

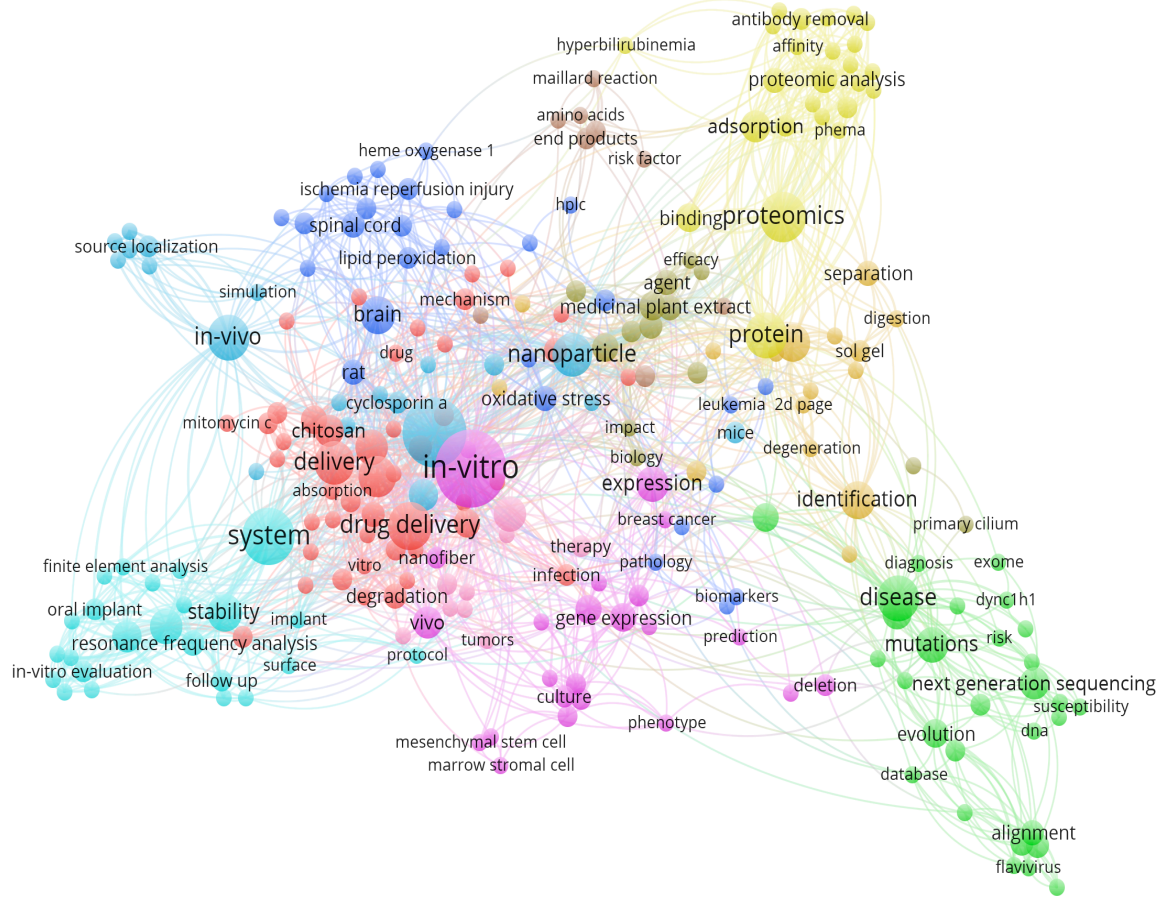


Hacettepe Üniversitesi
Tıp ve Sağlık Bilimleri Bilim Kurulu
3. Disiplinlerarası Beyin Fırtınası Toplantısı

Genden İşleve Giden Süreçte
Genombilim Araştırma Platformları

Hacettepe Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Bilim Kurulu
3. Disiplinlerarası Beyin Fırtınası Toplantısı

