

Belirteç Tabanlı Genetik Benzerlik Katsayıları

Marker Based Genetic Relatedness Coefficients

İsmet DOĞAN^a,
Nurhan DOĞAN^a

^aBiyostatistik ve Tıbbi Bilişim ABD,
Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Afyonkarahisar, TÜRKİYE

Received: 24 Jan 2019
Received in revised form: 28 Mar 2019
Accepted: 29 Mar 2019
Available online: 01 Apr 2019

Correspondence:
Nurhan DOĞAN
Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim ABD,
Afyonkarahisar,
TÜRKİYE/TURKEY
nurhandogan@hotmail.com

ÖZET İki birey arasındaki benzerlik; popülasyon genetiği, kantitatif genetik, davranışsal ekoloji ve sosyobiyoloji çalışmalarının merkezinde yer almaktadır. Bireyler arasındaki benzerlik katsayısı, bilinen bir soyağacından hesaplanabilmektedir. Ancak, soyağacı bilgilerinin yokluğunda bu katsayı genetik belirteçler kullanılarak tahmin edilmektedir. Başka bir deyişle genetik belirteçler, ataları bilinmeyen bireyler için benzerliğin tahmin edilmesine izin vermektedir. Birtakım tahmin ediciler kullanılarak genetik belirteç verisinden benzerlik tahmin edilebilmektedir. Bu tahmin ediciler, popülasyondaki genetik yapının bilinmemesinden dolayı, çiftleşmelerin/evliliklerin büyük oranda rastgele olduğu şeklinde kritik bir varsayıma sahiptir. Ancak, gerçek dünyada popülasyonlara ait genetik yapının oluşmasında rastgele olmayan çiftleşmelerin/evliliklerin de söz konusu olmasından dolayı bu varsayım sık sık ihlal edilmektedir. Genetik belirteçlerin hızla gelişmesi ile birçok tahmin etme yöntemi öne sürülmüştür. Farklı varsayımlar kullanılarak geliştirilen ve her biri farklı koşullar altında değişen etkinliklere sahip olan bir dizi tahmin edici bulunmaktadır. Bu tahmin edicilerden hiçbiri tek başına, tüm çalışmaların gerekliliklerini yerine getirememektedir. Popülasyonun yapısına göre hangi yöntemin kullanılması gerektiğinin belirlenebilmesi için çok sayıda çalışma yapılması gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı, Lynch (1988), Li ve ark. (1993) ile Wang (2002) tarafından geliştirilen benzerlik indeksi, Queller ve Goodnight (1989) tarafından geliştirilen regresyon tabanlı tahmin yöntemi ile Lynch ve Ritland (1999) tarafından geliştirilen regresyon tabanlı moment tahmin yöntemi olarak bilinen dört farklı benzerlik yöntemini tanıtmaktır.

Anahtar Kelimeler: Moleküler belirteçler; genetik benzerlik; popülasyon genetiği

ABSTRACT Pairwise relatedness is central to studies of population genetics, quantitative genetics, behavioral ecology, and sociobiology. The relatedness coefficient between individuals can be calculated from a known pedigree. In the absence of pedigree information, this coefficient can be estimated by using genetic markers. In other words, genetic markers allow the estimation of relatedness for individuals with unknown ancestors. Relatedness can be estimated from genetic marker data using a number of estimators. These estimators, however, make the critical assumption of a large random mating population, since the genetic structures are unknown. The assumption is frequently violated in the real world where nonrandom mating usually lead to genetic structures. With the rapid development of genetic markers, quite a few estimation methods have been proposed. There are a number of estimators that have been developed using different assumptions, each with varying efficiencies under different conditions. A single estimator cannot fulfill the requirements of all studies. A large number of studies are required to determine which method should be used according to the structure of the population. The objective of this study is to introduce four different relatedness methods: the similarity index (Lynch, 1988; Li et al. 1993), and Wang (2002), a regression based estimator (Queller and Goodnight, 1989), and a regression based method of moments estimator (Lynch and Ritland, 1999).

