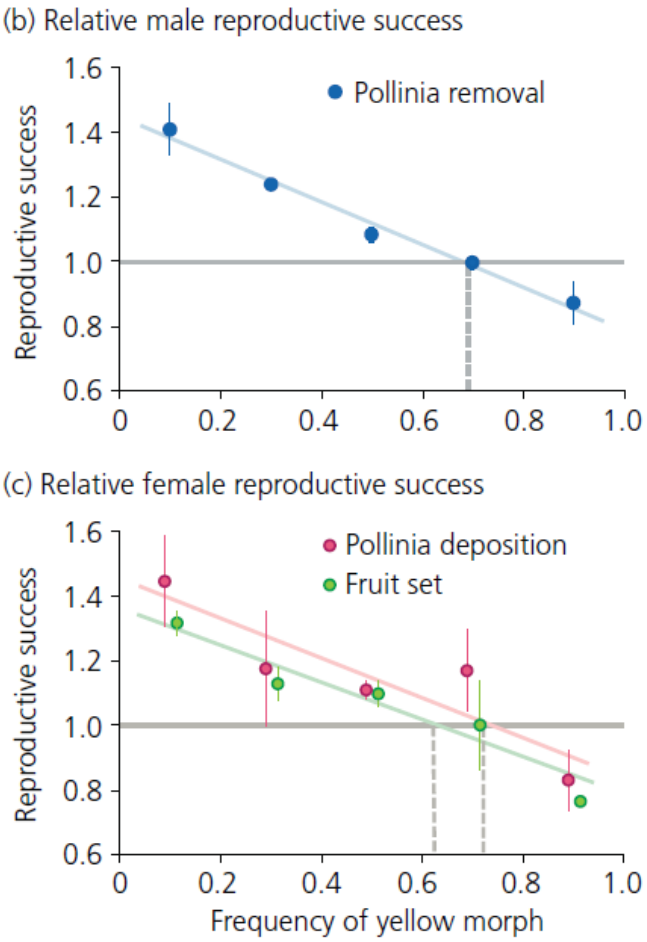
Deney Tasarımı

- 10 deneysel çiçek dizisi oluşturuldu, her biri 50 orkide içeriyordu.
- Sarı çiçeklerin oranı %10, %30, %50, %70 ve %90 olacak şekilde ayarlandı.
- Araştırmacılar polen transferini ve meyve oluşumunu gözlemledi.
- Üreme başarısı, sarı çiçeklerin popülasyondaki sıklığına bağlı olarak hesaplandı.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Deney Sonuçları

- Sarı çiçekler nadirken, üreme başarıları mor çiçeklerden daha yüksekti.
- Sarı çiçekler yaygınlaştıkça üreme başarıları azaldı.
- Deney sonuçları, frekansa bağlı seçilim hipotezini destekledi.
- Yandaki şekil, bu ilişkinin görselleştirilmiş halini sunmaktadır.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Matematiksel Modelleme

- Sarı ve mor renkleri belirleyen alleller tek bir lokusta yer alabilir.
- Sarı çiçeklerin üreme başarısı şu formülle hesaplandı:

$$RRS_y = \frac{2(RSy)}{RS_y} + RSp$$

- Sarı çiçeklerin erkek işleviyle göreli üreme başarısı:

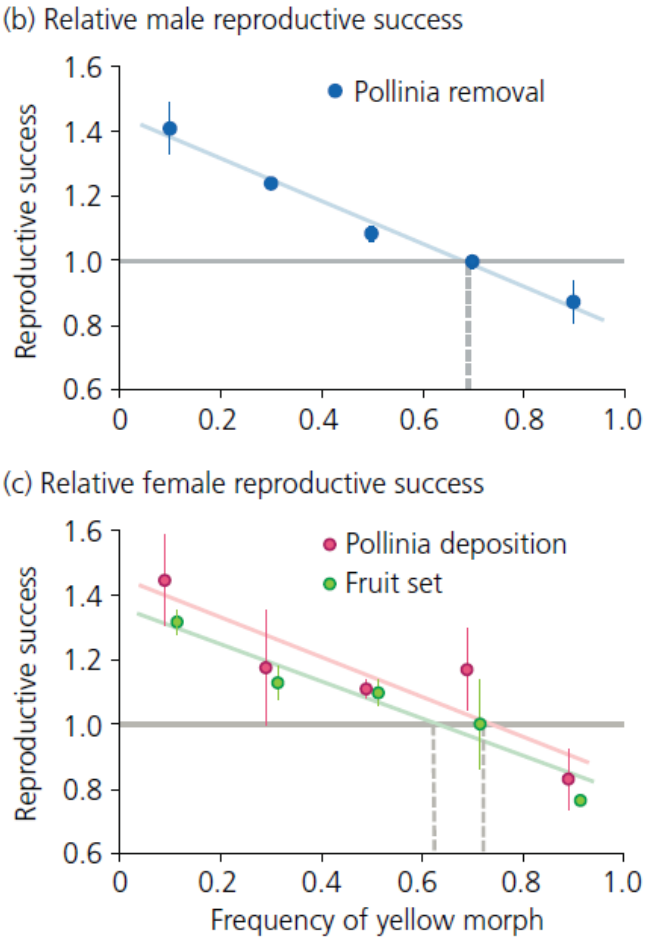
$$RRS_y = -0.66Fy + 1.452$$

(Burada F_y, sarı çiçeklerin popülasyondaki frekansıdır.)

