

İKLİM DEĞİŞİMİNİN BİYOLOJİK ETKİLERİ – 7. ders

GENETİK ETKİLER 1 (Banu Şebnem Önder - 05/12/2018)

Organizmaların küresel ısınmaya verecekleri tepkileri öngörmek çok zordur. Bu tepkileri öngörebilmek için organizmanın fizyolojisi, genetiği, ekolojisini ve evrimsel sürecini bilmek gerekir. Tüm bu biyolojik bileşenleri bilmeden bir organizmanın küresel ısınmaya vereceği tepkileri öngörmek oldukça karmaşıktır.

Küresel ısınmanın biyolojik etkilerini araştırırken (1) model organizmalar ve (2) yaygın olarak çalışılan türlerle yapılan çalışmalar avantaj sağlamaktadır.

(1) Model organizmalar (örneğin; *Drosophila melanogaster*, *Arabidopsis thaliana*, *Neurospora crassa*, *Danio rerio*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans*, *Mus musculus*) hakkında bilgimiz oldukça fazladır. Bu organizmaların fizyolojisi, ekolojisi, genetiği ve evrimsel geçmişi hakkında birçok çalışma ve veri bulunmaktadır. Örneğin *Drosophila melanogaster* hakkındaki literatür neredeyse 120 yıllık bir birikime sahiptir. *Drosophila* hakkında eskiden yapılmış olan çalışmaların güncel çalışmalar ile tekrarlanması bize zamana bağlı olarak popülasyonlarda meydana gelen değişiklikleri karşılaştırarak bulmamızı sağlar. Model organizmalardan kazandığımız bilgiler ise model olmayan organizmaların tepkilerini tahmin etmemizi sağlar.

(2) Yaygın olarak çalışılan türler de model organizmalara benzer veriler elde etmemizi sağlar. Yaygın olarak çalışılan türler hakkında bilgimizde neredeyse model organizmalar kadar fazladır. Böylece bu gruptan canlılarla yapılan çalışmalar da bize iklim değişiminin olası biyolojik etkileri hakkında veriler kazandırabilir.

İklim değişiminin genetik temelini çalışmak için kullanılan yaklaşımlardan biri 'doğal popülasyon karşılaştırmalarına dayanan yöntemlerdir'. Bu yöntemleri başlıklar altında toplarsak bunlar:

- i. klinal karşılaştırmalar,
- ii. doğal evrim,
- iii. tüm genom taramaları,

- iv. DNA sekans taramaları,
- v. Bilinen genetik polimorfizmlerin karşılaştırılması,
- vi. Genetik temeli bilinen morfolojik polimorfizmlerin karşılaştırılmasıdır.

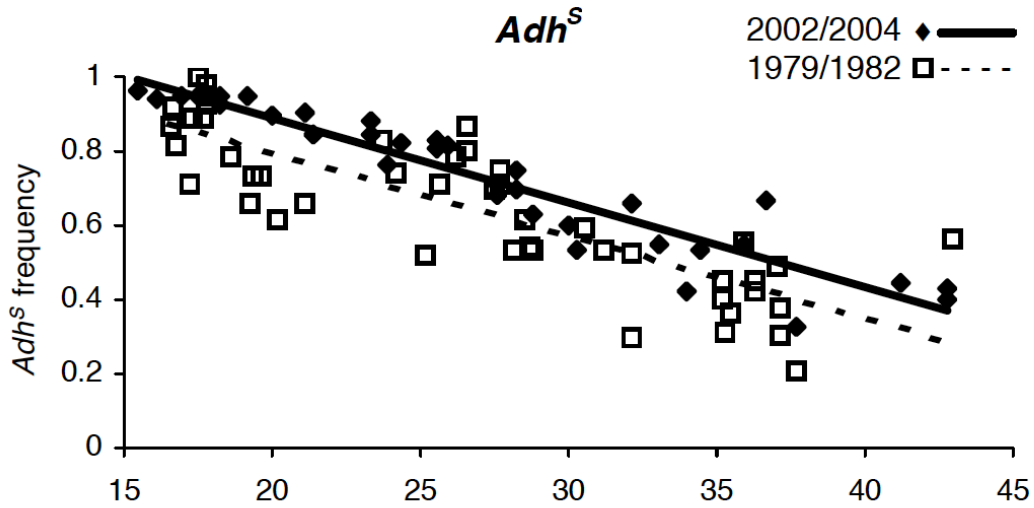
Genetik varyasyonlardaki coğrafi klinler doğal seçilimin ve farklı çevrelere adaptasyonun kanıtı olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, genetik varyasyonun iklim değişimine bağlı olarak da değişmesi beklenir.

Model Organizmalardan Öğrendiklerimiz

1) *Drosophila melanogaster*'de enlemsel klinler:

Drosophila'da birçok tanımlanmış klin vardır. Örneğin, vücut büyüklüğü, gelişim süresi, termal tolerans ve bazı genler için tanımlanmış klinal örüntüler mevcuttur.