Keywords: Molecular markers; genetic relatedness; population genetics

İki birey arasındaki genetik benzerliği tahmin etmek popülasyon genetiğinde önemli bir problemdir ve bundan dolayı teorik ve pratik genetik çalışmalarında büyük bir ilgi konusudur. Genetik benzerlik ile ilgili çıkarımsal çalışmalar, (a) Belirli bir şecere yoluyla bireyler arasındaki benzer-

lik olasılıklarını karşılaştırmak ve (b) Herhangi bir seçere belirtmeden bireyler arasındaki benzerlik derecesini ortaya çıkarmak olmak üzere iki geniş yaklaşıma ayrılmaktadır. Yaklaşım (a), alternatif soyağacı sayısı az olduğunda istatistikleri hesaplamak, yaklaşım (b) ise açıklanmamış veya belirtilmemiş akrabalıkları ortaya çıkarmak için kullanılmaktadır.¹ Genotip verisinden yararlanarak genetik yakınlık (=benzerlik) çıkarımı yapmak; popülasyon genetiği, genetik ilişki ve bağlantı çalışmaları, soybilim çalışmaları ve adli tıp gibi çeşitli uygulamalarla motive olmuştur.² Evrimsel çalışmalardan adli kimlik tespiti ile ilgili eşleştirme haritalandırması yapmaya kadar popülasyon genetiği çalışmalarının çoğu, popülasyon yapısı veya benzerlik ile ilgili uygun tahminlere dayanmaktadır.³ Örneğin; babalık veya annelik tayininde ve adli çalışmalarda, genotipi bilinen bireyler arasındaki benzerliği ortaya çıkarmak sağlam bir istatistiksel çerçeve gerektirmektedir. Genetik benzerlik, dikkate alınan özelliğe ait genetik bileşenin gücünü gösterdiğinden, bireyler tarafından paylaşılan allellerin oranı niceliksel özellik çalışmalarında önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca, birbirleri ile ilişkili alanlarda genetik benzerliğin doğru tahmin edilmesi kritik öneme sahiptir. Örneğin; popülasyonun genetik yapısından dolayı artan benzerliği dikkate almadan yapılacak olan ilişkilendirme çalışmaları ve bağlantı analizleri sahte ilişkilere yol açabilmektedir. Genetik benzerlik, genetik yapının korunmasında da önemlidir.⁴ Akrabalık ve benzerlik, bireyler arasındaki akrabalığı tanımlamak için sıklıkla kullanılan ve farklı anlamları olan iki kelimedir. Akrabalık terimi, özellikle akrabaların birbirleriyle nasıl ilişkili olduğunu ve tipik olarak onları birbirine bağlayan bir soyağacını belirtmekte, benzerlik terimi ise akrabaların genetik paylaşım açısından birbirleriyle ne kadar yakından ilişkili olduğunu ve akrabalık katsayısı gibi tek bir parametreyle tanımlandığını anlatmaktadır.⁵ Eldeki verilere bağlı olarak her iki kelimenin de benzerlik anlamına geldiği düşünülmektedir. Benzerlik, başlangıçta soyağacından yararlanılarak hesaplanır iken, günümüzde belirteçlerden yararlanarak hesaplanabilmektedir.⁶ Genetik belirteç verileri, pedigrî kayıtlarının eksik veya güvenilir olmadığı bir popülasyondaki bireyler arasındaki benzerliği tahmin etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Belirteç temelli benzerlik,

doğal popülasyonlardaki davranış, evrim ve koruma alanındaki birçok araştırma alanında değerlidir.⁷ Benzerliğin hesaplanması ya da tahmini, çoğu genetik analizin dolaylı ya da açık bir şekilde temelini oluşturmaktadır.

Soyağacı, tarımsal türlerin iyileştirilmesinde ve insan hastalıklarının aydınlatılmasında kullanılmaktadır. Son zamanlarda gerek popülasyon yapısı ile ilgili genom bazlı ilişki çalışmalarında gerekse genomik seçim yoluyla tarımda genetik katkının tahminini geliştirmek amacıyla belirteç tabanlı tahminler kullanılmaktadır.⁸ Bireyler arasındaki genetik ilişkilerin ölçülmesi olarak ifade edilebilen benzerlik kavramları, popülasyon genetiğine temel oluşturmaktadır. Bunlar, başlangıçta genetik benzerlik ölçütleri olarak düşünülmüştür ve bundan dolayı da kantitatif genetikte kullanılan standart araçlardır.⁹ Belirli bir belirteç lokus için iki birey arasında tahmin edilen benzerlik (r), bireylerin genotiplerinden ve belirlenen lokustaki allel frekanslarından hesaplanan bir tahmin edici değerdir. Geleneksel olarak bu değer, pedigrilerden hesaplanır iken, şimdilerde giderek genetik belirteç verilerinden daha fazla tahmin edilmektedir. Kavramsal olarak, bir soyağacı beklenen benzerlik değerini aynı soyağacıya sahip sonsuz sayıda bireyden alınan beklentisiyle vermektedir. Buna karşılık belirteçler, belirli bireylerin belirli belirteç lokuslarında gerçekleşen benzerlik değerini vermektedir. Benzerlik ile ilgili uygulamaların çoğunda temel miktarlar olan soyağacı ve belirteç tahminlerinin her ikisi de genomik benzerlik çıkarımları olarak kullanılabilir.¹⁰ Benzerlik; genetikte temel bir kavramdır, ancak tam olarak tanımlanması şartıcı bir şekilde zordur. Geleneksel benzerlik katsayıları, soyağaçlarında bireyler arasında beklenen gen paylaşımını belirtmektedir, ancak gerçek gen paylaşımını beklenen herhangi bir durumdan önemli ölçüde farklılık gösterebilir ki bu da her durumda mevcut olan soyağacıya göre değişmektedir.¹¹ Doğru ve eksiksiz soyağaçları, benzerliği hesaplamının en kolay ve ucuz yoludur. Soyağacı yokluğunda, benzerlik sadece moleküler belirteçlerden tahmin edilebilmektedir. Popülasyonun yapısı, bireylerin grupları arasındaki genotipik korelasyon katsayıları ile tanımlanabilmektedir. Herhangi iki kişi arasındaki çift yönlü benzerlik katsayıları bunun en temeli-

