

# Çoklu Lokuslarda Evrım: Bağlantı ve Cinsiyet

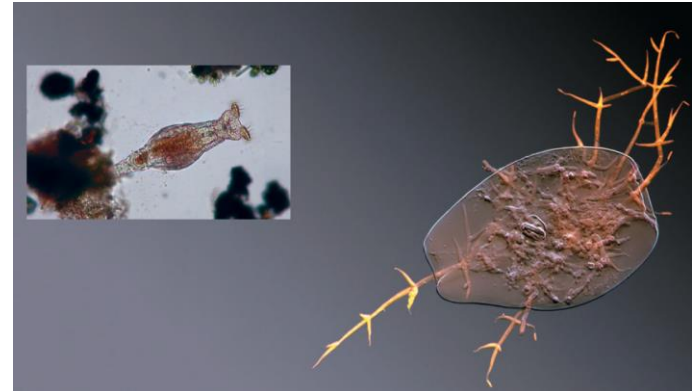
Prof. Dr. Bektaş TEPE

Evrımsel Analiz

Bölüm 8

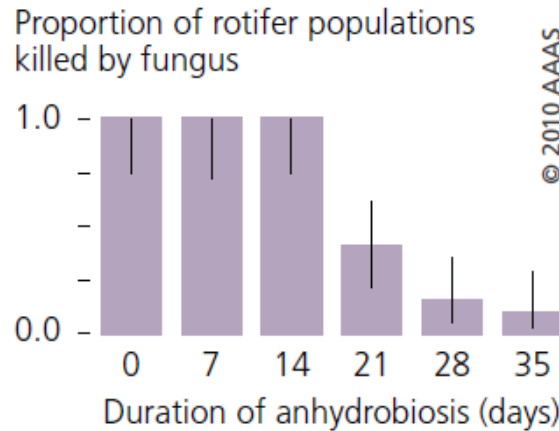
# Bdelloid Rotiferlerin Eşeysiz Üremesi

- Bdelloid rotiferler yalnızca dişilerden oluşur ve eşeysiz olarak çoğalırlar.
- Anne bireyler, mutasyonlar hariç, genetik olarak birebir kopyaları olan dişi yavrular üretirler.
- Çeşitli kanıtlar, bdelloid rotiferlerin on milyonlarca yıl önce eşeyli üremeyi bıraktığını göstermektedir.
- Günümüzde, yalnızca dişilerden oluşan 450'den fazla bdelloid türü bulunmaktadır.



# Eşeysiz Üremenin Tehlikeleri

- Eşeysiz üreme, bdelloid rotiferleri patojenlere karşı savunmasız bırakabilir.
- Eğer bir patojen, bir rotiferi enfekte edebilirse, genetik olarak benzer akrabalarını da enfekte edebilir.
- Bdelloid rotiferler, uzmanlaşmış mantarlar tarafından ölümcül enfeksiyonlara maruz kalmaktadır.



# Bdelloid Rotiferlerin Savunma Mekanizması

- Bdelloid rotiferler, kuraklığa karşı yüksek direnç göstererek mantar enfeksiyonlarından kaçabilir.
- Kuruduklarında, anhidrobiyoz adı verilen bir askıya alınmış animasyon durumuna girerler.
- Kuruduktan sonra tekrar suyla canlandırılmaları geciktikçe, mantarların hayatta kalma oranı düşer.

# Anhidrobiyoz ve Yayılma Avantajı

- Kurumuş bdelloid rotiferler çok hafif olduğu için rüzgarla taşınarak yeni alanlara yayılabilirler.
- Bu özellik, onların mantarlardan kaçmalarına ve geçici olarak tehditlerden uzaklaşmalarına yardımcı olur.
- Patojenleri tarafından geliştirilemeyen bu savunma, bdelloid rotiferlerin evrimsel başarısını açıklar.
- Diğer organizmalar, sürekli bir savunma ve saldırı döngüsü içinde oldukları için eşeysiz üreme yerine genellikle eşeyli üremeyi tercih ederler.

# Konak-Patojen Yarışı ve Eşeyli Üreme

- Çoğu organizma, patojenlerle sürekli bir savunma ve saldırı yarışı içindedir.
- Bu döngü, eşeyli üremenin evrimsel avantajlarından biri olarak görülmektedir.
- Bdelloid rotiferler dışında çok az organizma eşeysiz üremeyi tamamen benimsemiştir.
- Konak-patojen ilişkisi ile eşeyli üreme arasındaki bağlantı, popülasyon genetiği düzeyinde daha iyi anlaşılabilir.

# Popülasyon Genetiği Temelleri

- Hardy-Weinberg dengesi, popülasyon genetiğinde temel bir ilkedir.
- Ancak, bu model tek bir gen lokusunu takip ettiği için gerçek organizmaların genetik karmaşıklığını tam olarak yansıtmaz.
- Gerçek organizmaların genomları yüzlerce veya binlerce gen içerir ve birçok özellik birden fazla genin etkisiyle şekillenir.
- Enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmaları da bu karmaşık genetik etkileşimlerin bir sonucudur.

# İki-Lokuslu Hardy-Weinberg Analizi

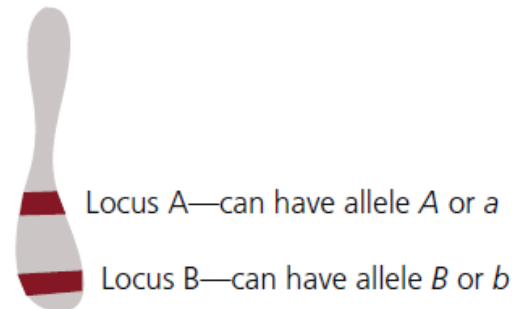
- Hardy-Weinberg modelini gerçek organizmalara daha iyi uyarlamak için iki lokusun birlikte ele alındığı modeller geliştirilmiştir.
- Bu model, önceki tek lokuslu analizlerin hangi durumlarda geçerli olduğunu ve hangi durumlarda diğer genlerin etkilerinin dikkate alınması gerektiğini gösterir.
- İki-lokus modeli, evrimsel süreçleri daha iyi anlamamıza yardımcı olacak önemli kavramları içerir.

# Bağlantı Dengesizliği ve Evrimsel Çıkarımlar

- İki-lokus modeli, genlerin tarihini ve popülasyonların evrimini yeniden inşa etmek için kullanılır.
- CCR5-Δ32 allelinin kökeni ve neden yalnızca Avrupa'da bulunduğu gibi sorular bu modelle ele alınabilir.
- İki-lokus modeli ayrıca eşeyli üremenin adaptif önemini anlamamıza yardımcı olur.
- Bu analizler, organizmaların genetik yapısının evrimsel süreçlere nasıl yanıt verdiğini anlamak için kritik öneme sahiptir.

# İki Lokuslu Evrim: Temel Kavramlar

- Hardy-Weinberg analizinin tek lokuslu versiyonunu, iki lokus birlikte ele alınacak şekilde genişletiyoruz.
- İlk olarak, genomdaki herhangi bir lokus çifti üzerinde durabiliriz, ancak anlaşılabilirliği artırmak için birbirine yakın lokusları ele alacağız.
- Yakın lokuslar arasında crossing over nadiren meydana gelir, bu yüzden fiziksel olarak bağlantılıdır.
- Örneğin, A lokusu A ve a allellere, B lokusu ise B ve b allellere sahip olabilir.



# Haplotip ve Kromozom Genotipleri

- Tek lokuslu Hardy-Weinberg analizinde allel frekansları takip edilirken, iki lokuslu analizde hem allel hem de kromozom frekansları takip edilir.
- Varsayımlarımıza göre dört farklı kromozom genotipi vardır: AB, Ab, aB ve ab.
- Bir kromozomun veya gametin çok lokuslu genotipi "haplotip" olarak adlandırılır.
- Haplotip terimi, "haploid genotip" ifadesinin kısaltılmış halidir.

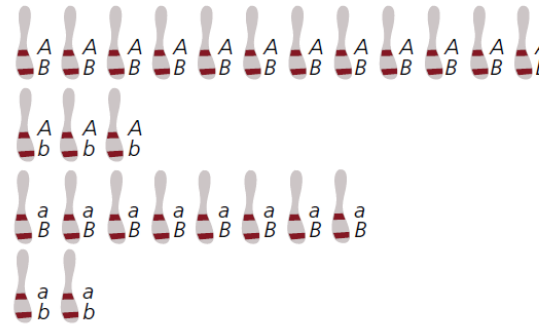
# Seçilim ve Bağlantı Dengesi

- A lokusundaki seçim, B lokusundaki evrimi tahmin etmek için önceki modelleri kullanmamızı engelleyebilir mi?
- Bu sorunun yanıtı, lokusların "bağlantı dengesi" veya "bağlantı dengesizliği" durumuna bağlıdır.
- Bağlantı dengesi (linkage equilibrium) ve bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium) kavramları ilerleyen slaytlarda açıklanacaktır.
- Evrimsel modellerin uygulanabilirliği, bu bağlantı durumlarının iyi anlaşılmasına bağlıdır.

# Sayısal Bir Örnekle Genetik Yapıyı Anlamak

- Genetik yapıdaki temel kavramları daha iyi kavrayabilmek için sayısal bir örnek inceleyelim.
- Yanda, her biri 25 kromozom içeren iki varsayımsal popülasyon gösterilmektedir.

(a) Population 1 is in linkage equilibrium



Frequency calculations

$$\begin{aligned}\text{Allele A: } & 15 \div 25 = 0.6 \\ \text{a: } & 10 \div 25 = 0.4 \\ \text{B: } & 20 \div 25 = 0.8 \\ \text{b: } & 5 \div 25 = 0.2\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Chromosome AB: } & 12 \div 25 = 0.48 \\ \text{Ab: } & 3 \div 25 = 0.12 \\ \text{aB: } & 8 \div 25 = 0.32 \\ \text{ab: } & 2 \div 25 = 0.08\end{aligned}$$

(b) Population 2 is in linkage disequilibrium



Frequency calculations

$$\begin{aligned}\text{Allele A: } & 15 \div 25 = 0.6 \\ \text{a: } & 10 \div 25 = 0.4 \\ \text{B: } & 20 \div 25 = 0.8 \\ \text{b: } & 5 \div 25 = 0.2\end{aligned}$$

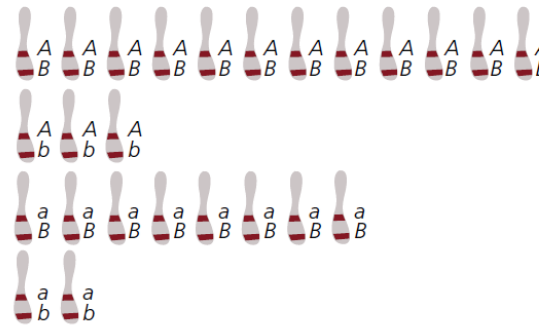
$$\begin{aligned}\text{Chromosome AB: } & 11 \div 25 = 0.44 \\ \text{Ab: } & 4 \div 25 = 0.16 \\ \text{aB: } & 9 \div 25 = 0.36 \\ \text{ab: } & 1 \div 25 = 0.04\end{aligned}$$



# Sayısal Bir Örnekle Genetik Yapıyı Anlamak

- İlk olarak, bu popülasyonlardaki allel frekanslarını hesaplayarak genetik yapılarını karşılaştıralım.
- Örneğin, popülasyon 1'de A allelini taşıyan 15 kromozom bulunmaktadır.
- Bu durumda A allelinin frekansı:  $15/25 = 0.6$ 'dır.
- Aynı hesaplama popülasyon 2 için de geçerlidir.

(a) Population 1 is in linkage equilibrium

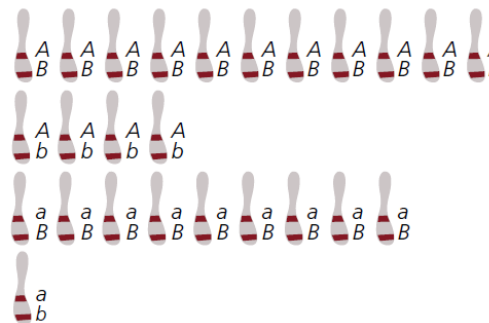


Frequency calculations

$$\begin{aligned}\text{Allele A: } & 15 \div 25 = 0.6 \\ \text{a: } & 10 \div 25 = 0.4 \\ \text{B: } & 20 \div 25 = 0.8 \\ \text{b: } & 5 \div 25 = 0.2\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Chromosome AB: } & 12 \div 25 = 0.48 \\ \text{Ab: } & 3 \div 25 = 0.12 \\ \text{aB: } & 8 \div 25 = 0.32 \\ \text{ab: } & 2 \div 25 = 0.08\end{aligned}$$

(b) Population 2 is in linkage disequilibrium



Frequency calculations

$$\begin{aligned}\text{Allele A: } & 15 \div 25 = 0.6 \\ \text{a: } & 10 \div 25 = 0.4 \\ \text{B: } & 20 \div 25 = 0.8 \\ \text{b: } & 5 \div 25 = 0.2\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Chromosome AB: } & 11 \div 25 = 0.44 \\ \text{Ab: } & 4 \div 25 = 0.16 \\ \text{aB: } & 9 \div 25 = 0.36 \\ \text{ab: } & 1 \div 25 = 0.04\end{aligned}$$

# Allel Frekansları Aynı Ama Popülasyonlar Farklı

- İki popülasyon da aynı allel frekansına sahiptir, ancak bu onların tamamen aynı olduğu anlamına gelmez.
- Kromozom frekanslarını hesapladığımızda farklılıklar ortaya çıkmaktadır.
- Popülasyon 1’de, AB haplotipini taşıyan 12 kromozom bulunmaktadır, bu da 0.48 frekansa karşılık gelir.
- Popülasyon 2’de ise, AB haplotipinin frekansı 0.44’tür.
- ***İki lokuslu Hardy-Weinberg analizinin ilk dersi:***  
Popülasyonlar aynı allel frekanslarına sahip olabilir ancak farklı kromozom frekanslarına sahip olabilir.

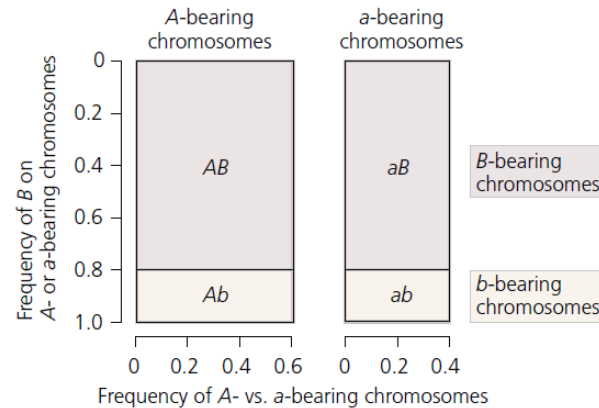
# Kromozomlardaki B Alleli Frekanslarının Karşılaştırılması

- Popülasyonlar arasındaki farkı daha net görmek için B allelinin A ve a taşıyan kromozomlardaki frekanslarını inceleyelim.
- Popülasyon 1:
  - A taşıyan 15 kromozomdan 12'si B'yi taşır  $\rightarrow$  B frekansı:  $12/15 = 0.8$
  - a taşıyan 10 kromozomdan 8'i B'yi taşır  $\rightarrow$  B frekansı:  $8/10 = 0.8$
- Popülasyon 2:
  - A taşıyan kromozomlarda B frekansı: 0.73
  - a taşıyan kromozomlarda B frekansı: 0.9
- Bu durum, popülasyonların genetik yapılarında önemli bir farklılık olduğunu gösterir.

# Görsel Bir Karşılaştırma

- Yandaki şekil, popülasyonlar arasındaki farkları çubuk grafiklerle görselleştirir.
- Grafiklerdeki çubuk genişlikleri, A ve a taşıyan kromozomların frekanslarını temsil eder.
- Her bir çubuğun koyu ve açık kısımları, B ve b allellerinin frekanslarını gösterir.

(a) Population 1 is in linkage equilibrium

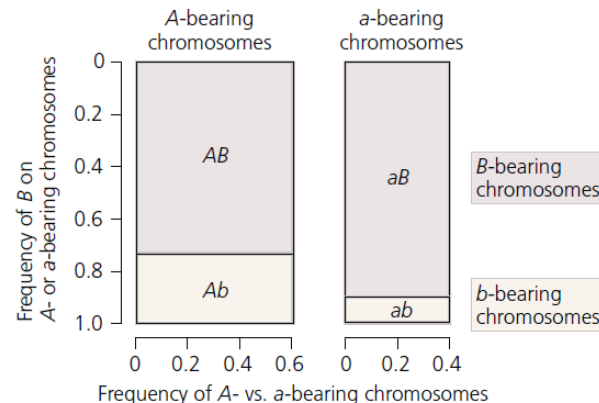


Frequency calculations

$$B \text{ on } A \text{ chromosomes: } 12 \div 15 = 0.8$$

$$B \text{ on } a \text{ chromosomes: } 8 \div 10 = 0.8$$

(b) Population 2 is in linkage disequilibrium



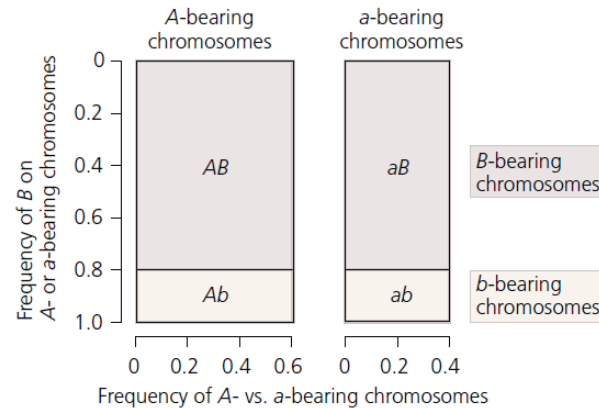
$$B \text{ on } A \text{ chromosomes: } 11 \div 15 = 0.73$$

$$B \text{ on } a \text{ chromosomes: } 9 \div 10 = 0.9$$

# Görsel Bir Karşılaştırma

- **Popülasyon 1:** A ve a taşıyan kromozomlarda B'nin frekansı eşittir → Çubuklardaki koyu alanlar aynı oranda.
- **Popülasyon 2:** A taşıyan kromozomlarda B'nin frekansı, a taşıyanlara göre daha düşüktür.

(a) Population 1 is in linkage equilibrium

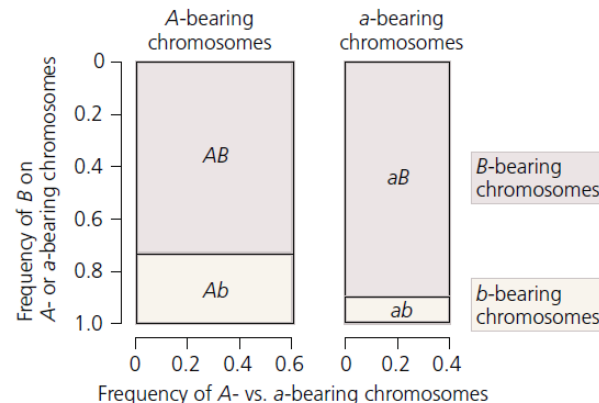


Frequency calculations

$$B \text{ on } A \text{ chromosomes: } 12 \div 15 = 0.8$$

$$B \text{ on } a \text{ chromosomes: } 8 \div 10 = 0.8$$

(b) Population 2 is in linkage disequilibrium



$$B \text{ on } A \text{ chromosomes: } 11 \div 15 = 0.73$$

$$B \text{ on } a \text{ chromosomes: } 9 \div 10 = 0.9$$

# Genetik Farklılıkların Biyolojik Sonuçları

- İlk bakışta bu farklar önemsiz görünebilir, ancak biyolojik sonuçları büyük olabilir.
- Eğer AABB genotipine sahip bireyler ölümcül bir patojene karşı dirençli ise:
  - Popülasyon 1'den rastgele seçilen gametler, daha fazla dirençli birey oluşturacaktır.
  - Popülasyon 2'de ise dirençli bireylerin oranı daha düşük olacaktır.
- Bu nedenle, allel frekansları aynı olsa bile kromozom frekanslarındaki farklılıklar büyük ekolojik ve evrimsel sonuçlara yol açabilir.