Genden İşleve Giden Süreçte
Genombilim Araştırma Platformları



DÜZENLEME KURULU

Tıp ve Sağlık Bilimleri Bilim Kurulu Üyeleri

Prof. Dr. Haluk Topaloğlu

Prof. Dr. Seza Özen

Prof. Dr. Turgay Dalkara

Prof. Dr. Nurşen Başaran

Prof. Dr. Sevtap Arıkan Akdağlı

Prof. Dr. Zafer Çehreli

Tıp ve Sağlık Bilimleri Bilim Kurulu Raportörü

Dr. Ayşe Yüzbaşıoğlu

**Tıp ve Sağlık Bilimleri Bilim Kurulu
3. Disiplinlerarası Beyin Fırtınası Toplantısı**

28 Kasım 2017, Salı - 09.30-12.30

GENDEN İŞLEVE GİDEN SÜREÇTE GENOMBİLİM ARAŞTIRMA PLATFORMLARI

Program

09.30-10.00

Açılış Konuşmaları

Prof. Dr. A. Haluk Özen

H.Ü. Rektörü

Prof. Dr. Seza Özen

H.Ü. Tıp ve Sağlık Bilimleri Bilim Kurulu Üyesi

10.00-10.15

Yeni Nesil Dizileme: Genomik ve Transkriptomik Uygulamaları

Yrd. Doç. Dr. Z. Ekim Taşkiran

H.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

10.15-10.30

Temel Araştırmaların Kliniğe Aktarımında *In-vitro* Model Sistemlerin Önemi

Doç. Dr. Banu Balcı Peynircioğlu

H.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

10.30-10.45

Genetiği Değiştirilmiş Farelerde Hastalıkların Modellenmesi

Doç. Dr. Aytekin Akyol

H.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

10.45-11.00

Kahve Arası

11.00-11.15

Kütle Spektrometrisi ve Biyomedikal Uygulamaları

Doç. Dr. Ömür Çelikkıçak

H.Ü. Fen Fakültesi Kimya Bölümü Fizikokimya Anabilim Dalı

11.15-11.30

Küçük Moleküllerden Biyolojik Makromoleküllere Kristal Yapı Analizi

Prof. Dr. Süheyla Özbey

H.Ü. Mühendislik Fakültesi Fizik Mühendisliği Bölümü

11.30-12.30

Tartışma Oturumu

Farklı Disiplinler "İşbirliği Önerileri ve Paylaşımları"

