



Çiftlik Hayvanlarında Seleksiyon İzlerinin Tanımlanmasında Kullanılan Kavram ve Yaklaşımlar

Mustafa KARABAŞ¹, Onur YILMAZ^{*1}

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootečni Bölümü, 09000, Aydın, Türkiye

Mustafa KARABAŞ, ORCID No: [0000-0003-0429-0220](https://orcid.org/0000-0003-0429-0220), Onur YILMAZ, ORCID No: [0000-0002-5658-8558](https://orcid.org/0000-0002-5658-8558)

MAKALE BİLGİSİ

ÖZ

Derleme

Çalışma yüksek lisans semineri olarak sunulmuştur.

Geliş: 13.11.2023
Kabul: 28.12.2023

Anahtar Kelimeler

Evcilleştirme
Pozitif seleksiyon
Seçici sürüklenme
Evrim

* Sorumlu Yazar

oyilmaz@adu.edu.tr

İnsanlar ve yabani hayvan popülasyonları arasındaki etkileşimler çeşitli evcilleştirme süreçlerine yol açmıştır. Bu etkileşimler, insanlarla aynı çevreye uyum sağlama yeteneği yüksek olan yabani hayvan türlerinde evrim mekanizmalarının işleyişini değiştirmiştir. Bu evcilleştirme süreçleri, yabani hayvan türlerinde morfolojik, davranışsal ve üretim özellikleri odaklı bazı genotipik ve fenotipik değişikliklere neden olarak günümüzde çiftlik hayvanı ırklarının oluşumunu sağlamıştır. Bu süreçler boyunca genom üzerinde seleksiyona maruz kalmış bölgelerin tespit edilmesi, ilgili özelliklerle ilişkili genlerin tanımlanmasında faydalı olabilmektedir. Son yıllarda moleküler genetik teknikler ve biyoinformatik alanındaki gelişmeler, bu süreçlerin çiftlik hayvanları genomunda neden olduğu kalıtsal genetik değişikliklerin bıraktığı seleksiyon izlerini tespit edebilme imkanı sağlamıştır. Sunulan bu derlemede, çiftlik hayvanlarında seleksiyon izleri ve seleksiyon izlerinin tespit edilmesinde kullanılan yöntemler tartışılmıştır.

Concepts and Approaches Used in identifying Selection Signatures in Farm Animals

ARTICLE INFO

ABSTRACT

Review

The study was presented as a graduate seminar.

Received : 13.11.2023
Accepted : 28.12.2023

Keywords

Domestication
Positive selection
Selective sweep
Evolution

* Corresponding Author

oyilmaz@adu.edu.tr

Interactions between humans and wild animal populations have led to various processes of domestication. These interactions have altered the functioning of evolutionary mechanisms in wild animal species that are highly adaptable to the same environment as humans. These domestication processes caused genotypic and phenotypic changes, specifically in the morphological, behavioral, and production characteristics of wild animal species. These changes ultimately led to the development of the farm animal breeds that we see today. Identifying regions on the genome that have undergone selection during these processes can be useful for identifying genes associated with relevant traits. In recent years, advancements in molecular genetic techniques and bioinformatics have provided the opportunity to identify the selection signatures left by heritable genetic changes caused by these processes in the genomes of farm animals. In this review, selection signatures in farm animals, the methods used to detect these signatures, and the problems encountered are discussed in detail.

Lütfen aşağıdaki şekilde atıf yapınız / Please cite this paper as following;

Karabaş, M., Yılmaz, O., 2024. Çiftlik hayvanlarında seleksiyon izlerinin tanımlanmasında kullanılan kavram ve yaklaşımlar, Journal of Animal Science and Products (JASP) 7 (1):63-82. DOI: [10.51970/jasp.1390270](https://doi.org/10.51970/jasp.1390270)

Giriş

İnsan ile yabani hayvan populasyonları arasında ortak çevrenin oluşması türler arasındaki etkileşimin artmasıyla sonuçlanmıştır (Larson ve Fuller, 2014). Bu etkileşimler sonucunda insanlar, yabani hayvan türleri üzerindeki evrim mekanizmalarının işleyişini değiştirmiş ve farklı evcilleştirme süreçlerinin ortaya çıkmasına katkı sağlamıştır (Yamamoto ve ark., 2013). Bu süreçler, kısmen kontrol edilebilir doğal seleksiyon, kontrol edilebilir yapay seleksiyon, bilinçli veya bilinçsiz akrabalı yetiştirme, insan yönetimindeki sürülerin doğal ortamları dışına çıkarılmasıyla oluşan şansa bağlı genetik sürüklenme ve adaptasyon olarak sınıflandırılabilir (Mignon-Grasteau ve ark., 2005; Zeder, 2012; Saravanan ve ark., 2020). Bu süreçler özellikle insanlar ile bir arada yaşayabilen yabani hayvan türlerinde fenotipik, genotipik ve davranış özelliklerinin değişimine katkı sağlayarak günümüz çiftlik hayvanı ırklarının oluşumuna yol açmıştır (Diamond, 2002; Lye ve Purugganan, 2019; Frantz ve ark., 2020).

Bu evrimsel süreçler yalnızca canlılarda şansa bağlı meydana gelen mutasyonların oluşturduğu kalıtsal genetik farklılıkların varlığında etkili olabilmektedir (Whitehead ve Crawford, 2006). Bu mutasyonlardan faydalı mutasyonlar canlıların adaptasyon yeteneğini artırırken zararlı mutasyonlar olumsuz etkilere sahip olabilmektedir (Denamur ve Matic, 2006; Kosiol ve Anisimova, 2019). Ortaya çıktıkları canlıların adaptasyon yeteneği üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı varsayılan mutasyonlar ise tarafsız mutasyonlar olarak adlandırılmaktadır. Ancak son yıllarda bazı çalışmalar, tarafsız olarak kabul edilen eş anlamlı mutasyonların da adaptasyon üzerine etkili olabileceğini bildirmektedir (Parnley ve Hurst, 2007; Kristofich ve ark., 2018; Lebeuf-Taylor ve ark., 2019).

Faydalı mutasyonlar populasyonlarda bir sonraki generasyona aktarılma şansını yakaladıkları için populasyon içerisinde hızla sabitleme eğilimindedir (Cui ve Yuan, 2018). Bu mutasyonlar populasyonda sabitleme süreci boyunca genom üzerindeki bağlantılı tarafsız mutasyonları da beraberinde sürüklemektedir. Otostop etkisi olarak adlandırılan bu durum, faydalı mutasyonun seçici sürüklenme ile populasyonlarda sabitlemesine ve etrafındaki genetik varyasyonunun azalmasına neden olmaktadır. Azalan bu genetik varyasyon ve seçici sürüklemenin etkisi ile genom üzerinde seleksiyon izi olarak tanımlanan genomik ayak izleri meydana gelmektedir (Kaplan ve ark., 1989; Stephan, 2019). Populasyondan ayıklanma eğiliminde olan olumsuz etkilere sahip zararlı mutasyonlar ile herhangi bir etkiye sahip olmayan tarafsız mutasyonlar faydalı mutasyonlardaki sabitlemenin tersine populasyondan ayıklandıklarında bile seleksiyon izlerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Comeron, 2014; Marsden ve ark., 2016). Gerek sabitleme gerekse ayıklanma süreçlerinde ortaya çıkan bu genomik izler, moleküler genetik teknikler ve biyoinformatik alanındaki gelişmeler sayesinde gerek çiftlik hayvanlarının gerekse yabani hayvanların evrimsel süreçlerinde meydana gelen doğal ve yapay seleksiyon süreçlerinin yönü ve işleyişi hakkında önemli bilgiler ortaya konmaktadır (Charlesworth ve Charlesworth, 2018; Gurgul ve ark., 2018; Almeida ve ark., 2019; Moradian ve ark., 2020).

Bu bağlamda günümüzde, yapay seleksiyonun gerçekleştiği çiftlik hayvanlarında üretim özelliklerine, doğal seleksiyonun süreçlerinin işlediği yaban hayvanlarında ise hastalık direnci ve adaptasyon yeteneklerine ilişkin genomik izlerin tanımlanması mümkün hale gelmiştir (Kim ve ark., 2013; Cheruiyot ve ark., 2018). Ancak yoğun melezleme gerçekleştirilen

veya göç almış populasyonlarda yeni gen havuzunun oluşması nedeniyle ortaya çıkan bölgeler seçici sürükleme gibi değerlendirilerek seleksiyon izi olarak tanımlanabilmekte ve yanıltıcı seleksiyon izlerinin tanımlanmasına neden olabilmektedir (Oleksyk ve ark., 2010). Bu nedenle doğru ve isabetli seleksiyon izlerinin belirlenebilmesi için üzerinde çalışılan populasyonun evrim tarihinin bilinmesine gerek duyulmaktadır.

Sunulan bu derlemede, çiftlik hayvanlarında seleksiyon izleri ve bu izlerin tespit edilmesinde kullanılan yöntemler ve karşılaşılan sorunlar detaylı olarak ele alınmıştır.

Seleksiyon

Seleksiyon, evrimsel biyolojide, belirli genetik varyantların bir populasyon içinde daha fazla üreme veya hayatta kalma avantajına sahip olduğu bir süreçtir. Bu süreç, organizmaların genetik özelliklerin nesilden nesile aktarılmasına ve populasyon içinde genetik kompozisyonunun zaman içinde değişmesine neden olmaktadır. Seleksiyon doğal ve yapay olmak üzere iki farklı şekilde gerçekleşebilmektedir.