# Bağlantı Dengesizliği (Linkage Disequilibrium) Nedir?

- Genetik bir popülasyonda, iki lokusun genotipleri birbirinden bağımsız olduğunda bağlantı dengesi (linkage equilibrium) vardır.
- Eğer bir lokustaki genotip, diğer lokusun genotipi hakkında bilgi veriyorsa, bu durum bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium) olarak adlandırılır.

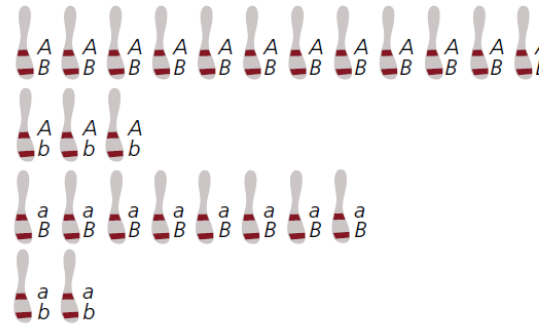
# Bağlantı Dengesi ile Bağlantı Dengesizliği Arasındaki Farklar

- ***Bağlantı dengesi:*** Bir lokustaki allel bilgisi, diğer lokustaki allel hakkında tahminde bulunmamızı sağlamaz.
- ***Bağlantı dengesizliği:*** Bir lokustaki allelin bilinmesi, diğer lokustaki alleli tahmin etmeye yardımcı olur.

# Bağlantı Dengesi ile Bağlantı Dengesizliği Arasındaki Farklar

- Yandaki şekilde üstteki popülasyon bağlantı dengesinde, alttaki popülasyon ise bağlantı dengesizliğindedir.

(a) Population 1 is in linkage equilibrium



Frequency calculations

$$\begin{aligned}\text{Allele A: } 15 \div 25 &= 0.6 \\ \text{a: } 10 \div 25 &= 0.4 \\ \text{B: } 20 \div 25 &= 0.8 \\ \text{b: } 5 \div 25 &= 0.2\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Chromosome AB: } 12 \div 25 &= 0.48 \\ \text{Ab: } 3 \div 25 &= 0.12 \\ \text{aB: } 8 \div 25 &= 0.32 \\ \text{ab: } 2 \div 25 &= 0.08\end{aligned}$$

(b) Population 2 is in linkage disequilibrium



Frequency calculations

$$\begin{aligned}\text{Allele A: } 15 \div 25 &= 0.6 \\ \text{a: } 10 \div 25 &= 0.4 \\ \text{B: } 20 \div 25 &= 0.8 \\ \text{b: } 5 \div 25 &= 0.2\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Chromosome AB: } 11 \div 25 &= 0.44 \\ \text{Ab: } 4 \div 25 &= 0.16 \\ \text{aB: } 9 \div 25 &= 0.36 \\ \text{ab: } 1 \div 25 &= 0.04\end{aligned}$$

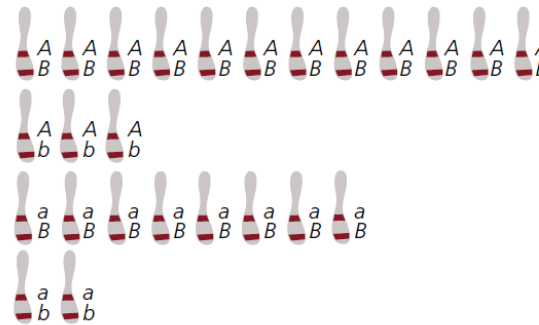
# Bağlantı Dengesinin Üç Temel Koşulu

- Bir popülasyonda iki lokusun bağlantı dengesinde olması için şu üç koşul sağlanmalıdır:
  - 1. B allelinin frekansı, A veya a taşıyan kromozomlarda aynı olmalıdır.
  - 2. Herhangi bir kromozom haplotipi, bileşen allellerin frekansları çarpılarak hesaplanabilmelidir.
    - Örneğin, AB kromozomlarının frekansı = A allelinin frekansı  $\times$  B allelinin frekansı.
  - 3. Bağlantı dengesizliği katsayısı (D) sıfır olmalıdır.

# Bağlantı Dengesizliği Katsayısı (D) ve Hesaplanması

- Bağlantı dengesizliği katsayısı D, şu formül ile hesaplanır:
  - $D = g_{AB}g_{ab} - g_{Ab}g_{aB}$
  - $g_{AB}, g_{ab}, g_{Ab}, g_{aB} \rightarrow AB, ab, Ab$  ve  $aB$  kromozomlarının frekanslarıdır.
- Yandaki şekilde üstteki popülasyon için  $D = 0$ 'dır (bağlantı dengesi); alttaki popülasyonda  $D \neq 0$ 'dır (bağlantı dengesizliği).

(a) Population 1 is in linkage equilibrium



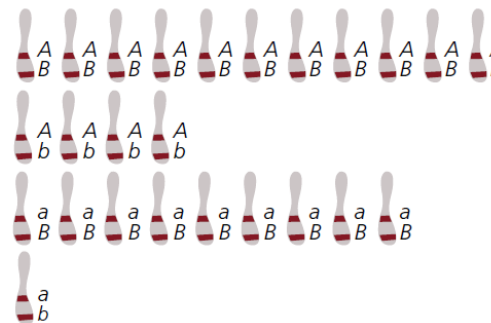
Frequency calculations

$$\begin{aligned} \text{Allele A: } & 15 \div 25 = 0.6 \\ \text{a: } & 10 \div 25 = 0.4 \\ \text{B: } & 20 \div 25 = 0.8 \\ \text{b: } & 5 \div 25 = 0.2 \end{aligned}$$

Chromosome AB:  $12 \div 25 = 0.48$

$$\begin{aligned} \text{Ab: } & 3 \div 25 = 0.12 \\ \text{aB: } & 8 \div 25 = 0.32 \\ \text{ab: } & 2 \div 25 = 0.08 \end{aligned}$$

(b) Population 2 is in linkage disequilibrium



Frequency calculations

$$\begin{aligned} \text{Allele A: } & 15 \div 25 = 0.6 \\ \text{a: } & 10 \div 25 = 0.4 \\ \text{B: } & 20 \div 25 = 0.8 \\ \text{b: } & 5 \div 25 = 0.2 \end{aligned}$$

Chromosome AB:  $11 \div 25 = 0.44$

$$\begin{aligned} \text{Ab: } & 4 \div 25 = 0.16 \\ \text{aB: } & 9 \div 25 = 0.36 \\ \text{ab: } & 1 \div 25 = 0.04 \end{aligned}$$

# İki Lokuslu Hardy-Weinberg Analizi

- Tek lokuslu Hardy-Weinberg analizi gibi, iki lokuslu bir versiyon da uygulanabilir.
- Bu analiz, seleksiyon, mutasyon, göç, rastgele olmayan eşleşme veya sonlu popülasyon etkileri olmaksızın yapılır.
- Popülasyonun yaşam döngüsü boyunca kromozom frekansları takip edilir.
- Eğer iki lokus denge halinde ise, Hardy-Weinberg koşulları altında kromozom frekansları nesiller boyunca değişmez.

# Bağlantı Dengesizliği ve Evrimsel Önemi

- Bağlantı dengesi (linkage equilibrium), iki lokusun genotipleri arasında rastgele bir ilişki olduğu durumu ifade eder.
- Eğer bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium) varsa, bir lokusun genotipi diğer lokusun genotipi hakkında bilgi verir.
- Hardy-Weinberg koşulları altında bağlantı dengesizliği varsa kromozom frekansları nesiller boyunca değişir.
- Bu durum, bağlantı dengesizliğinin evrimsel süreçler açısından önemli olduğunu gösterir.

# Popülasyonda Bağlantı Dengesizliğini Oluşturan Mekanizmalar

- Bağlantı dengesizliği üç ana mekanizma ile ortaya çıkabilir:
  - **1. Çok lokuslu genotiplere yönelik seleksiyon:** Bazı gen kombinasyonları avantaj sağladığında ortaya çıkar.
  - **2. Genetik sürüklenme:** Küçük popülasyonlarda rastgele etkiler, belirli haplotiplerin frekansını değiştirebilir.
  - **3. Popülasyon karışımı (admixture):** Farklı gen havuzlarına sahip popülasyonların birleşmesi, bağlantı dengesizliğine yol açabilir.
- Bu mekanizmalar, fiziksel olarak bağlı lokusları düşünerek daha iyi anlaşılabilir.

# Çok Lokuslu Genotiplere Yönelik Seçilim ve Bağlantı Dengesizliği

- Çok lokuslu genotiplere yönelik doğal seçim, bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium) oluşturabilir.
- Bağlantı dengesizliği, belirli allellerin birlikte daha sık ya da daha az görülmesine neden olan genetik bir durumdur.

# Çok Lokuslu Genotiplere Yönelik Seçilim ve Bağlantı Dengesizliği

- Bunu görmek için, aşağıdaki şekilde gösterilen gen havuzuna sahip bir popülasyon düşünelim.
- Lokus A ve lokus B başlangıçta bağlantı dengesindedir (linkage equilibrium).

(a) Zygotes produced from random mating

|         |                                                 |        |        |        |
|---------|-------------------------------------------------|--------|--------|--------|
|         | Sperm: 0.48 AB    0.12 Ab    0.32 aB    0.08 ab |        |        |        |
| Eggs:   |                                                 |        |        |        |
| 0.48 AB | Fr(AB/AB) = 0.2304                              | 0.0576 | 0.1536 | 0.0384 |
| 0.12 Ab | 0.0576                                          | 0.0144 | 0.0384 | 0.0096 |
| 0.32 aB | 0.1536                                          | 0.0384 | 0.1024 | 0.0256 |
| 0.08 ab | 0.0384                                          |        | 0.0256 | 0.0064 |
|         |                                                 | 0.0096 |        |        |



# Gametten Zigota Geçiş Süreci

- Gen havuzundaki gametler rastgele birleşerek zigotları oluşturur.
- Yanda gösterildiği gibi, popülasyonda 10 farklı zigot türü bulunur.

(a) Zygotes produced from random mating

|         |                                                 |        |        |        |        |
|---------|-------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
|         | Sperm: 0.48 AB    0.12 Ab    0.32 aB    0.08 ab |        |        |        |        |
| Eggs:   |                                                 |        |        |        |        |
| 0.48 AB | Fr(AB/AB)<br>= 0.2304                           | 0.0576 | 0.1536 | 0.0384 |        |
| 0.12 Ab | 0.0576                                          | 0.0144 | 0.0384 |        | 0.0096 |
| 0.32 aB | 0.1536                                          | 0.0384 | 0.1024 | 0.0256 |        |
| 0.08 ab | 0.0384                                          |        | 0.0256 |        | 0.0064 |
|         |                                                 | 0.0096 |        |        |        |



# Gametten Zigota Geçiş Süreci

- Örneğin, aB gametlerinin oranı %32 olduğundan, aB/aB zigotlarının frekansı  $0.32 \times 0.32 = 0.1024$  olacaktır.
- Bu aşamada bağlantı dengesi devam etmektedir.

(a) Zygotes produced from random mating

|       |                                        |                    |        |        |        |
|-------|----------------------------------------|--------------------|--------|--------|--------|
|       | Sperm: 0.48 AB 0.12 Ab 0.32 aB 0.08 ab |                    |        |        |        |
| Eggs: | 0.48 AB                                | Fr(AB/AB) = 0.2304 | 0.0576 | 0.1536 | 0.0384 |
|       | 0.12 Ab                                | 0.0576             | 0.0144 | 0.0384 | 0.0096 |
|       | 0.32 aB                                | 0.1536             | 0.0384 | 0.1024 | 0.0256 |
|       | 0.08 ab                                | 0.0384             |        | 0.0256 | 0.0064 |
|       |                                        |                    | 0.0096 |        |        |

# Seçilim ve Hayatta Kalan Bireyler

- Zigotlar yetişkin hale gelir ve fenotipleri belirlenir.
- Genotip - Bireyin Boyutu:
  - $ab/ab$ : 10 birim
  - $aB/aB$ : 12 birim
  - $AB/Ab$ : 13 birim
- Avcılar, boyutu 13'ten küçük olan bireyleri avlar ve geriye kalan bireyler popülasyonun %65.28'ini oluşturur.

(b) Survivors of predation

|      | $AB$              | $Ab$           | $aB$              |        |
|------|-------------------|----------------|-------------------|--------|
| $AB$ | $AB/AB$<br>0.2304 | $AB/Ab$ 0.0576 | $AB/aB$<br>0.1536 | 0.0384 |
| $Ab$ | $Ab/AB$<br>0.0576 | 0.0144         | 0.0384            | 0.0096 |
| $aB$ | $aB/AB$<br>0.1536 | 0.0384         | 0.1024            | 0.0256 |
|      | 0.0384            |                | 0.0256            | 0.0064 |
|      |                   | 0.0096         |                   |        |

# Hayatta Kalan Popülasyonda Bağlantı Dengesizliği

- Hayatta kalan bireyler incelendiğinde, lokus A ve lokus B artık bağlantı dengesizliğindedir.
- Allellerin frekansları:
  - a allelinin frekansı:  $(0.1536 + 0.1536)/0.6528 \approx 0.47$
  - Ancak, bunların tamamı heterozigot olduğundan, a allelinin gerçek frekansı  $0.5 \times 0.47 \approx 0.24$ 'tür.
  - b allelinin frekansı  $\approx 0.09$ 'dur.

(b) Survivors of predation

|    | AB              | Ab           | aB              |        |
|----|-----------------|--------------|-----------------|--------|
| AB | AB/AB<br>0.2304 | AB/Ab 0.0576 | AB/aB<br>0.1536 | 0.0384 |
| Ab | Ab/AB<br>0.0576 | 0.0144       | 0.0384          | 0.0096 |
| aB | aB/AB<br>0.1536 | 0.0384       | 0.1024          | 0.0256 |
|    | 0.0384          |              | 0.0256          | 0.0064 |
|    |                 | 0.0096       |                 |        |



# Hayatta Kalan Popülasyonda Bağlantı Dengesizliği

- Eğer bağlantı dengesi olsaydı,  $ab$  kromozomlarının frekansı  $0.24 \times 0.09 \approx 0.02$  olurdu.
- Ancak,  $ab$  kromozomlarının frekansı gerçekte 0'dır.
- Bu da bağlantı dengesizliğinin varlığını gösterir.

(b) Survivors of predation

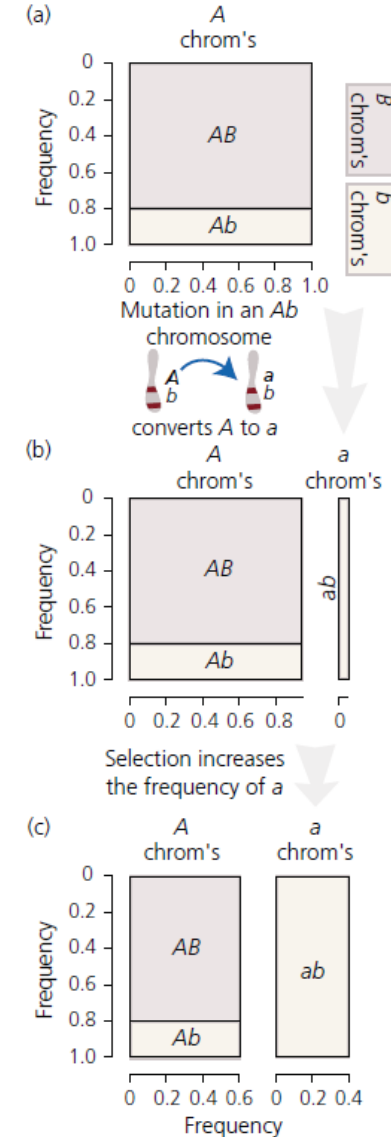
|      | $AB$              | $Ab$           | $aB$              |        |
|------|-------------------|----------------|-------------------|--------|
| $AB$ | $AB/AB$<br>0.2304 | $AB/Ab$ 0.0576 | $AB/aB$<br>0.1536 | 0.0384 |
| $Ab$ | $Ab/AB$<br>0.0576 | 0.0144         | 0.0384            | 0.0096 |
| $aB$ | $aB/AB$<br>0.1536 | 0.0384         | 0.1024            | 0.0256 |
|      | 0.0384            |                | 0.0256            | 0.0064 |
|      |                   | 0.0096         |                   |        |

# Bağlantı Dengesizliği İçin Alternatif Kanıtlar

- Bağlantı dengesizliği üç farklı kriterle doğrulanabilir.
- Bu örnekte, bağlantı dengesizliğinin neden oluştuğu matematiksel olarak gösterildi.

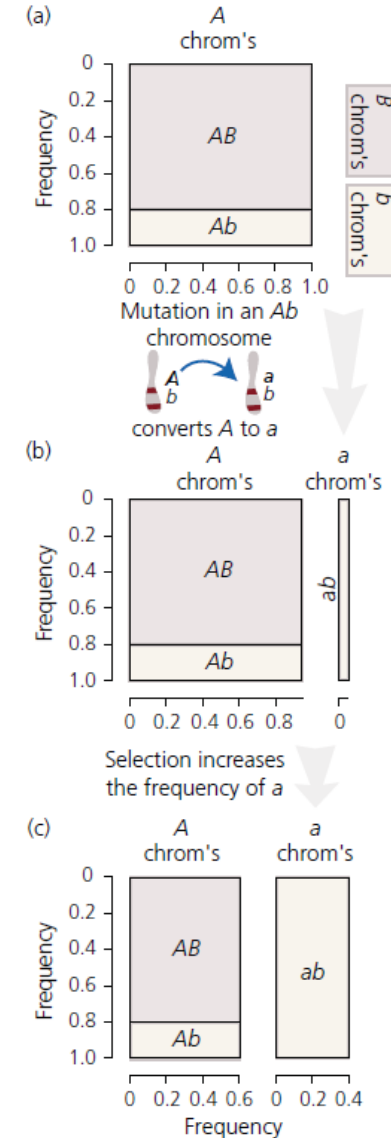
# Genetik Sürüklenme ve Bağlantı Dengesizliği

- Genetik sürüklenme, bağlantı dengesizliğine yol açabilir.
- Yandaki şekil, bu sürecin nasıl gerçekleştiğini gösteren bir senaryo sunar.
- Başlangıçta popülasyonda yalnızca AB ve Ab kromozomları bulunur (a).
- a alleli henüz mevcut değildir ve A ve B lokusları bağlantı dengesi içindedir.