dir.¹² X ve Y gibi herhangi iki birey arasındaki benzerlik katsayısı, ortak bir atadan gelen alleller ile özdeşleşmesi beklenen allellerin sayısının yarısı olarak tanımlanmaktadır.¹³ Soyağacı bilinmeyen bireyler arasındaki benzerliği tahmin etmek için moleküler belirteçlerin kullanımı için çabalar sarf edilmiştir. Doğal popülasyonda soyağacı bilinmeyen iki birey arasındaki genetik benzerliği tahmin etmek, farklı araştırma alanlarında oldukça yararlıdır.¹⁴ Bir popülasyondaki bireyler arasındaki genetik benzerliğin ölçülmesi; evrim, davranış ve koruma alanındaki araştırmalarda yaygın olarak yürütülmektedir. Bilinen soyağaçlarından benzerlik hesaplama yöntemleri uzun zamandan beri mevcuttur ve hayvan ve bitki ıslahında yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha yakın zamanlarda, genotipler üzerinde moleküler veriler kullanarak benzerlik miktarını tahmin etmek için birtakım farklı yaklaşımlar geliştirilmiştir.¹⁵

Benzerlik, geleneksel olarak soyağacı verilerinden hesaplanmaktadır. Ancak, doğal popülasyonlarda soyağacı nadiren mevcut ve tamdır.¹⁶ Soyağacı verileri, özellikle bir türün alt popülasyonları arasında genellikle bulunmamaktadır veya eksiktir. Bu durumlarda, benzerlik tahminleri moleküler belirteçlere dayanmaktadır. Bireyler arasındaki genetik benzerliğin çıkarımı için belirteç tabanlı yöntemler iki gruba ayrılabilir. Birinci grupta yer alan yöntemler, belirteç verisi verilen belirli bir ilişki türüne (özkardeş, üvey kardeş veya yavru-ebevyen gibi) sahip bir çift bireyin olabildiğini belirlemek için olabilirlik yaklaşımı kullanılmaktadır. İkinci grupta yer alan yöntemler ise iki birey arasındaki benzerliği tahmin etmek için moment tahmin edicileri kullanılmaktadır. Bu grupta yer alan yöntemler kullanılarak elde edilen benzerliğe ait tahmin değeri, aynı soydan olma olasılıkları olarak ifade edilen sürekli bir miktardır.^{17,18} Moment tahmin ediciler yöntemi esas olarak yansızdır, ancak analiz edilen çiftin ilgisiz olması hâlinde sadece optimal olan ağırlıklandırma şemalarını kullanılmaktadır. Dolayısıyla, farklı ilişki kategorileri için parametreleri tahmin etmede etkinlikleri farklıdır. Tahmin yöntemleri arasında yapılan karşılaştırmalar, en çok olabilirlik yönteminin esas olarak tüm koşullar altında daha düşük