Doğal seleksiyon

Doğal seleksiyon, bir populasyonda yalnızca bireyler arası kalıtsal genetik farklılıkların varlığında etkili olabilmektedir (Griffith ve ark., 1999). Bu farklılıklar, gametogenez sürecinde üreme hücrelerinde rasgele oluşan mutasyonların bir sonraki nesile aktarılmasıyla oluşmaktadır (Mendivil ve Ferrier, 2012; Foulkes ve Real, 2013; Jung ve ark., 2019; Uspenskaya ve ark., 2019). Yavrulara kalıtılan mutasyonlar bazı durumlarda sadece iki veya üç nesil gibi kısıtlı bir süreç için aktarılabilirken bazı mutasyonlar nesiller boyunca aktararak doğal seleksiyona maruz kalan populasyonlarda sabitlenmektedir. Böylelikle bu mutasyonlar bireyler ile populasyonlar arasındaki farklılıkların belirlenmesinde kullanılan belirleyici mutasyonlar olarak nitelendirilmektedirler (Scally, 2016). Bu tür mutasyonlar, faydalı, tarafsız ve zararlı mutasyonlar olarak sınıflandırılmıştır. Bu mutasyonların ortaya çıkardıkları kalıtsal farklılıkların, doğal seleksiyonun işleyişi ve yönü üzerinde değişikliklere neden olduğu belirtilmiş ve bu değişikliklere göre doğal seleksiyon süreci pozitif, dengeleyici ve arka plan (negatif) seleksiyonu olarak üç ana başlıkta incelenmiştir (Bamshad ve Wooding, 2003). Pozitif seleksiyon sürecinde faydalı mutasyonlar bireylerin adaptasyon kabiliyetini artırdığı gibi populasyonda bu mutasyonların frekansı da hızlı bir şekilde artmaktadır (Desai ve Fisher, 2007). Dengeleyici seleksiyon populasyondaki çeşitliliğin korunmasında önemlidir ve genel olarak heterozigotların homozigotlara kıyasla daha yüksek uyum kabiliyetine sahip olduğu üstün baskınlık ve nadir oluşan mutasyonların korunmasını sağlayan negatif frekansa bağlı seleksiyon olmak üzere iki ana başlık altında incelenmektedir (Mérot ve ark., 2020). Üstün baskınlık durumunda heterozigot bireylerin homozigot bireylerden daha avantajlı olduğu varsayılmakta ve heterozigot avantajı olarak da adlandırılmaktadır (Pruvost ve ark., 2011; Hedrick, 2015). Dengeleyici seleksiyon modellerinde bir mutasyonun faydalı veya zararlı olması çevresel şartlara göre değişmektedir. Arka plan seleksiyonu sürecinde zararlı mutasyonlar meydana geldikleri canlıların yaşama gücü ve adaptasyon kabiliyeti üzerinde olumsuz etkilere neden oldukları için populasyondan ayıklanma eğilimindedir. Genom üzerinde zararlı mutasyonların devre dışı bırakıldığı bölgede genetik varyasyon azalmakta ve bu durum genomik ayak izlerinin oluşmasına katkı sağlamaktadır (Cutter ve Payseur, 2013).

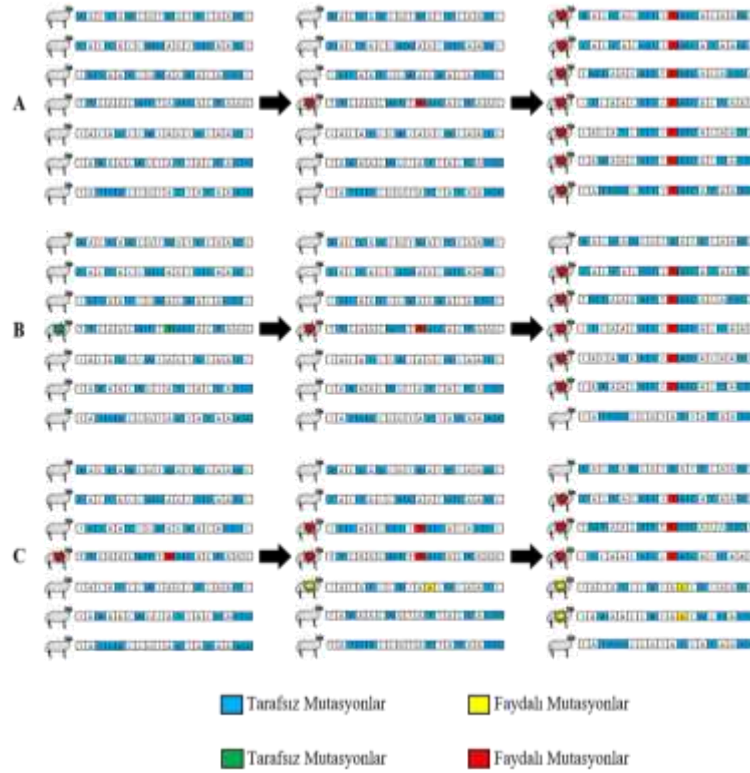
Yapay seleksiyon

Evcilleştirme süreçleriyle hayvanların yaşadığı çevresel koşulların insanlar tarafından kontrol edilmesi, doğal seleksiyonun baskısını azaltmış ve yapay seleksiyon sürecinin hızlanmasını sağlamıştır. Avcı toplayıcı hayattan yerleşik hayata geçilmesi ve hayvanların artık barınaklarda yetiştiriciliğe alınması ile doğal seleksiyonun baskısı kısmen ortadan kalkmıştır (Mignon-Grasteau ve ark., 2005). Erken evcilleştirme döneminde meydana gelen bu yapay seleksiyon süreci “*bilinçsiz seleksiyon*” olarak da adlandırılmaktadır. Bilinçsiz seleksiyon süreci, hayvanların gerçek yabani ortamlarından izole edilerek insanların oluşturduğu yapay ortamda yetiştirilmeleri nedeniyle daha önce yaşama gücü ve adaptasyon gibi özelliklerden sorumlu, uyum kabiliyetini artıran sayısız gen bölgesinin önemini yitirmesine neden olmuştur. Ancak bu süreç insanoğlu tarafından istenerek bilinçli olarak gerçekleşmemiş ve tamamen kendiliğinden meydana gelmiştir (Zohary ve ark., 1998). İlk olarak sürüye uyum ve evciltilebilme gibi özellikler üzerinde durulurken sonraları gıda, ticari hammadde üretimi ulaşım ve çeki gücü gibi özellikleri hedef alan sistematik ıslah programları devreye girmiştir. Gerçekleştirilen bu ıslah çalışmalarında üretim özellikleri üzerine yoğunlaşılması sonucunda bu özelliklere ilişkin gen frekanslarında önemli düzeyde artış meydana gelmiştir (McDougall ve ark., 2006; Alter, 2007; Van Eenennaam ve Young, 2018). Bilinçsiz ve sistematik yapay seleksiyon süreçlerine maruz kalan populasyonlar ile doğal seleksiyon altındaki yabani populasyonlar arasındaki genetik farklılaşma zamanla artmış ve yeni çiftlik hayvanı ırklarının oluşmasına neden olmuştur (Teletchea, 2019).

Seleksiyon İzleri

Seleksiyon, seçilen lokuslar ve etrafındaki bağlantılı bölgelerde bazı spesifik değişikliklere neden olarak tarafsız moleküler evrim teorisi beklentilerinden sapmalar yaratmaktadır. Bu sapmalar, yeni mutasyonların etrafındaki tarafsız bağlantılı bölgelerin varyasyonun azalmasına neden olmakta ve bu bölgeler seleksiyon izleri olarak kabul edilmektedir (Kreitman, 2000; Bamshad ve Wooding, 2003). Tüm genomu etkileyen demografik olayların aksine seleksiyon süreçleri genom üzerindeki önemli işlevsel bölgeleri etkilemektedir. Bağlantılı bölgelerde genetik varyasyonda meydana gelen azalma seleksiyon süreçlerine göre farklı mekanizmalar ile gerçekleşmektedir. Arka plan (negatif) seleksiyon sürecinde, zararlı bir mutasyon yakınındaki tarafsız bağlantılı bölgelerle beraber ortadan kaldırılmakta ve bu durum hedef kromozomal bölgedeki varyasyonda azalmaya neden olmaktadır. Pozitif seleksiyonda ise yeni oluşmuş ve seçici avantaja sahip faydalı mutasyonlar genetik otostop etkisiyle bir sonraki nesle etrafındaki bağlantılı bölgelerle beraber aktarılmaktadır.

Seçici sürükleme, yeni oluşan mutasyonun kaynağına, tipine ve frekansına bağlı olarak klasik seçici sürükleme ve yumuşak seçici sürükleme olarak iki şekilde gerçekleşmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Seçici sürüklenme tipleri ve oluşum süreçleri (**A:** klasik seçici sürüklenme; **B:** tek mutasyon kaynaklı yumuşak seçici sürüklenme, **C:** çok sayıda mutasyon kaynaklı yumuşak seçici sürüklenme)

Figure 1. Selective sweep types and formation processes (A: classic selective sweep, B: soft selective sweep due to single mutation, C: soft selective sweep due to large numbers of mutations)

Klasik seçici sürüklenme durumunda nadir oluşan faydalı bir mutasyonun frekansı hızla artmakta ve popülasyondaki tüm bireylerde ortaya çıkması ile sabitlenmektedir. Faydalı mutasyonların tarafsız bağlantılı bölgelerle birlikte frekansının artması uzun homozigot bölgelerin oluşumuna ve bununla birlikte yüksek bağlantı dengesizliğine neden olarak popülasyondaki genetik çeşitliliği azaltmaktadır. Klasik seçici sürüklemenin gerçekleştiği bir popülasyonda tüm faydalı mutasyonların kökeni ortak bir mutasyona kadar uzanabilmektedir (Pritchard ve ark., 2010).