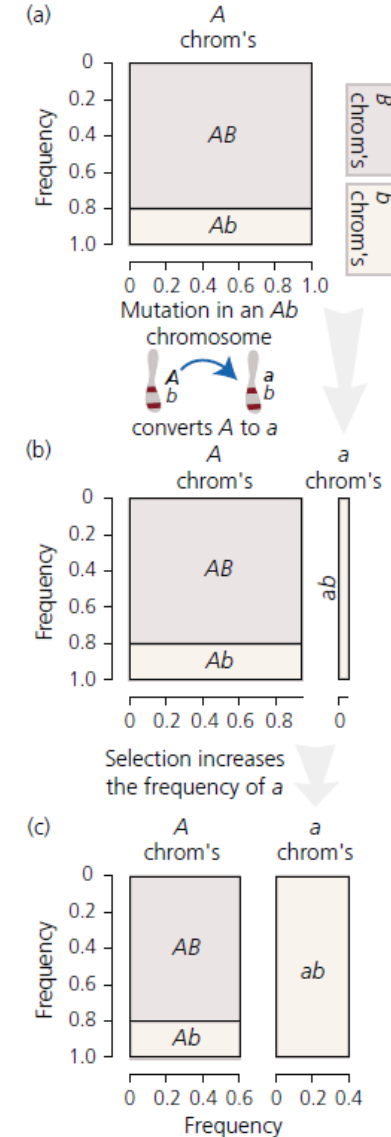
# Mutasyon ve Bağlantı Dengesizliğinin Başlangıcı

- Bir Ab kromozomunda mutasyon meydana gelerek A alleli, a'ya dönüşür.
- Bu mutasyon sonucunda ilk ab kromozomu oluşur (b).
- Yeni mutasyon, aB haplotipinin eksikliğine neden olarak bağlantı dengesizliği yaratır.
- aB haplotipi, ancak yeni bir mutasyon veya mayoz sırasında rekombinasyon ile ortaya çıkabilir.



# Seçilim ve Bağlantı Dengesizliğinin Artışı

- Eğer doğal seçim, a allelini desteklerse, bu allelin frekansı zamanla artar (c).
- A alleli azalırken bağlantı dengesizliği de güçlenir.
- Bunun nedeni, a allelinin artışıyla belirli haplotiplerin daha yaygın hale gelmesi ve diğerlerinin eksik kalmasıdır.

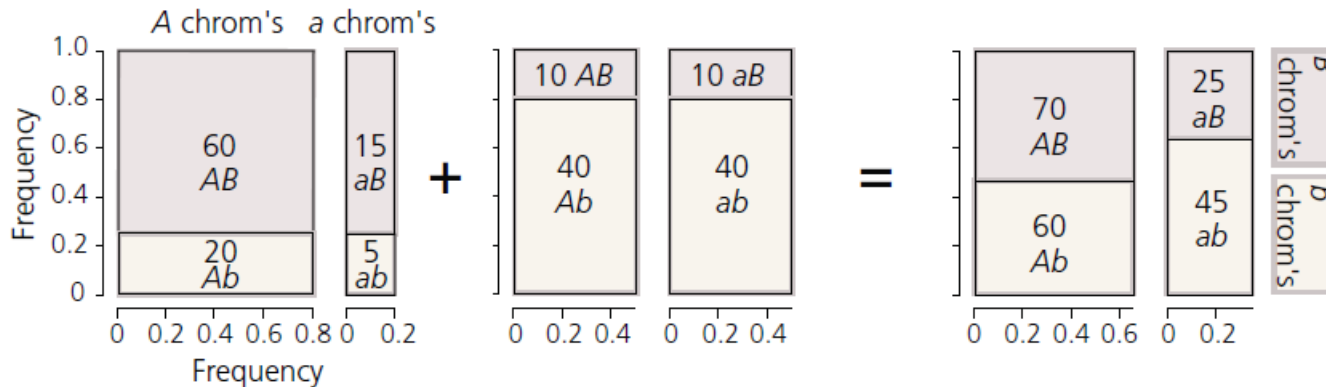


# Genetik Sürüklenmenin Rolü

- Bu süreç neden genetik sürüklenmeye bağlanıyor?
- Sonsuz büyüklükteki bir popülasyonda aynı mutasyon hem AB hem de Ab kromozomlarında sıkça gerçekleşirdi.
- Böyle bir durumda aB haplotipi hiçbir zaman eksik olmaz ve bağlantı dengesizliği oluşmazdı.
- Ancak sonlu popülasyonlarda, mutasyon rastgele bir kromozomda gerçekleşir ve genetik sürüklenme devreye girer.

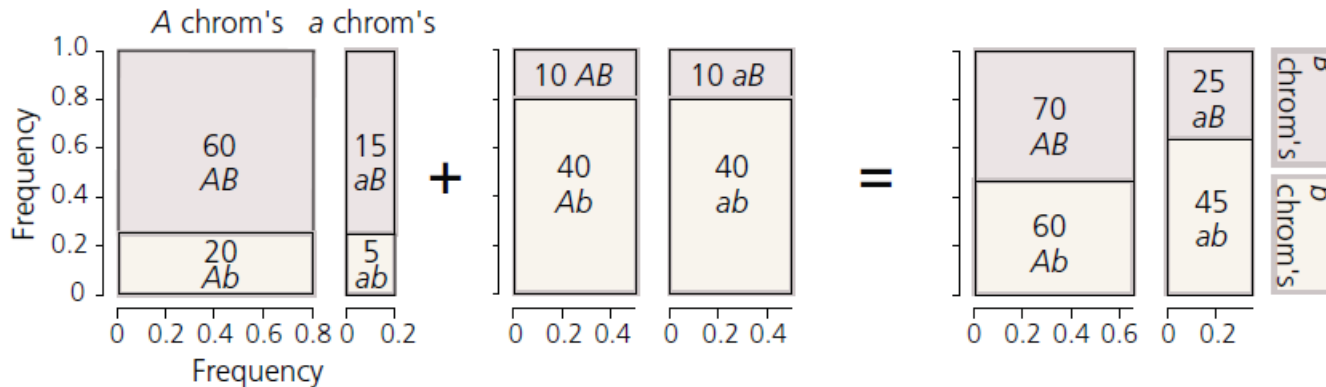
# Popülasyon Karışımı ve Bağlantı Dengesizliği

- İki farklı gen havuzu düşünelim.
- Her biri farklı allel ve kromozom frekanslarına sahiptir.
- Her iki gen havuzunda da Lokus A ve Lokus B bağlantı dengesi içindedir.



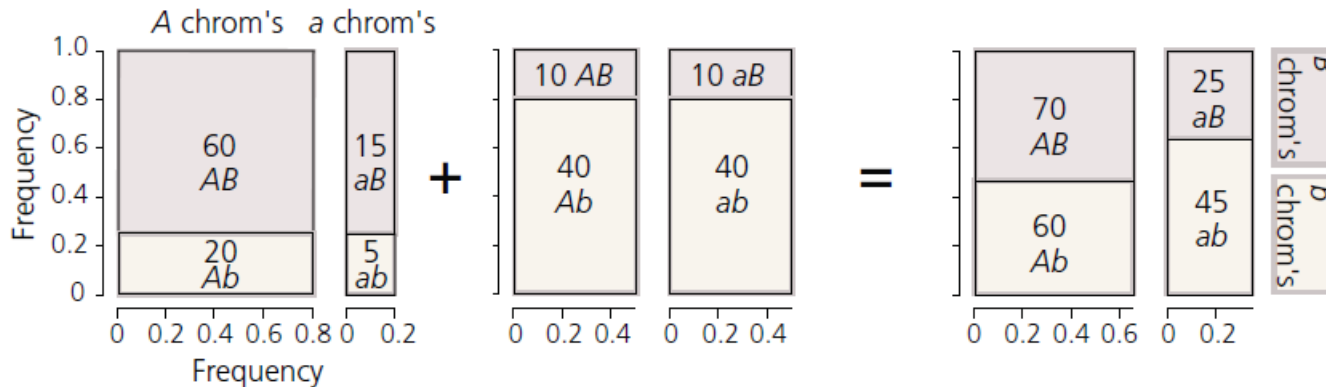
# Popülasyon Karışımı ve Bağlantı Dengesizliği

- Bu iki gen havuzu birleştğinde, yeni oluşan popülasyonda bazı kromozom haplotipleri daha fazla, bazıları ise daha az temsil edilir.
- Sonuç olarak, Lokus A ve Lokus B bağlantı dengesizliğine girer.



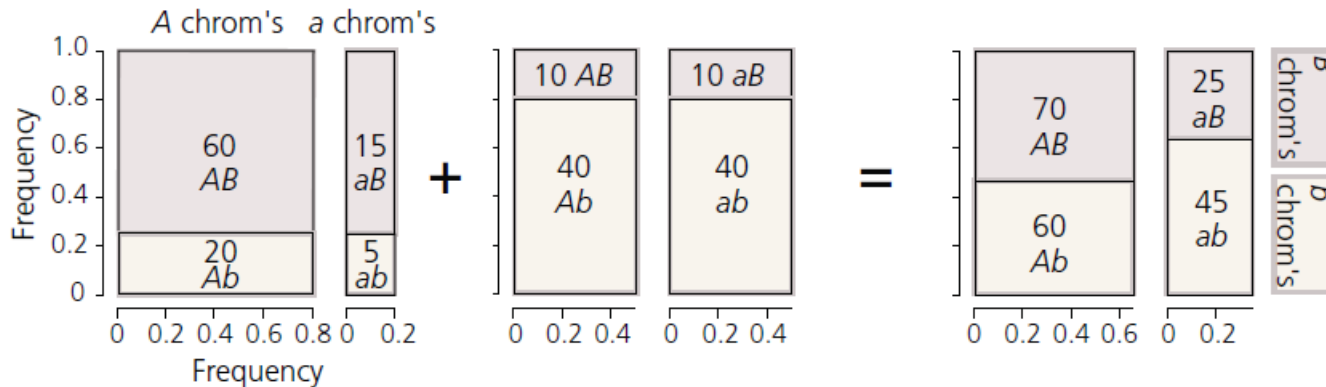
# Popülasyon Karışımının Etkisi

- Popülasyon karışımı, bağlantı dengesizliği oluşturabilir çünkü yeni oluşan popülasyonda bazı haplotipler beklenen frekanstan sapabilir.
- Bu durum, rastgele çiftleşmenin henüz bağlantı dengesizliğini ortadan kaldırmadığı erken nesillerde belirgin olur.



# Popülasyon Karışımının Etkisi

- Aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi, yeni gen havuzunda AB ve ab kromozomlarının fazlalığı, bağlantı dengesizliğinin göstergesidir.
- Popülasyon karışımı dışında, genetik sürüklenme ve çok lokuslu seçim de bağlantı dengesizliği oluşturabilir.



# Bağlantı Dengesizliği Oluşturan Mekanizmalar

- Genetik sürüklenme, rastgele olaylarla bazı haplotiplerin eksik veya fazla temsil edilmesine neden olabilir.
- Çok lokuslu seçim, belirli haplotiplerin avantajlı veya dezavantajlı olmasına yol açarak bağlantı dengesizliği yaratabilir.
- Popülasyon karışımında, farklı başlangıç frekanslarına sahip gen havuzlarının birleşimi sonucu bağlantı dengesi bozulabilir.
- Bu mekanizmalar, kromozom kombinasyonlarının rastgele olmamasına ve bağlantı dengesizliğinin oluşmasına neden olur.

# Bağlantı Dengesizliğini Azaltan Faktörler

- Doğal seçim, genetik sürüklenme ve gen akışı bağlantı dengesizliği oluşturabilir, ancak eşeyli üreme bunu azaltır.
- Eşeyli üreme, crossing over ve dış döllenme yoluyla bağlantı dengesizliğini ortadan kaldırır.
- Gametlerin rastgele birleşmesi, farklı haplotiplerin bir araya gelmesine neden olur.
- Mayoz sırasında gerçekleşen crossing over, eski allel kombinasyonlarını bozarak yenilerini oluşturur.

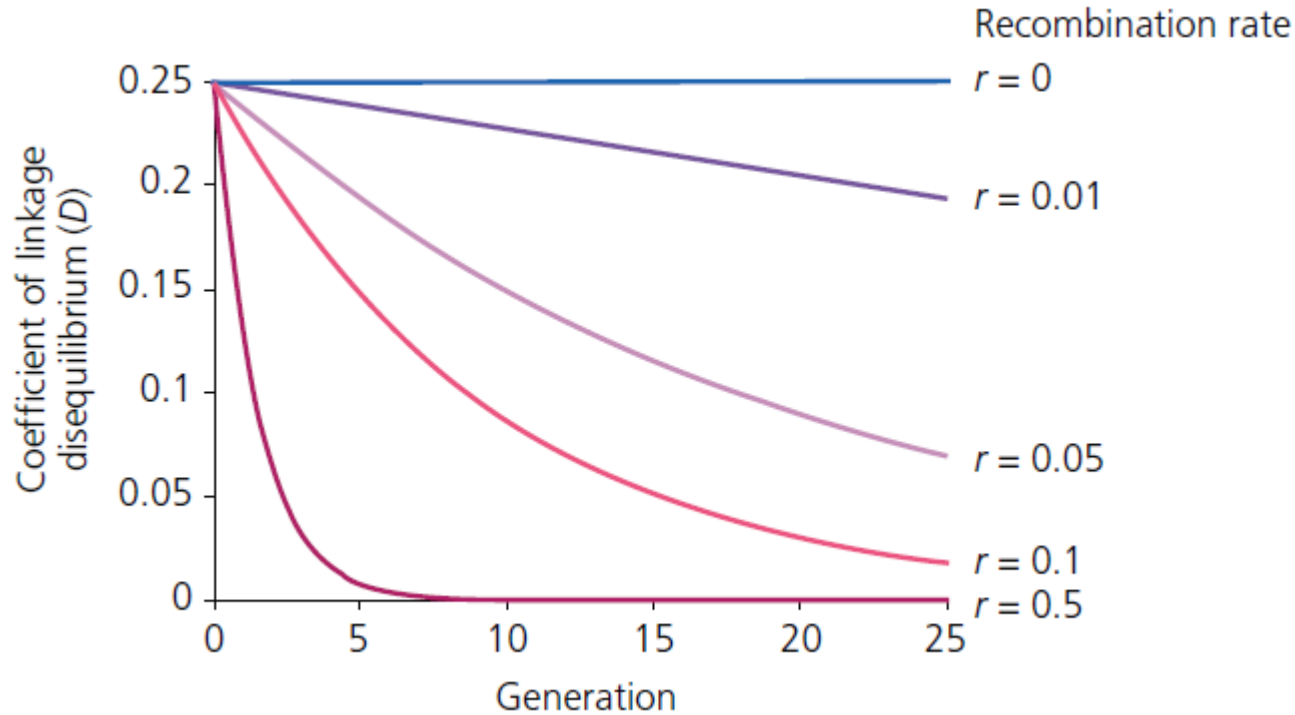


# Genetik Rekombinasyonun Rolü

- Genetik rekombinasyon, bir lokustaki genotiplerin diğer lokustaki genotiplerle rastgeleleşmesini sağlar.
- Sonuç olarak, aşırı temsil edilen haplotiplerin sıklığını azaltır ve az temsil edilen haplotiplerin sıklığını artırır.
- Bu süreç, popülasyonda bağlantı dengesizliğinin azalmasına neden olur.

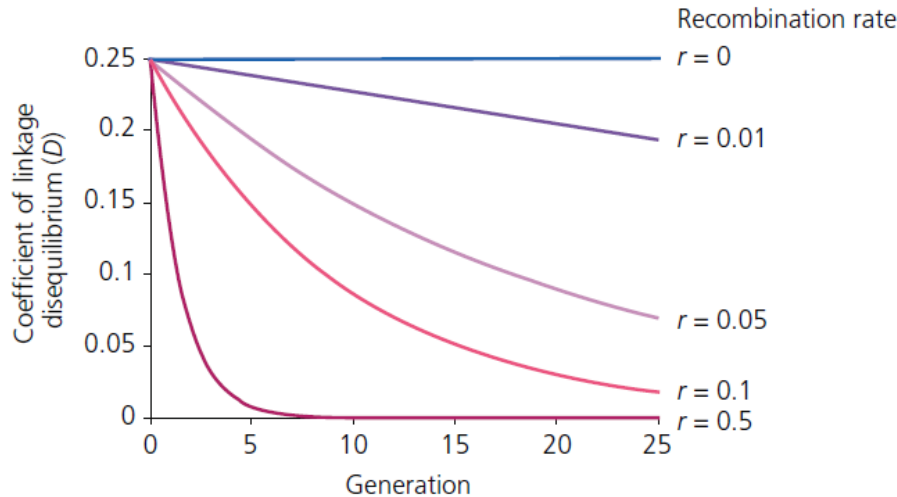
# Genetik Rekombinasyonun Rolü

- Aşağıdaki şekil farklı rekombinasyon oranlarına bağlı olarak bağlantı dengesizliğinin azalma hızını gösterir.



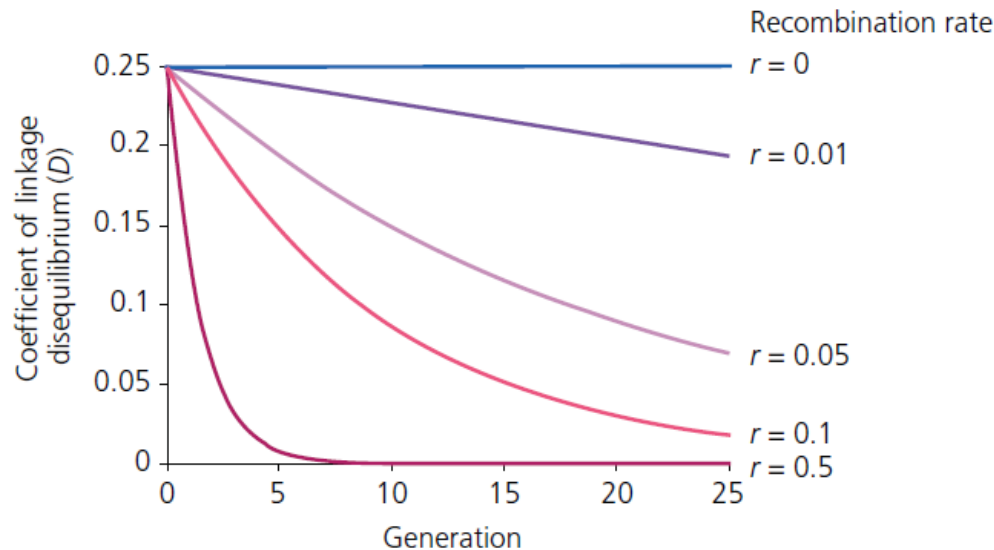
# Bağlantı Dengesizliğinin Azalma Hızı

- Hardy-Weinberg varsayımlarına göre, iki lokus arasındaki bağlantı dengesizliğinin azalma hızı, aralarındaki rekombinasyon oranı ile orantılıdır.
- Aşağıda görüldüğü gibi,  $r = 0.5$  olduğunda (farklı kromozomlardaki lokuslar için), bağlantı dengesi 10 nesilden kısa sürede sağlanır.



# Bağlantı Dengesizliğinin Azalma Hızı

- $r = 0.01$  olduğunda (yakın bağlı lokuslar için), bağlantı dengesizliği nesiller boyunca devam eder.
- Rekombinasyon oranı arttıkça, bağlantı dengesi daha hızlı sağlanır.



# Meyve Sineklerinde Bağlantı Dengesizliği Deneyi

- Michael Clegg ve ekibi (1980), meyve sineklerinde bağlantı dengesizliğinin zamanla nasıl azaldığını inceledi.
- Çalışmada, kromozom 3'teki esterase-c (Lokus A: A ve a allelleri) ve esterase-6 (Lokus B: B ve b allelleri) genleri kullanıldı.
- Başlangıçta, popülasyonlarda yalnızca AB ve ab haplotipleri (%50 frekansta) veya Ab ve aB haplotipleri (%50 frekansta) bulunuyordu.
- Her popülasyon başlangıçta tam bağlantı dengesizliği içindeydi ( $D = 0.25$  veya  $D = -0.25$ ).