Adh (*Alkol dehidrogenaz*) lokusu alel frekansı bakımından enlemsel klin gösterdiği bilinen en iyi örnektir. *Adh* lokusunun iki aleli vardır; *Adh^s* ve *Adh^f*. *Adh^s* alelinin frekansı enlem arttıkça azalmaktadır (Şekil 1). *Adh* alel frekanslarındaki değişikliklerin sıcaklık ile ilişkili faktörlerle hem doğada hem de laboratuvar koşullarında etkilendiği bilinmektedir (VanDelden et al., 1978; Alahiotis 1982; McKenzie et al., 1983; Van't Land et al., 2000). Ayrıca yağış ve nemin de *Adh* alel frekansını etkilediğine dair bulgular vardır (Oakeshott et al., 1982). Avustralya'da enlemsel bir transekt boyunca 1979-1982 yıllarında toplanan *D. melanogaster* popülasyonları ile yapılan *Adh* polimorfizm çalışmaları 2002-2004'de yıllarında aynı lokasyonlardan tekrar toplanan popülasyonlar ile tekrarlanıyor. 1979-1982 yıllarında *Adh^s* alelinin enlem arttıkça azaldığı ve güçlü bir enlemsel klin gösterdiği bulunmuş. Aynı coğrafi lokasyonlardan toplanan popülasyonlara ait sonuçlar benzer bir örüntü vermiştir. Ancak, *Adh^s* aleli tropikalde baskınken küresel ısınmaya bağlı olarak artık neredeyse tüm popülasyonlarda frekansını arttırdığı bulunmuş (Şekil 1).

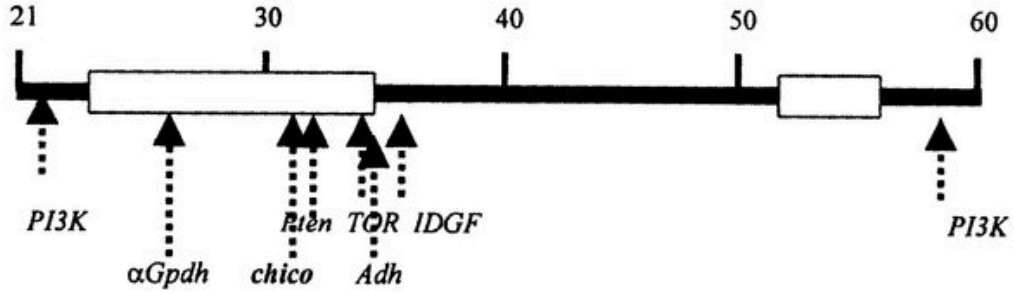


Şekil 1. Avustralya kıtasında *D. melanogaster* popülasyonlarında *Adh* lokusu slow alelinin enleme bağlı değişen frekansını gösteren grafik.

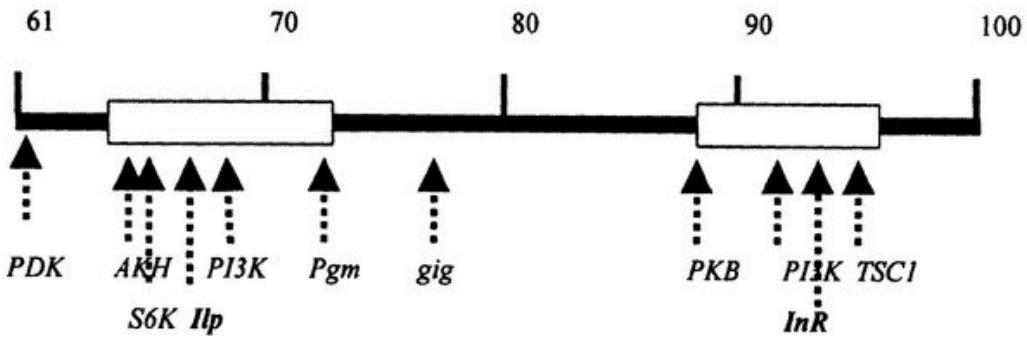
Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre *Adh*'in 20 yıl içinde enleme olan ilişkisinde bir değişiklik oluşmuş. Meydana gelen bu değişikliğin 3.9° enleme karşılık gelen bir kayma olduğu ve bunun da yaklaşık 400 km'lik bir mesafeye karşılık geldiği hesaplanmıştır.

Önceki çalışmalardan *Adh* lokusunun 2. Kromozomda bulunan In(2L)t inversiyonu ile yakından ve pozitif yönde ilişkili olduğunu bilinmektedir. *Adh* lokusu bu inversiyonun tam olarak kırılma noktasında bulunmaktadır. Bunun yanı sıra α -Gpdh In(2L)t inversiyonunun içinde yer almaktadır (Şekil 2). Doğal popülasyonlarda bu lokuslar genellikle inversiyon ile bağlantı dengesizliği (Linkage disequilibrium-LD) içerisindeydir. Bu nedenle In(2L)t inversiyonu ve α -Gpdh frekansları da hesaplanmıştır.

