



Alfred Russel Wallace ve Charles Darwin 19. yüzyılın ortalarında, çeşitlilik (varyasyon) ve kalıttan sorumlu hiçbir açık model olmamasına rağmen doğal seçilimi, uyumsal evrim mekanizması olarak tanımlamıştır.

Gregor Mendel 1866'da özelliklerin kalıtımı ile ilgili çalışmasını yayımlamış, fakat Mendel'in çalışması bu dönemde çok az fark edilmiştir.

Mendel'in çalışması 1900 yılında tekrar keşfedildiğinde, evrim teorisi ile Mendel'in gen ve allel kavramlarını bağdaştırmak üzere 30 yıl sürecek çalışmalar da başlatılmıştır.

Bu çabanın iç yüzü, bilim insanlarının, bir populasyon içindeki fenotipik özelliklerin frekansının, bu özellikleri etkileyen allellerin göreceli olarak büyük oranda bulunuşuna bağlı olduğunun farkına varmalarıdır.

Bu alışmalar POPULASYON GENETİĞİ'nin ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Bu alanda, populas-yondaki genetik çeşitlilik ve bunun zamanla nasıl değiştiği incelenir.

Populasyon genetiği, kendi arasında eşleşebilen bireylerin oluşturduğu gruplar arasındaki ve içindeki genetik çeşitlilik modeli veya genetik yapı ile ilgili çalışmalar yapar.

Genetik yapıdaki değişikliklerin bir populas-yonun evrimine temel oluşturması nedeniyle populas-yon genetiği, evrimsel biyoloji açısından önemli bir alt disiplindir.

20. yüzyılın başlarında, aralarında G. Udny Yule, William Castle, Godfrey Hardy ve Wilhelm Weinberg'in de olduğu birçok araştırmacı, popülasyon genetiğinin ana prensiplerini formüle etmişlerdir.

Sewall Wright, Ronald Fisher ve J.B.S Haldane gibi teorik genetikçiler, popülasyonun genetik yapısını tanımlamak için matematiksel modeller geliştirmişlerdir.

Son dönemlerde ise, bu alanda çalışma yapan araştırmacılar varyasyonu doğrudan protein ve DNA seviyesinde ölçebilen biyokimyasal ve moleküler yöntemleri kullanarak, bu modelleri deneme imkanı bulmuşlardır.

Bu deneylerde, allel sıklıkları ve bunlar üzerinde etkili olan seçim, mutasyon, göç ve genetik sürüklenme gibi güçler incelenmiştir.

POPULASYON GEN HAVUZUNDAKİ ALLEL SIKLIKLARI YER ve ZAMANA BAĞLI OLARAK DEĞİŞİR

POPULASYON; ortak gen setleri taşıyan, aynı coğrafik bölgede yaşayan ve doğrudan doğruya ya da potansiyel olarak aralarında eşleşebilen bireylerden oluşan bir gruptur.

Bu bireyler tarafından ortak olarak paylaşılan allellerin hepsi populasyonun GEN HAVUZU'nu oluşturur.

Bu populyasyonda tek bir gen lokusunu incelediğimiz zaman, sıklıkla, bu lokustaki allellerin dağılımının farklı genotipe sahip bireylerin ortaya çıkmasına neden olduğu bulunur.

Gen havuzundaki allel sıklıklarının hesaplanması, popülasyondaki farklı genotiplerin sıklıkları ve bu sıklıkların kuşaklar boyunca nasıl değiştiğinin belirlenmesi popülasyon genetiğinin temelini oluşturmaktadır.

Popülasyon genetikçileri bu hesaplamaları;

- Bir popülasyonda ne kadar çeşitlilik mevcuttur?
- Genotip, yer ve zamana bağlı olarak rastgele mi dağılım gösterir yada ayırt edilebilir modeller mevcut mudur?
- Popülasyonun gen havuzunun kompozisyonunu hangi süreçler etkiler?
- Bu süreçler popülasyonlar arasında genetik sapmaya, ayrılmaya neden olur mu?

Popülasyonlar dinamikdir; doğum-ölüm oranlarındaki değişimlere, göçle ve diğer popülasyonlar ile karışarak genişleyebilir ve daralabilir.

Çoğunlukla, populasyon içindeki bazı bireyler diğerlerinden daha fazla yavru üreterek, gelecek döllere kendi allellerinden eşit olmayan oranda (daha fazla oranda) katkıda bulunur.

Böylece, populasyonların dinamik doğası zamanla populasyonun gen havuzunda değişikliklere yol açabilir.

HARDY-WEINBERG YASASI İDEAL BİR POPULASYONDAKİ GENOTİP SIKLIĞI ve ALLEL SIKLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİYİ TANIMLAR

Gen havuzundaki allellerin göreceli oranları ve populasyondaki farklı genotiplerin sıklıkları arasındaki teorik ilişki, 1900'lü yılların başlarında birbirinden bağımsız olarak İngiliz matematikçi Godfrey H. Hardy ve Alman fizikçi Wilhelm Weinberg tarafından geliştirilen matematik bir modelle tarif edilmiştir.

Hardy-Weinberg Yasası olarak isimlendirilen bu model; sınırsız büyüklükte ve rastgele eşleşen ve mutasyon, göç, seçilim gibi evrimsel güçlerin hiç birine maruz kalmayan «ideal» bir popülasyonda allel ve genotiplere ne olacağını tanımlar.

Bu şartlar altında, Hardy-Weinberg modeli 2 tahminde bulunur.

1. Gen havuzundaki allellerin sıklığı zaman içerisinde değişmez.
2. Eğer bir lokustaki A ve a gibi iki allel göz önüne alınırsa, bir kuşak rastgele döllenme sonucunda popülasyondaki AA:aa genotiplerinin sıklığı aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

$p=A$ allelinin sıklığı ve $q=a$ allelinin sıklığını gösterir.

Bu kriterleri karşılayan ve bir lokustaki iki allele ait p ve q sıklıkları, öngörülen genotipik sıklıklarla sonuçlanan bir populasyon Hardy-Weinberg dengesindedir.

Gerçek bir populasyonun tamamen Hardy-Weinberg modeline uyması ve bütün allel ve genotip sıklıklarının kuşaklar boyunca değişmeden kalması nadiren gözlemlenir.

Hardy-Weinberg modeli, bir populasyondaki allel ve genotip sıklıkları arasındaki ilişkiyi açıklamak için Mendel'in dağılım prensiplerini ve basit olasılık yasalarını kullanır.

Tek bir gen bölgesindeki A ve a allellerini göz önüne alarak, A sıklığının 0.7 , a sıklığının ise 0.3 olduğu bir popülasyonda bunun nasıl işlediğini gösterebiliriz.

$0.7+0.3=1$ 'in, gen havuzundaki A geni için tüm allellerin hepsini kapsadığına dikkat ediniz.

Bireylerin Hardy-Weinberg gerekliliklerini takiben rastgele eşleştiklerini varsayalım, böylece herhangi bir zigot için; dişi gametin A içerme olasılığı 0.7 'dir.

Her iki gametinde A içerme olasılığı $0.7 \times 0.7=0.49$ olacaktır.

Böylece, AA genotip sıklığının $\%49$ (0.49) olacağını tahmin edebiliriz.

A allelini içeren dişi gamet ile, a allelini taşıyan erkek gametin zigot oluşturma olasılığı; $0.7 \times 0.3 = 0.21$ 'dir,

ve a allelini taşıyan dişi gametin, A allelini taşıyan erkek gamet ile döllenme olasılığı, $0.3 \times 0.7 = 0.21$ 'dir.

Böylece, Aa genotipinin sıklığı $0.21 + 0.21 = 0.42$ yani %42 olduğu bulunabilir.

Son olarak, a taşıyan iki gametin zigot oluşturma olasılığı, $0.3 \times 0.3 = 0.09$, yani aa genotipinin sıklığı %9'dur.

Hesaplamalar kontrol edildiğinde; $0.49 + 0.42 + 0.09 = 1$ olması, bütün zigotları kapsadığımızı göstermektedir.

	$(A)=0.7$	$(a)=0.3$
$(A)=0.7$	$(AA)=0.7 \times 0.7 = 0.49$	$Aa=0.7 \times 0.3 = 0.21$
$(a)=0.3$	$(aA)=0.3 \times 0.7 = 0.21$	$(aa)=0.3 \times 0.3 = 0.09$

Hardy-Weinberg kanuna göre A ve a allel sıklığı bir kuşaktan diğerine sabit kalır.

Zigotlar ergin haline geçtiklerinde ve üredikleri zaman yeni gen havuzundaki allellerin sıklık dağılımları ne olacaktır?

Hardy-Weinberg yasası altında, bütün genotiplerin yaşama ve üreme oranlarının aynı olduğu varsayılır.

Bu, bir sonraki kuşakta bütün genotiplerin yeni gen havuzuna eşit oranda katkıda bulunacağı anlamına gelir.

AA bireyleri popülasyonun %49'unu oluşturur, böylece bunların oluşturduğu gametlerin de gen havuzunun %49'unu oluşturacağını tahmin edebiliriz.