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Modelin Doğrulanması

- Modelleme sonuçlarına göre, sarı allelin frekansı bir denge değerine ulaşır.
- Denge noktasında sarı ve mor çiçeklerin fitness değerleri eşitlenir.
- Deney sonuçlarına göre sarı çiçeklerin denge frekansı %61, %69 ve %72 olarak tahmin edilmiştir.
- Araştırmacılar, doğal popülasyonlarda sarı çiçek oranını %69 ± 3 olarak ölçmüştür.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Sonuç ve Genel Değerlendirme

- Model, doğal popülasyonlarla tutarlılık göstererek frekansa bağlı seçilimin gücünü doğruladı.
- Bu tür seçilim, heterozigot avantajı gibi genetik çeşitliliğin korunmasına katkı sağlayabilir.
- Gigord ve arkadaşlarının çalışması, çevresel ve ekolojik faktörlerin genetik çeşitlilik üzerindeki etkisini anlamamıza yardımcı olmaktadır.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Popülasyon Genetiği ve Evrimsel Tahminler

- Popülasyon genetiği, bazı varsayımlar altında evrimin nasıl ilerleyeceğini tahmin edebilir.
- Geliştirilen modelimiz, başlangıçtaki allel frekansları ve genotip uygunlukları bilindiğinde, allel frekanslarının değişimini başarılı bir şekilde öngörmektedir.
- Model, kontrollü laboratuvar deneylerinde ve doğal popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalarla test edilmiştir.
- Gigord ve arkadaşlarının Elderflower orkidesi üzerine yaptığı çalışma, modelin doğal popülasyonlarda da başarılı tahminler yapabildiğini göstermiştir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Öjeni ve Zorunlu Kısırlaştırma

- Öjenik kısırlaştırma savunucuları, belirli genotiplerin üreme yetisini sıfıra indirerek istenmeyen fenotiplerin sıklığını azaltmayı amaçlamıştır.
- Feeblemindedness (zihinsel yetersizlik) bu programların en çok hedef aldığı fenotiplerden biri olmuştur.
- İngiltere Kraliyet Hekimler Koleji, feebleminded bireyleri, "temel geçimlerini sağlayabilen ancak rekabet edemeyen ve kendi işlerini yönetemeyen bireyler" olarak tanımlamıştır.
- Henry H. Goddard, zihinsel yeterliliğin basit bir Mendel kalıtımıyla aktarıldığını öne sürmüştür.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Feeblemindedness ve Genetik Model

- Feeblemindedness'in baskın olmayan (resesif) bir genetik hastalık olduğu varsayılmıştır.
- Resesif hastalıkların sadece etkilenmiş bireylerin kısırlaştırılması ile ortadan kaldırılması zordur.
- Nadir görülen resesif alleller güçlü doğal seçilim altında bile yavaş azalabilmektedir.
- Eugenistler, feeblemindedness'in nadir olmadığını ve giderek yaygınlaştığını düşünmüştür.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Feeblemindedness Sıklık Tahminleri

- Edward M. East, feeblemindedness sıklığını binde üç olarak hesaplamıştır.
- Henry H. Goddard, New York'taki okul çocuklarında %2 oranında feeblemindedness tespit etmiştir.
- I. Dünya Savaşı sırasında yapılan testlerde, beyaz Amerikan askerleri arasında %50 oranına varan feeblemindedness rapor edilmiştir.
- R. C. Punnett (1917) ve R. A. Fisher (1924), Hardy-Weinberg dengesi prensibini kullanarak allel frekanslarını hesaplamıştır.

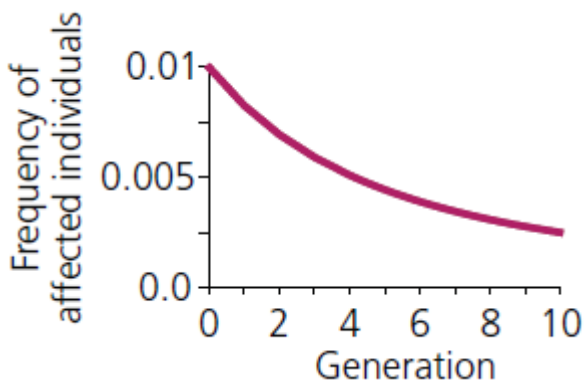
Bektaş Tepe
gezimania_tr

Genetik Model ve Kısırlaştırmanın Etkileri

- Başlangıçta feeblemindedness sıklığı %1 olarak varsayılmıştır.
- Hardy-Weinberg eşitliğine göre feeblemindedness alleli (f) için başlangıç frekansı:

$$q = \sqrt{0.01} = 0.1$$

- Eğer tüm feebleminded bireyler kısırlaştırılırsa, yanda gösterildiği gibi, 10 nesil (~250 yıl) içinde bu oran %0.25'e düşer.
- Fisher, sadece bir nesilde feebleminded bireylerin sıklığının %17 azalacağını ve bunun ekonomik ve sosyal faydalar sağlayacağını öne sürmüştür.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Kısırlaştırma Programının Eleştirileri

- Kısırlaştırma ile feeblemindedness'in tamamen ortadan kaldırılmasının çok uzun süreceği düşünülmüştür.
- Fisher, bu görüşü "anti-öjenik propaganda" olarak nitelendirmiştir.
- Feeblemindedness geninin çoğu heterozigot bireylerde bulunduğundan, etkilenen bireylerin kısırlaştırılması allel frekanslarını yeterince düşürmeyecektir.
- Fisher ve diğer araştırmacılar, taşıyıcı bireyleri tespit etmeye yönelik genetik testler geliştirilmesini önermiştir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Goddard'ın Çalışmasının Zayıf Yönleri

- Goddard'ın verileri genetik açıdan hatalı varsayımlar üzerine kurulmuştur.
- Çalışmalarındaki üç ana problem şunlardır:
  - 1. İncelenen bireyler heterojen bir gruptur (Down sendromu, eğitim eksikliği, sosyal dışlanma vb.).
  - 2. Veriler büyük ölçüde öznel değerlendirmelere dayalıdır.
  - 3. Feeblemindedness'in Mendel kalıtımıyla aktarıldığını göstermek için veriler önceden seçilerek analiz edilmiştir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Modern Genetik ve Feeblemindedness