Chromosome 2



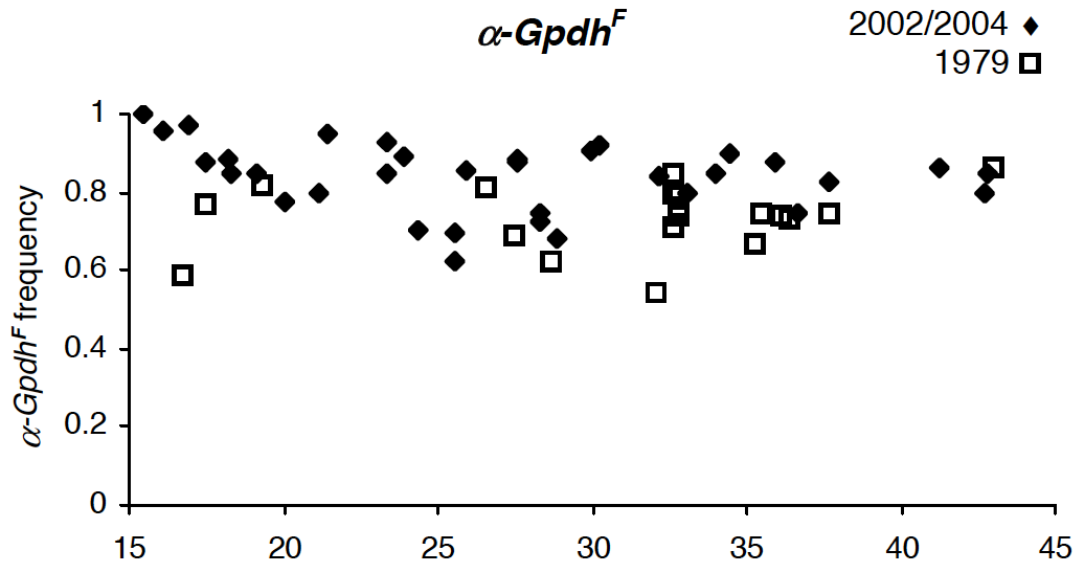
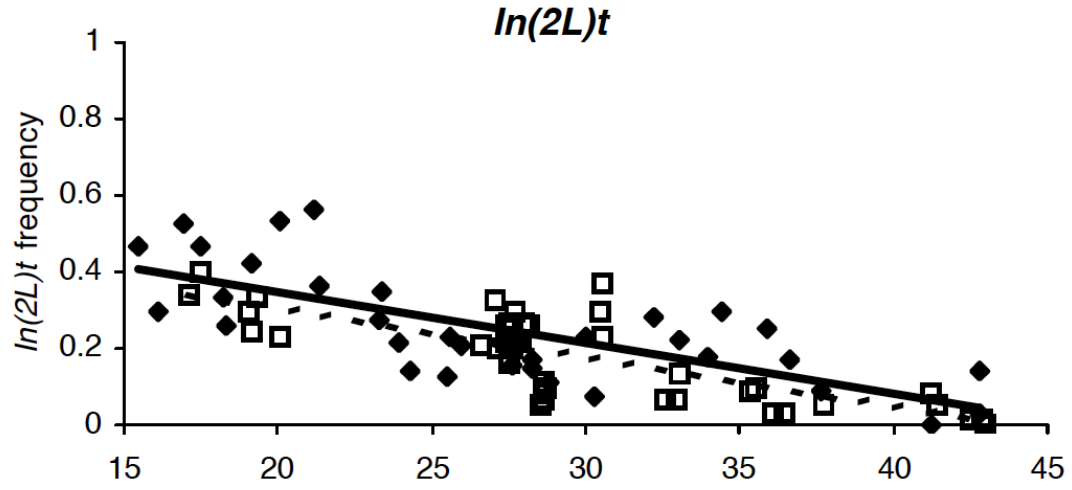
Chromosome 3



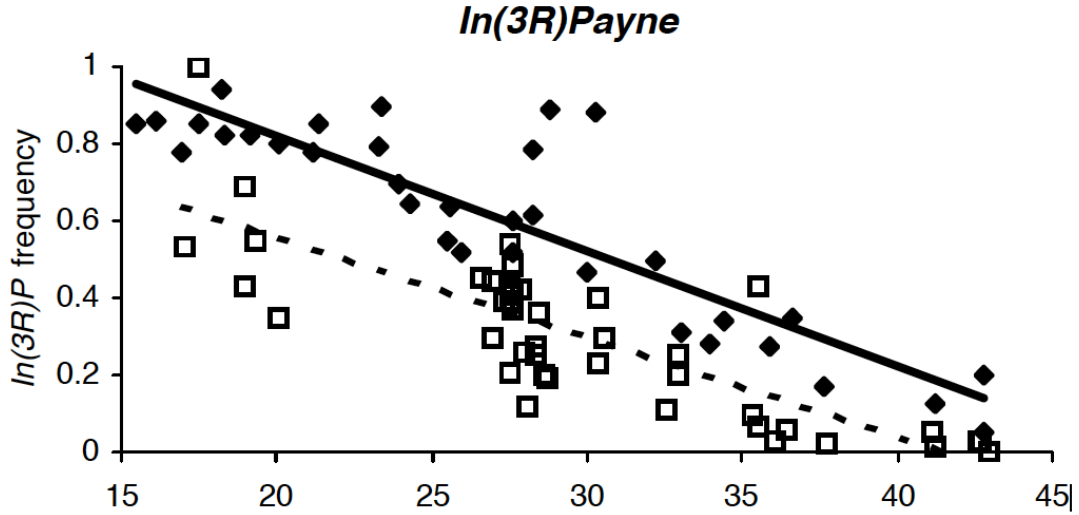
Şekil 2. *Drosophila*'da 2. ve 3. kromozomda yaygın olarak bulunan inversiyonlar ve inversiyonların içinde, yanında yer alan bazı genlerin şematik gösterimi.

Adh alel frekansı gibi In(2L)t inversiyonu da enlemle güçlü bir ilişki içerisindedir. Bu ilişkinin 20 yıl içerisinde korunduğu ama *Adh* frekansında olduğu gibi anlamlı bir klinal kaymanın olmadığı görülmüştür. Diğer taraftan *α-Gpdh* frekansı ile enlem arasında bir ilişkinin olmadığı ve 20 yıl içerisinde değişmediği bulunmuştur (Şekil 3).