Aynı şekilde, Aa bireyleri popülasyonun %42'sini oluşturur, dolayısıyla bunların gametlerinin de gen havuzunun %42'sini oluşturacağı tahmin edilebilir.

Bu gametlerin yarısı (0.5) A allelini taşıyacaktır.

O halde, gen havuzundaki A allel sıklığı $0.49 + (0.5)0.42 = 0.7$ 'dir.

Aa bireylerinin oluşturduğu gametlerin diğer yarısı a allelini taşıyacaktır.

aa bireyleri popülasyonun %9'unu, bunların gametleri de gen havuzunun %9'unu oluşturacaktır.

Bu gametlerin hepsi a allelini taşır. $0.7 + 0.3 = 1$ 'in, gen havuzundaki A geni için tüm allellerin hepsini kapsadığına dikkat ediniz.

Hardy-Weinberg yasasının genel uygulama durumlarında, allel sıklıkları için, özgül nümerik değerler yerine değişkenler kullanılır.

A allel sıklığının p , a allel sıklığının q ile gösterildiği ve $p+q=1$ olan bir gen havuzu varsayınız.

Eğer gen havuzundan erkek ve dişi gametler rastgele seçilir ve zigot oluşturmak için eşleştirilirse, her iki gametin A alleli taşıma olasılığı $p \times p$ 'dir. Dolayısıyla zigotlar arasında AA genotipinin sıklığı p^2 olacaktır.

Dişi gametin A, erkek gametin a alleli taşıma olasılığı $p \times q$, dişi gametin a, erkek gametin A alleli taşıma olasılığı $q \times p$ olacaktır. Zigotlar arasındaki Aa genotipi sıklığı $2pq$ 'dur.

Son olarak, her iki gametin a alleli taşıma olasılığı ise $q \times q$ 'dur. Zigotlar arasındaki aa genotipi sıklığı q^2 'dir. Yani;

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Bu hesaplamalar Hardy-Weinberg yasasının iki temel öngörüsünü belirlemektedir:

Populasyondaki allel sıklıkları bir kuşaktan diğerine değişmez ve bir kuşak rastgele çiftleşmenin sonrasındaki genotip sıklıkları, allel sıklıklarından yola çıkılarak tahmin edilebilir.

Hardy-Weinberg modelinde tanımlanan teorik populasyon hakkındaki varsayımlar;

1. Bütün genotiplerin bireyleri eşit hayatta kalma oranlarına ve eşit üreme başarılarına sahiptir. Yani seçim yoktur.
2. Mutasyonla yeni alleller oluşturulmaz veya bir allel diğerine dönüştürülmez.
3. Bireyler populasyonun içine veya dışına göç etmez.
4. Populasyon sınırsız büyüklüktedir, yani populasyon, üreme hataları ve rastgele etkilerin ihmal edilebileceği kadar büyüktür.

5. Populasyondaki bireyler rastgele çiftleşirler.

Bu varsayımlar, Hardy-Weinberg yasasının populasyon genetiği çalışmalarında kullanılmasını faydalı kılmaktadır.

Hardy-Weinberg modeli populasyonun evrimleşemeyeceği şartları belirleyerek, allel sıklığının değişmesine neden olan gerçek güçleri tanımlar.

Diğer bir deyişle, bazı şartları sabit tutarsak, Hardy-Weinberg evrime neden olan güçleri ayrıştırır ve onları nicel olarak belirlememize olanak sağlar.

Hardy-Weinberg modelinin uygulanması aynı zamanda, populasyon gen havuzundaki «nötral genleri»- evrimsel güçler tarafından işlenmeyen genleri de açığa çıkarır.

Hardy-Weinberg yasasının önemli 3 tane ilave sonucu vardır.

- Baskın özelliklerin bir kuşaktan diğerine mutlaka artması gerekmediğini gösterir.
- Genetik Çeşitliliğin populasyon içerisinde kurulabileceğini gösterir çünkü, allel sıklıkları ideal bir populasyon içinde bir kez oluştuktan sonra değişmeden kalabilir.
- Hardy-Weinberg yasaları altında, sadece bir genotipin sıklığının bilinmesi, bu lokustaki bütün diğer genotiplerin sıklıklarının hesaplanabilmesine izin verir.

HARDY-WEINBERG YASASI İNSAN POPULASYONLARINDA UYGULANABİLİR

Gerçek bir popülasyondaki allel sıklıklarının nasıl ölçüldüğünü ve popülasyon genetiği çalışan araştırmacıları ne tip sorular sorular sorduklarını göstermek amacıyla, bütün dünyada yaygın şekilde görülen AIDS hastalığına neden olan HIV-1 virüs enfeksiyonuna bireylerin yatkınlığını etkileyen genetik faktörlerin araştırıldığı insan popülasyon örneğini inceleyeceğiz.

AIDS araştırmacıları özellikle, yüksek riskli tercihler (HIV pozitif eşler ile korunmasız cinsel ilişkiye girmek gibi) yapmış olmalarına rağmen virüs ile enfekte olmamış az sayıda birey ile ilgilenmektedir.

1996 yılında Rong Liu ve arkadaşları, virüse maruz kalmalarına rağmen enfekte olmamış iki bireyin CC-CKR5 olarak isimlendirilen genin mutant alleli bakımından homozigot olduğunu keşfetmişlerdir.

CC-CCR5 geni 3. kromozomda bulunur ve CCR5 olarak simgelenen, C-C kemokin reseptör 5 adlı bir proteini kodlar.

Kemokinler, bağışıklık sistemi ile ilişkili sinyal molekülleridir.

CCR5 reseptör proteinine sahip olan beyaz kan hücreleri kemokinlere bağlandığı zaman, hücreler enfeksiyona maruz kalan yangı bölgesine doğru enfeksiyon ile mücadele etmek için hareket ederler.

CCR5 proteini ayrıca HIV-1 suşları için reseptör bir proteindir.

HIV-1'in yüzeyindeki Env proteini [envelop (kılıf, zarf) proteinin kısaltılmışı] hücreye girmek için konak hücrenin yüzeyindeki CD4 proteinine bağlanır.

CD4 proteinine bağlanma, Env'in şekil değiştirmesine ve 2. bir bağlanma yeri oluşturmaya neden olur.

İkinci bağlanma yeri CCR5'e bağlanır ve bu bağlanma, viral protein kılıf ile konak hücre membranı ile viral kılıfın birleşmesi HIV viral öz kısmının (core) konak hücre sitoplazmasına girmesini sağlar.

CCR5 geninin mutant alleli, şifreleyici bölgelerinin birinde 32 bç'lik bir delesyon içerir. Bu delesyonun sonucunda genin kodladığı protein oldukça kısalmış olup, işlevini yitirmiştir.

Bu tür protein hücre zarına asla ulaşamayacak ve dolayısıyla HIV-1 bu hücrelere giremeyecektir.

Genin normal alleli CCR5¹ (bunu 1 olarak alacağız) olarak ve 32 bç'lik delesyonlu alleli ise CCR5- Δ 32 (bunu Δ 32 olarak alacağız) olarak adlandırılmaktadır.

Liu'nun tanımladığı, etkilenmemiş (enfeksiyona yakalanmamış) bireylerin her ikisi de $\Delta 32/\Delta 32$ genotipine sahiptir.

Sonuç olarak, bu bireylerin hücre yüzeylerinde CCR5 reseptörü yoktur ve bu bireyler, CCR5'e ko-reseptör olarak ihtiyaç duyan HIV-1 suşlarının enfeksiyonlarına karşı duyarlıdır.

Yapılan bir araştırmada, 100 Fransız bireyden oluşan örnek bir popülasyonu ele alalım.

Bu grubun içinde, 79 bireyin 1/1, 20 bireyin 1/ $\Delta 32$ ve bir bireyin de $\Delta 32/\Delta 32$ genotipinde olduğu bulunmuştur.

Bu örnek grubunda, 158 tane 1 alleli (1/1 bireyleri tarafından taşınan) ve 1/ $\Delta 32$ bireyleri tarafından taşınan 20 tane 1 alleli olmak üzere toplam 178 tane 1 bulunmaktadır.

Örnek popülasyonda CCR51 allelinin sıklığı $178/200=0.89$ (%89)'dur.

CCR5- Δ 32 alleli ise; 1/ Δ 32 bireylerinin oluşturduğu 20 ve Δ 32/ Δ 32 bireylerinin taşıdığı 2 tane olmak üzere toplam olarak 22 adet olduğu görülmektedir.

O halde CCR5- Δ 32 allel sıklığı, $22/200=0.11$ (%11)'dir.