- Günümüzde birçok genetik hastalığın Mendel kalıtımıyla geçtiği bilinmektedir, ancak öjenik kısırlaştırma artık desteklenmemektedir.
- Nedenleri:
  - Çoğu ciddi genetik hastalık nadirdir ve resesif kalıtım gösterir, bu nedenle kısırlaştırma büyük etkiler yaratmaz.
  - Bireysel üreme hakları konusundaki etik anlayış değişmiştir.
  - Genetik hastalıklarla mücadelede modern tıbbi yaklaşımlar ve genetik danışmanlık tercih edilmektedir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Kistik Fibrozis ve Genetik Temelleri

- Kistik fibrozis, Avrupa kökenli bireylerde en yaygın ciddi genetik hastalıklardan biridir ve her 2.500 doğumdan 1'inde görülür.
- Otozomal resesif olarak kalıtılan bu hastalık, *Pseudomonas aeruginosa* bakterisi ile kronik enfeksiyonlara ve ağır akciğer hasarına yol açar.
- Geçmişte ölümcül olmasına rağmen, günümüzde kistik fibrozis hastaları genellikle 30'lu veya 40'lı yaşlarına kadar yaşayabilmektedir.
- Hastalık ölümcül olmasına rağmen bazı popülasyonlarda taşıyıcı oranı %4'e kadar çıkmaktadır.
- Bu durum, hastalığa neden olan allellerin neden bu kadar yaygın olduğunu sorgulatmaktadır.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Hastalık Allellerinin Yaygınlığı – Olası Açıklamalar

- Heterozigot avantajı, ölümcül hastalık allellerinin korunmasına katkıda bulunabilir.
- Alternatif olarak, hastalık allelleri sürekli olarak mutasyon yoluyla popülasyona yeniden eklenebilir.
- Bir hastalık allelinin kalıcılığını anlamak için mutasyonun evrimdeki rolünü ayrıntılı olarak incelememiz gerekir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

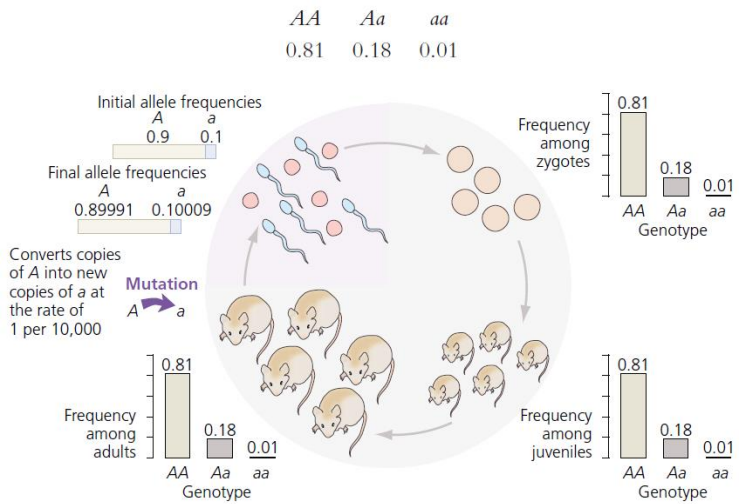
Mutasyonun Evrimdeki Rolü

- Mutasyon, tüm yeni allellerin ve genlerin kaynağıdır ve genetik çeşitliliğin temel mekanizmasını oluşturur.
- Ancak mutasyon tek başına hızlı bir evrimsel değişim mekanizması değildir.
- Hardy–Weinberg dengesinde mutasyonun etkisini değerlendirmek, evrimsel süreçteki rolünü anlamamıza yardımcı olur.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Hardy–Weinberg Analizine Mutasyonun Eklenmesi

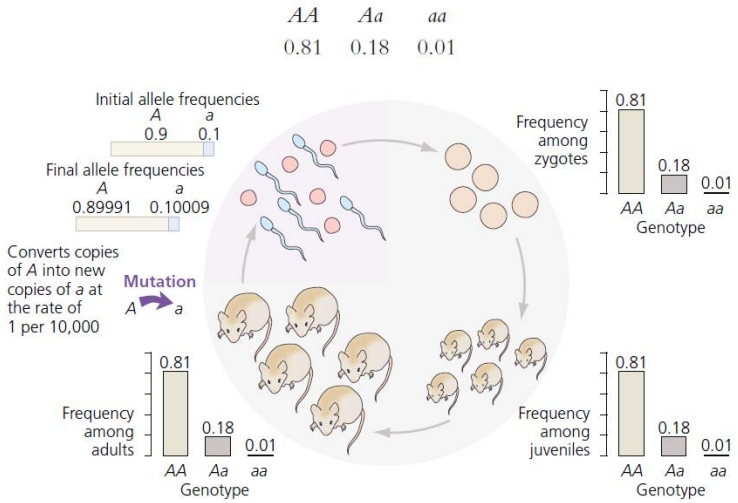
- Mutasyon, Hardy–Weinberg analizine dahil edildiğinde bile, tek başına belirgin bir gen frekansı değişimi sağlamaz.
- Örneğin, A ve a allellerinin başlangıç frekansları sırasıyla 0.9 ve 0.1 olduğunda, A alleli her nesilde 10.000'de 1 oranında a'ya dönüşebilir.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Hardy–Weinberg Analizine Mutasyonun Eklenmesi