Çalışmanın bir sonraki aşamasında ise enlemle ilişkili değiştiği bilinen In(3R)P-Payne inversiyonunun yıllar içerisindeki frekans değişikliği araştırılmıştır. Şekil 4'de görüleceği üzere Payne inversiyonu enlem arttıkça frekansı düşmektedir. Ancak 20 yıl içerisinde bir enlemsel kayma meydana gelmiştir. Bu kaymanın 7.3° enleme, yani yaklaşık 800 km'lik bir kaymaya denk geldiği hesaplanmıştır. Diğer bir deyişle 1979'daki çalışmada örneğin 15° 'de gözlenen Payne inversiyon frekansı 2002'de yaklaşık 22°'deki enlemde gözlenmektedir. Payne inversiyon frekansı tüm enlemlerde artmıştır.



Şekil 3. Avustralya kıtasında $\ln(2L)t$ ve $\alpha\text{-Gpdh}^F$ alel frekansının 1979 ve 2002/2004 yıllarında toplanan popülasyonlar arası farklılıkların enleme bağlı grafiği.



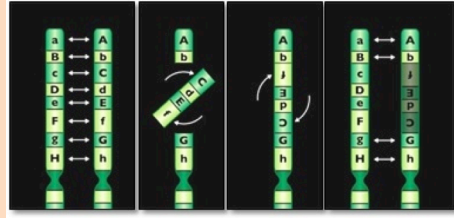
Şekil 4. Avustralya kıtasında $\ln(3R)$ Payne frekansının 1979 ve 2002/2004 yıllarında toplanan popülasyonlar arası farklılıkların enleme bağlı grafiği.

Adh ve *Payne* inversiyonundaki değişikliğin 20 yıl içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir enlemsel kaymaya neden olduğu görülmüştür. Bu enlemsel kaymalara hangi faktör veya faktörlerin neden olduğunu anlamak için iklimsel parametrelerle analizler yapılmıştır. Ad hanel frekansı sıcaklık, yağış ve nem gibi çevresel değişkenlerden etkilendiği ve Avustralya kıtasında son 10 yılda sıcaklık 0.1 ila 0.3 °C arttığı, buna karşın yıllık yağışın 10 ila 70 mm azaldığı bilindiği için bu değişkenlerin etkisi hesaplanmıştır. İklimsel verilerde 20 yıl içerisinde ortalama günlük sıcaklıktaki değişiklik 0.66°C olarak meydana gelmiştir. Bu değişiklik yaklaşık olarak 1.3° bir enlemsel kaymaya karşılık gelmesine rağmen *Adh* (3.9°) lokusunda görülen ve *Payne* (7.3°) inversiyonunun görülen enlemsel kaymaları tam olarak açıklayamamaktadır. Bu sonuçlar alel veya inversiyon frekanslarındaki değişikliklerin birçok iklimsel parametrenin etkileşimi ile değiştiğini göstermektedir.

Sonuç olarak *Adh* ve *Payne* polimorfizminde iklim değişimine bağlı gözlenen bu kayma-yer değiştirmelerin, *Adh*'in adaptasyon sürecinin dinamiklerine bağlı bir lokus olduğunu gösterir ve adaptif polimorfizmler, iklim değişikliğinin popülasyonlara etkisini tespit etmek için izleme araçları olarak kullanılabilir.

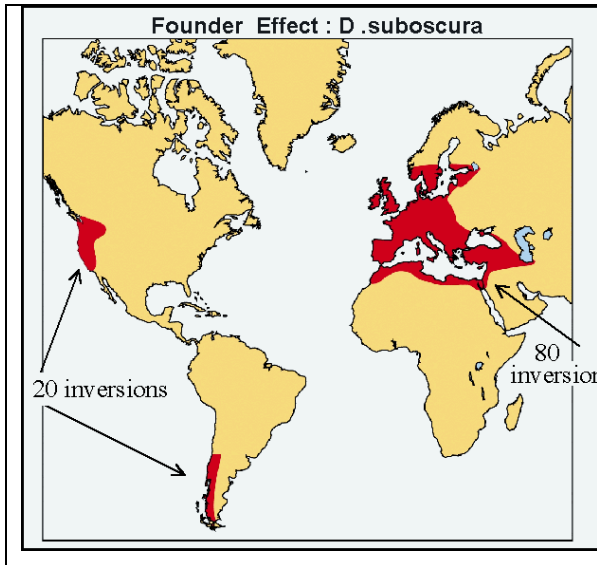
Kromozom İncersiyonları:

- İncersiyonların çoğunun frekansı enlemle yani iklimle değişmektedir.
- Bu klinler dinamik olarak doğal seleksiyonla korunmaktadır.
- Bu nedenle, incersiyon frekanslarındaki zamana bağlı değişimler, iklim değişikliğine adaptif tepkilerin hassas değergeleri olabilirler.