**Hacettepe Üniversitesi, Kültür Merkezi R Salonu,
Sıhhiye Yerleşkesi, Ankara**

KATILIMCILAR		
YÖNETİM		
Rektör	Prof. Dr. A. Haluk Özen	drhalukozen@gmail.com
Rektör Yardımcısı	Prof. Dr. M. Rahime Nohutçu	rnohutcu@gmail.com
Rektör Yardımcısı	Prof. Dr. Burçin Şener	bsdirican@gmail.com
Tıp Fakültesi Dekanı	Prof. Dr. Bülent Altun	baltun@hacettepe.edu.tr
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü	Prof. Dr. Diclehan Orhan	diclehan@hacettepe.edu.tr
BİLİM KURULU		
Bilim Kurulu Üyesi	Prof. Dr. Haluk Topaloğlu	htopalog@hacettepe.edu.tr
Bilim Kurulu Üyesi	Prof. Dr. Seza Özen	sezaozen@hacettepe.edu.tr
Bilim Kurulu Üyesi	Prof. Dr. Nurşen Başaran	nbasaran@hacettepe.edu.tr
Bilim Kurulu Üyesi	Prof. Dr. Sevtap Arıkan Akdağlı	sarikanakdagli@gmail.com
Bilim Kurulu Üyesi	Prof. Dr. Zafer Çehreli	zcehrel@hacettepe.edu.tr
Bilim Kurulu Raportörü	Dr. Ayşe Yüzbaşıoğlu	ayuzbasi@hacettepe.edu.tr
KONUŞMACILAR		
Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, HÜNİTEK	Yrd. Doç. Dr. Z. Ekim Taşkiran	eztaskiran@hacettepe.edu.tr
Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD	Doç. Dr. Banu Balcı Peynircioğlu	bbalci@hacettepe.edu.tr
Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD, Transgenik Hayvan Teknolojileri UAM	Doç. Dr. Aytekin Akyol	aytekina@hacettepe.edu.tr
Fen Fakültesi Kimya Bölümü Fizikokimya Kimya AD, HÜNİTEK	Doç. Dr. Ömür Çelikkıçak	omurce@hacettepe.edu.tr
Mühendislik Fakültesi Fizik Mühendisliği Bölümü	Prof. Dr. Süheyla Özbey	sozbey@hacettepe.edu.tr
DİSİPLİNLERARASI PAYDAŞLAR		
FAKÜLTELER		
TIP FAKÜLTESİ		
Tıbbi Biyoloji AD	Prof. Dr. Serap Dökmeci	semre@hacettepe.edu.tr
Tıbbi Biyoloji AD	Prof. Dr. Hayat Yurter	herdem@hacettepe.edu.tr
Tıbbi Biyoloji AD	Prof. Dr. Çetin Kocaefe	kocaefe@hacettepe.edu.tr
Tıbbi Biyoloji AD	Doç. Dr. Didem Dayangaç Erden	didayan@hacettepe.edu.tr
Tıbbi Biyoloji AD	Doç. Dr. Burcu Balcı Hayta	burcub@hacettepe.edu.tr
Tıbbi Biyoloji AD	Dr. Gamze Bora	gamzeb@hacettepe.edu.tr
Tıbbi Biyoloji AD	Arş. Gör. Z. Yeliz Akkaya Ulum	yelizakkaya@hacettepe.edu.tr
Tıbbi Biyoloji AD	Arş. Gör. Gizem Önal	gizemkaragedikli@gmail.com
Tıbbi Biyoloji AD	Arş. Gör. Gülsüm Kayman Kürekçi	gulsum.kayman@hacettepe.edu.tr
Tıbbi Biyokimya AD	Prof. Dr. Yasemin Aksoy	yaseminb@hacettepe.edu.tr
Fizyoloji AD	Doç. Dr. Murat Budak	mtbudak@hacettepe.edu.tr
Histoloji ve Embriyoloji AD	Prof. Dr. Sevdâ Müftüoğlu	sevdamuftuoglu@gmail.com
Çocuk İmmünoloji BD	Doç. Dr. Deniz Çağdaş Ayvaz	deniz.ayvaz@hacettepe.edu.tr
Çocuk İmmünoloji BD	Dr. Çağman Tan	cagmantan@hacettepe.edu.tr
Çocuk İmmünoloji BD	Dr. Sevil Oskay Halaçlı	seviloskay@gmail.com
Çocuk İmmünoloji BD	Biyolog Özlem Karapınar	ozlemakay06@hotmail.com
Çocuk Romatoloji BD	Dr. Erdal Sağ	sag.erdal@gmail.com
Çocuk Romatoloji BD	Uzm. Dr. Selcan Demir	selcandemir@yahoo.com
Çocuk Hematoloji BD	Prof. Dr. Günay Balta	gbalta@hacettepe.edu.tr
Çocuk Nöroloji BD	Prof. Dr. Banu Anlar	banlar@hacettepe.edu.tr
Çocuk Metabolizma BD	Prof. Dr. Rıza Köksal Özgül	rkozugul@hacettepe.edu.tr
Tıbbi Genetik AD	Prof. Dr. Mehmet Alikasıfoğlu	kasif@hacettepe.edu.tr
Tıbbi Genetik AD	Arş. Gör. Naz Güleray	nazguleray@hacettepe.edu.tr