A-Allel Sayısından

Genotip	1/1	1/ Δ 32	Δ 32/ Δ 32	Toplam
Bireylerin sayısı	79	20	1	100
1 allellerinin sayısı	158	20	0	178
Δ 32 allellerinin sayısı	0	20	2	22
Toplam allel sayısı	158	40	2	200

Örnekteki CCR51 sıklığı: $0.79+(0.5)0.2=0.89$ (%89)

Örnekteki CCR5- Δ 32 sıklığı: $22/200=0.11$ (%11)

B- Genotip Sıklıklarından

Genotip	1/1	1/ Δ 32	Δ 32/ Δ 32	Toplam
Bireylerin sayısı	79	20	1	100
Genotip Sıklığı	$79/100=0.79$	$20/100=0.2$	$1/100=0.01$	1.00

Örnekteki CCR1 sıklığı: $0.79+(0.5)0.2=0.89$

Örnekteki CCR5- Δ 32 sıklığı: $(0.5)0.2+0.01= 0.11$

Avrupa kökenli olmayan populasyonlarda $\Delta 32$ alleli esas olarak bulunmaz.

Bugün itibari ile nadir olarak bulunan CCR5- $\Delta 32$ allel sıklığının insan populasyonlarında giderek artabileceğini bekleyebilir miyiz?

Hardy-Weinberg yasası hakkında bildiklerimizden yola çıkıldığında,

1. Eğer bütün genotiplere ait bireyler yaşama ve üreme için eşit oranlara sahipse
2. Mutasyon yoksa
3. Populasyon içine ve dışına hiçbir göç yoksa
4. Populasyon son derece büyükse
5. İlgilenilen lokus açısından populyasyondaki bireyler rastgele eşleşirlerse

İnsan populyasyonundaki $\Delta 32$ allel sıklığı değişmeyecektir.

Hardy-Weinberg Yasası Çoklu Alleller, X-Bağılantılı Özellikler ve Heterozigot Sıklıklarının tahmini için Kullanılır

Çoklu Alleller için Sıklık Hesaplanması:

Bir popülasyonun tek bir lokusuna ait birkaç allelin olması sıklıkla rastlanılan bir durumdur.

İnsanlardaki ABO kan grubu buna bir örnektir.

I lokusunda 3 allel vardır; I^A , I^B ve I^O ve bunlar 6 genotipik kombinasyonun ortaya çıkmasına neden olabilir ($I^A I^A$, $I^B I^B$, $I^O I^O$, $I^A I^B$, $I^A I^O$, $I^B I^O$).

Bu durumda I^A ve I^B 'nin kodominant alleller olduğunu ve bunların her ikisinin de I^O alleleline baskın olduğunu hatırlayınız.

Sonuç olarak, homozigot $I^A I^A$ ve heterozigot $I^A I^O$ bireyleri fenotipik olarak aynıdır, yine $I^B I^B$ ve $I^B I^O$ bireyleri de fenotipik olarak aynıdır, dolayısıyla sadece 4 fenotipik kombinasyon ayırt edilebilir.

Hardy-Weinberg eşitliğine başka bir değişken daha ilave ederek 3 alle içeren durumlar için hem genotip hem de allel sıklıklarını hesaplayabiliriz.

$$p+q+r=1$$

Genotiplerin sıklıkları;

$$(p+q+r)^2 = p^2 + q^2 + r^2 + 2pq + 2pr + 2qr = 1$$

Eğer bir popülasyondaki kan tiplerinin sıklıklarını bilirsek, ABO sistemindeki 3 allelin sıklıklarını tahmin edebiliriz.

Örneğin, örneklenen bir populasyonda kan tiplerinin sıklıkları $A=0.53$, $B=0.13$ ve $O=0.26$ olarak gözlemlenmiştir.

$$r^2(O) = 0.26$$

$$r = \sqrt{0.26}$$

$$r = 0.51$$

r değerini kullanarak I^A ve I^B allellerinin allel sıklıklarını tahmin edebiliriz.

$$I^A I^A = p^2$$

$I^A I^O = 2pr$ ise A ve O tipi kanın toplam allel sıklığı

$$p^2 + 2pr + r^2 = 0.53 + 0.26$$

eşitliğin sol tarafını düzenler isek;

$$(p+r)^2 = 0.79$$

$$p+r = \sqrt{0.79}$$

$$p=0.89-r$$

$$p=0.89-0.51=0.38$$

$p+q+r=1$ dekleminden
 $q=0.11$ olarak bulunur.

Genotip	Genotip Sıklığı	Fenotip	Fenotip Sıklığı
$I^A I^A$	$P^2=(0.38)^2=0.14$	A	0.53
$I^A I^O$	$2pr=2(0.38)(0.51)=0.39$		
$I^B I^B$	$q^2=(0.11)^2=0.01$	B	0.12
$I^B I^O$	$2qr=2(0.11)((0.51)=0.11$		
$I^A I^B$	$2pq=2(0.38)(0.11)=0.084$	AB	0.08
$I^O I^O$	$r^2=(0.51)^2=0.26$	O	0.26

X-Bağlantılı Özellikler için Sıklığın Hesaplanması

Hardy-Weinberg yasası X-bağlantılı özellikler için allel ve genotip sıklığının hesaplanmasında kullanılabilir, fakat XY cinsiyet belirleme sistemi altında homogametik cinsiyetin (XX), X-bağlantılı allelden iki kopyaya, heterogametik cinsiyetin (XY) de sadece bir kopyaya sahip olduğunu unutmamak gerekir.

Böylece, XX'in dişi ve XY'nin erkek olduğu memelilerde gen havuzundaki X-bağlantılı allel sıklığı ile X-bağlantılı özelliğin ifade edildiği erkek sıklığı aynı olacaktır.

Bunun nedeni, her erkeğin bir X kromozomuna sahip olması ve dolayısıyla herhangi bir erkek bireyin söz konusu allel ile ilişkili X kromozomuna sahip olma olasılığının o allel sıklığına eşit olmasındandır.

Herhangi bir dişi bireyin söz konusu olan allele her iki X kromozomunda da sahip olma olasılığı q^2 'dir.

Bu durumu X-bağılantılı çekinik bir özellik açısından göstermek için, insanlarda erkeklerin %8'ini etkileyen kırmızı-yeşil renk körlüğünü ele alabiliriz.

Renk körlüğü allelinin sıklığı 0.08'dir, diğer bir deyişle, X kromozomlarının %8'i bu özelliği taşır.

X kromozomlarının geriye kalan %92'si ise normal kırmızı-yeşil renk görüşü sağlayan dominant alleli taşır.

Normal allel sıklığını p ve renk körlüğü allel sıklığını q ile gösterdiğimizizde,

$$p=0.92 \text{ ve } q=0.08\text{'dir}$$

Renk körü dişilerin sıklığı (etkilenmiş iki X kromozomuna sahip olanlar) $q^2=(0.08)^2=0.0064$ ve taşıyıcı dişilerin sıklığı (bir normal bir etkilenmiş X kromozomuna sahip olanlar) $2pq=2(0.08)(0.92)=0.147$ 'dir.

Diğer bir deyişle, kendileri normal renk görme özelliğine sahip olmalarına rağmen, dişilerin %14.7'si kırmızı-yeşil renk körlüğü allelini taşır ve bu özelliği çocuklarına geçirirler.

X-bağılantılı genlerin erkek ve dişi gametler arasındaki allel sıklığı farklılığının en önemli sonucu nadir çekinik alellerde görülecektir, bu özellik, XY bireylerde XX bireylere göre daha yüksek sıklıkta ifade edilecektir.

Örneğin, insanlarda görülen hemofili ve Duchenne muskular distrofi, X kromozomundaki çekinik mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar.

Bu hastalıklar erkek çocuklarda daha yaygındır, çünkü erkek çocukların hastalığa yakalanabilmeleri için mutant allelin tek bir kopyasına sahip olmaları yeterlidir.

Doğal Seçilim Allel Sıklığı Değişimini Yönlendiren Büyük Bir Güçtür

Hardy-Weinberg yasasının ideal bir poulasyonu betimlediğin ve rastgele eşleşme, seçilimi yokluğu ve mutasyonun olmadığı, eşit oranda hayatta kalma şansı ve eşit doğurganlık varsayımlarının geçerli olduğu bir populasyonda, ele alınan bir lokustaki allel ve genotip sıklıklarını hesaplamamıza izin verdiğini belirtilmişti.

Bu şartların tümünü her lokus için sağlayan doğal bir populasyon bulmanın zor olduğu bilinmektedir.

Doğada populasyonlar dinamiktir, büyüklük ve gen havuzunda değişimler yaygındır.

Hardy-Weinberg yasası, idealden ayrılan populasyonların araştırılmasını mümkün kılmaktadır.

Bu ve bunu izleyen kısımlarda kısımlarda ise popülasyonun Hardy-Weinberg dengesine ulaşmasını engelleyen ya da popülasyonu farklı bir dengeye sürükleyen faktörleri ve bu faktörlerin evrimsel değişime olan göreceli katkılarını incelenecektir.

Doğal Seçilim

Hardy-Weinberg yasasının ilk varsayımı, bütün genotiplere ait bireylerin eşit hayatta kalma oranına ve eşit üreme başarısına sahip olmasıdır.

Eğer bu varsayım ihlal edilirse, allel sıklığı bir kuşaktan diğerine değişir.