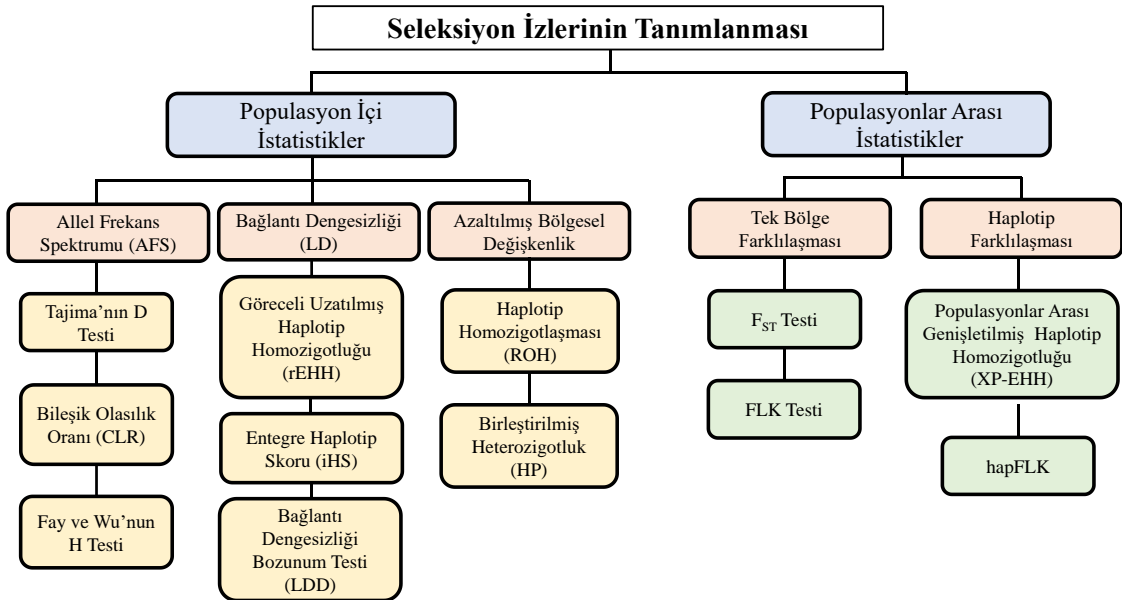
Yumuşak seçici sürüklenme süreci tek veya çok sayıda mutasyondan kaynaklanabilmektedir. Tek mutasyon kaynaklı yumuşak seçici sürüklemeye popülasyonda daha önce tarafsız veya zararlı olan bir mutasyonun göç, darboğaz gibi çevresel veya genetik değişikliklerden dolayı adaptasyona katkı sağlayan faydalı bir mutasyon haline dönüşmesi şeklinde gerçekleşmektedir. Bu faydalı hale gelen mutasyonun frekansı popülasyonda hızla artmakta ancak tamamen sabitlenmeyerek genetik çeşitliliğin bir miktarının korunmasına izin vermektedir. Mutasyonların sıklıkla meydana geldiği popülasyonlarda görülen mutasyon kaynaklı yumuşak seçici sürüklenme yeni özelliklere sahip bireylerin ortaya çıkmasına katkı sağlamaktadır. Ortaya çıkan bu çok sayıdaki mutasyonun frekansı artmasına rağmen hiç biri tam olarak popülasyonda sabitlenmemekte ve genellikle orta düzeyde bir frekansta gözlemlenmektedir. Bu durum yumuşak seçici sürüklenme ile oluşan seleksiyon izlerinin daha

düşük sinyaller vermesine ve klasik seçici sürüklemeye göre daha zor tespit edilmesine neden olmaktadır (Hermisson ve Pennings, 2017).

Ayrıca seleksiyon izleri bölgedeki rekombinasyon oranı, seleksiyon tipi, seleksiyonun gücü ve mutasyon oranı gibi faktörlerden de etkilenmektedir (Kim ve Stephan, 2002). Seleksiyon izleri yüksek akrabalı yetiştirmenin gerçekleştiği populasyonlarda veya rekombinasyon oranının düşük olduğu genomik bölgelerde daha güçlü sinyaller verirken, normal rekombinasyon oranı veya düşük akrabalı yetiştirme uygulamalarında daha düşük bir genetik varyasyon ortaya çıkacağından düşük sinyal gücüne sahip olmaktadır. Düşük sinyal gücünün ortaya çıktığı durumlarda bu izlerin tespiti zorlaşmaktadır (Stephan, 2010). Moleküler populasyon genetiğinde dengeleyici ve arka plan seleksiyonu genom üzerinde fonksiyonel öneme sahip bölgelerin tespit edilmesinde yardımcı olsa da, literatürde seleksiyon izi çalışmaları pozitif seleksiyon odaklı yürütülmüştür. Pozitif seleksiyon sürecinde frekansı artan yeni mutasyonların canlıların adaptasyon kabiliyeti ve yaşama gücü gibi önemli özelliklerin evrimiyle yakından ilişkili olması ve güçlü seleksiyon sinyalleri vermesi bilimsel çalışmaların pozitif seleksiyon odaklı gerçekleştirilmesine neden olmuştur (Nielsen, 2005).

Seleksiyon İzlerinin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler

Çiftlik hayvanlarında SNP genotipleme teknolojileri kullanılarak elde edilen verilerden seleksiyon izlerinin tanımlanması için çok sayıda farklı istatistiksel yaklaşım ortaya konmuştur (Fernández ve ark., 2013). Bu yöntemler genel olarak populasyon içi ve populasyonlar arası istatistikler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Çiftlik hayvanlarında seleksiyon izlerinin tespiti için yaygın olarak kullanılan istatistiksel yöntemler

Figure 2. Statistical methods commonly used to detect selection signatures in farm animals

Populasyon içi istatistiksel yaklaşım

Populasyon içi istatistiksel yaklaşımlarda bireylere ait genomik verilerin karşılaştırılarak seleksiyon izlerinin tespit edilmesi hedeflenmektedir. Populasyon içi istatistiksel yaklaşımlar allel frekans spektrumu (AFS), bağlantı dengesizliği (LD) ve azaltılmış bölgesel değişkenlik olmak üzere üç temel yöntemi içermektedir.

Allel frekans spektrumuna dayalı yöntemler (Allele frequency spectrum (AFS))

Allel frekans spektrumuna (AFS) dayalı yöntemler, bir populasyondaki bireylerin oluşturduğu bir örneklemdaki allel frekansların dağılımına dayanmaktadır. AFS'ye dayalı yöntemler, seleksiyon izlerinin oluşum süreçlerinde yüksek ve düşük frekanslı allellerde artışın meydana geldiği ve orta frekanslı allellerin azalma eğiliminde olduğu bilgisinden faydalanarak seleksiyon altındaki bölgeleri tespit etmeyi amaçlamaktadır (Qanbari ve Simianer, 2014; Beichman ve ark., 2017; Saravanan ve ark., 2020). Ewens-Watterson testi (Watterson, 1978), D testi (Tajima, 1989), D ve F testi (Fu ve Li, 1993), H testi (Fay ve Wu, 2000) ve DH testi (Zeng ve ark., 2006) yaklaşımları allel frekans spektrumuna dayalı yöntemler olarak sınıflandırılmaktadır.

Ewens-Watterson testinde gözlenen ve beklenen homozigotluk karşılaştırılmaktadır (Nielsen, 2001). Bu istatistik için hesaplanan \hat{F} değerinin %5 düzeyinde anlamlı ve ekstrem bulunması seleksiyon sürecinin varlığına işaret etmektedir. \hat{F} ekstrem değerinin ortalamanın üzerinde anlamlı bulunması heterozigot dezavantajı veya zararlı allellerin varlığı hakkında bilgi verirken ortalamanın altında bulunması heterozigot avantajının varlığı hakkında bilgi vermektedir (Watterson, 1977; Watterson, 1978). Ewens-Watterson testi rekombinasyon olaylarından etkilenmemektedir. Bu nedenle rekombinasyon olaylarının fazla gerçekleştiği durumlarda seleksiyon izlerini tespit etmekte güçlü bir yaklaşımdır (Zeng ve ark., 2007). Bununla birlikte Ewens-Watterson testinde heterozigot avantajı ile nadir allel avantajı arasındaki ayırım tam olarak yapılamamaktadır. Ayrıca bu yaklaşım sabit populasyon büyüklüğünü varsaymakta ve bu nedenle demografik olaylardan etkilenmektedir (Spurgin ve Richardson, 2010).

D testinde (Tajima, 1989) D değeri, Tajima'nın geliştirdiği ortalama nükleotid farklılıkları sayısı \hat{k} (Tajima, 1983) ile Watterson'ın geliştirdiği ayrılma bölgeleri sayısı S (Watterson, 1975) kullanılarak hesaplanmaktadır. D değeri ortalama nükleotid farklılıkları sayısı ile ayrılma bölgeleri sayısı arasındaki farkın standart sapmaya bölünmesiyle elde edilmektedir. Seleksiyon süreci veya demografik olaylar ortalama nükleotid farklılıkları sayısında değişikliklere neden olurken ayrılma bölgeleri sayısı sabit kalma eğilimindedir. D değerinin "0" bulunması populasyonda herhangi bir seleksiyon veya demografik sürecin işlemediği anlamına gelmektedir. Bununla birlikte D değerinin sıfırdan istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunması seleksiyon veya demografik olayların varlığını göstermektedir (Zhang ve ark., 2015b). D değerinin negatif bulunması, populasyonda seçici sürüklemenin var olduğu veya yakın zamanda darboğaz olayının gerçekleştiğini göstermektedir. Bununla birlikte D değerinin pozitif bulunması populasyonda dengeleyici seleksiyon sürecinin işlediği anlamına gelmektedir (Tajima, 1989; Kreitman ve Di Rienzo, 2004; Korneliussen ve ark., 2013). D testinde, hem seleksiyon süreçleri hem de demografik olaylar sonucu oluşan genomik izler benzer sinyallerle tespit edilmektedir. Bu durum tespit edilen genomik izlerin hangi etkinin sonucunda oluştuğunun ayırımını zorlaştırmakta ve yanlış seleksiyon izlerinin tespit edilmesine

neden olabilmektedir (Nielsen, 2001; Fijarczyk ve Babik, 2015). D testi rekombinasyon olaylarından etkilenmekte ve yüksek rekombinasyon oranı testin gücünü azaltmaktadır. Tajima'nın D istatistiği, allellerin atalara ait ve türetilmiş olma durumunu göz ardı etmektedir. Bunun sonucunda nadir ve orta frekanslı alleller tanımlanırken, nadir ve yüksek frekanslı alleller arasında ayırım yapılamamaktadır (Zeng ve ark., 2007; Cadzow ve ark., 2014; Qanbari ve Simianer, 2014; Saravanan ve ark., 2020).