# Deneyin Uygulanışı ve Bulgular

- Popülasyonlar 48-50 nesil boyunca, yaklaşık 1.000 bireyden oluşan gruplar halinde yetiştirildi.
- Sinekler serbestçe çiftleşti, her bir ya da iki nesilde haplotip frekansları ölçüldü.
- Bağlantı dengesizliği ölçümü için D yerine "allelık durum korelasyonu (r)" kullanıldı:

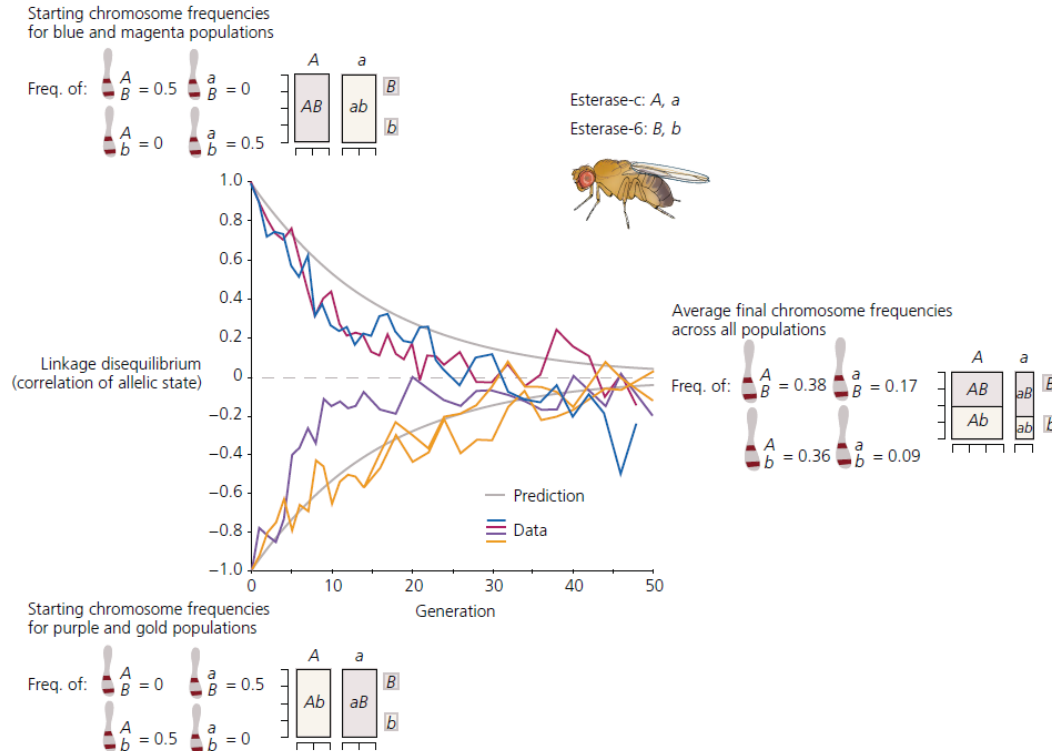
$$r = \frac{D}{\sqrt{pqst}}$$

(burada p, q, s, t allel frekanslarıdır).



# Deneyin Uygulanışı ve Bulgular

- Aşağıda, tahmin edilen bağlantı dengesizliği azalma eğrisi ile deneysel veriler karşılaştırıldı.



# Sonuçlar ve Açıklamalar

- Beklendiği gibi, crossing over sonucu eksik haplotipler oluştu ve bağlantı dengesizliği azaldı.
- Deneysel veriler, teorik tahminlerden biraz daha hızlı bir düşüş gösterdi.
- Bunun nedeni heterozigot üstünlüğü olabilir:
  - Heterozigot bireyler daha sık oluştuğu için crossing over daha fazla fırsat buldu.
  - Böylece, alleller arasındaki bağlantı dengesizliği daha hızlı çözüldü.

# Bağlantı Dengesizliği Neden Önemlidir?

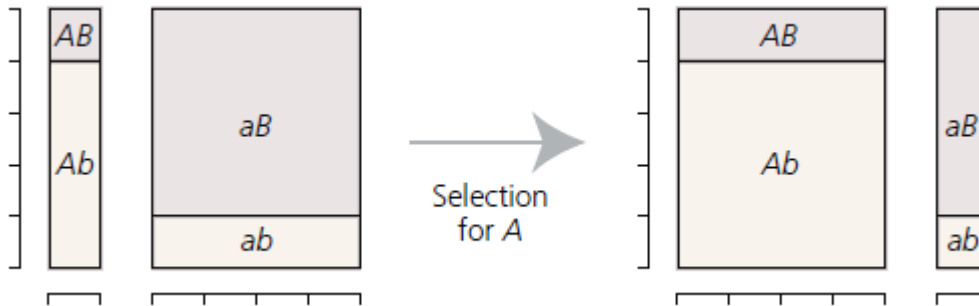
- Bağlantı dengesizliği, farklı lokuslardaki genotipler arasındaki rastgele olmayan ilişkiyi ifade eder.
- Çok lokuslu seçim, genetik sürüklenme ve popülasyon karışımı, bağlantı dengesizliği oluşturan evrimsel mekanizmalardır.
- Cinsel üreme, bağlantı dengesizliğini azaltarak popülasyonları denge durumuna getirir.
- Bu bölümün temel amacı, bir lokustaki seçilimin, diğer lokuslardaki evrimi tek lokuslu modellerle doğru şekilde tahmin edip edemeyeceğini belirlemektir.

# Bağlantı Dengesizliği ve Seçilimin Etkisi

- Eğer iki lokus bağlantı dengesizliği içindeyse, A lokusundaki seçim B lokusundaki allel frekanslarını da değiştirir.
- Bu durum, sadece B lokusunu inceleyen tek lokuslu modellerin yanıltıcı tahminler yapmasına neden olabilir.

# Bağlantı Dengesizliği ve Seçilimin Etkisi

- Aşağıdaki şekle göre A lokusundaki seçim, B lokusundaki b allelinin frekansını arttırabilir.
- Lokus B'deki değişim, bu lokusun seçim altında olduğunu düşündürebilir, ancak gerçekte b alleli sadece genetik sürüklenme ile taşınıyor olabilir (genetik otostop etkisi).

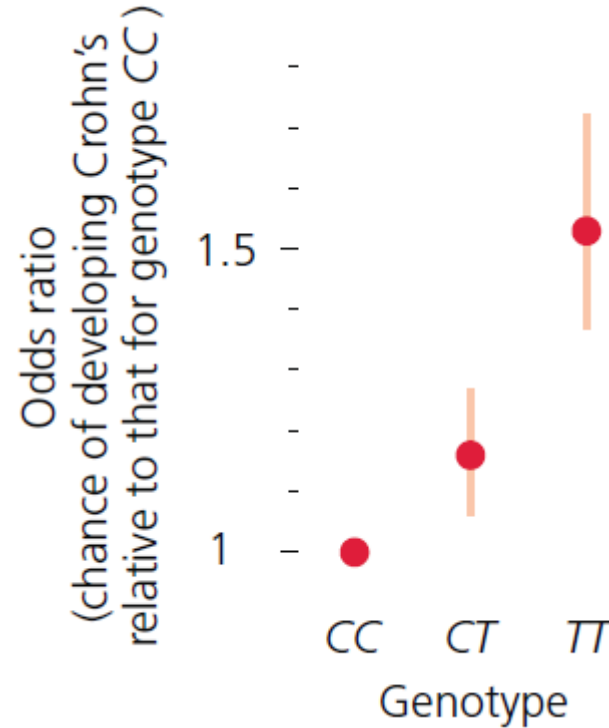


# Genetik Otostop Etkisi ve Hardy-Weinberg Analizi

- Genetik otostop, bağlantı dengesizliği nedeniyle tek lokuslu analizlerin yanıltıcı olmasına yol açar.
- Hardy-Weinberg dengesinin iki lokuslu versiyonu, bu etkinin sonuçlarını açıklar.
- **Örnek:** İnsan kromozom 5'teki ergotionin taşıyıcı geni, Crohn hastalığıyla ilişkilendirilmiştir.
- Ancak, bu ilişki doğrudan ergotionin taşıyıcı geninden değil, bağlantı dengesizliği içindeki başka bir genden kaynaklanıyor olabilir.

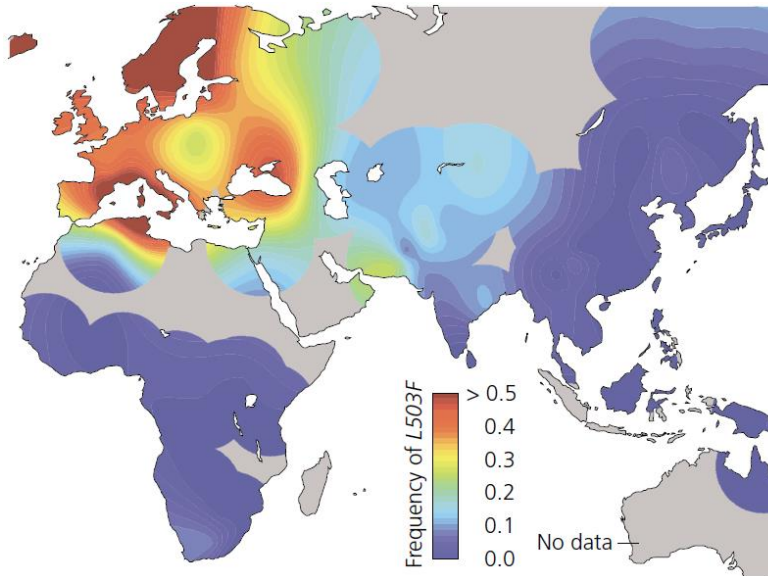
# Ergotionin Taşıyıcı Geni ve Crohn Hastalığı

- L503F alleli, Crohn hastalığı riskini artıran genetik bir varyant olarak belirlenmiştir.
- Yandaki şekle göre, TT genotipine sahip bireyler, CC genotipine sahip olanlara kıyasla 1.5 kat daha fazla Crohn hastalığı riski taşır.
- Ergotionin, hücrelerin oksidatif stresten korunmasına yardımcı olan bir antioksidandır.
- L503F alleli, taşıyıcı proteinin ergotionine bağlanma kapasitesini artırarak doku birikimini yükseltir.



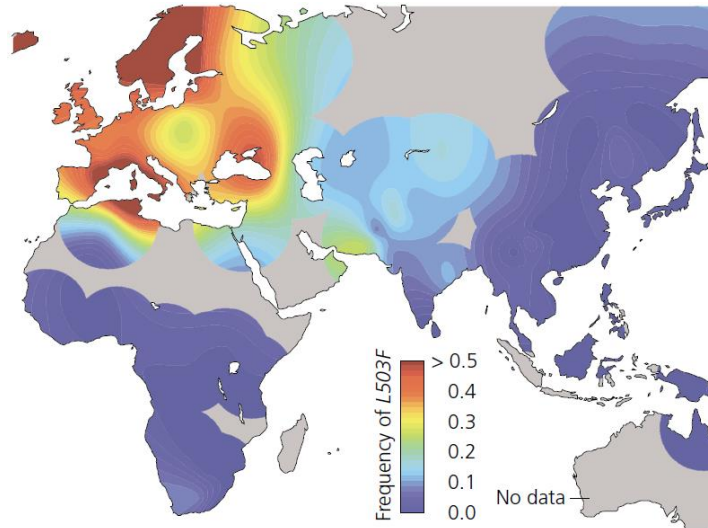
# Bağlantı Dengesizliği Alternatif Bir Açıklama Sunuyor mu?

- Ergotionin taşıyıcı geni, Crohn hastalığı ile bağlantılı başka genlerle bağlantı dengesizliği içinde olabilir.
- L503F allelinin Avrupa'da yüksek frekansta, Orta Doğu'da ise düşük frekansta bulunması, tarihsel seçim etkisini düşündürmektedir.



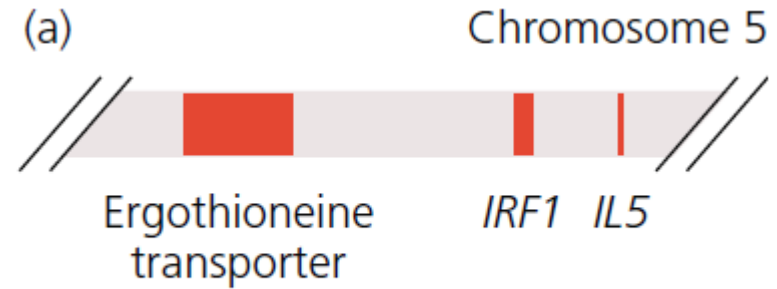
# Bağlantı Dengesizliği Alternatif Bir Açıklama Sunuyor mu?

- Huff ve ekibine göre L503F, yaklaşık 12.000 yıl önce mutasyona uğramış ve tarım devrimi ile seçim altında kalmıştır.
- **Olası senaryo:** Düşük ergotinin içeriğine sahip besinlerle beslenmeye geçiş, L503F allelinin korunmasını sağlamış olabilir.



# Crohn Hastalığında Asıl Etken Farklı Bir Lokus Olabilir

- Ergotionin taşıyıcı geni, Crohn hastalığı ile bağlantılı IRF1 ve IL5 genleriyle bağlantı dengesizliği içinde olabilir.
- IRF1, interferon düzenleyici faktör 1'i; IL5 ise interlökin 5'i kodlar.
- Bu proteinler bağışıklık sisteminde rol oynar (a).

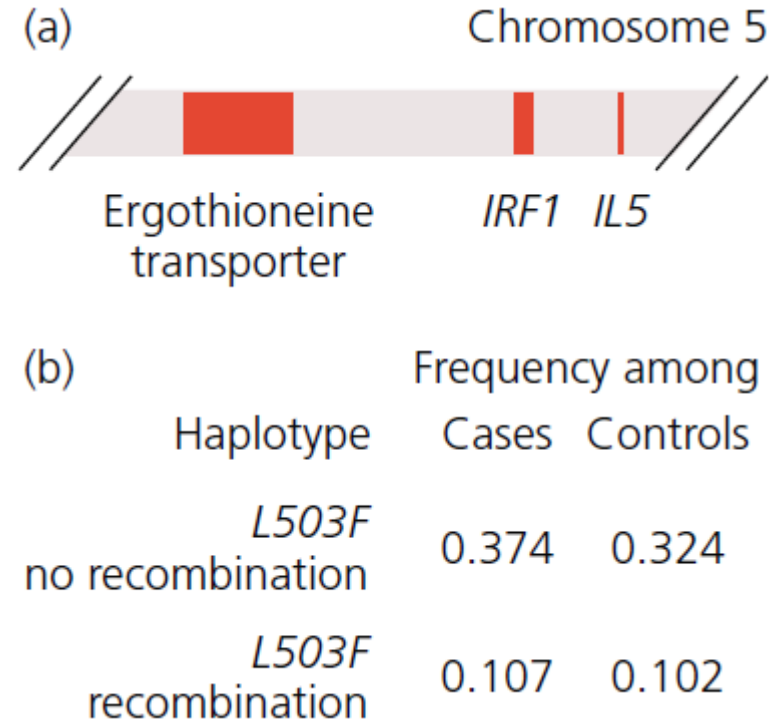


(b)

| Haplotype                        | Frequency among |          |
|----------------------------------|-----------------|----------|
|                                  | Cases           | Controls |
| <i>L503F</i><br>no recombination | 0.374           | 0.324    |
| <i>L503F</i><br>recombination    | 0.107           | 0.102    |

# Crohn Hastalığında Asıl Etken Farklı Bir Lokus Olabilir

- Huff ve ekibi, Crohn hastalığına sahip bireylerde L503F taşıyan kromozomları iki gruba ayırarak analiz etti:
  - Ergotionin taşıyıcı geninin IL5'ten ayrıldığı (rekombinasyon gerçekleşmiş) kromozomlar.
  - Rekombinasyon gerçekleşmemiş, orijinal haplotipi koruyan kromozomlar.
- Crohn hastalarında, rekombinasyon gerçekleşmemiş L503F kromozomları daha yüksek oranda bulunuyor (b).

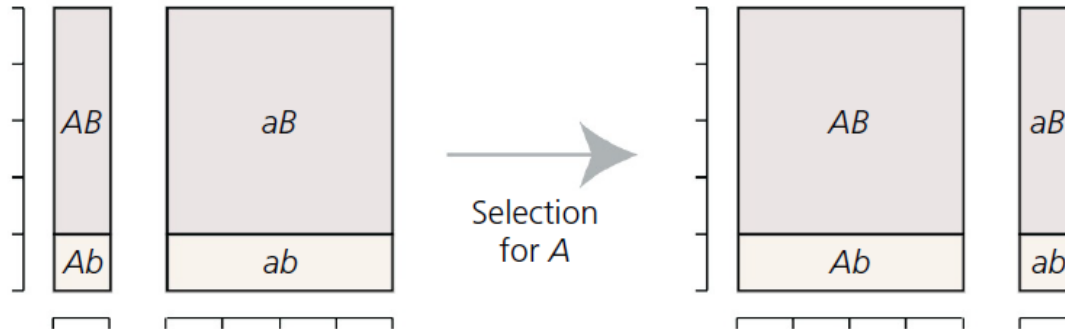


# Sonuç – Bağlantı Dengesizliği ve Yanıltıcı Sonuçlar

- Ergotionin taşıyıcı genindeki L503F mutasyonu, Crohn hastalığının nedeni değil, bağlantı dengesizliği nedeniyle yanlış bir şekilde hastalıkla ilişkilendiriliyor olabilir.
- Gerçekte, IRF1 veya IL5 genlerindeki bilinmeyen bir varyant Crohn hastalığı riskini artırıyor olabilir.
- Bu çalışma, bağlantı dengesizliğinin genetik araştırmalarda nasıl yanlış çıkarımlara yol açabileceğini gösteriyor.
- Genetik analizlerde, bağlantı dengesizliği göz önünde bulundurulmazsa, hastalıklarla ilişkilendirilen genlerin yanlış belirlenmesi mümkündür.

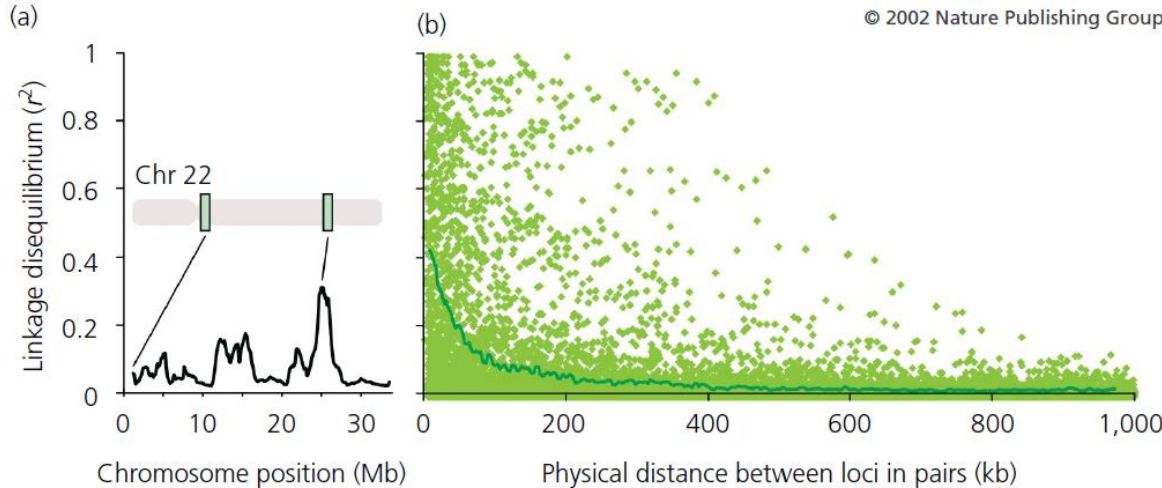
# Bağlantı Dengesizliği ve Seçilim İlişkisi

- Eğer iki lokus arasında bağlantı dengesizliği yoksa, bir lokustaki seçim diğer lokusun allel frekanslarını etkilemez.
- Aşağıdaki şekil, seçim nedeniyle bazı kromozomların elendiğini, ancak B allelinin frekansının değişmediğini göstermektedir.
- Bu durumda, tek lokus modelleri kullanılarak ilgili lokusun evrimi doğru şekilde analiz edilebilir.