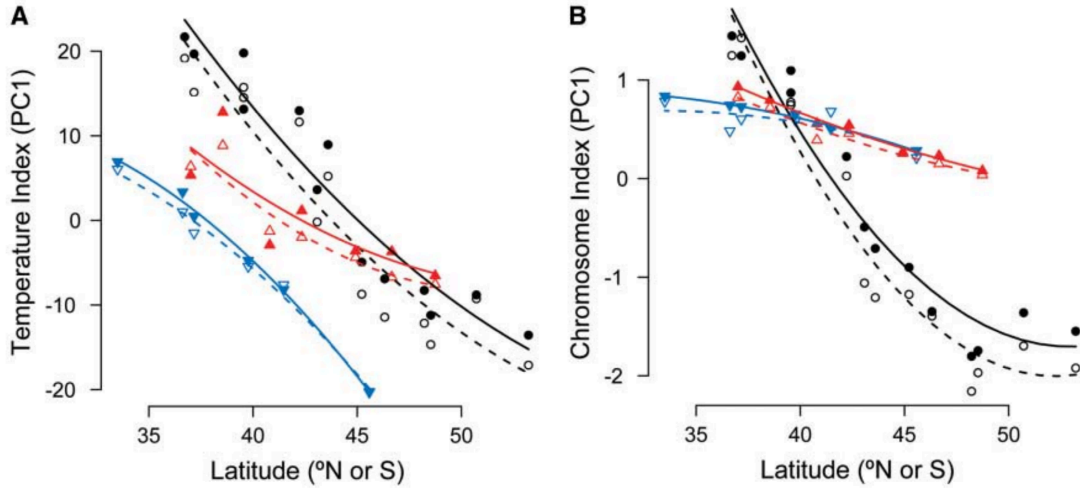
2) *Drosophila subobscura*'da incersiyonlara ait enlemsel klinler

Drosophila subobscura kuzey Afrika, Avrupa, Güney Amerika ve Kuzey Amerika'da yayılım gösteren bir eski dünya türü. Çok yakın bir geçmişte, 1970'lerde pasif taşıma ile Avrupa kıtasından Güney Amerika kıtasına giriyor (şekil 5). Buradaki kolonizasyonunu takiben yine pasif taşıma ile Kuzey Amerika'ya taşınıyor. Genetikçiler 1981 yılından beri yeni dünya popülasyonlarında incersiyonları inceliyorlar. Bunun yanı sıra eski dünya poplasyonlarına ait çalışmalar çok daha eskiye dayanmaktadır. Çok yakın bir tarihte Amerika'ya giren *D. subobscura* poplasyonlarına ait incersiyon frekanslarının eski dünyaya benzer bir enlemsel klin gösterdiği bulunuyor. Bu klinlerin adaptif klinler olarak tanımlanıyor.



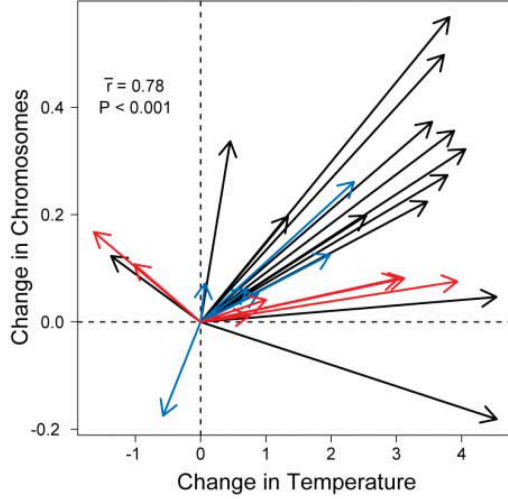
şekil 5. Avrupa popülasyonundan pasif taşıma ile köken alan Amerika popülasyonlarında 'kurucu etki' nedeniyle popülasyonlarda gözlemlenen toplam incersiyon sayıları.

Şekil 6'daki grafikler incelendiğinde 24 yıl içerisinde sıcaklık indekslerinin özellikle Avrupa ve Kuzey Amerika'da artış gösterdiği ve benzer şekilde de özellikle Avrupa'da kromozom inversiyonlarında artış olduğu görülmektedir.



Şekil 6. 24 yıllık süreç içerisinde Avrupa (siyah), Kuzey Amerika (kırmızı) ve Güney Amerika'da (mavi) meydana gelen sıcaklık değişiklikleri, soldaki grafik ve kromozom inversiyonlarındaki değişiklikler, sağdaki grafik. Burada kesikli çizgiler ve içi boş işaretler eski, kesiksiz ve dolu olanlar yeni tarihli kayıtları göstermektedir.

Çalışılan 26 popülasyonun toplandığı bölgelerden 22 tanesinde 24 yıl içerisinde sıcaklık artışı meydana gelmiş. Bu 22 popülasyondan 21'inde düşük enlemle karakterize edilen bu genotipin frekansı artmıştır (Şekil 7). Bu nedenle bu türde meydana gelen genetik değişikliğin iklim değişimini takip ettiği ve bunu küresel ölçekte gerçekleştirdiği düşünülmektedir (Balanya et al., 2006). Isınmaya bağlı olarak son 24 yıl içerisinde inversiyon frekansları bakımından ekvatora doğru yaklaşık 1°'lik kayma meydana gelmiştir (Tablo 1).



Şekil 7. Çalışılan 26 popülasyonun toplandığı bölgelere ait 24 içerisinde meydana gelen sıcaklık değişimi ile kromozomlarda gözlenen inversiyonlar arası ilişki. Siyah: Avrupa popülasyonları, Kırmızı: Kuzey Amerika popülasyonları, Mavi: Güney Amerika popülasyonları.

Tablo 1. Üç kıtada kromozom ve sıcaklık bakımından meydana gelen enlemsel kaymanın derecesi.

Sample	Europe	South America	North America
Chromosomes	-0.884 ± 0.1721 (-1.221, -0.547)	-1.089 ± 1.4785 (-3.987, 1.809)	-0.757 ± 0.2612 (-1.268, -0.245)
Temperatures	-1.106 ± 0.2095 (-1.516, -0.696)	-0.545 ± 0.1872 (-0.912, -0.178)	-0.735 ± 0.4275 (-1.573, 0.103)

Özetle:

Global Warming: Fly Populations Are Responding Rapidly to Climate Change

New studies on chromosome inversion polymorphisms in *Drosophila* species show that the genetic constitution of populations is responding to recent climate change and that widespread species may have the potential to undergo adaptive shifts. Genetic markers in widespread species can act as indicators of climate change on natural populations.