Neden böyle olduğunu görmek için; A allel sıklığının 0.5 ve a allel sıklığının da 0.5 olduğu 100 bireyli bir popülasyon olduğunu farz edelim.

Bir önceki kuşağın rastgele eşleştiğini farz edersek, şimdiki kuşakta genotip sıklıkları,

$$\begin{aligned} AA \text{ için: } (0.5)^2 &= 0.25 \\ Aa \text{ için: } 2(0.5)(0.5) &= 0.5 \\ aa \text{ için: } (0.5)^2 &= 0.25' \text{dir.} \end{aligned}$$

Bizim popülasyonumuz 100 bireyden oluştuğuna göre;

$$\begin{aligned} &25 \text{ tane } AA \text{ (} 0.25 \times 100 \text{)} \\ &50 \text{ tane } Aa \\ &25 \text{ tane } aa \text{ genotipine sahip birey olacaktır.} \end{aligned}$$

Şimdi de farklı genotipteki bireylerin hayatta kalma oranlarının farklı olduğunu farz edelim.

25 AA bireylerinin hepsi hayatta kalır ve ürer
Aa bireylerinin %90'nı veya 45 birey hayatta kalır ve ürer
aa bireylerinin ise %80'i veya 20 tanesi hayatta kalır ve ürer.

Hayatta kalanlar ürediği zaman her biri yeni gen havuzuna iki gamet vereceğine göre;

$$2(25)+2(45)+2(20)= 180 \text{ gamet eder.}$$

Yeni popülasyonda bu iki allelin sıklıkları nedir?

Elimizde AA bireylerinden gelen 50 A gameti
Aa bireylerinden gelen 45 A gameti vardır.
Yani A allelinin sıklığı; $(50+45)/180=0.53$ olacaktır.

Aa bireylerden 45 a gameti ve aa bireylerden ise 40 a gameti geleceğine göre;

A allelinin sıklığı: $(45+40)/180=0.47$ olacaktır.

Bu değerler, başladığımız sıklıklardan farklıdır.

A alleli artmış, a alleli ise azalmıştır.

Bireyler arasındaki hayatta kalma veya üreme oranı (ya da her ikisi) farklılığı DOĞAL SEÇİLİM olarak isimlendirilir.

Doğal seçim, büyük populasyonlarda allel sıklıklarını değiştiren en önemli faktörlerden birisidir.

Uyumluluk ve Seçilim

Seçilim, belirli bir genotipe sahip bireylerin diğer genotipteki bireylere göre daha fazla hayatta kalma ve üreme avantajı elde ettiği zaman ortaya çıkar.

Fakat seçilim, öldürücü (letal) bir gen için, %1'den az değerler ile %100 arasında değişebilir.

Bir önceki örnekte seçilim kuvvetlidir.

Zayıf seçilimde farklı genotiplerin hayatta kalma oranları arasındaki farklılık bir yüzdenin çok küçük bir dilimine denk gelebilir.

Hayatta kalma ve üremede görülen avantajlar bu genotiplerin gelecek kuşaklara daha yüksek oranda genetik katkı yapması ile sonlanır.

Bir bireyin gelecek nesillere olan genetik katkısı UYUMLULUK (Fitness) olarak adlandırılır.

Böylece, yüksek oranda üreme başarısına sahip olan genotipler yüksek uyumluluğa, düşük üreme şansına sahip genotipler ise düşük uyumluluğa sahip olarak kabul edilirler.

Hardy-Weinberg analizleri aynı zamanda uyumluluğu da incelememizi sağlar.

Populasyon genetikçileri klasik olarak uyumluluğu «w» harfi ile simgeler.

Bu nedenle, AA genotipinin göreceli uyumluluğunu w_{AA} , Aa genotipinin w_{Aa} ve aa genotipinin ise w_{aa} olarak gösterebiliriz.

Eğer,
 $w_{AA}=1$, $w_{Aa}=0.9$, ve $w_{aa}=0.8$ şeklinde değerlerimiz varsa, yukarıdaki
örnekte olduğu gibi,

AA bireylerinin hepsi, Aa bireylerinin yüzde %90'ı ve aa bireylerinin de
%80'i hayatta kalacaktır.

Zararlı bir allele karşı seçilimi inceleyecek olursak;

Uyumluluk değerlerinin; $w_{AA}=1$, $w_{Aa}=1$ ve $w_{aa}=0$ olması, a allelinin homozigot
(aa) ölümcül olduğunu göstermektedir.

Homozigot çekinik bireyler yavru oluşturmada öldükçe, a allel sıklığı
düşecektir.

a allelinin sıklığında görülen düşme şu eşitlikle tanımlanır:

$$q_g = q_0 / 1 + g q_0$$

q_g = g neslindeki a allelinin sıklığı

q_0 = a allelinin başlangıçtaki sıklığı (0. kuşakta)

g = kaç nesil geçtiğini gösterir.

Kuşak	p	q	p ²	2pq	q ²
0	0.5	0.5	0.25	0.5	0.25
1	0.67	0.33	0.44	0.44	0.12
2	0.75	0.25	0.56	0.38	0.06
3	0.8	0.2	0.64	0.32	0.04
4	0.83	0.17	0.69	0.28	0.03
5	0.86	0.14	0.73	0.25	0.02
6	0.88	0.12	0.77	0.21	0.01
10	0.91	0.09	0.84	0.15	0.01
20	0.95	0.05	0.91	0.09	<0.01
40	0.98	0.02	0.95	0.05	<0.01
70	0.99	0.01	0.98	0.02	<0.01
100	0.99	0.01	0.98	0.02	<0.01

Başlangıç sıklığı 0.5 olan öldürücü çekinik bir allele ne olduğu tabloda gösterilmektedir.

İlk olarak, aa genotiplerinin yüksek yüzdesi nedeniyle, a allel sıklığının hızla düştüğü görülür, a sıklığı sadece 2 nesilde yarıya inmiştir.

6. nesilde sıklık tekrar yarıya inmektedir.

Şimdi, a allellerinin çoğu heterozigotlar tarafından taşınmaktadır, a çekinik olduğu için bu heterozigotlara karşı seçilim yoktur.

Yani, zaman geçtikçe a allel sıklığında görülen azalma giderek yavaşlayacaktır.

Heterozigotlar eşleşmeye devam ettikçe, seçilimin çekinik alleli popülasyondan tamamen ortadan kaldırması zorlaşacaktır.

Şüphesiz ki, her zararlı allel çekinik olmayabilir.

Zararlı allel kodominant olabilir, böylece heterozigotlar orta uyumluluk gösterebilir veya orak hücre anemisinde olduğu gibi bir allel homozigot durumda zararlı iken, heterozigot durumda canlıya bir avantaj sağlayabilir.

Doğal Popülasyonlarda Seçilim

Genetikçiler, laboratuvar ve doğal popülasyonlarda, doğal seçilimin allel sıklıkları üzerindeki etkisiyle ilgili oldukça fazla araştırmalar yapmışlardır.

Doğal popülasyonlar üzerinde yapılmış en ayrıntılı araştırmalar pestisitlere maruz kalan böcekler üzerine olmaktadır.

Örneğin, Christine Chevillion ve ark., bir insektisit olan klorpirifos'un ev sivrisinek populasyonlarının allel sıklıkları üzerindeki etkisini çalışmışlardır.

Klorpirifos, normal koşullarda nörotransmitter bir madde olan asetilkolin'i parçalayan asetilkolinesteraz enziminin (ACE) işlevini bozarak sivrisinekleri öldürür.

ACE'yi şifreleyen genin alleli olan Ace^R , ACE'nin çok az farklı ama klorpirifosa dirençli bir şeklini şifreler.

Chevillion, 9 popülasyonda Ace^R allel sıklıklarını ölçmüştür.

İlk 4 yerleşim yerinde, klorpirifos 22 yıl boyunca sivrisinekleri kontrol etmek için kullanılmıştır.

Son 5 yerleşim yerinde ise klorpirifos hiçbir zaman kullanılmamıştır.

Chevillion, Ace^R sıklığının klorpirifosa maruz kalmış populasyonlarda bu maddeye maruz kalmamışlara göre daha fazla olacağını tahmin etmiştir.

Araştırmacıların tahmin ettiği gibi, klorpirifosun kullanıldığı bölgelerdeki populasyonlarda Ace^R allel sıklıkları daha yüksektir.

Bu durum, son 22 yıl boyunca pestisit etkisine maruz kalan populasyonlarda Ace^R alleli taşıyan sivrisineklerin hayatta kalma oranlarının daha yüksek olması ile açıklanabilir.

Diğer bir ifadeyle Ace^R alleli doğal seçim tarafından tercih edilmiştir.

Klorpirifos etkisine maruz kalmış sivrisineklerde ACE lokusundaki allel sıklıklarındaki değişiklik oranı Ace^R alleleline sahip olmayan sivrisineklere karşı gerçekleşen seçilimin yoğunluğuna bağlıdır.