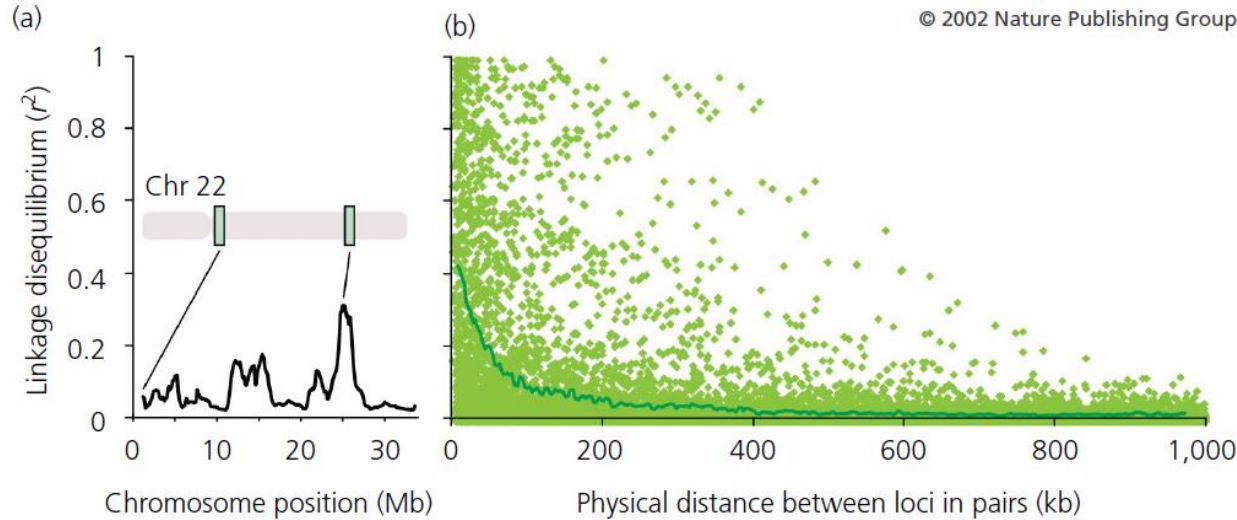
# Bağlantı Dengesizliği ve Eşeyli Üreme

- Rasgele çiftleşen popülasyonlarda, eşeyli üreme bağlantı dengesizliğini hızla ortadan kaldırır.
- Dawson ve arkadaşları (2002), insan kromozomu 22'deki belirteç lokusları arasında bağlantı dengesizliğinin çoğunlukla kısa mesafelerle sınırlı olduğunu göstermiştir.



# Bağlantı Dengesizliği ve Eşeyli Üreme

- 1000 kilobazdan fazla ayrılan lokuslar arasında neredeyse hiç bağlantı dengesizliği gözlenmemiştir.



# Kısa Tandem Tekrarları ve Bağlantı Dengesizliği

- Huttley ve arkadaşları (1999), 22 otozom boyunca 5000 lokusu içeren 200.000 çiftli test yapmıştır.
- Bazı komşu lokuslar arasında güçlü bağlantı dengesizliği gözlenmiş, ancak genel olarak bu durum nadir bulunmuştur.
- HLA lokusları gibi güçlü seçim altında olan bölgelerde bağlantı dengesizliği belirgin şekilde gözlemlenmiştir.

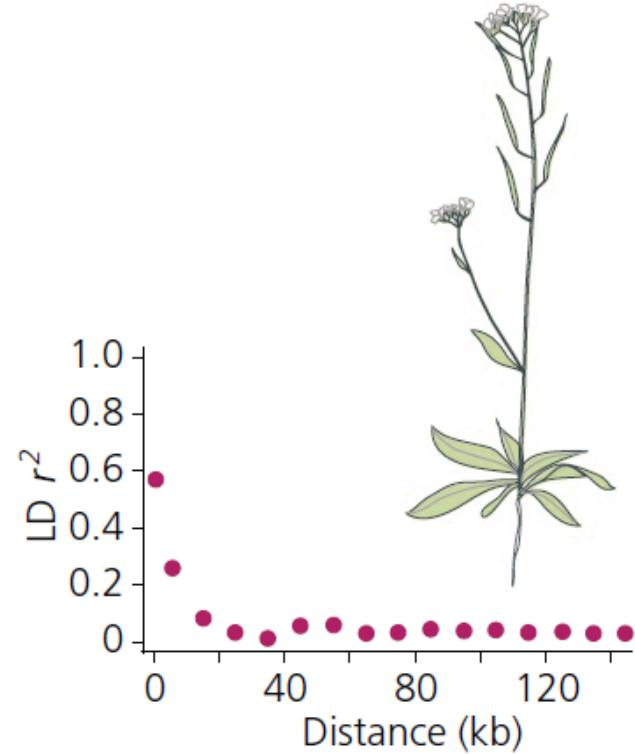
# HapMap Verileri ve Genom Genelinde Bağlantı Dengesizliği

- Uluslararası HapMap Konsorsiyumu (2005), insan genomunda 1 milyondan fazla lokustaki genetik varyasyonu analiz etmiştir.
- Araştırmalar, genomun bazı bölgelerinde bağlantı dengesizliği blokları bulunduğunu, ancak genelde bu dengesizliğin mesafe arttıkça hızla azaldığını göstermektedir.
- McVean ve arkadaşları (2005) ve De La Vega ve arkadaşları (2005) tarafından yapılan çalışmalar da bu bulguları desteklemektedir.



# *Arabidopsis thaliana* ve Bağlantı Dengesizliği

- *Arabidopsis thaliana*, kendine dölleme yaptığı için yüksek bağlantı dengesizliği göstermesi beklenir.
- Nordborg ve arkadaşları (2005), 96 farklı bitkide 876 lokusun dizilimini analiz etmiş ve bağlantı dengesizliğinin uzaklık arttıkça hızla azaldığını bulmuştur.
- Araştırmacılar, az miktardaki çapraz tozlaşmanın bile bağlantı dengesizliğini önemli ölçüde azalttığını belirtmiştir.



# İki-Lokuslu Hardy-Weinberg Analizinin Önemi

- Popülasyon genetikçileri, bir lokusun başka lokuslarla bağlantı dengesizliği içinde olabileceğini dikkate almalıdır.
- Eğer bir lokus, başka bir lokus ile bağlantı dengesizliği gösteriyorsa, tek lokus modelleri hatalı sonuçlar verebilir.
- Ancak, serbestçe çiftleşen popülasyonlarda çoğu lokusun bağlantı dengesi içinde olduğu kabul edilebilir ve tek lokus modelleri genellikle doğru çalışır.

# Bağlantı Dengesizliği Neden Önemlidir?

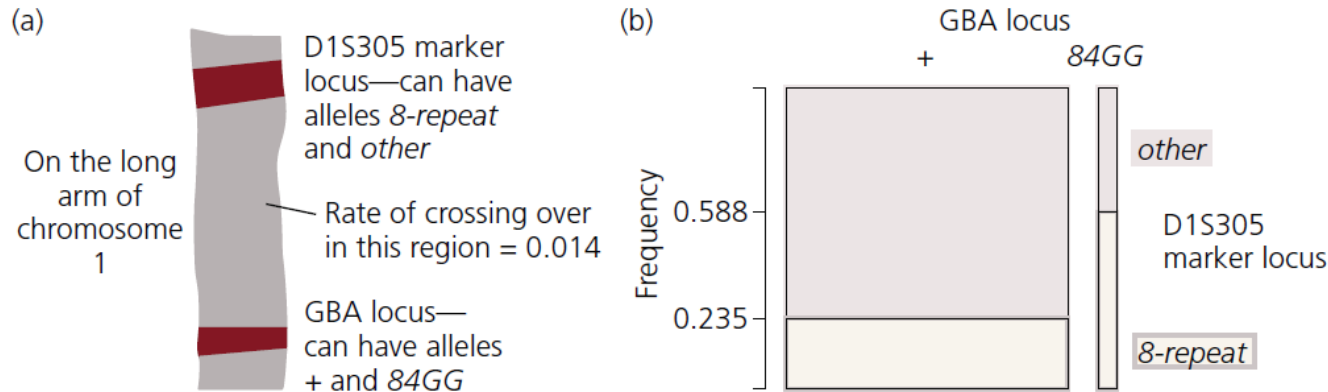
- Bağlantı dengesizliği, genlerin ve popülasyonların tarihini yeniden yapılandırmada önemli ipuçları sunar.
- Ayrıca, yakın zamanda pozitif seçim tarafından avantajlı hale gelmiş allelleri belirlemek için kullanılabilir.
- Bu özellikler, popülasyon genetiği ve evrimsel biyoloji çalışmalarında kritik bir role sahiptir.

# Genetik Hastalıklar ve Bağlantı Dengesizliği

- Aşkenazi Yahudileri, bazı genetik hastalıkların yüksek görülme sıklığına sahiptir.
- Gaucher hastalığı, GBA genindeki mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkan bir lizozomal depo hastalığıdır.
- 84GG adlı özel bir mutasyon, yalnızca Aşkenazi popülasyonunda bulunur ve GBA geninin fonksiyon kaybına neden olur.

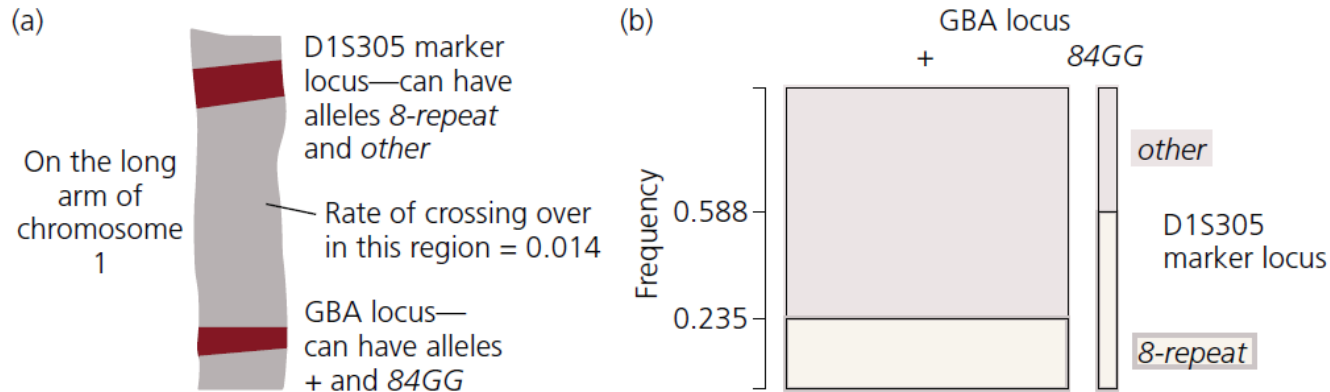
# 84GG Mutasyonunun Kökeni ve Yayılımı

- George Diaz ve ekibi, 84GG mutasyonunun ne kadar süredir Aşkenazi popülasyonunda bulunduğunu araştırmıştır.
- D1S305 lokusu, GBA lokusu ile bağlantı dengesizliği gösteren bir kısa tandem tekrar (STR) polimorfizmi olarak belirlenmiştir.



# 84GG Mutasyonunun Kökeni ve Yayılımı

- 84GG alleli taşıyan kromozomlarda, D1S305'teki 8 tekrar allelinin frekansı %59 iken, normal kromozomlarda sadece %24'tür.



# Bağlantı Dengesizliği Nasıl Ortaya Çıktı?

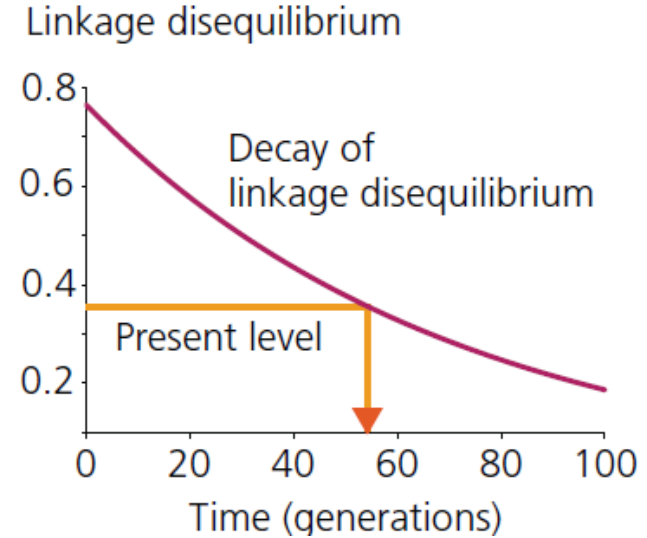
- Bağlantı dengesizliğinin üç olası nedeni vardır:
  - Çok lokuslu genotiplere yönelik seçim (ancak D1S305 kodlayıcı bir bölge olmadığı için olası değil).
  - Popülasyon karışımı (ancak 84GG'nin yüksek frekansta olduğu bir kaynak popülasyon bulunmamaktadır).
  - Genetik sürüklenme (en olası açıklama).

# Genetik Sürüklenmenin Etkileri

- Araştırmacılar, tüm 84GG allellerinin tek bir ortak atadan geldiğini öne sürmektedir.
- Bu mutasyon ya Aşkenazi popülasyonunda ortaya çıkmış ya da göçle popülasyona girmiştir.
- Popülasyon darboğazları (bottleneck) bağlantı dengesizliğini artırarak allelin korunmasına katkı sağlamış olabilir.

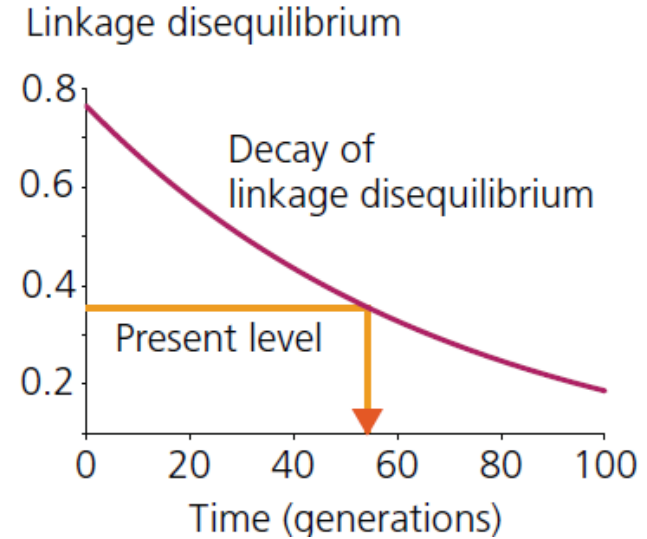
# Bağlantı Dengesizliği Zamanla Nasıl Değişir?

- Başlangıçta, bağlantı dengesizliği %100'dü; yani 84GG mutasyonunu taşıyan tüm bireyler D1S305'te 8 tekrar allelini taşıyordu.
- Rekombinasyon zamanla bağlantı dengesizliğini azalttı ve farklı allellerin kromozomlar arasında değişmesine neden oldu.
- 84GG taşıyan bireylerde 8 tekrar allelinin frekansı artık %100 değil, ancak halen genel popülasyona kıyasla daha yüksek.



# 84GG Mutasyonunun Yaşı Nasıl Hesaplandı?

- Diaz ve ekibi, GBA ve D1S305 arasındaki rekombinasyon oranını kullanarak bağlantı dengesizliğinin çözülme hızını hesapladı.
- Mevcut bağlantı dengesizliği seviyesine ve çözülme oranına dayanarak, 84GG allelinin en son ortak atasının 750 ile 2,325 yıl önce yaşadığı tahmin edildi.
- En iyi tahmin 1,375 yıl öncesine işaret etmektedir.



# Bağlantı Dengesizliği ile Popülasyon Tarihini Anlamak

- Tek tek allellerin geçmişini bilmek, popülasyonların göç ve evrim süreçlerini anlamaya yardımcı olur.
- Aşkenazi Yahudileri arasında yüksek frekansta bulunan diğer hastalık allelleri şunlardır:
  - Tay-Sachs hastalığı
  - Fanconi anemi tip C
  - Meme kanseri riskini artıran mutasyonlar

# Aşkenazi Popülasyonunun Genetik Geçmişi

- Risch ve ekibi, 11 farklı Aşkenazi hastalık allelinin yaşlarını analiz etmiştir.
- Son ortak ataları üç zaman aralığında gruplandırılmıştır:
  - **100+ nesil önce:** Orta Doğu'dan göç (2,000-3,000 yıl önce).
  - **50 nesil önce:** Orta Avrupa'ya göç (1,000-1,500 yıl önce).
  - **12 nesil önce:** Litvanya'ya göç (son 400 yıl içinde).

# Popölasyon Genetiği Açısından Çıkarımlar

- Genetik veriler, Aşkenazi göçlerinin beklenenden daha ciddi popölasyon darboğazları içerdini göstermektedir.
- Tüm hastalık allellerinin yüksek frekansını yalnızca genetik sürüklenme ile açıklamak mümkün mü?
  - Bazı araştırmacılar bunun yeterli olduğunu savunmaktadır.
  - Diğerleri, bazı allellerin heterozigot avantajı nedeniyle pozitif seçim altında olabileceğini öne sürmektedir.

# CCR5- $\Delta$ 32 Mutasyonunun Keşfi

- CCR5- $\Delta$ 32 Alleli, Aşkenaziler ve diğer Avrupa popülasyonlarında yaygın bir mutasyondur.
- Bu mutasyon, CCR5 lokusunda bir fonksiyon kaybına neden olur.
- Homozigot bireylerde, HIV-1'in cinsel yolla bulaşan türlerine karşı koruma sağlar.
- CCR5- $\Delta$ 32'nin kökeni ve Avrupa dışındaki popülasyonlarda neden bulunmadığı merak konusudur.

# CCR5-Δ32'nin Genetik Analizi

- Stephens ve arkadaşları (1998), CCR5-Δ32'nin genetik kökenini inceledi.
- Bu allel, iki nötr belirleyici lokus ile güçlü bağlantı dengesizliği gösterdi.
- Veriler, CCR5-Δ32'nin tek bir mutasyon sonucu ortaya çıktığını düşündürmektedir.
- Mutasyonun yayılımı sırasında bağlantılı belirleyici alleller de korunmuştur.

# Mutasyonun Yaşı ve Yayılımı

- CCR5-Δ32 allelinin yaşını belirlemek için crossing-over ve mutasyon oranları kullanıldı.
- Stephens ve arkadaşları, allelin ortak atasının 275-1.875 yıl önce yaşadığını öne sürdü (ortalama 700 yıl önce).
- Allel, Avrupa'da 30 nesilde %15 veya daha yüksek bir frekansa ulaşmıştır.
- Bu hızlı yayılım, güçlü doğal seçilime işaret etmektedir.