bir standart hataya sahip olduğunu göstermektedir. Sadece çok büyük miktarda genetik bilginin söz konusu olduğu durumlarda diğer tahmin etme yöntemleri olabilirlik yöntemine yaklaşmaktadır. Bununla birlikte, olabilirlik yöntemi, özellikle genetik bilgi miktarı az olduğunda diğer yöntemlere göre daha yanlıdır.¹⁹ Geleneksel benzerlik modelleri bireylerin, çiftleşmelerin rastgele olduğu büyük bir popülasyondan örneklediğini varsaymaktadır. Mevcut moment tahmin yöntemleri, bir alt popülasyondan örneklenen bireylere uygulandığında ve tüm popülasyonun allel frekansları kestirimde kullanıldığında yanlıdır.²⁰ Mevcut olabilirlik tahmin yöntemi, negatif r tahminlerine izin vermeyerek ön plana çıkmaktadır. Ancak, moment tahmin ediciler negatif değerler alabilmesine rağmen, olabilirlik tahmin yönteminde r 'nin $[0,1]$ aralığında değer alması dezavantajdır. Çünkü, negatif r değeri iki bireyin, Hardy-Weinberg kuralına göre beklenenden daha az allel frekans paylaştıkları şeklinde biyolojik bir anlam taşımaktadır. Dahası, negatif değer pratik olarak,

- Negatif değer büyüdükçe, iki birey arasında benzerlik olmadığı daha fazla güvenilirlikle söylenebilmektedir,

- Popülasyona giren yeni allellere sahip bireylerin belirlenmesini sağlamaktadır

şeklinde biyolojik anlamlara sahiptir.²¹ En çok olabilirlik yöntemine ait ideal özelliklere sadece asimptotik olarak (örneğin; dikkate alınacak lokus sayısının çok fazla olması) ulaşılabildiğinden, moment tahmin yöntemleri tercih edilmektedir. Dolayısıyla, moment tahmin yöntemleri en çok kullanılan yöntem hâline gelmiştir. Teorik olarak ikili benzerliği tahmin etmek için herhangi bir türün erişilebilir olmasını sağlayabildiklerinden, benzerlik tahmin yöntemlerinin performansında dikkate değer bir ilgi vardır.²² Moment tahmin yöntemlerinin performansları arasındaki temel farklar, yöntemlerin farklı allele özgü ağırlıklandırma şemalarına bağlanabilmektedir. Herhangi bir ikili için en uygun ağırlıklar, onlar arasındaki önceden bilinmeyen gerçek ilişkiye bağlıdır. Ritland, bir örneklemeden rastgele seçilen bir çiftin büyük olasılıkla ilgisiz olduğu için, tüm çiftlerin de ilgisiz

olduğu varsayımının mantıklı olduğunu ve buna göre ağırlıkların hesaplanması gerektiğini savunmuştur. Böyle bir varsayım yapmak, bir tahmin ediciye herhangi bir yanlılık getirmezse de verimliliğini değiştirmektedir. Ağırlıklar, herhangi bir ilişki olmadığı varsayımı altında hesaplandığından, sadece gerçekten ilişkisiz çiftlerden hesaplanan benzerlik ölçüleri optimize edilmektedir.^{23,24} Belirteç tabanlı benzerlik tahmin edicileri, lokuslar arasındaki aynı soydan olma varyansından ve alleller için konum benzerliği varyansından dolayı örneklem varyansına sahiptir.²⁵ Mevcut terminolojiye göre, önceki yayınlarla bağlantı kurmak için, gerek Queller & Goodnight (1989)'ın "Benzerlik" tahmin edicisi gerekse Lynch & Ritland (1999) ve Wang (2002)'nin "*r*" katsayıları "İlişki" katsayısına karşılık gelmektedir. Ritland (1996) tarafından "*r*" ile gösterilen "Benzerlik" tahmin edicisi ise "Akrabalık" katsayısının tahmin edicileridir.^{17,24,26,27} Moleküler belirteç verilerinden benzerliği ölçmek için çeşitli moment tahmin yöntemleri geliştirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, literatürde sıklıkla kullanılan dört farklı moment tahmin yöntemini tanıtmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

LYNCH VE Lİ TAHMİN EDİCİSİ²⁷⁻²⁹

S_{xy} indeks değerini kullanarak benzerlik tahmin eden bu tahmin edici Lynch (1988) tarafından önerilmiş, Li ve ark. (1993) tarafından geliştirilmiştir.^{29,30} S_{xy} indeks değerleri;

- $x=aa$ ve $y=aa$, veya $x=ab$ ve $y=ab$ için $S_{xy}=1,00$,

- $x=aa$ ve $y=ab$, veya $x=ab$ ve $y=aa$ için, $S_{xy}=0,75$,

- $x=ab$ ve $y=ac$, veya $x=ac$ ve $y=ab$ için, $S_{xy}=0,50$,

Diğer durumlarda $S_{xy}=0,00$,

biçimindedir. Sırasıyla $\{a,b\}$ ve $\{c,d\}$ genotiplerine sahip X ve Y gibi herhangi iki birey arasındaki S_{xy} indeks değeri $i=j$ için $S_{ij}=1$ ve öteki durumlar için $S_{ij}=0$ olmak üzere,