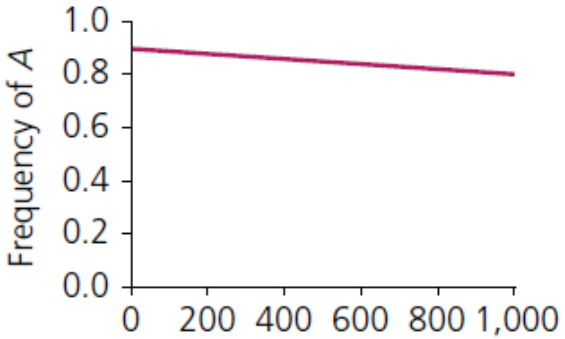
- Bu mutasyon oranıyla bile, allel frekansları neredeyse sabit kalır:
  - Önce: A = 0.9, a = 0.1
  - Sonra: A = 0.89991, a = 0.10009
- Aşağıda, Hardy–Weinberg dengesinde mutasyonun etkisi gösterilmiştir.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Mutasyon ve Uzun Vadeli Etkileri

- Mutasyon etkisi kısa vadede çok küçük olsa da, uzun vadede anlamlı değişiklikler yaratabilir.
- Örneğin, 1.000 nesil sonra, model popülasyondaki A allelinin frekansı %81'e düşebilir.
- Aşağıda, uzun vadede mutasyonun allel frekansına etkisi gösterilmiştir.
- Ancak çoğu gen için mutasyon oranları daha düşük olduğundan, mutasyon genellikle tek başına önemli bir evrimsel faktör değildir.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Mutasyon ve Seçilim – Evrimdeki Rolü

- Mutasyon tek başına allel frekanslarında büyük değişikliklere yol açmasa da, evrim sürecinde kritik bir rol oynar.
- Seçilim ile birlikte ele alındığında, mutasyon evrimsel süreçlerin temel taşlarından biridir.
- Zhang, Azad ve Woodruff (2011) tarafından yapılan deney, genetik çeşitliliği başlangıçta çok düşük olan meyve sineği popülasyonlarının mutasyonlar sayesinde hızla uyum sağlayabildiğini göstermiştir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Zhang ve Arkadaşlarının Deneyinin Başlangıcı

- Araştırmacılar, 150 nesildir tek çift kardeş çiftleşmeleri ile üretilmiş *Drosophila melanogaster* stokları ile çalışmıştır.
- Yoğun akraba çiftleşmesi, genetik çeşitliliğin hızla kaybolmasına neden olur.
- Genetik analizler sonucunda, deneyde kullanılan sineklerin genetik olarak neredeyse tamamen özdeş olduğu doğrulanmıştır.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Tuz Stresine Karşı İlk Dayanıklılık Testi

- Araştırmacılar, sinek larvalarını %1 ile %6 arasında değişen NaCl konsantrasyonlarına maruz bırakmıştır.
- %4'e kadar olan tuz konsantrasyonlarında bazı larvalar hayatta kalabilmiştir.
- Ancak, %5 tuz içeren besin ortamında tüm larvalar ölmüştür.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Deneysel Popülasyonların Oluşturulması

- Araştırmacılar, genetik olarak özdeş stoktan türetilmiş sineklerle altı deneysel popülasyon oluşturmuştur.
- 30 nesil boyunca her nesilde 200 çift rastgele seçilerek popülasyon büyüklüğü korunmuştur.
- İki popülasyon normal koşullarda, dört popülasyon ise tuz içeren besin ortamında yetiştirilmiştir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

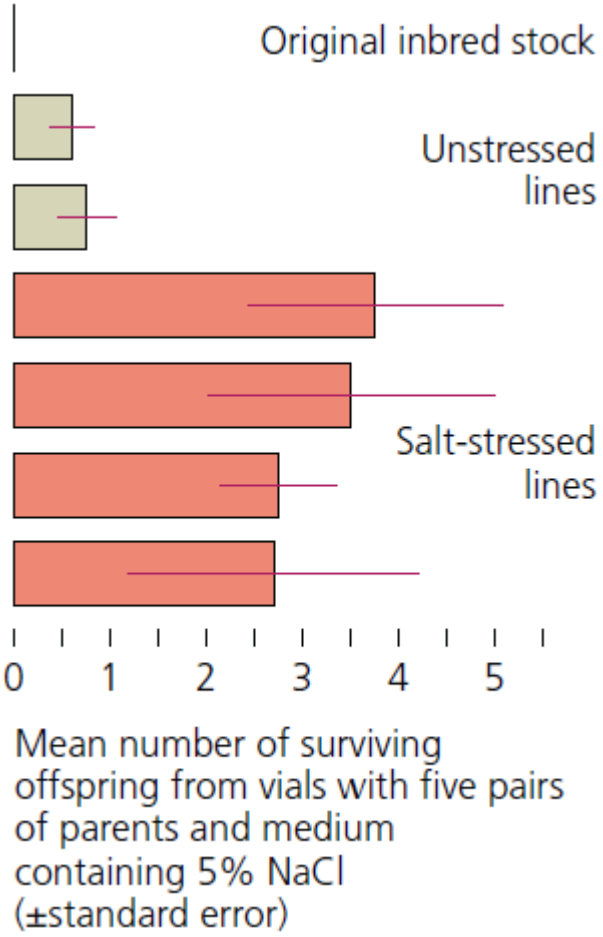
Doğal Seçilim ve Mutasyonun Rolü

- Tuz içeren besin ortamında yetiştirilen popülasyonlar, yalnızca mutasyon yoluyla genetik çeşitlilik kazanırlarsa doğal seçilim sayesinde yeni ortama uyum sağlayabilirdi.
- Bu deney, mutasyon olmadan evrimin devam edemeyeceğini vurgulamaktadır.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

30. Nesil Sonuçları ve Adaptasyon

- 30. nesilde larvaların %5 tuz içeren besin ortamındaki hayatta kalma oranları değerlendirildi.
- İlk inbred stokta %5 tuz tamamen öldürücüydü.
- Normal koşullarda gelişen popülasyonlarda bazı bireylerin hayatta kaldığı görüldü, bu da mutasyonların genetik çeşitliliği artırdığını gösterdi.
- Tuz stresine maruz kalan popülasyonlarda daha fazla bireyin %5 tuza dayanıklı olduğu belirlendi.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Adaptasyonun Kanıtları ve %6 Tuz Deneyi