Populasyonda başlangıç sıklığı q olan bir allele karşı seçilim varsa, bir kuşak sonra oluşan yeni sıklık q' , aşağıdaki eşitlikle hesaplanabilir:

$$q' = q(1 - sq) / 1 - sq^2$$

s , q için homozigot olan bireylere karşı seçilim katsayısını gösterir.

Ace^R alleleline sahip olmayan ve klorpirifosa dirençli olmayan sivrisineklerin nispi uyumluluğu 0.75'tir ve ACE allelinin normal mutasyona uğramamış versiyonunun başlangıçtaki sıklığı 0.95'tir.

Normal allelin bir kuşak boyunca insektisite maruz kalmasından sonra oluşan yeni sıklığı q' :

$$q' = 0.95(1 - 0.25 \times 0.95) / 1 - 0.25 \times 0.95 = 0.935 \text{ olacaktır.}$$

Bu durum, düşük sıklıkla ortaya çıkan yeni bir allelin kendisini tercih eden göreceli olarak güçlü bir seçim altında bile, gen havuzunda önemli bir etkiye sahip olabilmesi için çok sayıda kuşağa ihtiyacı olduğunu göstermektedir.

Doğal Seçim ve Nicel Özellikler

Fenotip, bireyin birçok farklı lokustaki genotipinin ve çevrenin ortak etkisi sonucunda meydana gelir.

Bu nicel (kantitatif) özellikler üzerinde etkili olan seçim:

1. Yönlü (directional)
2. Dengeleyici (stabilizing) veya dallandırıcı (disruptive) olarak sınıflandırılabilir.

Doğal Seçilim ve Nicel Özellikler

Yönlü seçimde; genotipi belirleyen uç fenotipik özellikler seçilir ve populasyon ortalamasının zaman içinde değişmesi ile sonuçlanır.

Bu tip seçim, bitki ve hayvan yetiştiriciliğinde geniş ölçüde kullanılır.

Eğer özellik poligenik ise, genotipin ifade edebileceği en uç fenotipler, popülasyonda ancak uzun süren seçim denemeleri sonucunda ortaya çıkar.

Doğada yönlü seçim, genellikle çevredeki değişimler sonucunda uç fenotipik özelliklerden birinin lehinde veya aleyhinde gerçekleşen seçim sonucunda ortaya çıkar.

Peter ve Rosemary Grant ve ark. Galapagos adalarından Daphne Major adasındaki yer ispinozu (ground finches) (*Geospiza fortis*) üzerinde yaptıkları çalışmada;

bu kuşların büyüklüğü oldukça fazla farklılık göstermektedir.

Örneğin, 1976 yılında popülasyondaki bazı kuşların 7 mm'den daha az derinlikte gagaları varken, bazılarının gaga derinliğinin 12 mm'den daha fazla olduğu gözlemlenmiştir.

Gaga büyüklüğü kalıtsal bir özelliktir, yani, büyük gagalı ebeveynlerin yavruları büyük gagalı olma eğilimindedirler.

1977 yılında Daphne adalarında görülen aşırı kuraklık yüzünden ispinozların % 80'i ölmüştür.

Büyük gagalı kuşlar, küçük gagalılara göre daha fazla hayatta kalma başarısı göstermişlerdir.

Çünkü, yiyecek azaldığı zaman büyük gagalı kuşlar daha fazla çeşitte tohum tohum yemeyi başarabilmişlerdir.

1978'de kuraklık bittiği zaman, hayatta kalanlar eşleşip ürediklerinde oluşan yavrular kalıtsal olarak ebeveynlerinin büyük gaga yapılarına sahip olmuşlardır.

1976-1978 yılları arasında Daphne Major popülasyonundaki ortalama bir ispinozun gaga derinliği 0.5 mm'nin hemen üstünde bir artış göstermiş, böylece ortalama gaga büyüklüğü faktörlerden birine kaymıştır.

Dengeleyici seçilim, diğetine zıt olarak her iki uç fenotipik özelliğ'e karşı, bu uç özellikler arasındaki, özellikleri seçme eğiliminde olan seçilim tipidir.

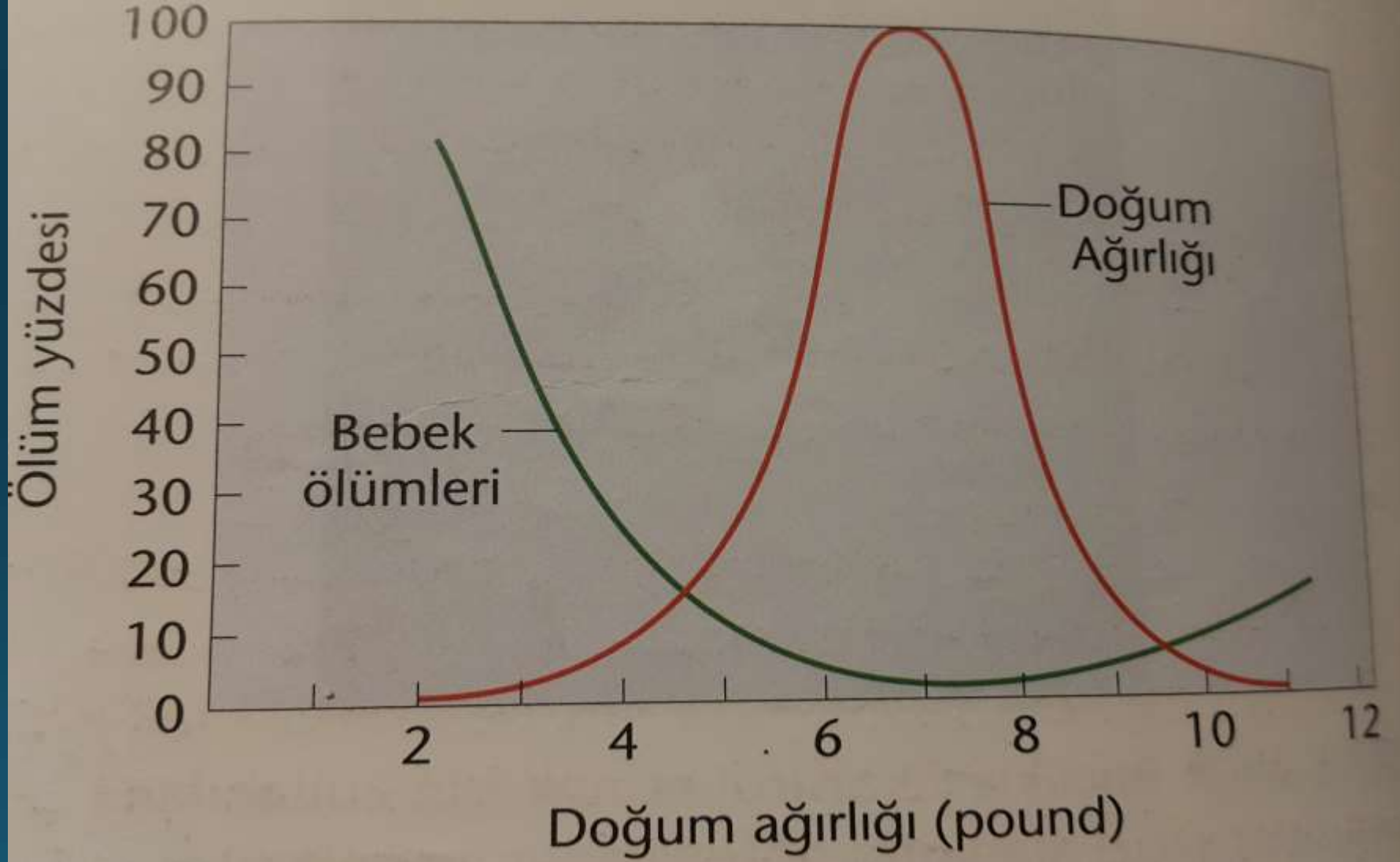
Bu durum, zamanla populsayon varyansını azaltacak fakat ortalama değ'erden önemli bir sapma olmayacaktır.

Bu tip seçilimde ilgili en açık örneklerden biri, Mary Karn ve Sheldon Penrose tarafından 11 yıllık bir dönem içerisinde doğ'an 13.730 çocuk üzerinde yaptıkları insan doğum ağırlığı ve hayatta kalma oranları arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmadır.

Çocuk ölümleri optimum kilo olan 3405 gr'ın (7.5 pound) her iki tarafında artmaktadır.

Genetik seviyede dengeleyici seçilim bir popülasyonun çevresine yüksek oranda uyumlu kalmasını sağlar.

Bu durumda, belirli bir özellik için ortalamaya yakın olan bireylerin uyumluluk değerleri daha yüksektir.



Dallandırıcı seçilim, orta (ara) değerlere karşı uç fenotiplerin seçilimidir.

Orta değerlere karşı bir seçilim olduğu için dengeleyici seçilime zıt gibi görünebilir.

O özellik için gittikçe artan çift doruklu (bimodal) dağılıma sahip bir populasyon ile sonuçlanır.