Belinda van Heerwaarden and Ary A. Hoffmann

The global surface temperature has increased by an unprecedented 0.8°C over the past 100 years and by 0.2°C per decade in the last 30 years [1], demonstrating that the climate around the world is changing rapidly. Observed changes in phenotypic traits of organisms, such as the timing of life history traits [2,3] and geographical shifts in species ranges [4], indicate that natural populations are responding to this change. For instance, data from a study over a 25-year period found that 20 species of birds in the UK began laying eggs around nine days earlier [5] and a global meta-analysis found that 84% of species analysed either showed a range shift towards the poles or mean advancement of spring events [6].

With few exceptions [5,6], it is not clear whether these biological responses are due to phenotypic plasticity — a single genotype

altering its phenotype in response to environmental conditions — or adaptation. If selection and adaptation are occurring, there is the potential for evolutionary shifts that ameliorate the impact of climate change. The contraction of the distribution of threatened species might then be less severe than predicted from ecophysiological models. Adaptation in species predicted to expand their range might also allow them to move well beyond their current distribution [7].

A recent study by Balanyá et al. [8] has shown that shifts in the genetic composition of natural populations of a widespread species can be linked to climate change. The cosmopolitan species, *Drosophila subobscura*, is a native of the old world and recent invader of South and North America. The species has a number of chromosomes with inversion polymorphisms that vary clinally with latitude across these continents. Chromosome inversions are regions of the

chromosome where the arrangement of genes is reversed, and populations can be polymorphic for the inverted or non-inverted ('standard') arrangements, recognised by looping patterns in salivary gland chromosomes (Figure 1). Although there is high gene flow between *D. subobscura* populations on each continent, the clinal patterns exhibited by chromosome polymorphisms suggest the

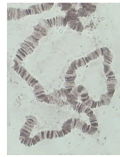
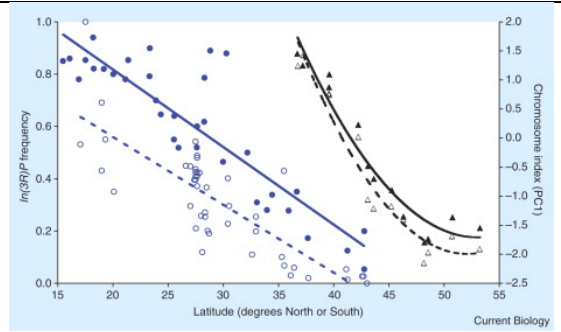


Figure 1. A typical inversion loop seen in a *Drosophila* polytene chromosome produced by pairing of an inverted and non-inverted chromosome arrangement. The loop depicted involves the left arm of chromosome 2 from *D. subobscura*. Inversion frequencies in populations are scored by looking for loops in crosses to marker strains or by diagnostic molecular markers that involve the breakpoints of the inversion. (Photo: Ann Stocker)



Drosophila melanogaster ve *Drosophila subobscura*'da bulunan inversiyon frekanslarının zamana bağlı değişimi. Mavi ile gösterilen *D. melanogaster*, siyah ile gösterilen *D. subobscura*. Kesikli veriler eski tarihli veriler, kesiksiz veriler ise yeni tarihli veriler (van Heerwaarden & Hoffmann, 2007).

3) İnsülin-sinyal yolağına ait genler ve enlemsel klinler:

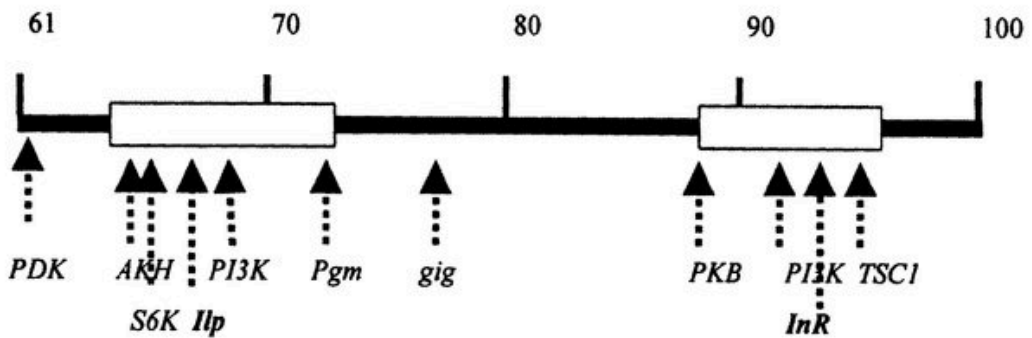
D. melanogaster'de yaygın olarak bulunan inversiyonların enlem ile ilişkisi Tablo 2'de verilmektedir. Bu inversiyonların içinde bulunan ve insülin – sinyal yolağı ile ilişkili genler oldukça fazladır (deJong & Bochdanovits, 2003). İnsülin sinyal yolağı ömür uzunluğu, stres toleransı, açlık, susuzluk direnci, vücut büyüklüğü ve diyapoz gibi karakterlerle ilişkili olan bir yolaktır.