D ve F testinde (Fu ve Li, 1993), soyağacının iç dallarında meydana gelmiş eski mutasyonlar ile dış dallarında meydana gelmiş yeni mutasyonların sayısı karşılaştırılmaktadır. Pozitif ve negatif seleksiyonun varlığında soyağacının dış dallarında yeni mutasyonların yüksek düzeyde bulunacağı öngörülmektedir. Dengeleyici seleksiyonun varlığında ise eski mutasyonların bulunmasından dolayı soyağacının dış dallarında oluşan yeni mutasyonların nispeten az olacağı öngörülmektedir. D ve F değerlerinin sıfırdan istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunması populyasyonda seleksiyon veya demografik olayların varlığını göstermektedir (Fu ve Li, 1993; Simonsen ve ark., 1995; Biswas ve Akey, 2006).

H testinde (Fay ve Wu, 2000), yüksek frekanslı alleller ile orta frekanslı alleller karşılaştırılmaktadır. Bu testte atalara ait ve türetilmiş allel bilgileri hesaplamalara dahil edilmektedir. Bu şekilde düşük ve yüksek frekanslı alleller arasında ayırım yapılabilmektedir. Yüksek frekanslı türetilmiş allellerin fazlalığı pozitif seleksiyonun varlığına işaret etmektedir. Tajima'nın D testinde düşük frekanslı allellerin karşılaştırılmasıyla pozitif seleksiyon, negatif seleksiyon ve demografik süreçlerin izleri tespit edilebilirken, Fay ve Wu'nun H testi yüksek frekanslı allelleri karşılaştırarak sadece pozitif seleksiyon ve spesifik demografik süreçlerin oluşturduğu izlerin tespit edilmesine odaklanmaktadır.

DH testi (Zeng ve ark., 2006), Tajima'nın D testi ile Fay ve Wu'nun H testinin uygun şekilde birleştirilmesiyle oluşturulmuş bir istatistiksel yaklaşımdır. DH testi pozitif seleksiyonun neden olduğu izler ile negatif seleksiyon ve demografik süreçlerin neden olduğu izlerin ayrımının kolaylaştırılması amacıyla geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalar DH testinin özellikle demografik süreçlerin neden olduğu yanlış pozitif sinyallere karşı daha dayanıklı olduğunu göstermektedir (Zeng ve ark., 2006; Zeng ve ark., 2007; Chen ve ark., 2009).

Bağlantı dengesizliğine dayalı yöntemler (Linkage disequilibrium (LD))

Bağlantı dengesizliği (LD) iki veya daha fazla lokustaki allellerin şansa bağlı olmayan birlikteliği olarak tanımlanmaktadır. Bağlantı dengesizliğine dayalı yöntemler kullanılarak, popülasyon geçmişi ve seleksiyon süreçleri hakkında bilgi sağlanabilmektedir. Genom boyu bağlantı dengesizliği demografik süreçler hakkında bilgi verirken, genomik bölgelere özgü bağlantı dengesizliği seleksiyon süreçleri hakkında bilgi vermektedir (Laan ve Paabo, 1997; Slatkin, 2008). Uzun menzilli haplotip testi (LRH) (Sabeti ve ark., 2002) ve entegre haplotip skoru testi (iHS) (Voight ve ark., 2006) bağlantı dengesizliğine dayalı yöntemler olarak sınıflandırılmaktadır.

LRH testi bir bölgedeki bir allelin popülasyondaki frekansı ile alleli çevreleyen bağlantı dengesizliğinin boyutu arasındaki ilişkiye dayanmaktadır. Tarafsız moleküler evrim teorisi modeli altında yeni oluşmuş mutasyonların frekansının artması uzun zaman gerektirmektedir. Bu zaman süresince rekombinasyon olayları mutasyon etrafındaki bağlantılı bölgelerde değişikliklere neden olarak bağlantı dengesizliğini azaltmaktadır. Bunun sonucunda yüksek frekanslı alleller kısa menzilli LD'ye sahip olurken nadir alleller yeni oluşmuş veya eski olma

durumuna göre uzun veya kısa menzilli LD'ye sahip olmaktadır. Bununla birlikte pozitif seleksiyon altındaki mutasyonun popülasyondaki frekansı, etrafındaki bağlantılı bölgelerle beraber hızla artmaktadır. Mutasyonun frekansının kısa süre içerisinde hızlı şekilde artması, rekombinasyon olaylarının gerçekleşmesini sınırlamakta ve bu sayede mutasyon etrafındaki bağlantı dengesizliği büyük ölçüde korunmaktadır. Bu nedenle pozitif seleksiyon altındaki alleller uzun menzilli LD'ye sahip olmaktadır. LRH testi, pozitif seleksiyon sonucu oluşan yüksek frekanslı ve uzun menzilli LD'ye sahip allelleri tespit etmeyi amaçlamaktadır (Sabeti ve ark., 2002).

Bu yöntemde ilk olarak yeterli yoğunluğa sahip SNP'lerden faydalanarak genom üzerinde rekombinasyon olaylarının nadir gerçekleşeceği çekirdek bölge belirlenmekte ve bu bölgede çekirdek haplotipler tanımlanmaktadır. Çekirdek bölgeden artan mesafede bağlantı dengesizliğinin bozulmasını değerlendirmek için genişletilmiş haplotip homozigotluğu (EHH) hesaplanmaktadır. EHH, bir çekirdek haplotipi taşıyan şansa bağlı seçilmiş iki kromozomun, çekirdek bölge ile belirlenen bir nokta arasındaki tüm SNP'ler için homozigot olma olasılığı olarak tanımlanmaktadır. EHH değerinin "0" olarak elde edilmesi homozigotluğun olmadığı anlamına gelirken "1" olarak elde edilmesi tam homozigotluğun var olduğu anlamına gelmektedir (Sabeti ve ark., 2002). EHH yaklaşımı ile atalara ait allel bilgisine ihtiyaç duyulmadan seleksiyon altındaki genomik bölgeler tespit edilmektedir. Ancak EHH istatistiği genom boyu rekombinasyon oranlarındaki değişkenliklerden çok fazla etkilenmekte ve seleksiyon izlerini hatalı tespit edebilmektedir. Bu dezavantajın düzeltilmesi için EHH değeri standartlaştırılarak göreceli genişletilmiş haplotip homozigotluğu (REHH) değeri hesaplanmaktadır. REHH yaklaşımı aynı lokusta bulunan çekirdek haplotiplerin EHH değerlerinin karşılaştırılmasına dayanmaktadır. Bu yaklaşımda bir lokustaki farklı çekirdek haplotipler birbirleri için bölgesel rekombinasyon oranlarındaki değişiklikleri kontrol etmektedir. Bunun sonucunda rekombinasyon oranlarındaki değişkenliklerin test üzerindeki etkisi azaltılmaktadır. Lokustaki diğer çekirdek haplotiplerle karşılaştırıldığında yüksek REHH değerine sahip olan ve popülasyonda yüksek frekansta bulunan bir çekirdek haplotip pozitif seleksiyonun varlığına işaret etmektedir (Sabeti ve ark., 2002; Qanbari ve Simianer, 2014; Bomba ve ark., 2015; Saravanan ve ark., 2020).

iHS testi EHH yaklaşımının geliştirilmesiyle oluşturulmuştur. iHS istatistiği, atalara ait ve türetilmiş allel bilgisini hesaplamalara dahil ederek, bir SNP etrafındaki haplotip çeşitliliği ve bağlantı dengesizliğinin tüm genoma kıyasla ne kadar olağandışı olduğunu ölçmektedir. Tarafsız moleküler evrim teorisi modeli altında, çekirdek SNP'den artan mesafede atalara ait ve türetilmiş alleller etrafındaki haplotip homozigotluğundaki bozulmalar benzer oranlarda gerçekleşmektedir. Bununla birlikte pozitif seleksiyon altındaki allelin popülasyondaki frekansının çok hızlı bir şekilde artması, rekombinasyon olaylarını kısıtlamakta ve allel etrafında uzun haplotip homozigotluğuna sahip bölge oluşumuna neden olmaktadır. Bu nedenle pozitif seleksiyon altındaki türetilmiş veya atalara ait allel etrafındaki haplotip homozigotluğunun bozulması diğer allele göre daha yavaş gerçekleşmektedir. iHS testi, çekirdek SNP'den artan mesafe boyunca atalara ait ve türetilmiş alleller etrafındaki haplotip homozigotluğundaki bozulma oranlarını karşılaştırılmakta ve yakın zamanda gerçekleşen pozitif seleksiyonun izlerini tespit etmeyi amaçlamaktadır (Voight ve ark., 2006).

iHS testinde her SNP, çekirdek haplotip olarak değerlendirilmekte ve her allel için EHH değeri hesaplanmaktadır. Atalara ait ve türetilmiş alleller için hesaplanmış EHH değerleri

çekirdek bölgenin merkezinde “1” değerini alırken merkezden her iki yana uzaklaştıkça “0” değerine yaklaşmaktadır. Bir allel için çekirdek SNP’den her iki tarafa EHH değerlerinin 0.05 bulunduğu noktaya kadar gözlenen EHH bozulmasının integrali alınarak entegre EHH hesaplanmaktadır. iHH değeri atalara ait (ancestral) ve türetilmiş (derived) allel için hesaplanmasına göre iHH_A ve iHH_D olarak adlandırılmaktadır. iHH_A ve iHH_D değerleri standartlaştırılarak iHS değeri elde edilmektedir. Bunun sonucunda farklı SNP’lerden elde edilen iHS değerleri allel frekanslarından bağımsız olarak karşılaştırılabilmektedir. Negatif uç iHS değeri ($|iHS| < -2$) türetilmiş allelin seleksiyon altında olduğuna işaret ederken pozitif uç iHS değeri ($|iHS| > 2$) atalara ait allelin seleksiyon altında olduğunu göstermektedir. Yapılan simülasyon çalışmalarında, seleksiyon altındaki bölgeleri tespit etmek için her SNP’nin iHS değerini ayrı ayrı incelemek yerine genom üzerinde çok sayıda ardışık uç iHS değerlerinin bulunduğu pencerelerin değerlendirilmesinin daha güçlü bir yaklaşım olduğu tespit edilmiştir (Voight ve ark., 2006). iHS testi, orta frekanslı seçici sürüklemeleri tespit etmek için güçlü bir yaklaşımdır. Ancak düşük frekanslı ve tüm populasyonda sabitlenmeye yaklaşmış seçici sürüklemeleri tespit etme durumunda gücü azalmaktadır. iHS testi allel frekans spektrumuna dayalı testlerle karşılaştırıldığında bölgesel varyasyondan daha az etkilenmekte ve seleksiyon izlerini daha güçlü tespit etmektedir. iHS testi düşük frekanslı seçici sürüklemeleri daha düşük güçte tespit ederken LRH testi yüksek frekanslı seçici sürüklemeleri daha düşük güçte tespit etmektedir (Voight ve ark., 2006; Sabeti ve ark., 2007).