- Araştırmacılar, sinekleri %6 tuz içeren besin ortamına maruz bıraktı.
- Tuz stresine maruz kalan popülasyonlardan bazı bireyler hayatta kaldı.
- Ancak, normal koşullarda yetiştirilen sineklerin tamamı öldü.
- Bu sonuç, tuz stresine maruz kalan popülasyonlarda mutasyonların daha yüksek frekansta birikerek uyumsal evrimi desteklediğini göstermektedir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Deneyin Evrimsel Açıklaması

- Zhang ve arkadaşlarının deneyi, mutasyonların doğal seçilimle birlikte uyum sağlayıcı evrim sürecini nasıl yönlendirdiğini açıkça göstermektedir.
- Mutasyon, genetik çeşitliliğin nihai kaynağıdır ve olmadan evrim süreci durma noktasına gelir.
- Bu çalışma, mutasyonun seçilimle birlikte nasıl yeni adaptasyonların ortaya çıkmasını sağladığını gösteren önemli bir örnektir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Mutasyon-Seçilim Dengesi Nedir?

- Popülasyonlarda bazı mutasyonlar organizmalar için zararlıdır ve doğal seçilim, bu mutasyonları elemeye çalışır.
- Ancak, zararlı mutasyonlar sürekli olarak yeniden ortaya çıktığı için tamamen yok olmazlar.
- Bir mutasyonun yok olma hızı, ortaya çıkma hızıyla eşitlendiğinde, o allelin frekansı dengede kalır.
- Bu duruma mutasyon-seçilim dengesi adı verilir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Mutasyon-Seçilim Dengesi Denklemle Açıklanabilir

- Eğer bir zararlı allel resesif ise, denge noktasındaki frekansı şu formülle hesaplanır:

$$q = \sqrt{\frac{m}{s}}$$

- Burada:
  - m : Mutasyon oranı
  - s: Allele karşı seçilimin gücünü gösteren bir katsayıdır (0 ile 1 arasında bir değer alır).
- Seçilim etkisi düşük ve mutasyon oranı yüksekse, zararlı allelin frekansı yüksek olur.
- Seçilim etkisi yüksek ve mutasyon oranı düşükse, zararlı allelin frekansı düşük olur.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Spinal Musküler Atrofi ve Mutasyon-Seçilim Dengesi

- Spinal musküler atrofi (SMA), kasları etkileyen ölümcül bir nörodejeneratif hastalıktır.
- SMA'ya telSMN adlı gendeki delesyonlar neden olur.
- Kistik fibrozisten sonra, Avrupa kökenli bireylerde en yaygın otozomal resesif ölümcül hastalıktır.
- SMA taşıyıcı frekansı yaklaşık 0.01 (1/100) olarak belirlenmiştir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Seçilim Neden Bu Hastalığı Yok Edemiyor?

- SMA'ya neden olan allellerin seçilim katsayısı oldukça yüksektir ($s \approx 0.9$).
- Bu kadar güçlü bir seçilim baskısı altında, allellerin zamanla kaybolması beklenir.
- Ancak, mutasyon oranı da önemli bir etkendir ve bu alleller mutasyon-seçilim dengesi nedeniyle popülasyonda kalmaya devam eder.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Mutasyon Oranının Ölçülmesi

- Wirth ve ekibi, SMA'lı 340 bireyin kromozomlarını ve aile bireylerini analiz etti.
- 7 bireyde, ebeveynlerinde bulunmayan yeni mutasyonlar tespit edildi.
- Bu verilere dayanarak telSMN geninde mutasyon oranı doğrudan hesaplandı:
  - Tahmin edilen mutasyon oranı: 9.0×10^{-5}
  - Deneysel olarak ölçülen mutasyon oranı: 1.1×10^{-4}
- Bu değerler birbirine oldukça yakın olup, mutasyon-seçilim dengesinin geçerli bir açıklama olduğunu gösterir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

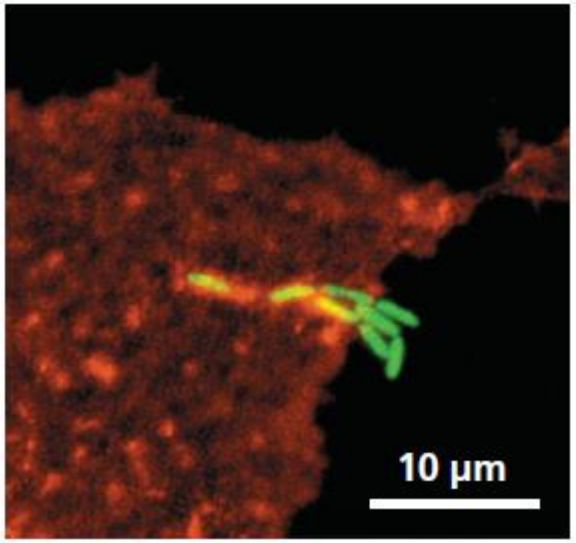
Sonuç ve Özet

- SMA gibi bazı hastalıkların tamamen yok olmamasının sebebi mutasyon-seçilim dengesi olabilir.
- Zararlı bir mutasyonun popülasyondaki frekansı, mutasyon oranı ve seçilim gücüyle belirlenir.
- Seçilim mutasyonları azaltsa da, mutasyonlar sürekli olarak yeni alleller ürettiği için denge sağlanır.
- Wirth ve ekibinin araştırmaları, mutasyon-seçilim dengesinin SMA'daki rolünü desteklemektedir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Kistik Fibrozis ve Genetik Temeli