Table 2. Common cosmopolitan inversions in *Drosophila melanogaster* (after Lemeunier and Aulard 1992) and chromosomal location of insulin-signalling pathway genes (FlyBase)

Inversion	Chromosome range	Frequency correlation with latitude		Insulin-signalling pathway genes
		North America	Australia	
<i>In(2L)t</i>	22D3-E1; 34A8-9	- 0.92	- 0.84	<i>chico, Pten, Tor</i>
<i>In(2L)NS</i>	23E2-3; 35F1-2			<i>chico, Pten, Tor</i>
<i>In(2R)NS</i>	52A2-B1; 56F9-13	- 0.90	- 0.67	
<i>In(3L)P</i>	63C; 72E1-2	- 0.74	- 0.74	<i>S6k, Ilp1, . . . , Ilp5, Pi3K68D</i>
<i>In(3L)M</i>	66D; 71D			<i>Ilp1, . . . , Ilp5, Pi3K68D</i>
<i>In(3R)P</i>	89C2-3; 96A1-19	- 0.80	- 0.72	<i>Pi3K92E, InR, Tsc1</i>
<i>In(3R)K</i>	86F1-87A1; 96F11-97A1			<i>Akt1, Pi3K92E, InR, Tsc1</i>

D. melanogaster'de 3. kromozomun sağ kolunda bulunan *In(3R)P* inversiyonunun içinde *InR* (insulin-like receptor) geni bulunmaktadır (Şekil 8). İnsülin sinyal genlerinden *insulin-benzeri reseptörünün (InR)* alel frekansının enlemler boyunca pozitif seçim ve klin gösterdiği ortaya konmuştur. Alel frekanslarının enlemler boyunca Kuzey Amerika ile Avustralya popülasyonlarında benzerlik gösterdiğini bulmuşlardır (Paaby vd., 2010).

Chromosome 3



Şekil 8. *D. melanogaster* 3. Kromozom sağ kolu inversiyonları (beyaz kutular). *InR* geni Payne inversiyonu içerisinde yer almaktadır.

InR gen bölgesi de insülin sinyal yolağındaki, hücre dışından sinyali alan ilk basamak olmasından dolayı bu sinyal yolağındaki diğer birçok gen ile ilişkili olup, insülin sinyal yolağının düzenlenmesinde etkilidir. *InR* geni ayrıca insülin sinyal yolağının düzenlenmesini sağladığından canlıların çeşitli yaşam öyküsü karakterleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur (Tu vd., 2005).

InR geninin birinci ekzonunda bir insersiyon-delesyon (indel) polimorfizmi olduğu ve bu indel polimorfizminin glutamin–histidin aminoasit tekrarlarını bozarak farklı aminoasit kombinasyonlarının ortaya çıkmasına neden olduğu bulunmuştur (Şekil 9). Buna ek olarak çalışılan *InR* gen bölgesinde toplam 177 SNP olduğu ve bunlardan 12 tanesinin enlemsel bir trend gösterdiği bilinmektedir.

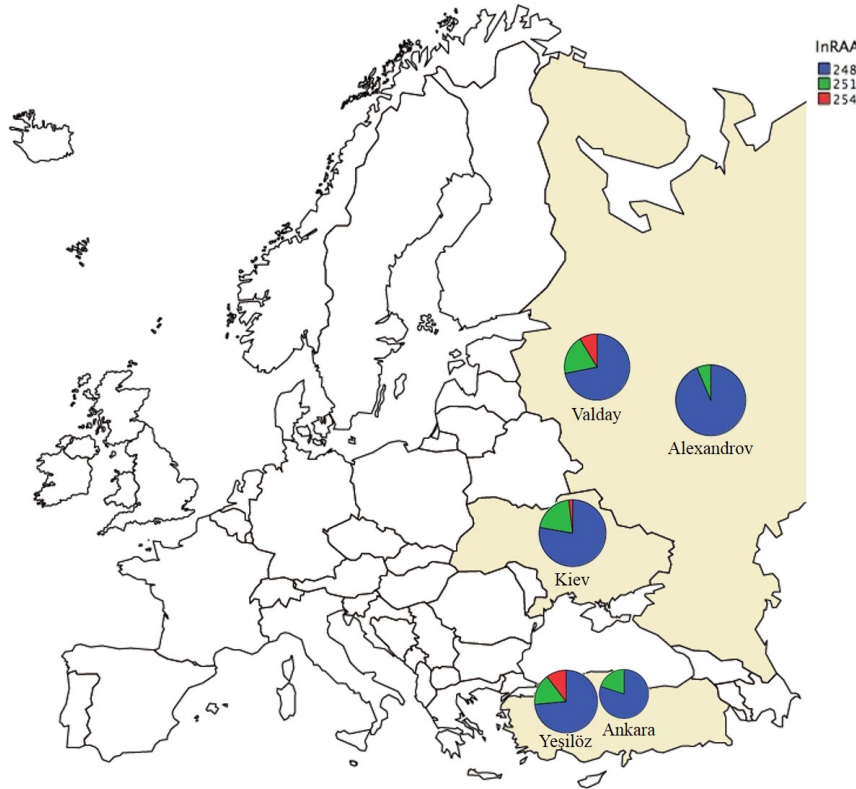
RRRRQHQQQHHH-YQH-----HHQQHLQRQQANVSYT-KK	236
RRRRQHQQQHHH-YQH-----HQHHHQHLQRQQANVSYT-KF	245
RRRRQHQQQHHHHYQH-----QHHHQHHQRQQANVSYT-KF	248
RRRRQHQQQHHHHYQH-----QQHHQQHHQRQQANVSYT-KF	251
RRRRQHQQQHHH-YQHHQH---HQHHHQHLQRQQANVSYT-KF	254
RRRRQHQQQHHH-YQHHQHQQHHQHHQHLQRQQANVSYT-KF	263

Şekil 9. *D. melanogaster*'de görülen *InR* geninin amino asit dizilerinde görülen indel polimorfizmleri. Yaygın olarak bulunan alellerden bu çalışmada görülenler koyu renk, başka çalışmalarda tespit edilenler açık renk ile gösterilmiştir.