$$S_{xy} = \frac{1}{2} \left(\frac{S_{ac} + S_{ad} + S_{bc} + S_{bd}}{2(1 + S_{ab})} + \frac{S_{ac} + S_{ad} + S_{bc} + S_{bd}}{2(1 + S_{cd})} \right)$$

olarak hesaplanmaktadır. X ve Y gibi herhangi iki birey arasındaki benzerlik ise

$$\tilde{r}_{LL} [a, b; c, d] = \frac{S_{xy} - S_0}{1 - S_0}$$

eşitliği ile tahmin edilmektedir. Bir popülasyonda p_i sıklık değerlerine sahip n alleli olan bir lokus için S_0 (ilgisiz kişiler arasında şansa bağlı ortalama benzerlik),

$$S_0 = 2 \sum_{i=a,b,c,d} p_i^2 - \sum_{i=a,b,c,d} p_i^3$$

eşitliği kullanılarak hesaplanmaktadır. Çoklu lokus tahminleri ya lokusların ortalaması alınarak ya da allel frekans dağılımlarının lokuslar arasında farklılık göstermesi durumunda, ampirik olarak belirlenen örnekleme varyansının ($W_{r,x}$) tersi ile ağırlıklandırılan her bir lokus için elde edilen tahmini değerlerin toplanması suretiyle elde edilmektedir.³⁰ Genel olarak ağırlıklandırma ile ilgili açıklamalar,

$$w_{r,x} = \frac{((1 + S_{ab})(p_a + p_b) - 4p_a p_b)}{(2p_a p_b)}$$

$$\tilde{r}_{xy} = \frac{\sum_L w_{r,x} \tilde{r}_{LL}}{w_{r,x}}$$

şeklinde formüle edilmektedir. Burada X homozigot ise $S_{ab}=1$, X heterozigot ise $S_{ab}=dir$.³¹

QUELLER VE GOODNIGHT TAHMİN EDİCİSİ

Queller ve Goodnight (1989) tarafından önerilen moment tahmin edici, en sık kullanılan ve ilk yöntemlerden biridir. Tek lokus için sırasıyla $\{a,b\}$ ve $\{c,d\}$ genotiplerine sahip X ve Y gibi herhangi iki birey arasındaki benzerlik $i=j$ için $S_{ij}=1$ ve öteki durumlar için $S_{ij}=0$ olmak üzere,

$$\tilde{r}_{QG} = \frac{\tilde{r}_{xy} + \tilde{r}_{yx}}{2}$$

$$\tilde{r}_{yx} = \tilde{r}[c, d; a, b] = \frac{S_{ac} + S_{ad} + S_{bc} + S_{bd} - 2(p_a + p_b)}{2(1 + S_{ab} - p_a - p_b)}$$

$$\tilde{r}_{xy} = \tilde{r}[a, b; c, d] = \frac{S_{ac} + S_{ad} + S_{bc} + S_{bd} - 2(p_c + p_d)}{2(1 + S_{cd} - p_c - p_d)}$$

eşitlikleri kullanılarak tahmin edilmektedir.^{32,33} Eşitliklerde yer alan P_a , P_b , P_c ve P_d sırasıyla a , b , c , ve d allellere ait popülasyondaki frekansları belirtmektedir. Biallelik bir lokusta X heterozigot ve Y homozigot olduğunda \tilde{r}_{yx} tanımsızdır ve bu durumda $\tilde{r}_{QG} = \tilde{r}_{yx}$ olur. Benzer durum X homozigot ve Y heterozigot olduğunda da geçerlidir.³³ Çoklu lokus tahminlerinde L tane lokus için $2L$ pay terimlerinin toplamı ve $2L$ payda terimlerinin toplamı bölme işlemi yapılmadan önce ayrı ayrı hesaplanmaktadır.¹⁶

LYNCH VE RITLAND TAHMİN EDİCİSİ³¹

Tek lokus için sırasıyla $\{a, b\}$ ve $\{c, d\}$ genotiplerine sahip X ve Y gibi herhangi iki birey arasındaki benzerlik

$$\tilde{r}_{LR}[a, b; c, d] = \frac{p_a(S_{bc} + S_{bd}) + p_b(S_{ac} + S_{ad}) - 4p_a p_b}{2(1 + S_{ab})(p_a + p_b) - 8p_a p_b} + \frac{p_c(S_{da} + S_{db}) + p_d(S_{ca} + S_{cb}) - 4p_c p_d}{2(1 + S_{cd})(p_c + p_d) - 8p_c p_d}$$

eşitliği ile tahmin edilmektedir. Çoklu lokuslar için tahminler, sıfır benzerlik olduğu varsayılarak elde edilen örnekleme varyanslarının ($W_{r,x}$) tersleri ile ağırlıklandırılmaktadır.