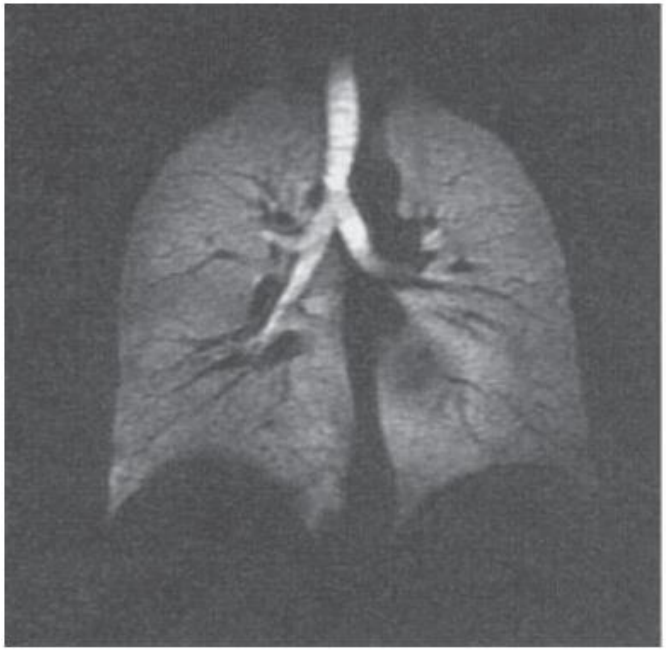
- Kistik fibrozis, 7. kromozomda yer alan CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) genindeki resesif fonksiyon kaybı mutasyonları sonucu oluşur.
- CFTR proteini, bağırsak ve akciğer mukozasında bulunan bir hücre yüzey proteinidir.
- Gerald Pier ve ekibi (1997), CFTR'nin *Pseudomonas aeruginosa* bakterisini yutmak ve yok etmek için gerekli olduğunu göstermiştir.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Kistik Fibrozis ve Genetik Temeli

- Kistik fibrozis hastalarında *P. aeruginosa* enfeksiyonu, akciğerlerde kronik enfeksiyonlara ve ağır hasara neden olur.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Kistik Fibrozis Allellerine Seçilim Baskısı

- Kistik fibrozis taşıyan bireyler genellikle üreme çağına ulaşamaz veya infertil olabilir.
- Buna rağmen, Avrupa kökenli popülasyonlarda hastalığa neden olan allellerin toplam frekansı yaklaşık 0.02'dir.
- Eğer mutasyon-seçilim dengesi ile korunuyorsa, mutasyon oranının 4×10^{-4} olması gerekir.
- Gerçekte mutasyon oranı 6.7×10^{-7} olduğundan mutasyonlar tek başına bu allellerin korunmasını açıklayamaz.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

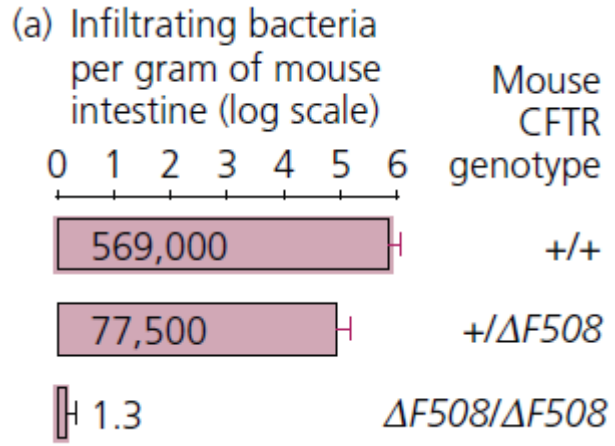
Heterozigot Üstünlüğü ve Alternatif Açıklama

- Heterozigot avantajı, kistik fibrozis allellerinin korunmasını açıklayabilecek bir başka mekanizmadır.
- Gerald Pier ve ekibi (1998), heterozigot bireylerin tifo ateşine karşı dirençli olabileceğini öne sürdü.
- Tifo ateşi, bağırsak epitel hücrelerinden geçerek enfeksiyon başlatan *Salmonella typhi* (*S. enterica serovar typhi*) bakterisi tarafından neden olunur.
- *S. typhi*'nin CFTR proteinini kullanarak konak hücrelere giriş yaptığı düşünülmektedir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

CFTR Genotipleri ve Tifo Direnci

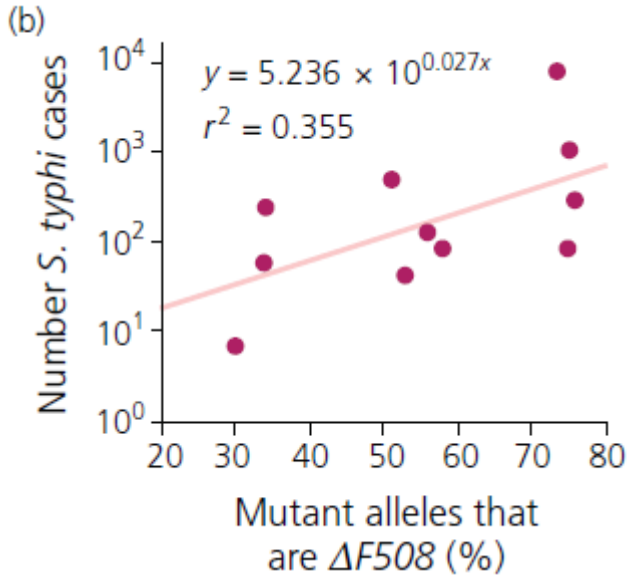
- Pier ve ekibi, üç farklı CFTR genotipine sahip fare hücreleri geliştirdi:
  - Vahşi tip (iki fonksiyonel CFTR alleli taşıyanlar)
  - Heterozigotlar (bir fonksiyonel CFTR alleli + ΔF508 mutasyonu taşıyanlar)
  - Homozigot mutantlar (iki ΔF508 mutasyonu taşıyanlar)
- *S. typhi* ile enfekte edilen hücrelerde heterozigotlar, vahşi tip hücrelere kıyasla %86 daha az bakteri biriktirdi.
- Homozygot mutant hücreler ise neredeyse tamamen dirençliydi.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Ek Kanıtlar ve Evrimsel Bakış Açısı