John Thoday, *Drosophila*'nın kıl sayılarını temel alarak ayırt edici seçilimi uygulamıştır.

Her nesilde, sadece ya yüksek ya da düşük kıl sayılı sineklerin döllenmesine izin verilmiştir.

Birkaç nesil sonra sineklerin çoğu, düşük veya yüksek kıl sınıfına kolayca ayrılabilmiştir.

Doğal populasyonlarda böyle bir durum heterojen bir çevrede bulunan bir popülasyonda ortaya çıkabilir.

Mutasyon Gen Havuzunda Yeni Alleller Oluşturur

Popülasyon içindeki gen havuzu her nesilde, yavrularda yeni genotipler oluşturmak üzere yeniden karıştırılır.

Olası genotipik kombinasyonların sayısının çok fazla olması nedeniyle, popülasyonun hayattaki üyeleri herhangi bir zamanda tüm olası genotiplerin sadece bir kısmını temsil eder.

Gen havuzunda bulunan olağanüstü büyük genetik depo Mendel Dağılımı ve rekombinasyonla devamlı olarak yeni genotipik kombinasyonların oluşmasını mümkün kılar.

Fakat dağılım ve rekombinasyon yeni alleller oluşturmaz.

Yeni allellerin oluşumundan sadece MUTASYON rol alır.

Mutasyonların, organizmaya fayda ya da zarar verdiğine bakılmaksızın rastgele ortaya çıkan olaylar olduğu unutulmamalıdır.

Mutasyonun allel sıklıklarını değiştirmede önemli bir etmen olup olmadığını belirlemek için oluşan mutasyonların oranı ölçülür.

Mutasyonların çoğunluğunun çekinik olduğu düşünülürse, diploid organizmada mutasyon oranını doğrudan ölçmek zordur.

Olasılık ve istatistiklerin ya da geniş ölçekli tarama programlarının kullanıldığı dolaylı yöntemler uygulanır.

Bazı baskın (dominant) mutasyonlar için doğrudan ölçme yöntemi kullanılabilir.

Doğruluğu sağlamak için birkaç şart yerine getirilmelidir;

1. Allel, çekinik allellerin oluşturduğu benzer fenotiplerden ayırt edilebilen farklı bir fenotip ortaya çıkarmalıdır.
2. Özellik, mutant bireylerin tanımlanabilmesi için tamamen ifade edilmeli ya da tam penetrant (etkili, keskin) olmalıdır.
3. Benzer fenotipler, ilaç ya da kimyasal maddeler gibi genetik olmayan etkenler tarafından oluşturulmamalıdır.

Mutasyon oranları belirli sayıdaki gametlerdeki yeni mutant allellerin sayısı şeklinde ifade edilebilir.

Dominant allel ile sonuçlanan bir mutasyon geçirmiş olan belirli bir gen için, 100.000 doğumdan 2'sinde mutant fenotipin fenotipin görüldüğünü düşünelim.

Bu 2 vakada, ebeveynler fenotipik olarak normaldir.

Böyle bir durumda, oluşan zigot her genin 2 kopyasını taşıyacağı için biz gerçekte 200.000 gen kopyası (veya 200.000 gamet) taramış olmaktadır.

Doğanların her birinin heterozigot olduğunu varsayarsak, 200.000 allel içerisinde 2 mutant allel ortaya çıkartmışız demektir.

Dolayısıyla mutasyon oranı $2/200.000$ ya da $1/100.000$ 'dir ki bu bilimsel olarak 1×10^{-5} olarak ifade edilir.

İnsanlarda, cüceliğin dominant formu olan ACHONDROPLASIA, mutasyon oranını ölmek için gerekli olan tüm şartları sağlamaktadır.

Bu iskelet bozukluğuna sahip bireyler, geniş kafatasına, kısa kol ve bacaklara sahiptirler ve doğumda X-ışını incelemesi ile teşhis edilebilirler.

Yaklaşık 250.000 doğumun tarandığı bir çalışmada bu hastalık için mutasyon oranı (μ) aşağıdaki şekilde hesaplanır;

$$\mu = 1.4 \times 10^{-5} \pm 0.5 \times 10^{-5}$$

Mutasyon oranını bilirsek, hangi mutasyonun bir nesilden diğerine allel sıklıklarını değiştirebileceğini tahmin edebiliriz.

Normal alleli göstermek için d, achondroplasia allelini göstermek için D sembollerini kullanabiliriz.

Herkesin dd genotipinde olduğu 500.000 bir populasyon varsayalım.

Bu popülasyonda, d allelinin başlangıç sıklığı 1.0 ve D allelinin başlangıç sıklığı ise 0 olacaktır.

Her birey, gen havuzuna 2 gamet verir; gen havuzu, hepsi d alleli taşıyan 1.000.000 gametten oluşur.

Gametler gen havuzundayken her 100.000 d allelinden 1.4'ü mutasyonla D allele dönüşür.

Şimdi, d allel sıklığı $(1.000.000 - 1.4) / 1.000.000 = 0.999986$ ve D allel sıklığı $1.4 / 1.000.000 = 0.000014$ olmuştur.

Bu sayılardan anlaşılacağı gibi, mutasyonun tek başına bu popülasyondaki allel sıklıklarında farkedilebilir bir değişikliğe neden olması uzun zaman alacaktır.

Daha genel olarak, eğer biz 2 allele sahipsek sıklığı p olan A alleli, sıklığı q olan a alleli ve A allelini a allele dönüşüren mutasyon oranı μ ile gösterecek olursak, gelecek nesildeki allel sıklıkları şu şekildedir;

$$p_{g+1} = p_g - \mu p_g \text{ ve } q_{g+1} = q_g + \mu p_g$$

p_{g+1} ve q_{g+1} gelecek nesildeki allel sıklıklarını ve p_g ve q_g bu nesildeki allel sıklıklarını temsil etmektedir.

Genetik çeşitliliğin temel kaynağı olan mutasyon evrimin ham maddesini oluşturmaktadır, fakat mutasyon, tek başına allel sıklıklarının değişmesinde göreceli olarak önemsiz bir rol oynar.

Bunun yerine, mutasyonun oluşturduğu allellerin kaderlerinin doğal seçim ve genetik sürüklenme ile belirlenmesi daha olasıdır.

Mutasyonlara evrimsel açıdan bakmak tıbbi keşiflere neden olabilir.

Heterozigot sıklıklarının hesaplanması sırasında tartışılan otozomal çekinik bir hastalık olan kistik fibrozis, transmembran iletim regülatörü (CFTR) olarak isimlendirilen hücre-yüzey proteini şifreleyen gende işlev kaybına neden olan bir mutasyon sonucunda ortaya çıkar.

Avrupa populasyonlarında kistik fibroze neden olan mutant allelerin sıklığı %2'dir.

Son zamanlara kadar, 2 mutant alleli olan bireylerin çoğu cinsel olgunluğa erişemeden ölmekteydi.

Yani homozigot çekinik bireylere karşı seçilim oldukça güçlüydü.

Homozigot çekiniklere karşı seçilim oluyorsa toplam mutant allel sıklığının %2 olmasını sağlayan unsur nedir?

İleri sürülen mutasyon-seçilim dengesi hipotezine göre; mutasyon, seçilim ile ortadan kaldırılan allellerin yerine, devamlı yeni alleller ortaya çıkarmaktadır.

Fakat bu senaryonun geçerli olması için, yeni allelleri oluşturan mutasyon oranının oldukça yüksek olması gerekmektedir.

Ancak 5×10^{-4} gibi bir mutasyon oranı seçilimin etkisini ortadan kaldırabilir.

Birçok evrimsel genetikçi bu hipoteze alternatif olan heterozigot üstünlüğü hipotezini tercih eder.

Heterozigot üstünlüğü hipotezine göre, homozigot mutant bireylere karşı olan seçilim, heterozigotların tercih edildiği seçilimle dengelenir.

Heterozigotların seçilimle tercih edilmesinin en önemli etkeni, bunların henüz tanımlanmamış bir hastalığa dirençli olmalarıdır.

Son zamanlarda yapılan bir araştırmada, kistik fibrozis heterozigotlarının, tifo ateşine karşı güçlü bir direnç gösterdikleri gözlemlenmiştir.

Tifo ateşine *Salmonella typhi* adlı bir bakteri neden olmaktadır.

Tifo ateşine neden olan bakteri bağırsak hücrelerinde enfeksiyon yapar.

İnsanda en yaygın kistik fibrozis mutasyonunun analoğu olan *CFTR-Δ508* için heterozigot olan fare bağırsak hücrelerinde yabancı tip allel için homozigot olanlardakinden %86 oranında daha az bakteri bulunmuştur.

CFTR- Δ 508 alleli bakımından heterozigot olan insanların da tifo ateşine dirençli olup olmadıkları kesin olarak belirlenmelidir.

Eğer böyle ise, kistik fibrozis de orak anemisi gibi heterozigot üstünlüğüne bir örnek teşkil edecektir.