WANG TAHMİN EDİCİSİ¹⁷

Wang tahmin edicisi Lynch (1988) ve Li ve ark. (1993)'nde verilen benzerlik indeksini kullanmaktadır. Lynch ve Li tahmincisi ile aynı benzerlik indeksini kullanan Wang tahmincisi, Lynch & Li tahmincisine benzer ve yalnızca aynı soydan gelme ile ilgili benzerlik için geçerlidir. Diallelik lokus için sırasıyla $\{a, b\}$ ve $\{c, d\}$ genotiplerine sahip X ve Y gibi herhangi iki birey arasındaki benzerlik,

$$\tilde{r}_W[a, b; c, d] = \frac{4\tilde{P}_1 + 3\tilde{P}_2 - 2(1 + t_2)}{2(1 - t_2)}$$

$$t_2 = \sum_{i=1}^n p_i^2 \quad p_i: k \text{ allele sahip bir lokusun } A_i \text{ alleleine ait frekansı,}$$

eşitliği ile tahmin edilmektedir. Eşitlikte $S_{xy}=1$ için $\tilde{P}_1=1$, $S_{xy} \neq 1$ için $\tilde{P}_1=0$, $S_{xy}=3/4$ için $\tilde{P}_2=1$, $S_{xy} \neq 3/4$ için $\tilde{P}_2=0$ 'dır. Varyanslarının tersi ($W_{r,x}$) ile tek lokus tahminleri ağırlıklandırılarak, çok lokuslu tahmin ediciler elde edilmektedir.

UYGULAMA

Yukarıda anlatılan yöntemlerin uygulaması aşağıda verilen örnekte gösterilmiştir.

	Allel sayısı (a, b, c, d)		
Lokus	Birey X	Birey Y	Birey Z
Pbe492AAT	156, 156	156, 168	156, 156
Pbe411AAT	172, 169	172, 166	156, 163

Pbe492AAT ve Pbe411AAT lokusları için popülasyona ait allel frekanslar

Allel sayısı	156	163	166	168	169	172
Popülasyon allel frekansları	0,175	0,05	0,525	0,05	0,35	0,025

olarak varsayıldığında açıklanan yöntemler için elde edilen sonuçlar **Tablo 1**'de görülmektedir.

Tablo 1'den de görüldüğü üzere, benzerlik açısından (tahminlerin sayısal miktarları açısından değil), Lynch (1988) ile Li ve ark. (1993) tarafından önerilen yöntem ve Wang (2002) tarafından önerilen yöntem ile Queller ve Goodnight (1989) tarafından önerilen yöntem ise Lynch ve Ritland (1999) tarafından önerilen yöntem ile benzer sonuçlara sahiptir.^{17,26,27,29,30}

SONUÇ VE TARTIŞMA

Soyağacının bilinmemesi durumunda kantitatif genetik ve genetik yapının korunumu uygulamaları, genellikle moleküler belirteçler kullanılarak

TABLO 1: Benzerlik tahminleri.

Lokus	Bireyler	\tilde{r}_{LL}	\tilde{r}_{QG}	\tilde{r}_{LR}	\tilde{r}_W
Pde492AAT	XY	0,734	0,697	0,368	0,483
	XY	1,000	1,000	1,000	1,000
	XY	0,734	0,697	0,368	0,483
Pde411AAT	XY	-0,282	0,044	0,938	-2,326
	XY	-0,359	-0,455	-0,144	-1,370
	XY	-0,882	-0,756	-0,145	-1,896
Pde492AAT ve Pde411AAT	XY	0,050	0,466	0,752	-1,409
	XY	0,085	0,574	0,230	-0,596
	XY	-0,293	0,179	0,042	-1,030

Negatif değer, bireylerin ilgisiz olduğunu göstermektedir.