Azalmış bölgesel değişkenliğe dayalı yöntemler (Reduced local variability)

Azalmış bölgesel değişkenliğe dayalı yöntemler, genom ortalamasına göre sistematik olarak azalmış varyasyona sahip genomik bölgeleri tespit etmeyi amaçlamaktadır. Haplotip homozigotlaşması (ROH) testi (McQuillan ve ark., 2008) ve birleştirilmiş heterozigotluk testi (Rubin ve ark., 2010) azalmış bölgesel değişkenliğe dayalı yöntemler olarak sınıflandırılmaktadır (Qanbari ve Simianer, 2014; Saravanan ve ark., 2020).

Haplotip homozigotlaşması, atadan özdeş haplotiplerin aktarılması sonucu bireyin genomunda oluşan bitişik homozigot genotip uzunlukları olarak tanımlanmaktadır. ROH adalarının uzunluğu ve frekansının analiz edilmesi, populasyondaki akrabalı yetiştirme seviyesi, genetik sürüklenme, demografik olaylar ve seleksiyon izleri hakkında bilgi sağlamaktadır (Purfield ve ark., 2012; Gorssen ve ark., 2021). Yüksek ROH seviyeleri, pozitif seleksiyon sürecinde meydana gelen seçici sürüklemelerin bölgesel haplotip çeşitliliğini azalttığına işaret etmektedir (Zhang ve ark., 2015a).

Birleştirilmiş heterozigotluk (Hp) testi, genom üzerinde oluşturulmuş kayan pencerelerde gözlenen allel sayılarının dağılımları incelemekte ve genom ortalamasına göre bölgesel heterozigotluk kayıplarını değerlendirmektedir. Hp değeri, pencere boyutu ve penceredeki SNP sayısı sınırlamalarına dikkat edilerek oluşturulan kayan pencerelerde gözlenen maksimum ve minimum allel sayısı bilgisi kullanılarak hesaplanmaktadır. Hp değeri standartlaştırılarak ZHp değeri elde edilmekte ve ZHp değerinin “-6” ve daha küçük ZHp ≤ -6 olarak elde edilmesi seçici sürüklemelerin varlığına işaret etmektedir (Rubin ve ark., 2010; Saravanan ve ark., 2020).

Populasyonlar Arası İstatistiksel Yaklaşımlar

Populasyonlar arası istatistiksel yaklaşımlarda ise en az iki populasyon arasındaki genomik veriler karşılaştırılmaktadır. Populasyonlar arası istatistiksel yaklaşımlar, tek bölge ve haplotip farklılaşması olmak üzere iki temel yöntemden oluşmaktadır (Saravanan ve ark., 2020). Bu yaklaşımlarda, öncelikle populasyon içi istatistiksel yaklaşımlar kullanılmakta daha sonra seleksiyon altında olduğu tespit edilen genomik bölgeler populasyonlar arasında karşılaştırılarak populasyonlara özgü SNP'ler tanımlanmaktadır.

Tek bölge populasyon farklılaşmasına dayalı yöntemler (Single site population differentiation)

Sabitlenme indeksi (FI) testi (Wright, 1949) ve FLK testi (Bonhomme ve ark., 2010) tek bölge farklılaşmasına dayalı yöntemler olarak sınıflandırılmaktadır (Qanbari ve Simianer, 2014; Saravanan ve ark., 2020).

Sabitlenme indeksi (F_{ST}) yaklaşımı lokusa özgü allel frekansların populasyonlar arasında karşılaştırılmasına dayanmaktadır. Bu test, bir lokustaki allel frekans farklılıklarından faydalanarak populasyonlar arasındaki genetik farklılaşmayı ölçmektedir (Zhao ve ark., 2015). F_{ST} değerinin "0" bulunması populasyonlar arasında genetik farklılaşmanın olmadığını ve panmiktik populasyonun varlığını göstermektedir. F_{ST} değerinin "1" bulunması populasyonlar arasında ortak genetik materyal paylaşımının olmadığını ve sabit genetik farklılaşmanın var olduğunu göstermektedir (Khan ve ark., 2021). Yüksek F_{ST} değerleri pozitif seleksiyon sürecinin varlığına işaret ederken, düşük F_{ST} değerleri negatif veya dengeleyici seleksiyon süreçleri hakkında bilgi vermektedir (Qanbari ve ark., 2011; Zhao ve ark., 2015).

FLK testi, lokuslar arasındaki F_{ST} değerlerinin dağılımından faydalanan Lewontin ve Krakauer (1973) tarafından bildirilen LK istatistiğinin geliştirilmesiyle oluşturulmuştur. FLK testi etkili populasyon büyüklüğü N_e ve soyağacındaki dallanmaları dikkate alarak populasyonun akrabalık matrisinin filogenetik tahminini kullanmaktadır (Bonhomme ve ark., 2010; Qanbari ve Simianer, 2014). FLK istatistiğinde, ilk olarak populasyondaki gözlenen genom boyu verilerinden elde edilen akrabalık matrisi kullanılarak allel frekansları yeniden ölçeklendirilmekte ve daha sonra her SNP için geniş çaplı bir F_{ST} değeri hesaplanmaktadır (Fariello ve ark., 2014). FLK testi, sabitlenme indeksi (F_{ST}) testi ile karşılaştırıldığında seleksiyon izlerini daha yüksek doğrulukta tespit etmektedir (Saravanan ve ark., 2020).

Haplotip farklılaşmasına dayalı yöntemler (Haplotype based differentiation)

Haplotip farklılaşmasına dayalı yöntemler, haplotip bilgilerinin populasyonlar arasında karşılaştırılmasına dayanmaktadır. Populasyonlar arası genişletilmiş haplotip homozigotluğu testi (Sabeti ve ark., 2007), Rsb testi (Tang ve ark., 2007) ve HapFLK testi (Fariello ve ark., 2013) haplotip farklılaşmasına dayalı yöntemler olarak sınıflandırılmaktadır.

Populasyonlar arası genişletilmiş haplotip homozigotluğu (XP-EHH) testinde, bir çekirdek SNP etrafındaki bağlantı dengesizliğindeki bozulma oranları iki populasyon arasında karşılaştırılmaktadır. XP-EHH testinde ilk olarak iki populasyon için ortak ve belirli sınırlamalara uygun çekirdek SNP'ler belirlenmektedir. Her çekirdek SNP için EHH değeri hesaplanmakta ve ardından entegre EHH değeri elde edilmektedir. Entegre EHH değeri, elde edilen populasyona göre adlandırılmaktadır. Örneğin, A ve B populasyonları için entegre EHH

değerleri hesaplandığı varsayıldığında sonuçlar A popülasyonu için I_A ve B popülasyonu için I_B olarak gösterilmektedir. Daha sonra $\ln(I_A/I_B)$ hesaplamasıyla XP-EHH log oranı değeri elde edilmekte ve bu değer standartlaştırılmasıyla XP-EHH skoru bulunmaktadır. XP-EHH skorunun pozitif uç değer bulunması A popülasyonunda negatif uç değer bulunması ise B popülasyonunda seleksiyon sürecinin işlediğine işaret etmektedir. XP-EHH testi, LRH ve iHS istatistikleriyle karşılaştırıldığında, popülasyonda yüksek frekansa veya sabitlenmeye ulaşılmış ancak tüm popülasyonda polimorfik kalmış seçici sürüklemeleri tespit etmekte daha güçlü bir yaklaşımdır (Sabeti ve ark., 2007).

Rsb testi, tek bir bölge etrafındaki haplotip homozigotluğundaki bozulma oranlarının popülasyonlar arasında karşılaştırılmasına dayanmaktadır. Rsb testinde, merkez bölgede iki allel var olduğu varsayılmakta ve allel frekanslarının karesi ile ağırlıklandırılmış iki alternatif allel için EHH değerleri bulunmaktadır. Bu iki EHH değerinin ortalaması alınarak EHHS değeri hesaplanmaktadır. Bu nedenle yüksek frekanslı allel için hesaplanan EHH değerinin EHHS değeri üzerindeki etkisi diğer allelden daha büyük olmaktadır. EHHS değeri SNP bölgesinin merkezinde "1" değerini alırken merkezden uzaklaşıldıkça "0" değerine doğru azalmaktadır. EHHS değerinin "0", "1" bulunduğu noktaya kadar gözlenen EHHS bozulmasının integrali alınarak İES değeri hesaplanmaktadır. Tek bir bölge için iki popülasyonda da hesaplanan İES değerlerinin log oranı ile $\ln(Rsb_i)$ ' değeri elde edilmektedir. Ekstrem $\ln(Rsb_i)$ ' değerlerinin bulunması EHH bozulmasının iki popülasyondan birinde daha yavaş gerçekleştiğini göstermekte ve seleksiyon sürecinin işlediğine işaret etmektedir. Ayrıca farklı demografik senaryolara karşı testin gücünü artırmak için $\ln(Rsb_i)$ ' değerinin standartlaştırılmasıyla $\ln(Rsb_i)$ değeri elde edilmektedir. Rsb testi popülasyonda sabitlenmeye yaklaşmış seçici sürüklemeleri tespit etmekte güçlü bir yaklaşımdır (Tang ve ark., 2007; Tijjani ve ark., 2019).