# Doğal Seçilim ve Salgın Hastalıklar

- Allelin yayılımını hızlandıran olası faktörler arasında salgın hastalıklar yer almaktadır.
- Kara Veba (14. yüzyıl) Avrupa nüfusunun üçte birini yok etmiştir.
- Çiçek hastalığı da olası bir seçim baskısı olarak değerlendirilmiştir.

# Modelleme ve Genetik Harita Güncellemeleri

- Novembre ve arkadaşları (2005), CCR5- $\Delta$ 32'nin Avrupa'daki yayılımını simüle etti.
- Model, doğal seçim olmadan allelin bu kadar hızlı yayılmasının mümkün olmadığını gösterdi.
- Sabeti ve arkadaşları (2005), Stephens'in genetik haritasının hatalı olduğunu belirtti.
- Daha geniş bir genetik belirleyici seti kullanılarak allelin ortak atasının 3.150-7.800 yıl önce yaşadığı hesaplandı (ortalama 5.075 yıl).

# Arkeogenetik ve Alternatif Hipotezler

- Hummel ve arkadaşları (2005), Bronz Çağı'ndan kalma iskeletlerde CCR5-Δ32 allelini tespit etti.
- Lichtenstein Mağarası'nda bulunan 17 iskeletin 4'ü heterozigot taşıyıcıydı.
- Bu bulgu, allelin en az birkaç bin yıl önce var olduğunu doğrulamaktadır.
- Bronz Çağı'ndaki %12'lik frekans, modern değerlerle tutarlıdır.
- Sabeti ve ekibi, allelin genetik sürüklenme yoluyla yayılmış olabileceğini öne sürdü.

# CCR5-Δ32'nin Evrimsel Süreci

- CCR5-Δ32'nin Avrupa dışında görülmemesi iki olası nedenle açıklanabilir:
  - 1. Mutasyon, Avrupa dışı popülasyonlarda hiç meydana gelmemiştir.
  - 2. Avrupa dışındaki popülasyonlarda mutasyon oluşmuş, ancak doğal seçim avantajı sağlamadığı için yayılmamıştır.
- Allelin doğal seçimle mi yoksa genetik sürüklenmeyle mi yayıldığı halen belirsizliğini korumaktadır.

# Pozitif Seçilimin Tespiti

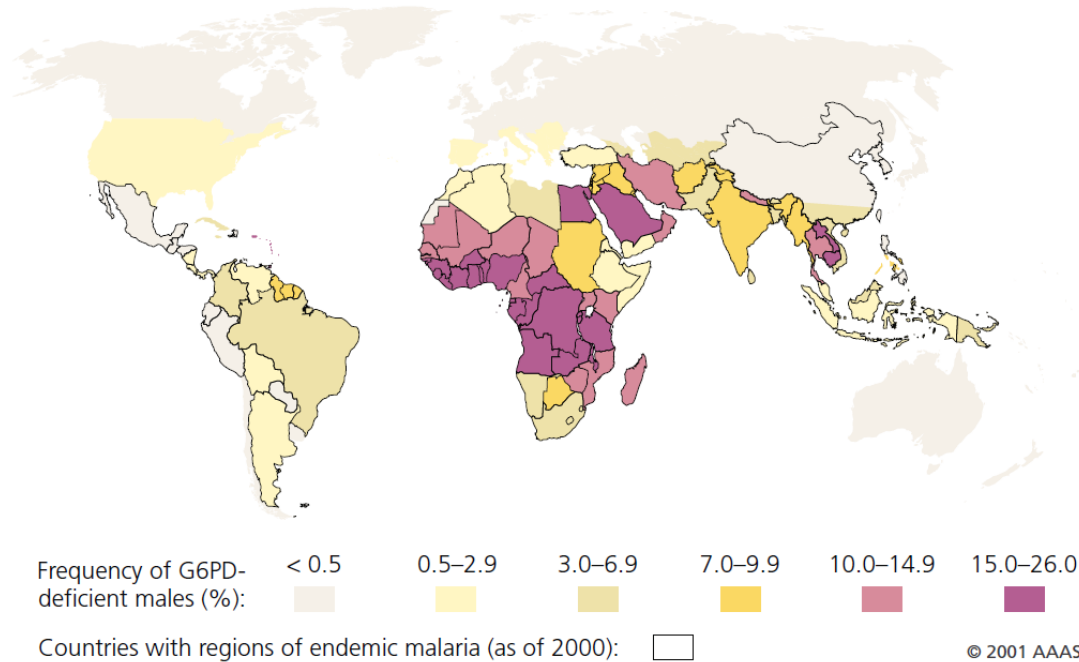
- Yeni bir mutasyon, oluştuğu anda yakınındaki genetik belirteçlerle bağlantı dengesizliği içinde olur.
- Bu bağlantı dengesizliği zamanla genetik rekombinasyon nedeniyle zayıflar.
- Eğer genç bir allel yüksek frekansta bulunuyorsa, doğal seçim tarafından avantajlı hale getirilmiş olabilir.
- Bu mantığa dayanarak Sabeti ve arkadaşları (2002), yeni seçim baskısına uğramış allelleri belirlemek için bir yöntem geliştirdi.

# G6PD Lokusunun Önemi

- G6PD lokusu X kromozomunda yer alır ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimini kodlar.
- Bu gen büyük genetik çeşitlilik gösterir; yüzlerce farklı allel tanımlanmıştır.

# G6PD Lokusunun Önemi

- Birçok yaygın G6PD alleli enzim aktivitesini azaltır.
- 400 milyon insanı etkileyen G6PD eksikliği, bilinen en yaygın enzim eksikliğidir.



# G6PD Eksikliğinin Yaygınlığı

- Hafif G6PD eksikliği genellikle belirti göstermez.
- Ciddi eksiklik vakalarında akut hemolitik anemi görülebilir.
- G6PD eksikliğinin yaygınlığı, sıtmaya karşı direnç sağladığını düşündürmektedir.
- Afrika'da yaygın olan G6PD-202A alleli, şiddetli sıtmaya karşı koruyucu etki göstermektedir.

# Pozitif Seçilimin Genetik İmzası

- Seçim baskısına uğramamış yeni bir mutant allel, başlangıçta tek bir haplotip içinde bulunur.
- ***Nötr bir mutasyon, genetik sürüklenme ile üç farklı sonuca ulaşabilir:*** kaybolabilir, düşük frekansta kalabilir veya zamanla yayılabilir.
- Eğer yüksek frekansta ve belirli bir haplotiple güçlü şekilde bağlantılı bir allel gözleniyorsa, pozitif seçim altında olduğu düşünülür.
- Seçim baskısı ne kadar güçlüyse, haplotip ilişkisi o kadar uzak mesafelere kadar devam eder.

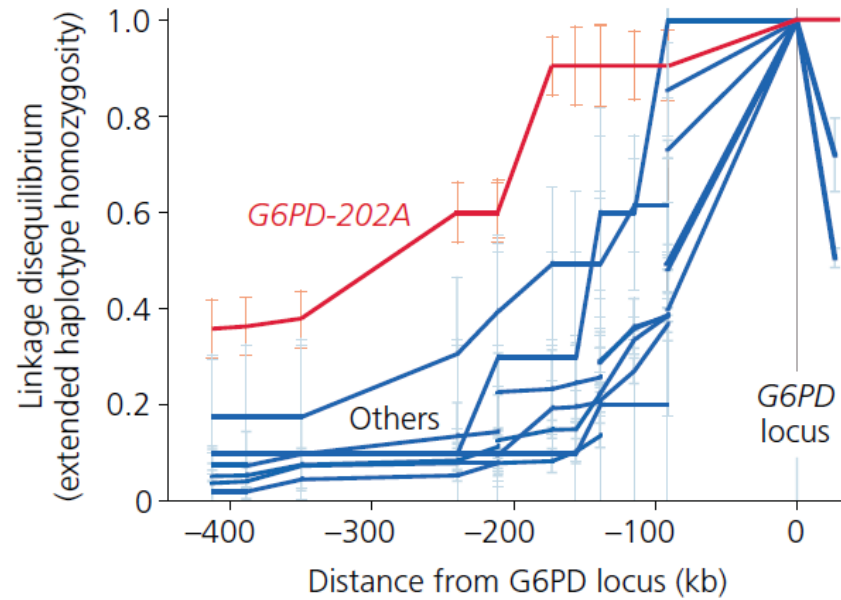
# G6PD-202A ve Haplotip Analizi

- G6PD-202A alleli, Sabeti ve arkadaşları tarafından incelenen Afrika popülasyonlarında %18 sıklıkta bulundu.
- Araştırmacılar 230 erkek bireyin X kromozomlarını analiz etti.
- G6PD geninde dokuz farklı allel tespit edildi.
- 413.000 baz çifti uzaklığa kadar belirteç lokusları incelendi.

# Uzatılmış Haplotip Homozigotluğu (EHH) Analizi

- EHH, belirli bir allelin belirli bir mesafeye kadar aynı haplotiple kalma olasılığını ölçer.
- G6PD-202A allelinin diğer G6PD allelllerine göre daha yüksek EHH değerine sahip olduğu gösterildi.
- Yüksek EHH, allelin yakın zamanda güçlü bir seçim baskısına uğradığını gösterir.

(a)

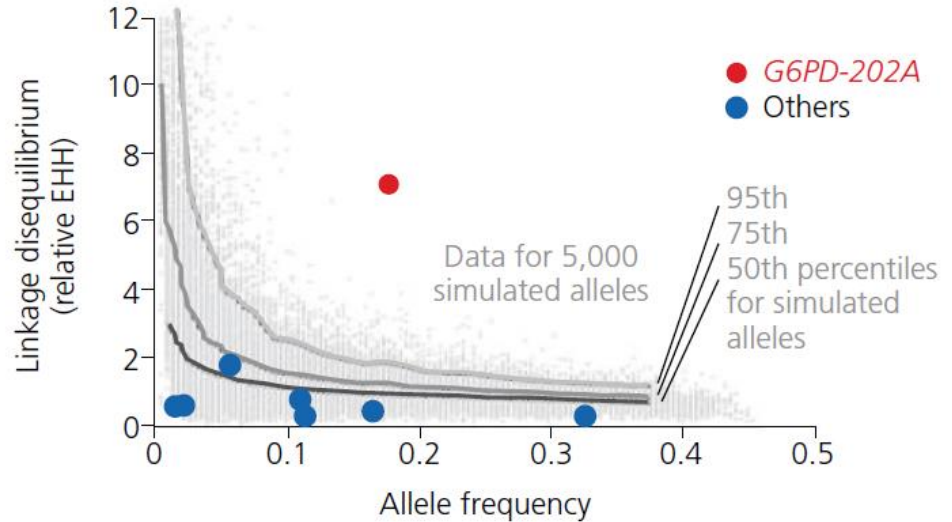


# Genetik Sürüklenme ile Karşılaştırma

- Pozitif seleksiyonun gücünü test etmek için genetik sürüklenme simülasyonları yapıldı.
- Simüle edilen nötr allellerin dağılımı, gerçek verilerle karşılaştırıldı.
- G6PD-202A alleli, diğer allellerden belirgin şekilde ayrılarak pozitif seçim altında olduğunu gösterdi.

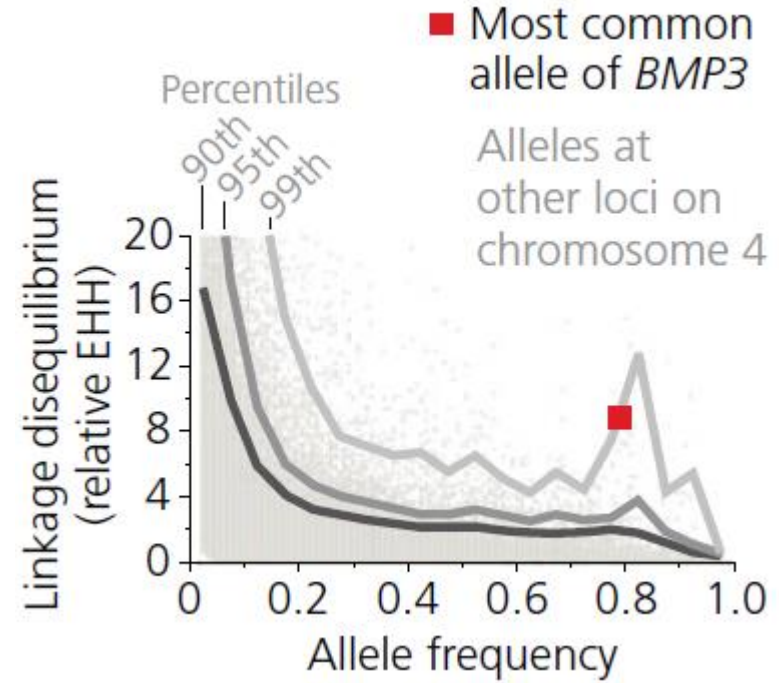
(b)

© 2002 Nature Publishing Group



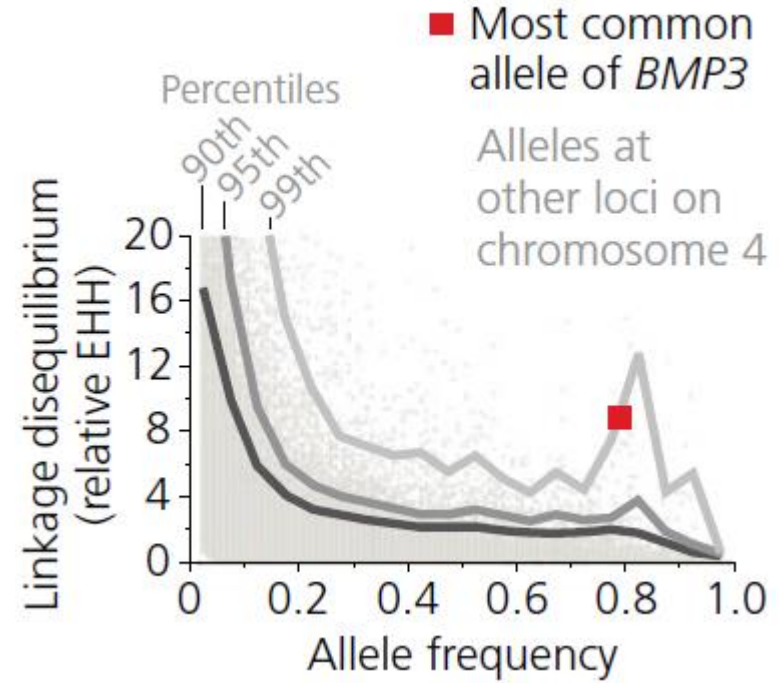
# Yöntemin Diğer Genlere Uygulanması

- Wu ve arkadaşları (2010), insan iskelet gelişimiyle ilişkili bir genin Avrupa popülasyonlarında pozitif seçilim altında olduğunu gösterdi.
- Aynı genin farklı bir alleli Asya popülasyonlarında seçilime uğramış olabilir.



# Yöntemin Diğer Genlere Uygulanması

- Voight ve arkadaşları (2006), tüm insan genomunu tarayarak seçim işareti taşıyan birçok lokus tespit etti.
- Seçim altında olduğu düşünülen genler arasında sperm hareketliliği, koku alma, deri rengi, iskelet gelişimi ve karbonhidrat metabolizması ile ilgili genler bulunmaktadır.



# Bağlantı Dengesizliğinin Evrimsel Önemi

- Bağlantı dengesizliğinin analizi, allel tarihçelerini yeniden inşa etmek ve pozitif seçilimi tespit etmek için güçlü bir araçtır.
- Aynı zamanda, eşeyli üremenin adaptif önemini anlamamıza da katkı sağlar.
- Eşeyli üremenin evrimsel avantajları, bir sonraki bölümde ele alınacaktır.

# Eşeyli Üremenin Evrimsel Önemi

- Eşeyli üreme karmaşık, maliyetli ve risklidir.
- Eş arayışı zaman ve enerji gerektirir, avcılara karşı savunmasız hale getirebilir.
- Eşler arasındaki çiftleşme süreci ek yatırım ve çaba gerektirebilir.
- Cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve kısır çiftleşme riski bulunur.

# Eşeysiz Üremenin Avantajları

- Pek çok organizma eşeyli ve eşeysiz üreme arasında geçiş yapabilir.
- Eşeysiz üreme, eşeyli üremeye göre daha az maliyetli ve daha hızlıdır.
- Çoğu yaprakbiti türü ilkbahar ve yaz boyunca yalnızca eşeysiz dişilerle üreyerek genetik olarak aynı yavrular oluşturur.
- Bu üreme biçimi, yani döllenmemiş yumurtalardan yavru oluşması, partenogenez olarak adlandırılır.



**Figure 8.21 Asexual reproduction in an aphid** The large aphid is giving birth to a daughter, produced by parthenogenesis, that is genetically identical to its mother. In the fall, the aphids will switch to sexual reproduction. Photo by MedievalRich.



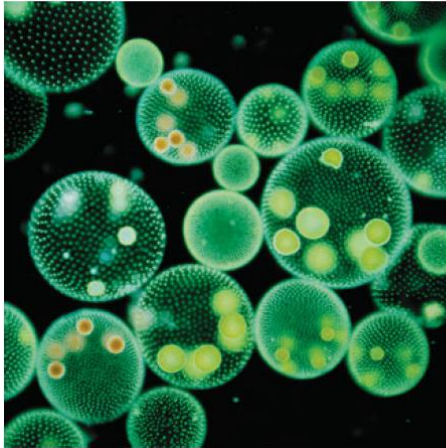
# Yaprakbitlerinde Mevsimsel Üreme Döngüsü

- Yaprakbitleri sonbaharda eşeyli üreme moduna geçer.
- Erkek ve dişi bireyler oluşturur, bu bireyler çiftleşir ve yumurtalar bırakır.
- Kışın yumurtalar dinlenme dönemine girer ve ilkbaharda partenogenetik dişiler oluşur.
- Bu döngü, popülasyonun hayatta kalma şansını artırır.

# Eşeyli ve Eşeysiz Üreyebilen Diğer Organizmalar

- Volvox gibi bazı tek hücreliler eşeyli ve eşeysiz üreme döngüsü izler (a).
- Hidralar aynı anda hem eşeyli hem eşeysiz üreyebilir (b).
- Bazı bitkiler hem tozlaşma yoluyla çoğalır hem de koşullar uygun olduğunda sürünücü gövde geliştirir (c).