Tıbbi Farmakoloji AD	Prof. Dr. Melih Babaoğlu	babaoglu@hacettepe.edu.tr
Tıbbi Farmakoloji AD	Arş. Gör. Dr. Elif Özge Yılmaz	elifozgeyilmaz@gmail.com
Tıbbi Farmakoloji AD	Arş. Gör. Dr. Mert Can Ongun	mertcanongun@hacettepe.edu.tr
Endokrinoloji AD	Prof. Dr. Tomris Erbaş	drerbash@hotmail.com
Pediyatri AD	Yrd. Doç. Dr. Beril Talim	btalim@hacettepe.edu.tr
Tıbbi Patoloji AD	Doç. Dr. Kemal Kösemehmetoğlu	kokemal@hotmail.com
Tıbbi Patoloji AD	Prof. Dr. Figen Söylemezoğlu	figensoylemezoglu@gmail.com
Tıbbi Patoloji AD	Arş. Gör. Dr. Akbar Hacıyev	akbar06@hacettepe.edu.tr
ECZACILIK FAKÜLTESİ		
Farmasotik Biyoteknoloji AD	Prof. Dr. Türkan Eldem	teldem@hacettepe.edu.tr
Farmakoloji AD	Prof. Dr. E. Pelin Kelicen Uğur	pkelicen@hacettepe.edu.tr
Farmasotik Teknoloji AD	Prof. Dr. Erem Bilensoy	eremko@hacettepe.edu.tr
Analitik Kimya AD	Doç. Dr. Emirhan Nemutlu	enemutlu@hacettepe.edu.tr
Eczacılık Temel Bilimleri AD	Doç. Dr. Eda Ayşe Aksoy	edaayse@hacettepe.edu.tr
Analitik Kimya AD	Doç. Dr. Mustafa Çelebier	celebier@hacettepe.edu.tr
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ		
Periodontoloji AD	Doç. Dr. Abdullah C. Akman	dtacakman@yahoo.com
Periodontoloji AD	Yrd. Doç. Dr. H. Gencay Keçeli	monsieur_gencay@yahoo.com
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ		
Beslenme ve Diyetetik AD	Doç. Dr. Zehra Büyüktuncer Demirel	zbtuncer@hacettepe.edu.tr
Beslenme ve Diyetetik AD	Arş. Gör. Berna Modalı	bmodali@hacettepe.edu.tr
Beslenme ve Diyetetik AD	Arş. Gör. Enes Mustafa Uçar	enesmustafauçar@hacettepe.edu.tr
Beslenme ve Diyetetik AD	Arş. Gör. Aslı Devrim	aslidevrim@hacettepe.edu.tr
FEN FAKÜLTESİ		
Kimya Bölümü	Prof. Dr. Vildan Gürsoy	vildan@hacettepe.edu.tr
Kimya Bölümü - HÜNİTEK	Prof. Dr. Serdar Arabacı	abacise@gmail.com
Biyoloji Bölümü	Doç. Dr. Utku Perktas	perktas@hacettepe.edu.tr
Biyoloji Bölümü	Doç. Dr. Çağatay Karaaslan	cagatayk@hacettepe.edu.tr
MÜHENDİSLİK FAKÜLTESİ		
Bilgisayar Mühendisliği Bölümü	Yrd. Doç. Dr. Fuat Akal	akal@hacettepe.edu.tr
Kimya Mühendisliği Bölümü	Yrd. Doç. Dr. Eda Çelik Akdur	edacelik@hacettepe.edu.tr
SPOR BİLİMLERİ FAKÜLTESİ		
Rekreasyon Bölümü	Arş. Gör. Dr. Süleyman Bulut	slmbulut@hacettepe.edu.tr
EDEBİYAT FAKÜLTESİ		
Antropoloji Bölümü	Yrd. Doç. Dr. Ali Metin Büyükkarakaya	alimetin@hacettepe.edu.tr
MERKEZ VE ENSTİTÜLER		
Sağlık Bilimleri Enstitüsü - Biyoinformatik AD	Arş. Gör. Can Koşukçu	cankosukcu@gmail.com
Sağlık Bilimleri Enstitüsü - Biyoinformatik AD	Yrd. Doç. Dr. İdil Yet	idilyet@gmail.com
PEDİSTEM-Kök Hücre Bilimleri AD	Yrd. Doç. Dr. Fatima Aerts Kaya	fatimaaerts@yahoo.com
PEDİSTEM-Kök Hücre Bilimleri AD	Doç. Dr. Ayşen Günel Özcan	agozcan@hacettepe.edu.tr
PEDİSTEM-Kök Hücre Bilimleri AD	Yrd. Doç. Dr. Betül Çelebi Saltık	betulcelebi@hacettepe.edu.tr
Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi	Uzman Ecem Kural Mangıt	ecemkural.ank@gmail.com
Moleküler Patoloji Uygulama ve	Biyolog Barış Ulum	baris.ulum@hacettepe.edu.tr