Göç ve Gen akışı Allel Sıklıklarını Değiştirebilir

Bazen bir tür, coğrafik olarak ayrılmış populasyonlara bölünebilir.

Seçilim gibi çeşitli evrimsel güçler, bu şekildeki populasyonlarda farklı allel sıklıkları oluşturabilir.

GÖÇ, bireylerin populasyonlar arasında hareket etmeleri ile oluşur.

Bir populyasyonda, tek bir lokusun A ve a şeklinde 2 alleli olduğunu varsayalım.

Bu tür'ün, biri ana karaya ait A allelinin sıklığını p_m ile, adadaki A allelinin sıklığı ise p_i ile gösterelim.

Ana karadan adaya göç etkisi ile, gelecek kuşaktaki A sıklığı (p_i') ise;

$$P_i' = (1 - m)p_i + mp_m$$

m , ana karadan adaya giden göçmenleri temsil eder.

Bu şartlar altında, adadaki A allelinin gelecek kuşaktaki sıklığı (p_i') göçlerden etkilenecektir.

Örneğin; $p_i = 0.4$ ve $p_m = 0.6$ ve gelecek kuşakları oluşturacak olan ebeveynlerden %10'u ana karadan göçmen ise, bu durumda, $m = 0.1$ olacaktır.

Gelecek kuşakta, adadaki A allelinin sıklığı;

$$\begin{aligned} p_i' &= \{(1-0.1) \times 0.4\} + (0.1 \times 0.6) \\ &= 0.36 + 0.06 \\ &= 0.42 \end{aligned}$$

Bu durumda, ana karadan göç, adadaki A allel sıklığını tek bir nesilde 0.4'den 0.42'ye değiştirmiştir.

Eğer m çok büyük büyük ise, ya da p_m , p_i 'den oldukça farklı ise, tek bir kuşakta A sıklığında oldukça büyük değişiklik ortaya çıkabilir.

Eğer göç adadaki allel sıklığını değiştiren tek güç ise, bu durumda $p_i = p_m$ olan eşitliğe ulaşacaktır.

Bu hesaplama, göç nedeniyle olduğu varsayılan allel sıklığındaki değişikliğin, alıcı ve verici populasyonlar arasındaki allel frekansındaki farklılıklara ve göç oranı ile orantılı olduğunu göstermektedir.

Göç, bir zamanlar coğrafi olarak izole oldukları halde, artık izole olmayan populasyonlar arasındaki gen akışı olarak da düşünülebilir.

Genetik Sürüklenme Küçük Populasyonlardaki Allel Sıklıklarında Rastgele Değişikliklere Neden Olur

Genetik sürüklenme, populasyonlarda üreyen bireylerin sayısı çok olduğu zaman, gen havuzundaki allellerin hepsinin mevcut olan sıklıkları ile gelecek döllere aktarılma durumunda ortaya çıkar.

Sürüklenme, rastgele gamet örneklemesi sonucunda allel sıklığındaki değişiklik olarak tanımlanır.

Bunu gözlemleyebilmek için, eşeyli olarak üreyen 25 erkek ve 25 dişiden oluşan bir populasyon varsayalım. Populasyondaki bireylerin hepsi 25 yavru üretmek için 25 farklı eşleşme çifti oluştursa bile, gelecek neslin gen havuzunu oluşturan gametlerin sayısı sadece 50 olacaktır.

Bu kadar az sayıdaki gamet, atasal populasyonun genetik yapısını tam olarak yansıtamaz.

Sonuç olarak, bireysel alleller gamet havuzunda ya fazla ya da az temsil edilebilir ve sıklıkta bir nesilden diğerine rastgele değişiklik olabilir.

A ve a alleli tek lokus ele alınacak olursa, genetik sürüklenme ile, allellerden birisi sabitlenirken diğeri zamanla ortadan kalkabilir.

Diğer bir deyişle, bu gen, populsayonun gen havuzunda yer alan tek tip olur.

Basit bir ilişkillendirme, allel kaybını veya allel sabitlenmesini tanımlayabilir.

Sürüklenme ile allelin kalıcı olma olasılığı başlangıç sıklığı ile aynıdır.

Böylece eğer $p(A)=0.8$ ise, A allelinin sabitlenme olasılığı 0.8 veya %80'dir.

A allelinin sürüklenme ile kaybolma olasılığı

$$(1 - 0.8) = 0.2 \text{ veya } \%20\text{'dir.}$$

Warwick Kerr ve Sewall Wright, *Drosophila melanogaster*'in laboratuvar popülasyonları üzerinde bir genetik sürüklenme çalışması yapmak için, her birinde ebeveyn olarak 4 erkek ve 4 dişinin bulunduğu 100 soy oluşturmışlardır.

Her soydaki cinsiyete-bağılı çatallı (f) kıl mutant allelin ve yabancı tip allelin (f^+) sıklığı 0.5'dir.

Her bir kuşakta,, 4 erkek 4 dişi gelecek kuşağın ebeveyni olarak rastgele seçilmiştir.

16 nesil sonra, 70 soyda allellerden biri tamamen kaybolmuş ve diğeri sabitlenmiştir.

Bu 70 soyun 29'unda çatallı allel vardır ve 41'inde yabancı tip allel sabitlenmiştir.

Geriye kalan soylar ise ya yok olmuş ya da soylarda her iki allelin varlığı devam etmiştir.

Eğer sabitlenme rastgele olmuş ise, bu durumda her bir allel için eşit sayıda soy sabitlenecektir.

Gerçektende, deneysel sonuçlar istatistik olarak beklenen 35:35 oranından farklı değildir.

Bu da bize allellerin bir populasyonda sadece şansa bağılı olarak yayılabildiğini ve diğer allelleri elemine edebildiğini göstermektedir.

Doğada küçük populasyonlar nasıl ortaya çıkar?

Salgın hastalıklar gibi felaketler sonucunda, üreyebilmek için çok az sayıdaki birey hayatta kalabilir.

Ya da, geniş bir populasyondan küçük bir grup göç eder ve volkanik olarak ayrılmış bir ada gibi yeni bir çevreye kurucu olarak yerleşebilir.

Nesli tükenmekte olan bitki ve hayvanlarda habitat kaybı, küçük izole populasyonlarda sürüklenme ile genetik çeşitliliğin kaybedilmesi de, türün, uzun-süreli hayatta kalma şansını azaltır.

Bazı izole insan populasyonlarındaki allel sıklıkları, sürüklenmenin, evrimsel bir güç olarak doğal populasyonlardaki rolünü göstermektedir.

Batı pasifik okyanusunda bulunan Pingelap mercan adası (60 kuzey enlemi, 160o doğu boylamı) tayfunlar ve kıtlık nedeniyle harap olmuş ve yaklaşık 1780 erkekten sadece 9'u hayatta kalmıştır.

Bugün ise, atalarının izi, tayfundan kurtulup hayatta kalanlara kadar uzanabilen, 2000'den daha az yaşayan bulunmaktadır.

Mevcut populasyonun %4-10 kadarında doğuştan renk körlüğü görülmektedir.

Bu tip insanlarda otozomal çekinik bir hastalık olan
ACHROMATOPSIA görülmektedir.

Bu hastalıkta, bir tip renk körlüğüne neden olan oküler bir hasar ve
katarakt oluşumu görülmektedir.

Bu hastalık, tüm insan popülasyonlarında genelde nadir olarak
görülen bir hastalıktır.

Ancak , Pingelap popülasyonunda mutant allelin sıklığı oldukça
fazladır.

Soyun yeniden yapılanması, hayatta kalanlardan (yaklaşık 30 birey)
birinin bu bozukluk bakımından heterozigot olduğunu göstermektedir.

Kurucu populasasyonda sadece 1 taşıyıcı olduğu varsayılırsa, başlangıçtaki gen sıklığı $1/60$ ya da 0.016'dır.

Günümüzde, mevcut populasyonun ortalama olarak %7 kadarı hastalığı göstermektedir.

Yani, mevcut populasasyonda bu allelin sıklığı 0.26'ya yükselmiştir.

Genetik sürüklenmeye diğer bir örnek olarak, Almanya'nın Rhineland bölgesinden Pensilvanya'ya göç eden küçük, izole olmuş dini bir grup olan DUNKER'lar verilebilir.

Bu gruptaki bireylerin, dini inançları nedeniyle grup dışından birileri ile evlenmelerine izin verilmez ve populasyon sadece grup içi evliliklerle büyümektedir.

ABO ve MN kan grubu allelleri karşılaştırıldığı zaman, Dunker'lar ile Alman ve Amerikan populasyonları arasında çok önemli farklar bulunmuştur.

Amerikan ve Alman populasyonlarında %45 olan A kan grubu sıklığı, Dunker'larda %60 olarak bulunmuştur.

Dunker'larda *IB* alleli hemen hemen yoktur.

Alman ve Amerikan populasyonlarında %30 olan M tipi kan, Dunker'larda %45 olarak belirlenmiştir.