(a) Volvox



(b) Hydra



(c) Strawberry

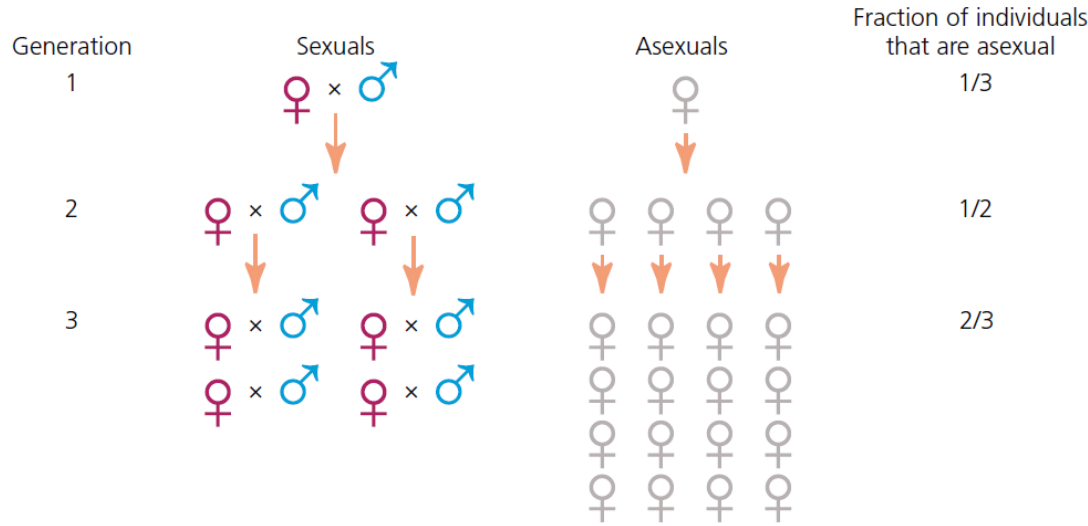


# Üreme Modları ve Evrimsel Sorgulama

- Bir popülasyonda hem eşeyli hem de eşeysiz üreme görülmesi, zamanla bir modun diğerini tamamen ortadan kaldırıp kaldırmayacağı sorusunu gündeme getirir.
- John Maynard Smith (1978), bu soruya yanıt aramak için basit varsayımlar içeren bir model geliştirdi.
- Modelde, dişinin üreme biçiminin ne üreme başarısını ne de yavrularının hayatta kalma olasılığını etkilediği varsayılmıştır.
- Partenogenetik (eşeysiz) dişilerin tüm yavruları dişi olurken, eşeyli üreyen dişilerin yavruları hem erkek hem de dişi olarak karışık şekilde doğar.

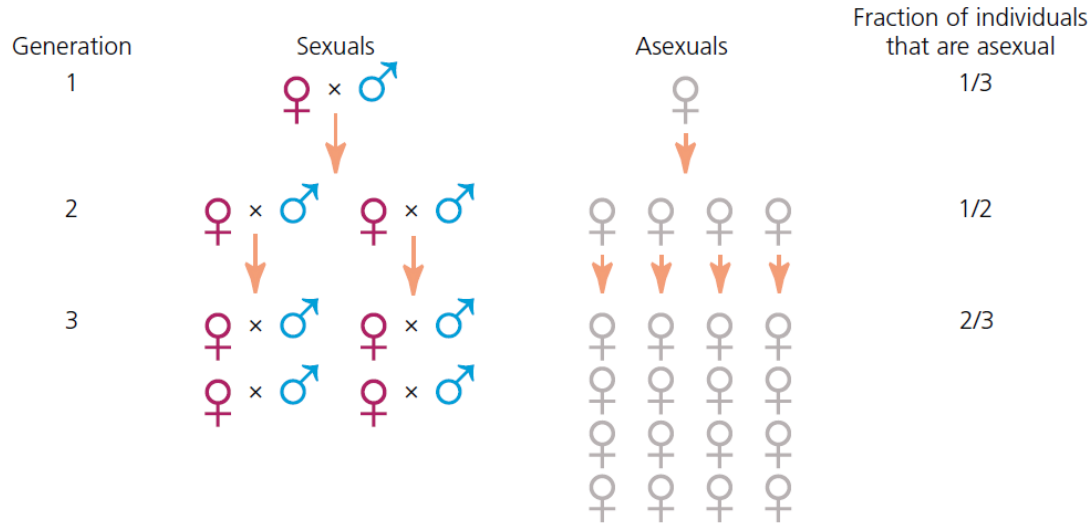
# Eşeysiz Üremenin Avantajı

- Maynard Smith'in modeline göre, eşeysiz üreyen dişiler nesiller boyunca iki kat daha fazla torun bırakır.
- Bu durum, her nesilde eşeysiz bireylerin popülasyonda daha büyük bir oran oluşturmasını sağlar.



# Eşeysiz Üremenin Avantajı

- Teorik olarak, yalnızca tek bir mutasyon sonucu oluşan eşeysiz bir dişi bile, zamanla tüm popülasyonu ele geçirebilir.
- Ancak, doğada eşeysiz üremenin popülasyonları tamamen ele geçirdiği örnekler nadirdir.



# Evrimsel Paradoks – Eşeyli Üremenin Sürekliliği

- Doğada çok hücreli türlerin büyük çoğunluğu eşeyli üremektedir.
- Bazı türlerde (örneğin yaprak bitleri, Volvox ve hidra) eşeyli ve eşeysiz üreme birlikte varlığını sürdürebilmektedir.
- Maynard Smith'in modeli, bu durumun evrimsel biyoloji açısından bir paradoks oluşturduğunu göstermektedir.
- Bu paradoks, eşeyli üremenin evrimsel avantajlarının neler olduğu sorusunu gündeme getirir.



# Eşeyli Üremenin Avantajları ve Varsayımların İhlali

- Eşeyli Üremenin avantajları, Maynard Smith'in modelindeki iki temel varsayımdan birinin veya her ikisinin ihlal edilmesiyle açıklanabilir.
- **İlk varsayım:** Dişinin üreme biçiminin doğurduğu yavru sayısını etkilemediği varsayılır. Ancak bazı türlerde, erkek bireylerin sağladığı kaynaklar yavru üretiminde kritik rol oynar.
- Erkeklerin ebeveyn bakımına katkı sağladığı türlerde (ör. insanlar, bazı kuşlar, deniz iğneleri) eşeysiz dişilerin üreme başarısı düşük olabilir.
- Ancak, çoğu memeli ve böcekte erkekler yalnızca gen katkısı yapar. Bu nedenle, seksin avantajları büyük olasılıkla ikinci varsayımın ihlalinden kaynaklanmaktadır.



# Yavruların Hayatta Kalma Şansı ve Eşeyli Üremenin Avantajı

- ***İkinci varsayım:*** Dişinin üreme biçiminin yavrularının hayatta kalma olasılığı üzerinde etkisi olmadığı varsayılır.
- Ancak, gerçek dünyada genetik çeşitliliğin artması sayesinde eşeyli üreme, değişen çevresel koşullara karşı daha dayanıklı yavrular üretilmesini sağlar.
- Bu avantaj, özellikle parazitler ve hastalıklarla mücadelede büyük önem taşır.
- Dolayısıyla, eşeyli üremenin uzun vadede evrimsel olarak korunmasının ana nedeni, yavruların hayatta kalma şansını artırması olabilir.



# *C. elegans* ve Deneysel Çalışmalar

- Levi Morran ve arkadaşları (2009, 2011), *C. elegans* üzerinde laboratuvar doğal seçim deneyleri gerçekleştirdi.
- *C. elegans*, 1 mm uzunluğunda, toprakta yaşayan, laboratuvar da kolay yetiştirilebilen bir nematoddur.
- Kendi kendine üreyebilen hermafroditler ve erkekler olmak üzere iki cinsiyete sahiptir.
- Hermafroditler, kendi ürettikleri sperm ile döllenebilir veya erkeklerden sperm alarak dış döllenme yapabilir.



# Erkeklerin Kalıcılığı ve Cinsiyet Belirlenmesi

- **C. elegans'ta cinsiyet kromozomları:**

XX = dişi (hermafrodit), XØ = erkek.

- ***Hermafroditler kendi kendine ürediğinde:*** Tüm yavrular dişi olur.
- ***Dış döllenme gerçekleştiğinde:*** Yavruların %50'si dişi, %50'si erkek olur.
- Maynard Smith'in modeline göre, erkeklerin popülasyondan tamamen kaybolmaması için belirli avantajlara sahip olması gerekir.



# Erkeklerin Kaybolmaması İçin Gereken Şartlar

- Erkeklerin kalıcı olabilmesi için aşağıdaki koşullardan biri sağlanmalıdır:
  - Erkekler, kendi popülasyon oranlarından daha fazla yumurtayı döllemelidir.
  - Dış dölleme ile üretilen yavruların hayatta kalma oranı, hermafroditlerin kendi kendine ürettiklerinden daha yüksek olmalıdır.
  - İki faktörün birleşimi de erkeklerin devamlılığını sağlayabilir.
- **Demografik model :** Erkeklerin kalıcı olması için  $\alpha w > 2$  koşulu sağlanmalıdır.
  - $\alpha$ : Erkeklerin dölleme başarısı
  - $w$ : Dış dölleme ile üretilen yavruların görece hayatta kalma oranı



# Laboratuvar Deneylerinde Erkek Frekansları

- Jennifer Anderson ve arkadaşları (2010), 10 farklı *C. elegans* soyunu 12 nesil boyunca laboratuvarda yetiştirdi.
- Çalışmanın bulguları:
  - Bazı soylar erkekleri tamamen kaybetti veya düşük frekansta tuttu.
  - Bazı soylar ise erkekleri daha yüksek frekansta korudu (örneğin, bir soy %35 erkek frekansına sahipti).
- Bu farklılıklar, erkeklerin dölleme başarısı ile dış dölleme sonucu oluşan yavruların hayatta kalma oranı arasındaki ilişkinin popülasyona göre değiştiğini gösterdi.



# Erkek Frekansını Etkileyen Genetik Faktörler

- Popülasyonun genetik yapısı, erkeklerin devamlılığı açısından önemlidir.
- Farklı soylar arasında erkeklerin dölleme başarısında genetik farklılıklar olduğu gösterilmiştir.
- Bu genetik farklılıklar iki temel faktöre bağlıdır:
  - 1. Erkeklerin çiftleşme yeteneği
  - 2. Hermafroditlerin erkeklerle çiftleşme istekliliği

# Erkek Frekansını Belirleyen Mutasyonlar

- Bazı mutasyonlar, *C. elegans* popülasyonlarındaki erkek oranını sabit bir değerde tutabilir.
- Örnek mutasyonlar:
  - Hermafroditlerin sperm üretilmediği mutasyon → Tüm hermafroditler dişi olur ve erkek oranı %50'de sabitlenir.
  - Erkekler için ölümcül olan mutasyon → Popülasyonda erkekler tamamen yok olur.

# Deneylerin Önemi ve Cinsiyetin Evrimsel Avantajları

- Morran ve arkadaşlarının çalışmaları (2009, 2011), erkeklerin popülasyonda kalmasını sağlayan koşulları belirlemeye yardımcı oldu.
- Bu deneyler sayesinde eşeyli üremenin avantajlarına dair hipotezler geliştirilmiştir.
- Sonraki adım:
  - *C. elegans* dışında diğer organizmalar üzerinde yapılan benzer çalışmalar incelenecektir.
  - Cinsiyetin genetik çeşitlilik ve evrim üzerindeki etkileri değerlendirilecektir.

# Cinsiyetin Popölasyon Genetiği Üzerindeki Etkisi

- Popölasyon genetikçileri için "cinsiyet", genellikle mayoz bölünme ve rastgele çiftleşmeleri kapsayan üreme anlamına gelir.
- Klonal üreyen organizmalar (ör. yaz aylarında üreyen yaprak bitleri) mayoz ve dış döllemeyi gerçekleştirmez.
- Kendi kendini dölleyen organizmalar (ör. *C. elegans*), mayoz geçirir ancak dış dölleme yapmaz.

# Mayoz ve Dış Döllenmenin Sonuçları

- Mayoz ve dış döllenme birlikte allel segregasyonu ve genetik rekombinasyona yol açar.
- Bir allel nesiller boyunca farklı genotiplere dahil olur ve farklı lokuslarla bağlantılı hale gelir.
- Örneğin, mavi göz rengine neden olan bir allel, bir nesilde sarı saç genotipiyle, diğer nesilde kahverengi saç genotipiyle bulunabilir.

# Hardy-Weinberg Dengesi ve Bağlantı Dengesi

- Segregasyon, popülasyonu Hardy-Weinberg dengesine geri döndürme eğilimindedir.
- Genetik rekombinasyon ise popülasyonu bağlantı dengesine geri döndürme eğilimindedir.

# Cinsiyetin Evrimsel Açıdan Korunması

- Cinsiyetin korunmasını açıklayan teoriler, popülasyonları Hardy-Weinberg dengesinden uzaklaştıran ve dengenin geri kazanılmasını avantajlı kılan mekanizmalar içermelidir.
- Benzer şekilde, genetik rekombinasyonun korunmasını açıklayan teoriler, popülasyonları bağlantı dengesinden uzaklaştıran ve tekrar dengeye dönmeyi faydalı hale getiren mekanizmaları içermelidir.

# Bağlantı Dengesizliği Üzerine Teoriler

- Evrimsel biyologlar, cinsiyetin korunmasını açıklarken genellikle bağlantı dengesizliği üzerindeki etkilerine odaklanmıştır.
- Hardy-Weinberg dengesi üzerindeki etkiler de dikkate alınmalıdır, ancak öncelikli odak bağlantı dengesizliği ile ilgilidir.

# Deneyin Genel Tanıtımı

- Morran ve arkadaşları *C. elegans* solucanlarını kullanarak 50 nesil boyunca doğal seçim altında evrim süreçlerini inceledi.
- Solucanların zorlu arazilerde yiyecek bulmasını gerektiren bir ortam kullanılarak zararlı mutasyonlara karşı seçim uygulandı.
- Araştırmacılar, her popülasyonun büyüme hızını bir referans suş ile karşılaştırarak fitness seviyelerini ölçtü.

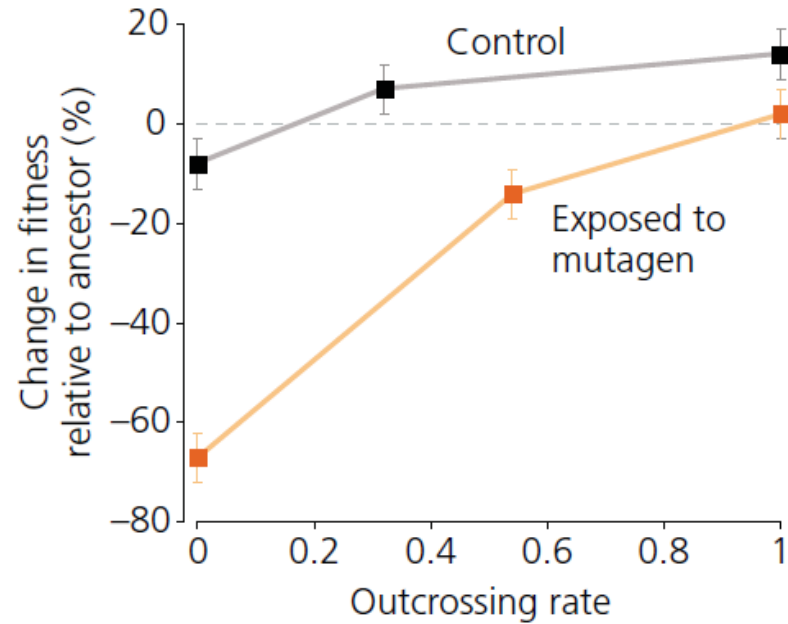
# Araştırmada Kullanılan Popülasyonlar

- Üç farklı solucan popülasyonu oluşturuldu:
  - **1. *Obligat kendileşenler:*** Erkek bireyleri öldüren bir mutasyon taşır, yalnızca hermafroditlerden oluşur.
  - **2. *Vahşi tip:*** Hermafroditler ve erkek bireyler birlikte bulunur.
  - **3. *Obligat çapraz dölleniciler:*** Hermafroditler sperm üretemez, dolayısıyla popülasyon yalnızca dişiler ve erkeklerden oluşur.

# Mutasyon Oranı ve Fitness Üzerindeki Etkileri

- Kendileşen populasyonlar, nesiller boyunca fitness kaybı yaşadı. Bunun sebebi, zararlı mutasyonların birikmesi olabilir.
- Vahşi tip ve çapraz döllenici populasyonlar ise görece daha az fitness kaybı gösterdi.
- Mutasyon oranı 4 kat artırıldığında, kendileşen populasyonlarda fitness kaybı daha da belirginleşti.
- Çapraz döllenici populasyonlar, atalarıyla aynı fitness seviyesini koruyabildi.

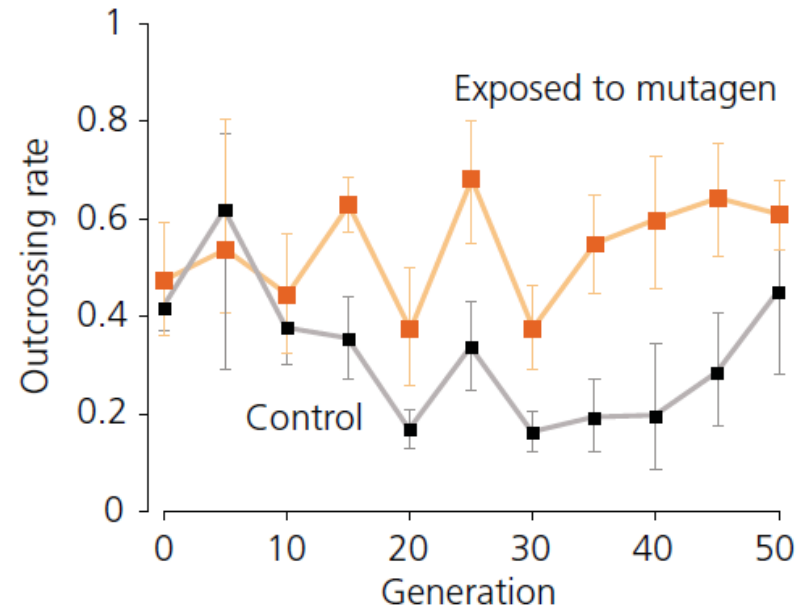
(a) Selfing versus wild type versus outcrossing



# Mutasyon Oranı ve Çapraz Döllenme Oranı

- Vahşi tip populasyonlarda çapraz döllenme oranı zamanla arttı.
- Daha yüksek mutasyon oranları, daha fazla erkek bireyin seçilmesine yol açtı.
- Bu durum, çapraz döllenmenin zararlı mutasyonlara karşı adaptif bir strateji olabileceğini gösteriyor.

(b) Outcrossing rate in wild-type populations

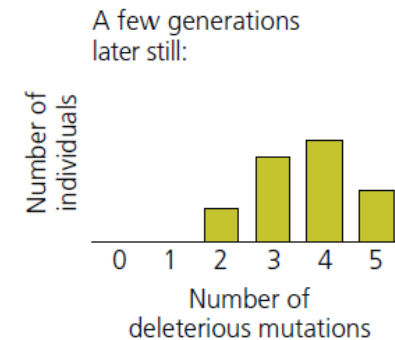
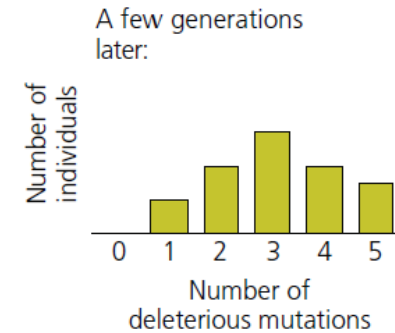
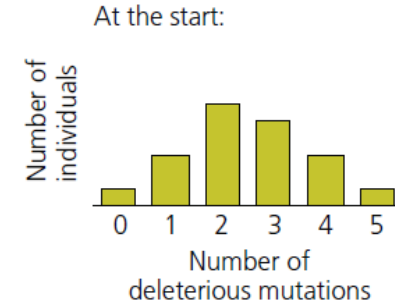


# Zararlı Mutasyonların Birikimi ve Aseksüel Üreme

- Aseksüel bir dişi, zararlı bir mutasyonu doğrudan tüm yavrularına aktarır.
- Mutasyonlar nesiller boyunca birikerek, fitness kaybına ve nihayetinde yok oluşa neden olabilir.
- Geri mutasyonlar nadir olduğu için bu süreç geri döndürülemez hale gelir.