tahmin edilebilen bireyler arasındaki ikili ilişkilerin ölçülmesini gerektirmektedir.³¹ Soyağacı verileriyle karşılaştırıldığında, belirteç verilerinin toplanması daha kolaydır ve nesiller boyunca birikmesi gerekmemektedir. Bir popülasyondan alınan ve birtakım belirteç lokuslarında genotiplenen bireylerden oluşan tek bir örneklem, örneklemde yer alan bireyler arasındaki görece benzerliği değerlendirmek için gerekli olan tüm bilgileri sağlamaktadır.³⁴ Dahası belirteçler, soyağaçlarından da hesaplanan beklenen benzerlik tahminlerine göre daha gerçeğe yakın ve çok sayıda olduklarında soyağaçlarına göre çok daha iyi benzerlik tahminleri üretebilmektedirler.³⁵ Genetik verilere dayanan benzerlik katsayılarını tahmin etmek için birçok yöntem geliştirilmiştir ve bu tahminciler, moment tahmincileri (Queller & Goodnight, 1989; Li ve diğerleri, 1993; Lynch ve Ritland, 1999; Wang 2002) ve maksimum olabilirlik tahmincileri (Milligan, 2003) olmak üzere iki genel kategoriye ayrılmaktadır.^{17,26,27,30} Moment tahmin edici metotları, gözlemlenemeyen popülasyon momentleri ile örneklem momentlerini eşitlemektedir. Genelde yansızdırlar, ancak istatistiksel verimlilik açısından yetersizdirler. Maksimum olabilirlik tahmini, yüksek derecede negatif veya hatta şans eseri çok az sayıda paylaşılan allel olduğunda ya da paylaşılan allel olmadığına negatif sonsuzluk değerleri üretebilmektedir. Bununla birlikte, moment tahmincileri (0, 1) aralığının dışında tahminler vermektedir, ancak negatif sonsuzluk tahminlerini vermezler.³⁶