- Lyczak ve Pier (2002), *S. typhi*'nin konak hücreleri CFTR üretimini artırmaya teşvik ettiğini keşfetti.
- Bu mekanizma, CFTR üretemeyen hücrelerin neden enfeksiyona karşı dirençli olduğunu açıklayabilir.
- Lyczak, Cannon ve Pier (2002), 11 Avrupa ülkesinde yapılan bir araştırmada tifo salgınlarının şiddeti ile ΔF508 allelinin sıklığı arasında bir bağlantı tespit etti.
- Pier ve ekibinin çalışması, evrimsel analizlerin biyomedikal araştırmalarda nasıl değerli bilgiler sağlayabileceğini gösteren bir başka örnektir.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

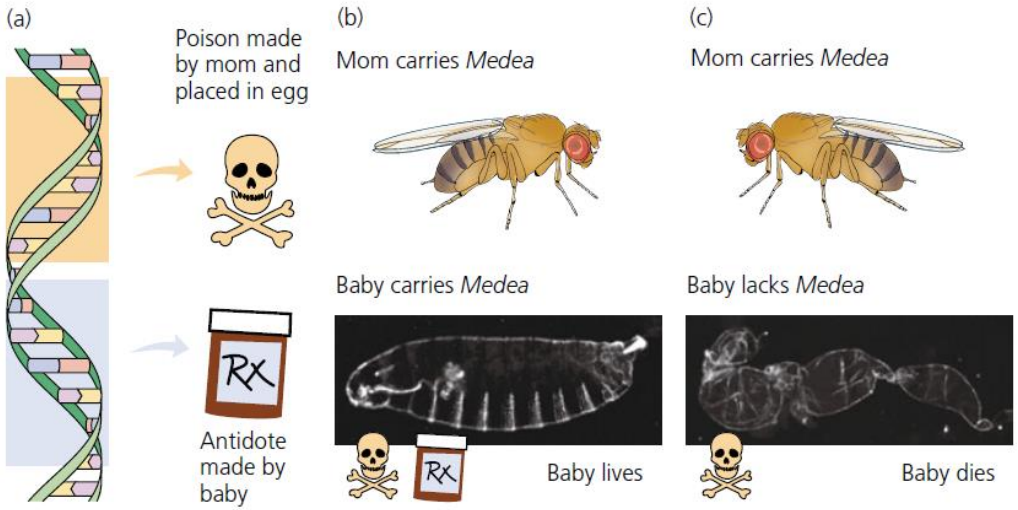
Popülasyon Genetiği Teorisinin Mühendislik Testi

- Chun-Hong Chen ve ekibi, sıtma direncine sahip sivrisinekler oluşturmak için çalışmalar yürütmüştür.
- Amaç, sivrisineklerin sıtma taşımasını önleyerek insanları hastalıktan korumaktır.
- Genetik olarak dirençli sivrisinekler bilinse de, asıl zorluk bu direnç genlerinin doğal popülasyonda yayılmasını sağlamaktır.
- Araştırmacılar, bu amaçla laboratuvar meyve sineği popülasyonlarında test edilen yeni bir gen tasarlamıştır.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Medea Genetik Elementi

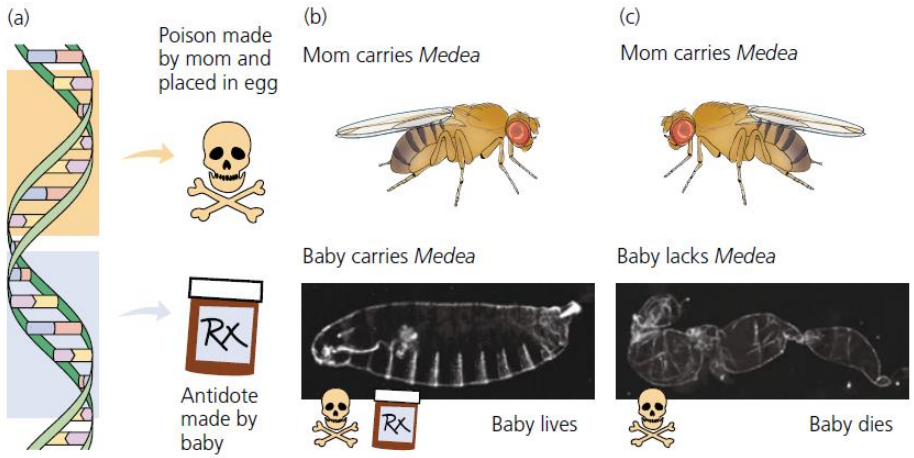
- Araştırmacıların tasarladığı gen, doğal olarak da bulunan Medea adlı bir genetik elementin sentetik versiyonudur.
- Medea (Maternal-effect dominant embryonic arrest), anneden gelen bir genin yavru gelişimini etkileyerek seçilim avantajı sağlamasıdır.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Medea Genetik Elementi

- Sentetik Medea geni iki mekanizmaya sahiptir: Anne, yumurtalarına bir zehir aktarırken, geni taşıyan embriyolar ise bu zehire karşı bir panzehir üretir (a).
- Eğer hem anne hem de yavru geni taşıyorsa, yavru hayatta kalır (b).
- Ancak anne geni taşırken yavru taşımıyorsa, yavru ölür (c).