# Muller's Ratchet Mekanizması

- Popülasyonda mutasyon taşıyan bireyler zamanla artar.
- Zararlı mutasyon taşımayan bireyler rastgele genetik sürüklenme nedeniyle kaybolabilir.
- Bir kez kaybolan sıfır mutasyonlu grup, sadece geri mutasyonlar ile yeniden oluşabilir, ancak bu çok nadirdir.
- Bu süreç genetik yük oluşturur ve aşırı seviyeye ulaştığında popülasyon yok olabilir.



# Cinsiyet ve Muller's Ratchet'in Kırılması

- Cinsiyet, zararlı mutasyonları temizler:
  - Çapraz döllenme ve rekombinasyon, mutasyonsuz bireyleri yeniden oluşturabilir.
  - İki mutasyon taşıyan bireyler çiftleşirse, yavruların %25'i mutasyonsuz olabilir.
- Bu mekanizma, popülasyonun uzun vadeli sağlığını korumasına yardımcı olur.

# Neden Cinsiyet Evrimleşti?

- Muller's Ratchet ve genetik sürüklenme, aseksüel popülasyonların çöküşüne yol açabilir.
- Cinsiyet, bağımsız mutasyonları birleştirerek zararlı mutasyonları ortadan kaldırır.
- Cinsel üreme genleri, popülasyonda mutasyonsuz bireyler yaratabildikleri için korunurlar.

# Muller's Ratchet ve Populasyon Büyüklüğü

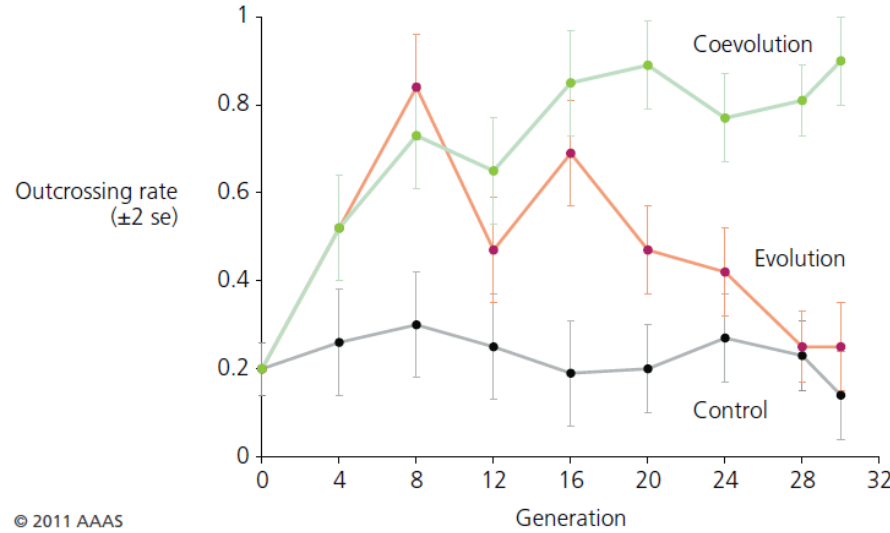
- Populasyon büyüklüğü ratchet'ın hızını belirler:
  - $\leq 10$  birey: Genetik sürüklenme güçlüdür, ratchet hızla döner.
  - $\geq 1,000$  birey: Genetik sürüklenme zayıftır, ratchet çalışmaz.
- Orta derecede zararlı mutasyonlar, ratchet'ın en hızlı çalıştığı mutasyonlardır.

# Kendileşme mi, Çapraz Döllenme mi?

- Her ikisi de mayoz geçirir, ancak kendileşen bireylerde genetik çeşitlilik azalır.
- Çapraz döllenme, genetik yükü azaltmada daha etkilidir.
- Kendileşme, populasyonları uzun vadede daha savunmasız hale getirir.

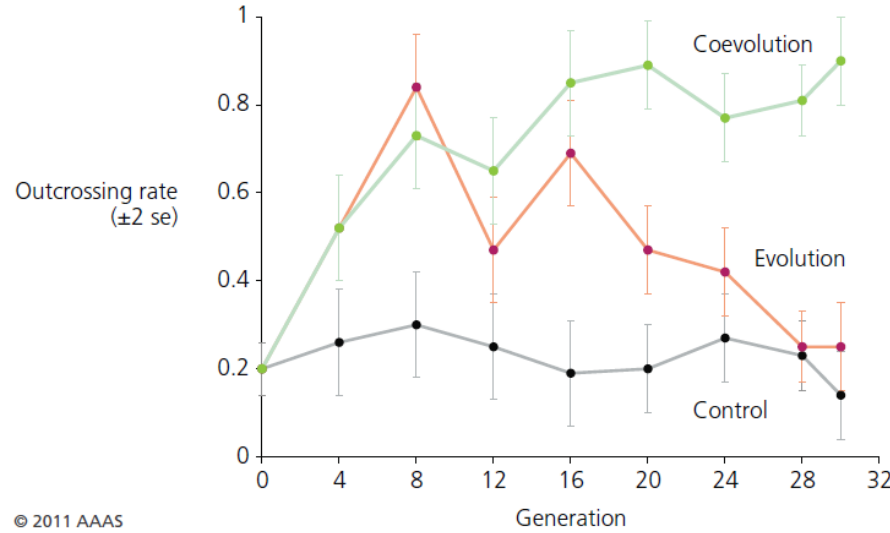
# Seçilim, Parazitler ve Çevresel Değişim

- Evrim deneyleri, *C. elegans* kullanılarak laboratuvarında gerçekleştirildi.
- Genetik çeşitlilik yaratmak için kimyasal mutajen uygulanarak popülasyonlar oluşturuldu.



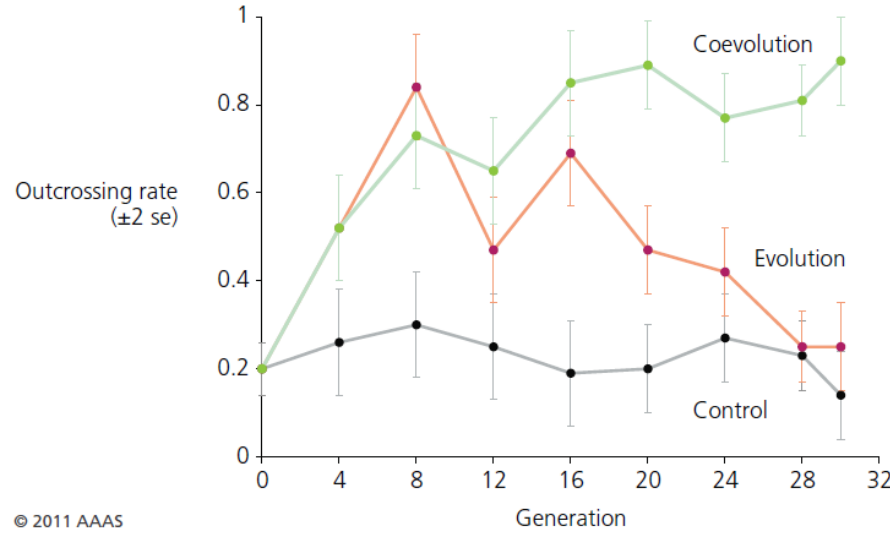
# Seçilim, Parazitler ve Çevresel Değişim

- *C. elegans*, patojenik *Serratia marcescens* bakterilerini ve antibiyotik şeridini geçerek besin bulmak zorundaydı.
- 30 nesil boyunca erkek oranı ve çapraz döllenme sıklığı takip edildi.



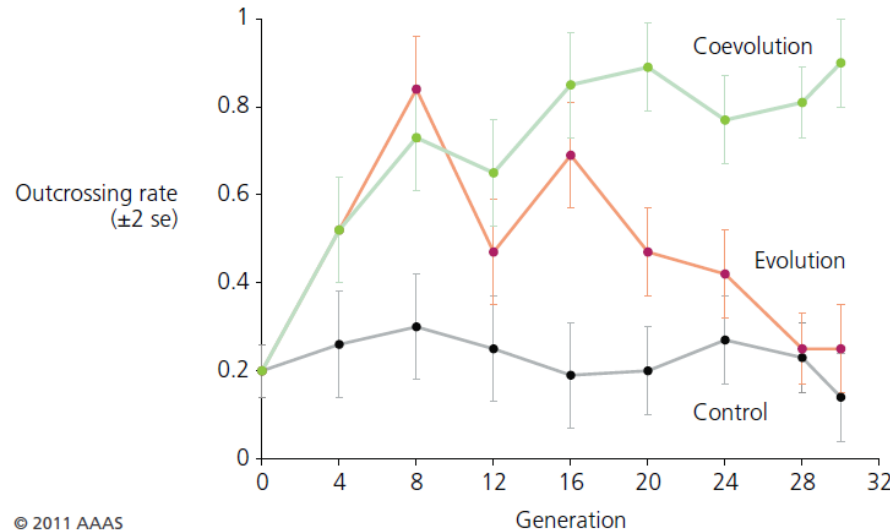
# Kontrol ve Evrim Popölasyonlarının Karşılaştırılması

- Kontrol grubundaki *C. elegans*, öldürölmüş bakterilere maruz bırakıldı ve erkek oranı %20 civarında kaldı.
- Evrim popölasyonlarında canlı patojenlere maruz kalan *C. elegans* seçilime uğradı.



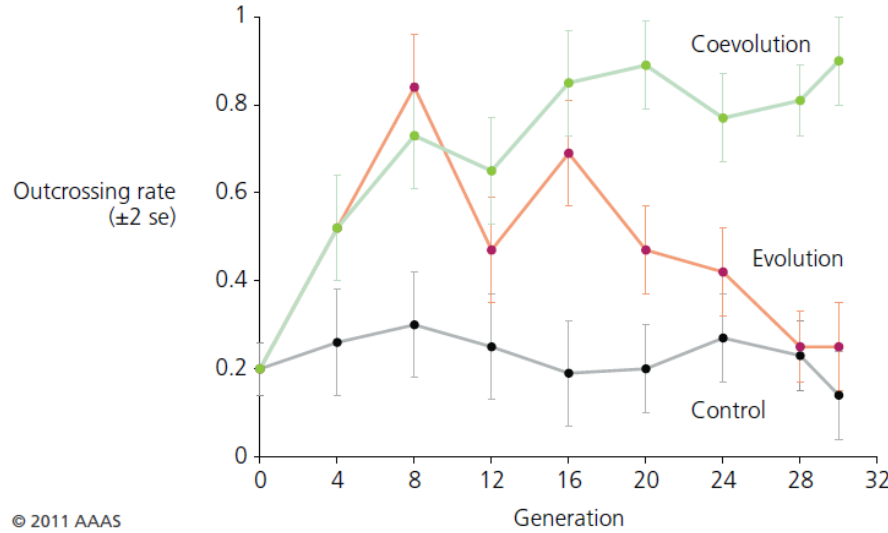
# Kontrol ve Evrim Popülasyonlarının Karşılaştırılması

- Çapraz döllenme oranı ilk 8 nesilde %80'in üzerine çıktı, ardından düşüş gösterdi.
- Seçilim süreci, çapraz döllenmenin avantajlarını ve sınırlarını ortaya koydu.



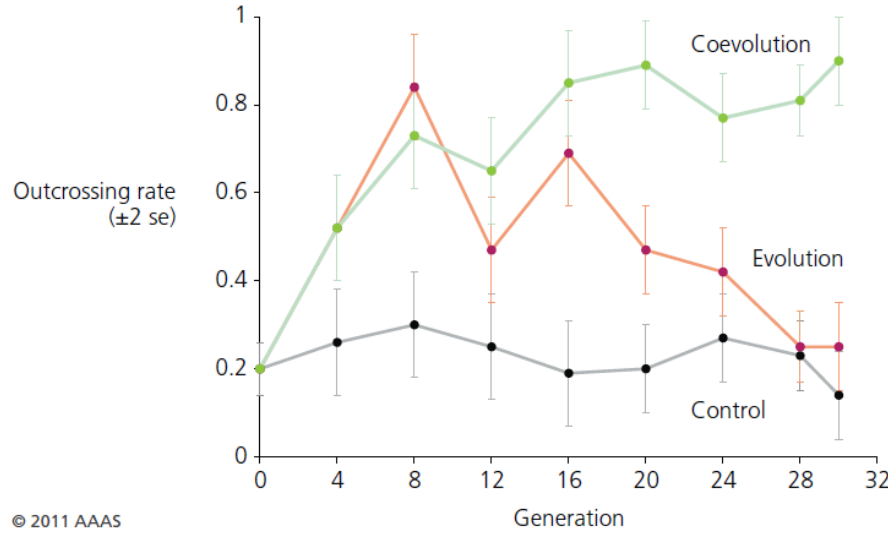
# Eşevrim Popülasyonları ve Sürekli Seçilim

- Eşevrim grubundaki *C. elegans*, her nesilde öldürücü patojenlere maruz bırakıldı.
- *C. elegans* bağışıklık geliştirdikçe bakteriler de daha güçlü enfekte etme yeteneği kazandı.



# Eşevrim Popülasyonları ve Sürekli Seçilim

- Çapraz döllenme oranı 20 nesil boyunca %90'a yükseldi ve sabit kaldı.
- Sürekli değişen seçim baskıları altında cinsiyetin avantajlı olduğu gözlemlendi.



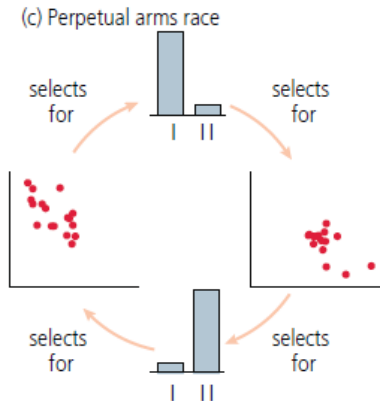
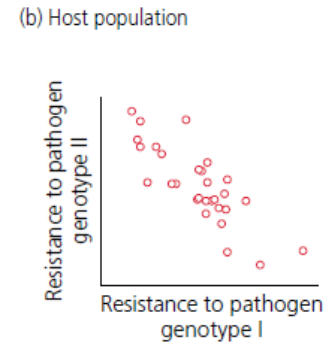
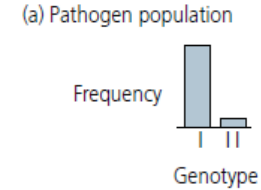
# Cinsiyetin Evrimsel Avantajları

- Morran'ın deneyleri, yönlü seçim altında cinsiyetin avantajlı olduğunu gösterdi.
- ***Muller'in Ratchet modeli:*** Cinsiyet, kaybolan avantajlı genotipleri rekombinasyon yoluyla yeniden oluşturur.
- Ancak en uygun genotipler oluştuğunda cinsiyet dezavantajlı hale gelebilir.
- Bu durum, evrim popülasyonlarında çapraz döllenme oranının neden düştüğünü açıklayabilir.



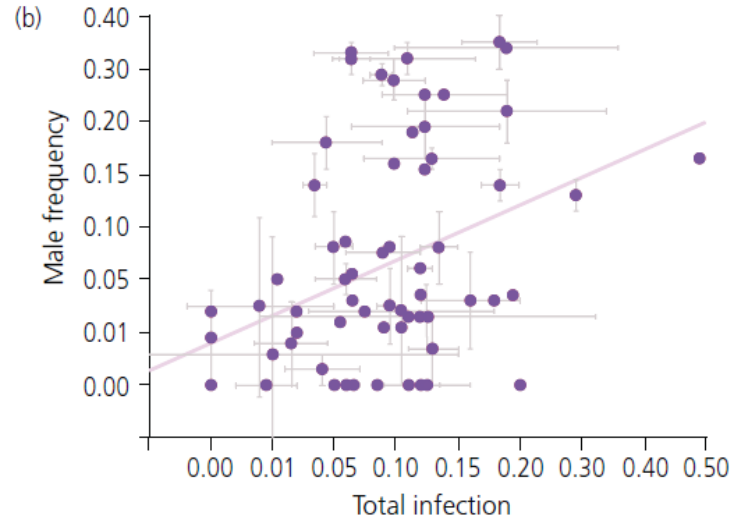
# Kırmızı Kraliçe Hipotezi

- Sürekli değişen seçim baskıları altında cinsiyetin kalıcı olarak avantaj sağladığı düşünülmektedir.
- Patojenler ve konakçılar, bir silahlanma yarışı içinde sürekli evrim geçirmektedir.
- Yandaki şekil, nadir genotiplerin avantaj kazandığı bu döngüyü göstermektedir.
- Cinsiyet, avantajlı genotipleri rekombinasyon yoluyla yeniden oluşturduğu için seçim tarafından korunur.



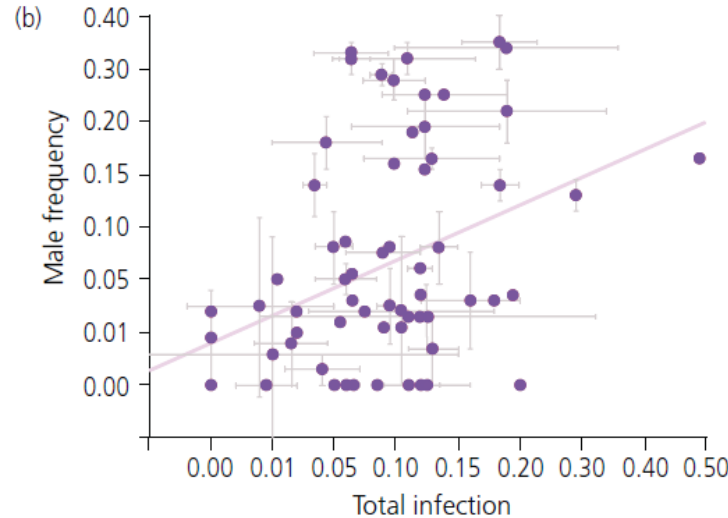
# Parazitler Cinsiyeti Nasıl Seçer?

- Curtis Lively, Yeni Zelanda'daki tatlı su salyangozu *Potamopyrgus antipodarum* üzerinde çalıştı.
- Bu salyangozlar, konakçılarındın üreme organlarını yiyerek hadım eden trematod parazitlerine ev sahipliği yapmaktadır.



# Parazitler Cinsiyeti Nasıl Seçer?

- Popülasyonlar içinde eşeyli ve eşeysiz üreyen dişiler bulunmaktadır.
- Eşeyli üreyen bireylerin oranı, enfeksiyon oranı yüksek bölgelerde daha fazladır.



# Parazitler ve Cinsiyet Oranı Arasındaki İlişki

- Lively, 66 gölden salyangoz örnekleri topladı ve enfeksiyon oranlarını belirledi.
- Daha fazla parazit bulunan popülasyonlarda eşeyli üremenin yaygın olduğu görüldü.
- Erkek oranı, popülasyonun ne kadarının eşeyli ürediğini gösteren bir ölçüt olarak kullanıldı.
- Alternatif açıklamalar test edildi ve deneyler, erkeklerin parazite karşı daha hassas olmadığını gösterdi.

# Cinsiyetin Evrimsel Rolü

- Cinsiyetin yaygın olmasının nedeni, genetik dengeyi azaltarak seçilime uyumu kolaylaştırmasıdır.
- Zararlı mutasyonların etkilerini azaltma ve değişen çevre koşullarına uyum sağlama avantajı sunar.
- Ancak, her organizma için cinsiyet en iyi strateji olmayabilir.
- Örneğin, bdelloid rotiferler gibi bazı organizmalar eşeysiz üremeye adapte olmuştur.

# Teşekkür ederim

Prof. Dr. Bektaş TEPE