SONUÇ

Tahmin edicilerin mutlak ve görece performansı, allel frekans dağılımının şekline, lokus başına düşen allel sayısına, ilişki türüne (yavru-ebeveyn, öz kardeş veya ilişkisiz çiftler) ve son olarak da popülasyonun kompozisyonuna bağlıdır. Çok sayıda belirtecin soyağacından elde edilen tahminlerden daha iyi tahminler sağladığı doğrulanmıştır. Genel olarak, tek bir en iyi tahmin edici yoktur. Castele ve ark. (2001) tarafından gerçek mikrosatellit verileri kullanılarak yapılan çalışmada, pek çok faktörün tahmin edicilerin görece performansını etkilediği gösterilmiştir.³² Çalışmaya göre, farklı lokus kümeleri farklı tahmin edicilerin kullanımını teşvik etmektedir. Aynı çalışmada, özellikle bireylerin büyük bir kısmının ilişkili olduğu ve/veya polimorfizm derecesinde lokuslar arasında varyasyon bulunduğu, diğer benzerlik tahmin edicileri ile karşılaştırıldığında Li'nin benzerlik tahmincisinin güçlü olduğu gösterilmiştir. Genetik benzerlik tahminlerinde tahminin kalitesi mevcut genetik bilginin miktarına bağlıdır.³⁰ Bir popülasyonda ilgilenilen özelliğe ait gözlenen allel frekansları yüksek ise, iki birey arasındaki benzerlik değerinin düşük ve makul olmadığı, tersi durumda ise benzerlik değerinin yüksek ve makul olduğu söylenebilmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- Pinto N, Gusmao L, Egeland T, Amorim A. Estimating relatedness with no prior specification of any genealogy: the role of the X-chromosome. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser.* 2013;4(1):e252-3. [Crossref]
- Conomos MP, Reiner AP, Weir BS, Thornton TA. Model-free estimation of recent genetic relatedness. *Am J Hum Genet.* 2016;98(1):127-48. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Weir BS, Goudet J. A unified characterization of population structure and relatedness. *Genetics.* 2017;206(4):2085-103. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Sethuraman A. Estimating genetic relatedness in admixed populations. *G3 (Bethesda).* 2018;8(10):3203-20. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Crow J, Kimura M. *An Introduction to Population Genetics Theory.* 1st ed. New-York: Harper and Row Publishers, Inc.; 1970. p.235-80.
- Laporte F, Charcosset A, Mary-Huard T. Estimation of the relatedness coefficients from biallelic markers, application in plant mating designs. *Biometrics.* 2017;73(3):885-94. [Crossref] [PubMed]
- Blouin MS. DNA-based methods for pedigree reconstruction and kinship analysis in natural populations. *Trends Ecol Evol.* 2003;18(10):503-11. [Crossref]
- Dodds KG, McEwan JC, Brauning R, Anderson RM, van Stijn TC, Kristjánsson T, et al. Construction of relatedness matrices using genotyping-by-sequencing data. *BMC Genomics.* 2015;16(1):1047. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Rousset F. Inbreeding and relatedness coefficients: what do they measure? *Heredity (Edinb).* 2002;88(5):371-80. [Crossref] [PubMed]
- Wang J. Pedigrees or markers: which are better in estimating relatedness and inbreeding coefficient? *Theor Popul Biol.* 2016;107:4-13. [Crossref] [PubMed]
- Speed D, Balding DJ. Relatedness in the post-genomic era: is it still useful? *Nat Rev Genet.* 2014;16(1):33-44. [Crossref] [PubMed]
- Ackerman MS, Johri P, Spitze K, Xu S, Doak TG, Young K, et al. Estimating seven coefficients of pairwise relatedness using population-genomic data. *Genetics.* 2017;206(1):105-18. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Krawczak M. *Kinship Testing.* Encyclopedia of Life Sciences. John Wiley & Sons; 2010. p.1-6. [Crossref]
- Blouin MS, Parsons M, Lacaille V, Lotz S. Use of microsatellite loci to classify individuals by relatedness. *Mol Ecol.* 1996;5(3):393-401. [Crossref] [PubMed]
- Hedrick PW, Lacy RC. Measuring relatedness between inbred individuals. *J Hered.* 2015;106(1):20-5. [Crossref] [PubMed]
- Wang J. Estimating pairwise relatedness in a small sample of individuals. *Heredity (Edinb).* 2017;119(5):302-13. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wang J. An estimator for pairwise relatedness using molecular markers. *Genetics.* 2002;160(3):1203-15.
- Oliehoek PA, Windig JJ, van Arendonk JA, Bijma P. Estimating relatedness between individuals in general populations with a focus on their use in conservation programs. *Genetics.* 2006;173(1):483-96. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Milligan BG. Maximum-likelihood estimation of relatedness. *Genetics.* 2003;163(3):1153-67.
- Wang J. Unbiased relatedness estimation in structured populations. *Genetics.* 2011; 187(3):887-901. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kononov DA, Heg D. Technical Advances: a maximum-likelihood relatedness estimator allowing for negative relatedness values. *Mol Ecol Resour.* 2008;8(2):256-63. [Crossref] [PubMed]
- Csiléry K, Johnson T, Beraldi D, Clutton-Brock T, Coltman D, Hansson B, et al. Performance of marker-based relatedness estimators in natural populations of outbred vertebrates. *Genetics.* 2006;173(4):2091-101. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Thomas SC. The estimation of genetic relationships using molecular markers and their efficiency in estimating heritability in natural populations. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2005;360(1459):1457-67. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ritland K. Estimators for pairwise relatedness and individual inbreeding coefficients. *Genet Res.* 1996;67(2):175-85. [Crossref]
- Shikano T. Estimation of quantitative genetic parameters using marker-inferred relatedness in Japanese flounder: a case study of upward bias. *J Hered.* 2008;99(2):94-104. [Crossref] [PubMed]
- Queller DC, Goodnight KF. Estimating relatedness using genetic markers. *Evolution.* 1989;43(2):258-75. [Crossref] [PubMed]
- Lynch M, Ritland K. Estimation of pairwise relatedness with molecular markers. *Genetics.* 1999;152(4):1753-66.
- Hardy OJ. Estimation of pairwise relatedness between individuals and characterization of isolation-by-distance processes using dominant genetic markers. *Mol Ecol.* 2003;12(6):1577-88. [Crossref] [PubMed]
- Lynch M. Estimation of relatedness by DNA fingerprinting. *Mol Biol Evol.* 1988;5(5):584-99.
- Li CC, Weeks DE, Chakravarti A. Similarity of DNA fingerprints due to chance and relatedness. *Hum Hered.* 1993;43(1):45-52. [Crossref] [PubMed]
- Bink MC, Anderson AD, van de Weg WE, Thompson EA. Comparison of marker-based pairwise relatedness estimators on a pedigreed plant population. *Theor Appl Genet.* 2008;117(6):843-55. [Crossref] [PubMed]

32. Van de Casteele T, Galbusera P, Matthysen E. A comparison of microsatellite-based pairwise relatedness estimators. *Mol Ecol*. 2001;10(6):1539-49. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Wang J. Marker-based estimates of relatedness and inbreeding coefficients: an assessment of current methods. *J Evol Biol*. 2014;27(3):518-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Weir BS. *Genetic Data Analysis II: Methods for Discrete Population Genetic Data*. 2nd ed. Sunderland, Mass, USA: Sinauer; 1996. p.445.
35. Kardos M, Luikart G, Allendorf FW. Measuring individual inbreeding in the age of genomics: marker-based measures are better than pedigrees. *Heredity (Edinb)*. 2015;115(1):63-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
36. Huang K, Ritland K, Guo S, Shattuck M, Li B. A pairwise relatedness estimator for polyploids. *Mol Ecol Resour*. 2014;14(4):734-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]