Kuzey Amerika ve Avustralya'da yaygın olarak görülen iki alelin frekansının (alel 248 ve alel 254) enlemle değişkenlik gösterdiği, 248 alelinin yüksek enlemlere doğru gidildikçe frekansının arttığı, 254 alelinin ise düşük enlemlerde daha yaygın olarak görüldüğü ve yüksek enlemlere gidildikçe frekansının düştüğü bulunmuştur. Buna ek olarak, yüksek enlemlerde yüksek frekansta bulunan 248 aleli bakımından homozigot olan sineklerin 254 aleline göre, oksidatif strese ve soğuk stresine daha dayanıklı olduğu, buna karşın 254 aleline sahip dişilerde 248 aleline göre yumurta veriminin daha fazla olduğu gözlenmiştir (Paaby vd., 2010).

InR genindeki polimorfizmler bakımından paralel klin gösteren Kuzey Amerika ve Avustralya'da yapılan nötralite testinden elde edilen sonuçta bu polimorfizmin doğal olarak iki kıtada da birbirinden bağımsız, fakat benzer seçim baskılarına yanıt verdiğini ortaya koymaktadır (Paaby vd., 2010).

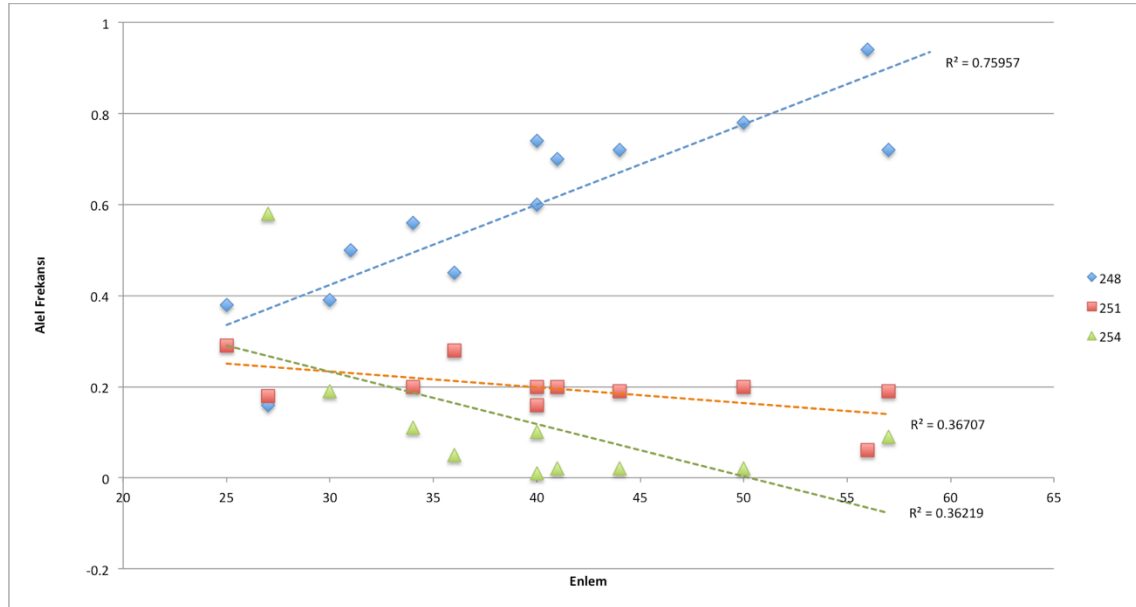
InR gen bölgesinde bulunan ve coğrafi örüntü gösterdiği hem Avustralya hem de Kuzey Amerika popülasyonlarında ortaya konulan indel polimorfizminin Avrupa popülasyonlarında araştırılmıştır. Şekil 10'daki haritada gösterilen lokasyonlarda yapılan çalışmaların sonucuna göre 248 aleli yaygın olarak bulunmuştur. Elde edilen bu veriler Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalardan alınan lokasyon/alel frekansları ile genişletildiğinde Şekil 11'de görüldüğü üzere enleme bağlı ilişkinin korunduğu görülmüştür. Burada 248 aleli 25°'den başlayarak 57° Valday'e kadar artmaktadır ve enleme bağlı bu lineer artış istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ($R^2=0.76$, $p<0,001$). Diğer taraftan 251 ve 254 alelinin düşük enlemlerde yüksek frekansa sahip olduğu görülmektedir (Şekil 11).



Şekil 10. Lokasyonlara bağlı alel frekansları dağılımının harita üzerinde gösterimi.

İnsülin sinyal yolağında ve ayrıca Payne inversiyonu içerisinde bulunan *InR* geninin enleme bağlı gösterdiği polimorfizm nedeniyle aynı bazı yaygın inversiyonlar gibi popülasyonların iklim değişimine verdikleri cevapların izlenmesinde birer belirteç olarak kullanılabilir. Zamana bağlı olarak

devam edilecek çalışmalarda *InR* indel polimorfizmlerinde enlemsel kaymaların meydana gelmesi beklenmektedir.



Şekil 12. Kuzey Amerika verileri ile birleştirilerek Türkiye, Ukrayna ve Rusya’da gözlenen *InR* indel polimorfizminin üç alelinin frekanslarının gösterimi.