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Medea Geninin Kalıtım Mekanizması

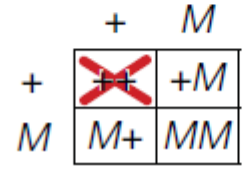
- Bir embriyonun yaşamı, hem anne hem de babanın genotipi tarafından belirlenir.
- Eğer anne heterozigot (M+) ve baba vahşi tip (+ +) ise, yavruların yarısı ölür.

Mom	Dad	Offspring	Predicted	Actual
+*M*	++	+ + / + ~~++~~ ~~++~~ / *M* *M*+ *M*+	50% die	51.7 % die
+*M*	+*M*	+ *M* / + ~~++~~ +*M* / *M* *M*+ *MM*	25% die	25.7 % die

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Medea Geninin Kalıtım Mekanizması

- Eğer hem anne hem de baba heterozigot ise, yavruların dörtte biri ölür.
- Diğer tüm çaprazlamalarda yavrular hayatta kalır. Deneyler, bu öngörüleri doğrulamıştır.

Mom	Dad	Offspring	Predicted	Actual
+*M*	++		50% die	51.7 % die
+*M*	+*M*		25% die	25.7 % die

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Medea Geninin Seçilim Avantajı

- Medea geni, yavruların bir kısmını öldürmesine rağmen, seçilim açısından avantajlıdır.
- Çünkü ölen tüm yavrular Medea genini taşımayan bireylerdir.
- Medea, taşıyıcısı olan bireylerin değil, doğrudan kendisinin avantaj kazandığı "bencil bir allel" olarak tanımlanabilir.
- Popülasyona girdiğinde, genin sıklığının giderek artması beklenir.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

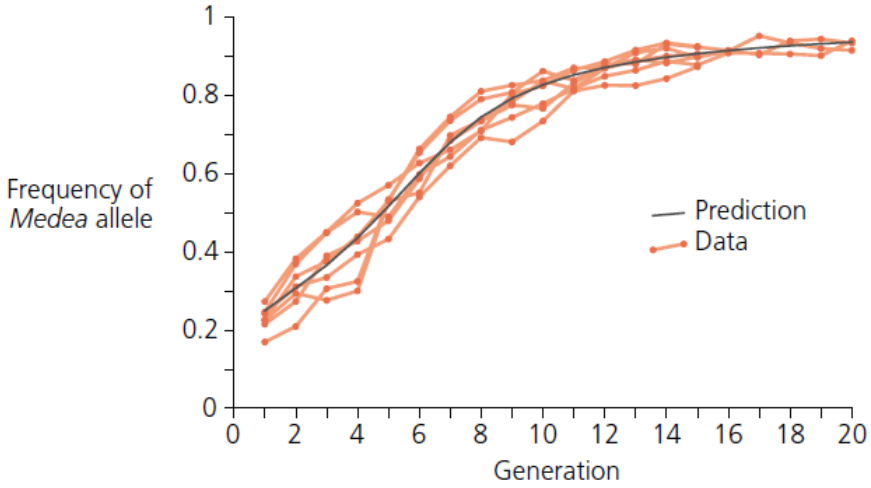
Deneysel Sonuçlar ve Teorik Tahminler

- Chen ve ekibi, sentetik Medea genini laboratuvar meyve sineği popülasyonlarına %25 frekansta yerleştirdi.
- Popülasyon genetiği teorisini kullanarak, genin yayılım sürecini öngördüler.
- Sonsuz büyük popülasyon, rastgele eşleşme, mutasyon ve göç olmaması gibi varsayımlar altında matematiksel bir model oluşturuldu.
- Bu model, bireylerin yalnızca kendi genotiplerine değil, ebeveynlerinin genotiplerine bağlı olarak da seçilim gördüğünü hesaba katmıştır.

Bektaş Tepe
gezimania_tr

Medea Geninin Yayılımı ve Sonuçlar

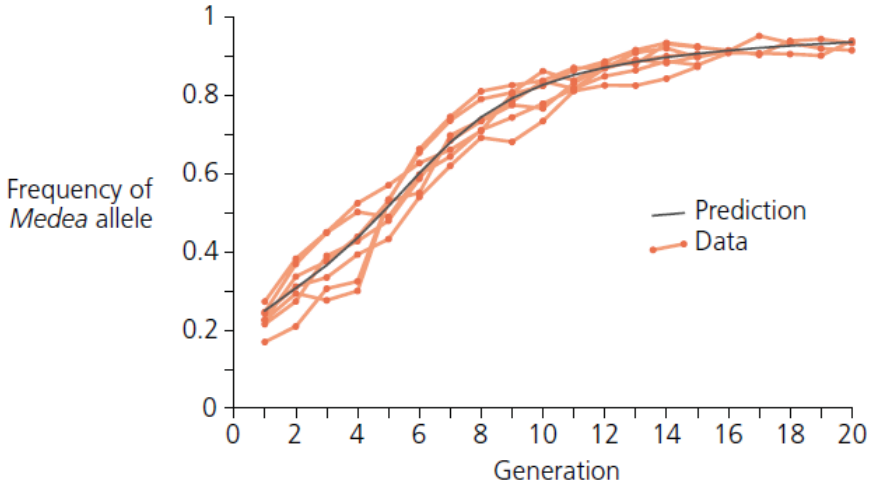
- Yedi farklı popülasyonda, genin 15 ve 20 nesil boyunca nasıl yayıldığı takip edildi.
- Modelin tahminleri ile deneysel veriler oldukça uyumluydu.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Medea Geninin Yayılımı ve Sonuçlar

- Bu çalışma, popülasyon genetiği teorisinin mühendislik düzeyinde uygulanabileceğini göstermektedir.
- NASA mühendislerinin fizik kurallarına hakim olduğu gibi, biz de kalıtım ve evrim mekanizmalarını iyi anladığımızı bu deneyle kanıtlamış bulunuyoruz.



Bektaş Tepe
gezimania_tr

Teşekkür ederim

Prof. Dr. Bektaş TEPE