HapFLK testi, FLK istatistiğinin geliştirilmesiyle oluşturulmuştur. Bu yaklaşım hem popülasyonların hiyerarşik yapısı hem de örneklerin haplotip yapısı bilgisini kullanarak seleksiyon izlerini tespit etmeyi amaçlamaktadır. HapFLK testi, FLK istatistiğinden faydalanarak popülasyon yapısı bilgisini ve çok noktalı bağlantı dengesizliği modelini kullanarak haplotip yapısını hesaplamalara dahil etmektedir. Her kromozom için bölgesel haplotip kümeleri oluşturulmakta ve popülasyonlar arasındaki farklılaşma, bölgesel haplotip kümelerinden faydalanılarak hesaplanan haplotip frekansları ile ölçülmektedir. HapFLK testi, F_{ST} ve XP-EHH istatistikleri ile karşılaştırıldığında klasik ve yumuşak seçici sürüklemeleri tespit etmekte daha güçlü bir yaklaşımdır (Fariello ve ark., 2013; Purfield ve ark., 2017).

Seleksiyon İzlerinin Tespit Edilmesinde Karşılaşılan Sorunlar

Çiftlik hayvanlarında seleksiyon izlerinin tanımlanmasında yanlış pozitif/negatif sonuçların elde edilmesi araştırmacılar için endişe kaynağı olmaktadır. Darboğaz, göç, nüfus büyüklüğünde artış gibi demografik olaylar genetik çeşitliliği etkilemekte ve genom üzerinde pozitif seleksiyona benzer izler bırakmaktadır. Popülasyon büyüklüğündeki hızlı artış seçici sürüklemelere benzer şekilde aşırı düşük frekanslı allellere yol açarak seleksiyon izlerini taklit edebilmektedir. Bunun aksine, küçük popülasyonlarda darboğaz veya kurucu etkisi gibi demografik süreçler, genetik sürüklenmeden kaynaklanan genetik varyasyonu azaltmakta ve orta frekanslı allel veya haplotiplerde eksikliğe neden olmaktadır. Popülasyon büyüklüğündeki değişikliklerden ayrı olarak komşu popülasyonlar arasındaki göçün gücü ve tipi genetik

varyasyonu etkileyerek seçici sürüklemeleri taklit edebilmektedir. Bununla birlikte seleksiyon tipi ve gücü, mutasyon ve bölgesel rekombinasyon oranları gibi çeşitli faktörler seleksiyon izlerini taklit edebilecek potansiyele sahip olabilmektedir (Nielsen, 2005; Weigand ve Leese, 2018). Yakın zamanda yoğun melezleme gerçekleştirilmiş populasyonlarda genetik sürüklenmeden kaynaklanan yanlış pozitifler tespit edilebilmektedir (Cheruiyot ve ark., 2018). Demografik olaylar veya seleksiyon süreçlerinden farklı olarak genom üzerindeki düşük rekombinasyon oranları da seleksiyon izlerine benzer genomik ayak izlerine neden olmaktadır (Cutter ve Payseur, 2013; Haas ve Payseur, 2016). Bu nedenle seleksiyon izi çalışmalarında yanıltıcı seleksiyon izlerinin tespit edilmesine sebep olabilecek tüm faktörler gözden geçirilmeli ve en uygun tahmin edici yaklaşımlar kullanılmalıdır. Bileşik seleksiyon sinyalleri (CSS) ve Çoklu sinyallerin ilişkisiz bileşimi (DCMS) yaklaşımları yanlış pozitif sonuçların tespit edilmesini azaltmak için yakın zamanda geliştirilmiş etkili yöntemlerdir (Randhawa ve ark., 2014; Vy ve Kim, 2015).

Seleksiyon izi çalışmalarında kullanılan genomik verilerdeki örneklem yanlılığı da dikkate alınmalıdır. SNP çiplerin tasarlanmasında düşük frekanslı allellerin fark edilmediği veya veya tercihen kullanılmadığı durumlarda yanıltıcı seleksiyon izlerinin tanımlanabilmektedir. Bununla birlikte SNP çiplerin tasarlanması için veri sağlanan populasyonlar da önemli bir faktördür. SNP çip oluşturulma aşamasında çalıştığımız populasyondan da verilerin kullanılması seleksiyon izlerinin tespiti için faydalı olmaktadır (Lachance ve Tishkoff, 2013; Vitti ve ark., 2013). SNP örneklem yanlılığı, büyük örneklem boyutları, tüm genom dizileme, maksimum olabilirlik, Bayesian ve haplotip tabanlı yaklaşımlar kullanılarak önlenmektedir (Saravanan et al., 2020).

Sonuç ve Tartışma

Sunulan çalışmada seleksiyon izi kavramı ve çiftlik hayvanlarında seleksiyon izlerinin tespit edilmesinde kullanılan güncel yaklaşımlar değerlendirilmiştir. Günümüzde, çiftlik hayvanlarında evrimsel süreçlerin ve yapay seleksiyonun genom üzerinde bıraktığı seleksiyon izlerinin tespit edilmesine yönelik çalışmalar hızla artmaktadır. Çiftlik hayvanlarında gerçekleştirilen genetik çeşitlilik çalışmaları sadece populasyonlar arası farklılaşmanın ne kadar olduğunun ölçümünü yaparken, seleksiyon izi yaklaşımı bu farklılıklara sebep olan gen bölgelerinin tespit edilebilmesini sağlamaktadır. Bu nedenle seleksiyon izi, çiftlik hayvanlarında genetik kaynakların karakterize edilmesi ve genetik varyasyondan sorumlu genlerin belirlenmesinde oldukça önemli bir yaklaşımdır (Saravanan ve ark., 2020). Seleksiyon izlerinin tespiti çiftlik hayvanlarında ekolojik ve ekonomik özelliklerle ilişkili aday genleri tanımlama imkanı sunmaktadır. Seleksiyon izi yaklaşımı populasyonlardaki faydalı veya zararlı mutasyonların neden olduğu seçici sürüklemelerin tespit edilmesini sağlamaktadır. Böylelikle yeni aday genler veya mutasyon yükünü artıran zararlı alleller keşfedilebilmektedir. Bu nedenle seleksiyon izlerinin tespit edilmesi, yeni ıslah planlamalarının oluşturulması ve mevcut ıslah programlarının değerlendirilmesinde oldukça önemlidir (Gurgul ve ark., 2020). Seleksiyon izi yaklaşımı ile tanımlanan aday genler, genotipik ve fenotipik verilerin ilişkilendirildiği genom boyu ilişki analizi (GWAS) çalışmalarında kullanılabilir. Bu özelliğiyle seleksiyon izi yaklaşımı, genomik seleksiyon çalışmaları için önemli bir tamamlayıcıdır. GWAS çalışmalarında, tüm genom için SNP verileri ile fenotipik veriler ilişkilendirilirken, seleksiyon

izi yaklaşımında sadece seçici sürüklemelerin gerçekleştiği belirli genomik bölgeler tespit edilebilmektedir. Ancak GWAS çalışmalarında fenotipik verilere ihtiyaç varken, seleksiyon izi yaklaşımı popülasyona ilişkin moleküler genetik parametrelere dayanmasından dolayı fenotipik verilere ihtiyaç duymamaktadır. Bu nedenle seleksiyon izi yaklaşımı, fenotipik verilerin toplanması ve ilişki analizlerinin çok maliyetli, karmaşık ve bazen imkansız olduğu durumlarda GWAS yaklaşımına göre daha avantajlıdır. Nitekim gerçekleştirilen çalışmalar seleksiyon izi yaklaşımının, sıcağa tolerans veya belirli bir iklime adaptasyon, hastalık direnci, açlık direnci gibi ekolojik özelliklerle ilişkili gen bölgelerinin tespit edilmesinde GWAS yaklaşımına göre daha avantajlı olduğunu göstermektedir (Fariello ve ark., 2014; Zhao ve ark., 2015; Gouveia ve ark., 2017).

Yeni veya yürütülmekte olan genomik seleksiyon çalışmaları için seleksiyon izlerinin tespit edilmesi önemli bilgi ve öngörüler sağlamaktadır. Seleksiyon izi yaklaşımı, fenotipik verilere veya referans sürüye ihtiyaç duymadan popülasyon içi veya popülasyonlar arası yeni aday genleri tespit edilebilmekte veya gen kaynaklarının korunması çalışmalarına ilişkin önemli çıkarımlarda bulunabilmemizi sağlamaktadır. Daha önce sistematik ıslah çalışmaları yürütülmemiş popülasyonlarda ekolojik veya ekonomik özelliklerle ilişkili genomik bölgeler tespit edilebilmektedir. Ayrıca tespit edilen yeni aday genleri hedef alan ıslah planlamaları oluşturulabilmektedir. Islah programı yürütülen popülasyonlarda, hedef üretim özelliğiyle ilgili genler tespit edilebilmekte ve genetik ilerlemede artış sağlanabilmektedir. Bu özellikler değerlendirildiğinde seleksiyon izi yaklaşımı, zengin genetik çeşitliliğe sahip ülkemiz için gen kaynaklarının korunması, yeni ıslah planlamaları ve yürütülmekte olan ıslah programlarının değerlendirilmesi için önemli öngörüler sağlayabilir.

Popülasyon genetiği ve biyoinformatik alanındaki gelişmeler sayesinde çalışılan popülasyonlarda seleksiyon izlerinin tespitine olanak sağlayan birçok istatistik yaklaşımın ortaya çıkmasına neden olmuştur. Seleksiyon izlerinin tanımlanmasında hangi yaklaşımın kullanılacağı, mevcut verilere, çalışmanın kapsamına ve sorulan özel sorulara bağlıdır. Genellikle birçok farklı yaklaşımın bir arada kullanılması, seleksiyon izlerini daha kapsamlı ve güvenilir bir şekilde tanımlanmasına olanak sağlamaktadır.

Kaynaklar

- Almeida, O.A.C., Moreira, G.C.M., Rezende, F.M., Boschiero, C., Peixoto, J.D., Ibelli, A.M.G., Ledur, M.C., de Novais, F.J. and Coutinho, L.L., 2019. Identification of selection signatures involved in performance traits in a paternal broiler line. *Bmc Genomics* 20.
- Alter, S.G., 2007. Darwin's artificial selection analogy and the generic character of "Phyletic" evolution. *History and Philosophy of the Life Sciences* 29, 57-81.
- Bamshad, M. and Wooding, S.P., 2003. Signatures of natural selection in the human genome. *Nature Reviews Genetics* 4, 99-111A.
- Beichman, A.C., Phung, T.N. and Lohmueller, K.E., 2017. Comparison of single genome and allele frequency data reveals discordant demographic histories. *G3:Genes, Genomes, Genetics* 7, 3605-3620.
- Biswas, S. and Akey, J.M., 2006. Genomic insights into positive selection. *Trends in Genetics* 22, 437-446.