Bu allellerin seçici bir avantajı olduğuna dair bir delil olmaması nedeniyle gözlenen sıklıklar, nispeten küçük izole bir popülasyonda şansa bağlı olaylar sonucu ortaya çıkmış gibi görünmektedir.

RASTGELE OLMAYAN EŞLEŞMELER GENOTİP SIKLIKLARINI DEĞİŞTİRİR FAKAT ALLEL SIKLIKLARINI DEĞİŞTİRMEZ

Populasyon üyelerinin rastgele eşleşmesi, diğer bir deyişle, herhangi bir genotipin popülasyondaki diğer herhangi bir genotip ile eşit eşleşme olasılığına sahip olmasıdır.

Rastgele olmayan eşleşme popülasyondaki allel sıklığını değiştirebilir.

Ardından, belirli bazı genotipler için ya da bunlara karşı yapılan seçim, ihtiva ettikleri allellerin sıklığını değiştirmede potansiyel etkiye sahiptir,

Fakat, rastgele olmayan eşleşmenin tek başıdan doğrudan allel sıklığını değiştiremeyeceğini belirtmek önemlidir.

Rastgele olmayan eşleşme birkaç şekilde olabilir.

*Pozitif benzer (assortiv) eşleşme tipinde benzer genotipler, benzemeyen genotiplere göre, birbirleriyle daha çok eşleşme olasılığına sahiptir.

Bu durum insanda sıklıkla rastlanır.

Birçok çalışma insanların, kendilerine fiziksel olarak benzeyenlerden (genetik olarak da benzeyen) daha çok etkilendiklerini göstermektedir.

*Negatif benzer eşleşme tipinde ise, benzemeyen genotipler birbirleriyle eşleşme eğilimindedir.

Bazı bitki türleri anahtar görevi yapan lokuslarda aynı allelleri taşıyan bireylerin döllenmesini önleyen polen/stigma tanıma sistemi geliştirmişlerdir.

Fakat, populasyon genetiğinde genotip sıklığını etkileyen rastgele olmayan eşleşmenin en yaygın olan tipi SOY İÇİ EŞLEŞME dir.

SOY İÇİ EŞLEŞME

Soy içi (iç) eşleşme popülasyondan rastgele seçilen herhangi iki bireyden ziyade birbirine çok yakın akraba olan bireylerin eşleşmesi demektir.

Diğer bir deyişle akraba evliliğidir.

Soy içi eşleşme, belirli bir allelin popülasyondaki homozigotluk oranını artırır.

Tamamen soy içi ile oluşan bir popülasyon teorik olarak sadece homozigot genotipleri barındıracaktır.

Soy içi eşleşmenin en uç şekli olan, bitki türlerinde yaygın, hayvanlarda ise nadir olarak görülen kendi kendini dölleme örnek alınacaktır.

AA	Aa	aa
0.25	0.5	0.25
0.375	0.25	0.375
0.437	0.125	0.437
0.468	0.063	0.468
$\frac{1-1/2^n}{2}$	$1/2^n$	$\frac{1-1/2^n}{2}$

Şekilde, bir çift allel için heterozigot olan tek bir birey ile başlayıp 4 nesil boyunca süren kendi kendini döllemenin sonucu görülmektedir.

4. nesilde populyasyondaki bireylerin yalnız %6'sı hala heterozigot ve %94'ü homozigottur.

Fakat A ve a allel sıklığının hala %50 olduğuna dikkat ediniz.

Populyasyonlardaki soy içi eşleşmenin tamamı kendi kendini dölleme sonucu değildir ve soy içi eşleşmenin farklı dereceleri vardır.

Sewall Wright, populyasyondaki soy içi eşleşme yoğunluğunu belirlemek için soy içi eşleşme kat sayısını (F) tanımlamıştır.

F, bir bireydeki belirli bir genin 2 allellinin benzer olma olasılığını-*bireyin bir atasındaki o allelin tek bir kopyasından köken aldığı için-nicel* olarak ifade eder.

Eğer $F=1$ ise, popülasyondaki bütün bireyler homozigottur ve her bireydeki her 2 allel de aynı atasal kopyadan köken almıştır.

Eğer $F=0$ ise, 2 allel aynı atadan türememiştir.

Bir popülasyonda F değerini tahmin etmenin basit bir yöntemi, soy içi eşleşme ve heterozigotların sıklığı arasındaki ters ilişkiye dayanır.

İç eşleşme düzeyi arttıkça heterozigot oranı azalır.

Böylece F aşağıdaki gibi hesaplanabilir.

$$F = \frac{H_e - H_o}{H_e}$$

H_e , Hardy-Weinberg yasasına göre beklenen heterozigotluk ve H_o ise, popülasyonda gözlenen heterozigotluğu temsil eder.

Tümüyle rastgele eşleşmenin olduğu bir popülasyonda beklenen ve gözlenen heterozigotluk düzeyi eşit olup $F=0$ 'dır.

SOY İÇİ EŞLEŞMENİN GENETİK ETKİLERİ

Soy içi eşleşme, daha önce heterozigotlarda gizli kalan çekinik alleller için homozigot olan bireylerin ortaya çıkmasına neden olur.

Birçok çekinik allel homozigot durumda zararlı olduğu için soy içi eşleşmeler çekinik zararlı bir allel için homozigot bireylerin ortaya çıkma şansını arttırmaktadır.

Soy içi eşleşme çöküntüsü (depresyonu), soy içi eşleşmenin neden olduğu uyumluluk kaybının ölçümüdür.

Evcil hayvan ve bitkilerde soy içi eşleşme ve seçilim binlerce yıldır kullanılmaktadır ve bu organizmalar birçok lokusta yüksek derecede homozigotluğa sahiptir.

Ancak, kalabalık ve rastgele eşleşen bir popülasyonun bireyleri arasındaki soy içi eşleşme yüksek oranda soy içi eşleşme çöküntüsü oluşturabilir.

Bu etki, hayvanat bahçesi popülasyonlarında, arı döl hayvanların yavrularındaki ölüm oranları incelenerek gözlemlenebilir.

Tür	n	Soy içi eşleşmemiş	Soy içi eşleşmiş	Soy içi eşleşme katsayısı
Zebra	32	Canlı: 20 Ölü: 7	3 2	0.250
Eld geyiği	24	Canlı: 13 Ölü: 4	0 7	0.250
Zürefa	19	Canlı: 11 Ölü: 3	2 3	0.250
Oryx	42	Canlı: 35 Ölü: 2	0 5	0.250
Dorcas gazeli	92	Canlı: 36 Ölü: 14	17 25	0.269

İnsanlarda akraba evliliği, kendiliğinden olan düşük, yeni-doğan ölümü, doğuştan olan deformasyon ve çekinik genetik hastalık oluşturma riskini artırır.

Her ne kadar eskiye göre daha az sayıda olsa da, dünyanın birçok yerinde 1. derecedeki kuzenlerin evlenmelerini öngören sosyal gelenekler bulunmaktadır.

Alan Bittles ve James Neel, çok sayıdaki çeşitli kültürlerde yapılan çalışmalardan elde edilmiş verileri incelemişlerdir.

Çocuk ölümleri (hayatın ilk birkaç yılında meydana gelen ölümler) oranını kültürden kültüre çarpıcı bir şekilde farklı olduğunu bulmuşlardır.

Önemli bir konuda, soy içi eşleşmenin her zaman zararlı olmamasıdır.

Gerçektende uzun zamandır evcil bitki ve hayvanlarda soy içi eşleşme çalışmaları yetiştiriciler için çok faydalı bir araç olarak kabul edilmiştir.

İki soy içi eşleşmiş soyun bireyleri çaprazlandığı zaman, melez yavrular istenilen özellik bakımından her iki ebeveyndekinden daha kuvvetli olurlar.

Bu durum **MELEZ AZMANLIĞI** (hibrit vigor) olarak isimlendirilir.

Mısır için geliştirilen ıslah programında uygulanan bu şekildeki bir yaklaşım sayesinde ürün veriminde önemli artışlar sağlanmıştır.

Maalesef melez azmanlığı, F_1 dölünde fazladır ve daha sonra gelen nesillerde allel segregasyonu ve rekombinasyon nedeniyle azalır.

Melez azmanlığı 2 şekilde açıklanabilir;

1. DOMİNANTLIK HİPOTEZİ: soy dışı eşleşme sonucunda gerçekleşmesi kaçınılmaz olan, soy içi eşleşme çöküntüsünün tersine çevrilmesini ele alır.

Aşağıdaki genotiplere sahip 2 mısır soyunun çaprazlanmasını ele alalım.

$$\begin{array}{ccc} \text{A soyu} & \text{B soyu} & \\ aaBBCCddee & \times AAbbccDDEE & \longrightarrow F_1 \\ & & AaBbCcDdEe \end{array}$$

F1 hibritleri bütün lokuslarda heterozigottur.

Ebeveynlerde homozigot formda görülen zararlı çekinik allelin etkisi hibritlerde baskın allel tarafından maskelenmiştir.

Bu maskeleyenin melez azmanlığına neden olduğu düşünülmektedir.