- Bomba, L., Nicolazzi, E.L., Milanesi, M., Negrini, R., Mancini, G., Biscarini, F., Stella, A., Valentini, A. and Ajmone-Marsan, P., 2015. Relative extended haplotype homozygosity signals across breeds reveal dairy and beef specific signatures of selection. *Genetics Selection Evolution* 47.
- Bonhomme, M., Chevalet, C., Servin, B., Boitard, S., Abdallah, J., Blott, S. and SanCristobal, M., 2010. Detecting Selection in Population Trees: The Lewontin and Krakauer Test Extended. *Genetics* 186, 241-U406.
- Cadzow, M., Boocock, J., Nguyen, H.T., Wilcox, P., Merriman, T.R. and Black, M.A., 2014. A bioinformatics workflow for detecting signatures of selection in genomic data. *Frontiers in Genetics* 5.
- Charlesworth, B. and Charlesworth, D., 2018. Neutral variation in the context of selection. *Molecular Biology and Evolution* 35, 1359-1361.
- Chen, C.H., Chuang, T.J., Liao, B.Y. and Chen, F.C., 2009. Scanning for the Signatures of Positive Selection for Human-Specific Insertions and Deletions. *Genome Biology and Evolution* 1, 415-419.
- Cheruiyot, E.K., Bett, R.C., Amimo, J.O., Zhang, Y., Mrode, R. and Mujibi, F.D.N., 2018. Signatures of selection in admixed dairy cattle in Tanzania. *Frontiers in Genetics* 9.
- Comeron, J.M., 2014. Background selection as baseline for nucleotide variation across the genome. *Plos Genetics* 10.
- Cui, F.S. and Yuan, B., 2018. Fixation probability of a beneficial mutation conferring decreased generation time in changing environments. *Bmc Systems Biology* 12.
- Cutter, A.D. and Payseur, B.A., 2013. Genomic signatures of selection at linked sites: unifying the disparity among species. *Nature Reviews Genetics* 14, 262-274.
- Denamur, E. and Matic, I., 2006. Evolution of mutation rates in bacteria. *Molecular Microbiology* 60, 820-827.
- Desai, M.M. and Fisher, D.S., 2007. Beneficial mutation-selection balance and the effect of linkage on positive selection. *Genetics* 176, 1759-1798.
- Diamond, J., 2002. Evolution, consequences and future of plant and animal domestication. *Nature* 418, 700-707.
- Fariello, M.I., Boitard, S., Naya, H., SanCristobal, M. and Servin, B., 2013. Detecting Signatures of Selection Through Haplotype Differentiation Among Hierarchically Structured Populations. *Genetics* 193, 929-+.
- Fariello, M.I., Servin, B., Tosser-Klopp, G., Rupp, R., Moreno, C., San Cristobal, M., Boitard, S. and Consortium, I.S.G., 2014. Selection Signatures in Worldwide Sheep Populations. *Plos One* 9.
- Fay, J.C. and Wu, C.I., 2000. Hitchhiking under positive Darwinian selection. *Genetics* 155, 1405-1413.
- Fernández, M.E., Goszczynski, D.E., Lirón, J.P., Villegas-Castagnasso, E.E., Carino, M.H., Ripoli, M.V., Rogberg-Muñoz, A., Posik, D.M., Peral-García, P. and Giovambattista, G., 2013. Comparison of the effectiveness of microsatellites and SNP panels for genetic identification, traceability and assessment of parentage in an inbred Angus herd. *Genetics and Molecular Biology* 36, 185-191.
- Fijarczyk, A. and Babik, W., 2015. Detecting balancing selection in genomes: limits and prospects. *Molecular Ecology* 24, 3529-3545.

- Foulkes, W.D. and Real, F.X., 2013. Many mosaic mutations. *Current oncology* 20, 85-87.
- Frantz, L.A.F., Bradley, D.G., Larson, G. and Orlando, L., 2020. Animal domestication in the era of ancient genomics. *Nature Reviews Genetics* 21, 449-460.
- Fu, Y.X. and Li, W.H., 1993. Statistical tests of neutrality of mutations. *Genetics* 133, 693-709.
- Gorssen, W., Meyermans, R., Janssens, S. and Buys, N., 2021. A publicly available repository of ROH islands reveals signatures of selection in different livestock and pet species. *Genetics Selection Evolution* 53.
- Gouveia, J.J.D., Paiva, S.R., McManus, C.M., Caetano, A.R., Kijas, J.W., Facó, O., Azevedo, H.C., de Araujo, A.M., de Souza, C.J., Yamagishi, M.E.B., Carneiro, P.L.S., Lôbo, R.N.B., de Oliveira, S.M.P. and da Silva, M.V.G.B., 2017. Genome-wide search for signatures of selection in three major Brazilian locally adapted sheep breeds. *Livestock Science* 197, 36-45.
- Griffith, S.C., Owens, I.P. and Burke, T., 1999. Environmental determination of a sexually selected trait. *Nature* 400, 358-360.
- Gurgul, A., Jasielczuk, I., Ropka-Molik, K., Semik-Gurgul, E., Pawlina-Tyszko, K., Szmatoła, T., Szyndler-Nedza, M., Bugno-Poniewierska, M., Blicharski, T., Szulc, K., Skrzypczak, E. and Krupinski, J., 2018. A genome-wide detection of selection signatures in conserved and commercial pig breeds maintained in Poland. *Bmc Genetics* 19.
- Gurgul, A., Jasielczuk, I., Szmatoła, T., Sosin-Bzducha, E., Majewska, A. and Litwinczuk, Z., 2020. Divergent selection signatures of phenotypic and production traits among conserved and commercial cattle breeds. *Livestock Science* 239.
- Hedrick, P.W., 2015. Heterozygote Advantage: The Effect of Artificial Selection in Livestock and Pets. *Journal of Heredity* 106, 141-154.
- Hermisson, J. and Pennings, P.S., 2017. Soft sweeps and beyond: understanding the patterns and probabilities of selection footprints under rapid adaptation. *Methods in Ecology and Evolution* 8, 700-716.
- Jung, H., Kim, H.S., Kim, J.Y., Sun, J.M., Ahn, J.S., Ahn, M.J., Park, K., Esteller, M., Lee, S.H. and Choi, J.K., 2019. DNA methylation loss promotes immune evasion of tumours with high mutation and copy number load. *Nature Communications* 10.
- Kaplan, N.L., Hudson, R.R. and Langley, C.H., 1989. The hitchhiking effect revisited. *Genetics* 123, 887-899.
- Khan, M.M.H., Rafii, M.Y., Ramlee, S.I., Jusoh, M., Al Mamun, M. and Halidu, J., 2021. DNA fingerprinting, fixation-index (Fst), and admixture mapping of selected Bambara groundnut [L.] Verdc.) accessions using ISSR markers system. *Scientific Reports* 11, 14527.
- Kim, E.S., Cole, J.B., Huson, H., Wiggans, G.R., Van Tassell, C.P., Crooker, B.A., Liu, G., Da, Y. and Sonstegard, T.S., 2013. Effect of artificial selection on runs of homozygosity in US Holstein cattle. *Plos One* 8.
- Kim, Y. and Stephan, W., 2002. Detecting a local signature of genetic hitchhiking along a recombining chromosome. *Genetics* 160, 765-777.
- Korneliussen, T.S., Moltke, I., Albrechtsen, A. and Nielsen, R., 2013. Calculation of Tajima's and other neutrality test statistics from low depth next-generation sequencing data. *Bmc Bioinformatics* 14.

- Kosiol, C. and Anisimova, M., 2019. Selection acting on genomes. *Evolutionary Genomics*, 2 Edition 1910, 373-397.
- Kreitman, M., 2000. Methods to detect selection in populations with applications to the human. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 1, 539-559.
- Kreitman, M. and Di Rienzo, A., 2004. Balancing claims for balancing selection. *Trends in Genetics* 20, 300-304.
- Kristofich, J., Morgenthaler, A.B., Kinney, W.R., Ebmeier, C.C., Snyder, D.J., Old, W.M., Cooper, V.S. and Copley, S.D., 2018. Synonymous mutations make dramatic contributions to fitness when growth is limited by a weak-link enzyme. *Plos Genetics* 14.
- Laan, M. and Paabo, S., 1997. Demographic history and linkage disequilibrium in human populations. *Nature Genetics* 17, 435-438.
- Lachance, J. and Tishkoff, S.A., 2013. SNP ascertainment bias in population genetic analyses: Why it is important, and how to correct it. *Bioessays* 35, 780-786.
- Larson, G. and Fuller, D.Q., 2014. The evolution of animal domestication. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, Vol 45 45, 115-136.
- Lebeuf-Taylor, E., McCloskey, N., Bailey, S.F., Hinz, A. and Kassen, R., 2019. The distribution of fitness effects among synonymous mutations in a gene under directional selection. *Elife* 8.
- Lewontin, R.C. and Krakauer, J., 1973. Distribution of gene frequency as a test of the theory of the selective neutrality of polymorphisms. *Genetics* 74, 175-195.
- Lye, Z.N. and Purugganan, M.D., 2019. Copy number variation in domestication. *Trends in Plant Science* 24, 352-365.
- Marsden, C.D., Ortega-Del Vecchyo, D., O'Brien, D.P., Taylor, J.F., Ramirez, O., Vilà, C., Marques-Bonet, T., Schnabel, R.D., Wayne, R.K. and Lohmueller, K.E., 2016. Bottlenecks and selective sweeps during domestication have increased deleterious genetic variation in dogs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 113, 152-157.
- McDougall, P.T., Réale, D., Sol, D. and Reader, S.M., 2006. Wildlife conservation and animal temperament:: causes and consequences of evolutionary change for captive, reintroduced, and wild populations. *Animal Conservation* 9, 39-48.
- McQuillan, R., Leutenegger, A.L., Abdel-Rahman, R., Franklin, C.S., Pericic, M., Barac-Lauc, L., Smolej-Narancic, N., Janicijevic, B., Polasek, O., Tenesa, A., MacLeod, A.K., Farrington, S.M., Rudan, P., Hayward, C., Vitart, V., Rudan, I., Wild, S.H., Dunlop, M.G., Wright, A.F., Campbell, H. and Wilson, J.F., 2008. Runs of homozygosity in European populations. *American Journal of Human Genetics* 83, 658-658.
- Mendivil, R.O. and Ferrier, D.E., 2012. Mechanisms of gene duplication and translocation and progress towards understanding their relative contributions to animal genome evolution. *International Journal of Evolutionary Biology*, 846421.
- Mérot, C., Llaurens, V., Normandeau, E., Bernatchez, L. and Wellenreuther, M., 2020. Balancing selection via life-history trade-offs maintains an inversion polymorphism in a seaweed fly. *Nature Communications* 11.
- Mignon-Grasteau, S., Boissy, A., Bouix, J., Faure, J.M., Fisher, A.D., Hinch, G.N., Jensen, P., Le Neindre, P., Mormède, P., Prunet, P., Vandeputte, M. and Beaumont, C., 2005.

- Genetics of adaptation and domestication in livestock. *Livestock Production Science* 93, 3-14.
- Moradian, H., Koshkoiyeh, A.E., Mohammadabadi, M. and Fozi, M.A., 2020. Whole genome detection of recent selection signatures in Sarabi cattle: a unique Iranian taurine breed. *Genes & Genomics* 42, 203-215.
- Nielsen, R., 2001. Statistical tests of selective neutrality in the age of genomics. *Heredity* 86, 641-647.
- Nielsen, R., 2005. Molecular signatures of natural selection. *Annual Review of Genetics* 39, 197-218.
- Oleksyk, T.K., Smith, M.W. and O'Brien, S.J., 2010. Genome-wide scans for footprints of natural selection. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences* 365, 185-205.
- Parmley, J.L. and Hurst, L.D., 2007. How do synonymous mutations affect fitness? *Bioessays* 29, 515-519.
- Pritchard, J.K., Pickrell, J.K. and Coop, G., 2010. The genetics of human adaptation: hard Sweeps, soft Sweeps, and polygenic adaptation. *Current Biology* 20, R208-R215.
- Pruvost, M., Bellone, R., Benecke, N., Sandoval-Castellanos, E., Cieslak, M., Kuznetsova, T., Morales-Muñiz, A., O'Connor, T., Reissmann, M., Hofreiter, M. and Ludwig, A., 2011. Genotypes of predomestic horses match phenotypes painted in Paleolithic works of cave art. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108, 18626-18630.
- Purfield, D.C., Berry, D.P., McParland, S. and Bradley, D.G., 2012. Runs of homozygosity and population history in cattle. *Bmc Genetics* 13.
- Purfield, D.C., McParland, S., Wall, E. and Berry, D.P., 2017. The distribution of runs of homozygosity and selection signatures in six commercial meat sheep breeds. *Plos One* 12.
- Qanbari, S., Gianola, D., Hayes, B., Schenkel, F., Miller, S., Moore, S., Thaller, G. and Simianer, H., 2011. Application of site and haplotype-frequency based approaches for detecting selection signatures in cattle. *Bmc Genomics* 12.
- Qanbari, S. and Simianer, H., 2014. Mapping signatures of positive selection in the genome of livestock. *Livestock Science* 166, 133-143.
- Randhawa, I.A.S., Khatkar, M.S., Thomson, P.C. and Raadsma, H.W., 2014. Composite selection signals can localize the trait specific genomic regions in multi-breed populations of cattle and sheep. *Bmc Genetics* 15.
- Rubin, C.J., Zody, M.C., Eriksson, J., Meadows, J.R.S., Sherwood, E., Webster, M.T., Jiang, L., Ingman, M., Sharpe, T., Ka, S., Hallböök, F., Besnier, F., Carlborg, Ö., Bed'hom, B., Tixier-Boichard, M., Jensen, P., Siegel, P., Lindblad-Toh, K. and Andersson, L., 2010. Whole-genome resequencing reveals loci under selection during chicken domestication. *Nature* 464, 587-U145.
- Sabeti, P.C., Reich, D.E., Higgins, J.M., Levine, H.Z.P., Richter, D.J., Schaffner, S.F., Gabriel, S.B., Platko, J.V., Patterson, N.J., McDonald, G.J., Ackerman, H.C., Campbell, S.J., Altshuler, D., Cooper, R., Kwiatkowski, D., Ward, R. and Lander, E.S., 2002. Detecting recent positive selection in the human genome from haplotype structure. *Nature* 419, 832-837.

- Sabeti, P.C., Varilly, P., Fry, B., Lohmueller, J., Hostetter, E., Cotsapas, C., Xie, X.H., Byrne, E.H., McCarroll, S.A., Gaudet, R., Schaffner, S.F., Lander, E.S. and Consortium, I.H., 2007. Genome-wide detection and characterization of positive selection in human populations. *Nature* 449, 913-U12.
- Saravanan, K.A., Panigrahi, M., Kumar, H., Bhushan, B., Dutt, T. and Mishra, B.P., 2020. Selection signatures in livestock genome: A review of concepts, approaches and applications. *Livestock Science* 241.
- Scally, A., 2016. Mutation rates and the evolution of germline structure. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences* 371.
- Simonsen, K.L., Churchill, G.A. and Aquadro, C.F., 1995. Properties of Statistical Tests of Neutrality for DNA Polymorphism Data. *Genetics* 141, 413-429.
- Slatkin, M., 2008. Linkage disequilibrium - understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nature Reviews Genetics* 9, 477-485.
- Spurgin, L.G. and Richardson, D.S., 2010. How pathogens drive genetic diversity: MHC, mechanisms and misunderstandings. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 277, 979-988.
- Stephan, W., 2010. Genetic hitchhiking versus background selection: the controversy and its implications. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences* 365, 1245-1253.
- Stephan, W., 2019. Selective sweeps. *Genetics* 211, 5-13.
- Tajima, F., 1983. Evolutionary relationship of DNA sequences in finite populations. *Genetics* 105, 437-460.
- Tajima, F., 1989. Statistical method for testing the neutral mutation hypothesis by DNA polymorphism. *Genetics* 123, 585-595.
- Tang, K., Thornton, K.R. and Stoneking, M., 2007. A new approach for using genome scans to detect recent positive selection in the human genome. *Plos Biology* 5, 1587-1602.
- Teletchea, F., 2019. Animal domestication: A brief overview, IntechOpen.
- Tijjani, A., Utsunomiya, Y.T., Ezekwe, A.G., Nashiru, O. and Hanotte, O., 2019. Genome Sequence Analysis Reveals Selection Signatures in Endangered Trypanotolerant West African Muturu Cattle. *Frontiers in Genetics* 10.
- Uspenskaya, N.Y., Akopov, S.B., Snezhkov, E.V. and Sverdlov, E.D., 2019. The Rate of Human Germline Mutations Variable Factor of Evolution and Diseases. *Russian Journal of Genetics* 55, 523-534.
- Van Eenennaam, A.L. and Young, A.E., 2018. Genetic improvement of food animals: past and future, in: Birner, R. (Ed.), *Encyclopedia of Food Security and Sustainability*. Elsevier, Amsterdam.
- Vitti, J.J., Grossman, S.R. and Sabeti, P.C., 2013. Detecting Natural Selection in Genomic Data. *Annual Review of Genetics*, Vol 47 47, 97-120.
- Voight, B.F., Kudaravalli, S., Wen, X.Q. and Pritchard, J.K., 2006. A map of recent positive selection in the human genome. *Plos Biology* 4, 446-458.
- Vy, H.M.T. and Kim, Y., 2015. A Composite-Likelihood Method for Detecting Incomplete Selective Sweep from Population Genomic Data. *Genetics* 200, 633-+.
- Watterson, G., 1975. On the number of segregating sites in genetical models without recombination. *Theoretical Population Biology* 7, 256-276.

- Watterson, G., 1977. Heterosis or neutrality? *Genetics* 85, 789-814.
- Watterson, G., 1978. The homozygosity test of neutrality. *Genetics* 88, 405-417.
- Weigand, H. and Leese, F., 2018. Detecting signatures of positive selection in non-model species using genomic data. *Zoological Journal of the Linnean Society* 184, 528-583.
- Whitehead, A. and Crawford, D.L., 2006. Variation within and among species in gene expression: raw material for evolution. *Molecular Ecology* 15, 1197-1211.
- Wright, S., 1949. The genetical structure of populations. *Annals of Eugenics* 15, 323-354.
- Yamamoto, S., Humle, T. and Tanaka, M., 2013. Basis for cumulative cultural evolution in chimpanzees: social learning of a more efficient tool-use technique. *Plos One* 8.
- Zeder, M.A., 2012. Pathways to animal domestication. *Biodiversity in Agriculture: Domestication, Evolution, and Sustainability*, 227-259.
- Zeng, K., Fu, Y.X., Shi, S. and Wu, C.I., 2006. Statistical tests for detecting positive selection by utilizing high-frequency variants. *Genetics* 174, 1431-1439.
- Zeng, K., Shi, S. and Wu, C.I., 2007. Compound tests for the detection of hitchhiking under positive selection. *Molecular Biology and Evolution* 24, 1898-1908.
- Zhang, Q.Q., Guldbandsen, B., Bosse, M., Lund, M.S. and Sahana, G., 2015a. Runs of homozygosity and distribution of functional variants in the cattle genome. *Bmc Genomics* 16.
- Zhang, Q.R., Tyler-Smith, C. and Long, Q., 2015b. An extended Tajima's D neutrality test incorporating SNP calling and imputation uncertainties. *Statistics and Its Interface* 8, 447-456.
- Zhao, F.P., McParland, S., Kearney, F., Du, L.X. and Berry, D.P., 2015. Detection of selection signatures in dairy and beef cattle using high-density genomic information. *Genetics Selection Evolution* 47.
- Zohary, D., Tchernov, E. and Horwitz, L.K., 1998. The role of unconscious selection in the domestication of sheep and goats. *Journal of Zoology* 245, 129-135.