Transgenik Hayvan Teknolojileri UAM	Doç. Dr. İlyas Onbaşlar	yasonbas@gmail.com
Transgenik Hayvan Teknolojileri UAM	Dr. Ayça Arslan Ergül	aycaergul@gmail.com
Transgenik Hayvan Teknolojileri UAM	Dr. Güneş Güner Taş	gunesguner@gmail.com
Bilişim Enstitüsü	Eray Ögün	erayogun@gmail.com

LİSANSÜSTÜ ÖĞRENCİLER

Tıbbi Biyoloji AD	Zeynep Çınar	cinarzenep@gmail.com
Tıbbi Biyoloji AD	Merve Sunguroğlu	merveparlakgorur@gmail.com
Tıbbi Biyoloji AD	Bengisu Bulduk	bengisukevser@gmail.com
Tıbbi Biyoloji AD	Evrin Aksu	evrimaksu90@gmail.com
Tıbbi Biyoloji AD	Nazlı Eskici	nazlieskici@hacettepe.edu.tr
Tıbbi Biyoloji AD	Şeyda Ünsal	seydaunsal20@gmail.com
Tıbbi Biyoloji AD	Nilüfer Düz	n.boustan@hotmail.com
Tıbbi Biyoloji AD	Tayfun Hilmi Akbaba	tayfunhilmi@gmail.com
Tıbbi Biyoloji AD	Zeynep Tavukçuoğlu	zeyneptv@gmail.com
Tıbbi Biyoloji AD	Duygu Sevim	dygsvm@gmail.com
Tıbbi Biyoloji AD	Dila Koyunoğlu	dilasorez1@gmail.com
Tıbbi Biyoloji AD	Tülay Aydınoğlu	ataydinoglu@hacettepe.edu.tr
Histoloji Embriyoloji AD	Damla Özyürek	damlaozyurek@gmail.com
İmmünoloji AD	Begüm Özbek	begumozbek@hotmail.com
Biyostatistik AD	Aylan Parmaksız	aparmaksiz@gmail.com
Kök Hücre Bilimleri AD	Cansu Özdemir Saha	cansuozdemir@hacettepe.edu.tr
Kök Hücre Bilimleri AD	Dr. Tülay Karaağaç Akyol	drtulaykaraagac@hacettepe.edu.tr
Kök Hücre Bilimleri AD	Özgür Doğuş Erol	ozgurdoguserol@gmail.com
Kök Hücre Bilimleri AD	Dilara Dalkıran	dilaradalkiran@gmail.com
Kök Hücre Bilimleri AD	Özge Burcu Sahan	burcusahan@gmail.com
Kök Hücre Bilimleri AD	Berna Alkan	bbernaalkan@gmail.com
Kök Hücre Bilimleri AD	Beren Karaosmanoğlu	berenkaraosmanoglu@gmail.com
Kök Hücre Bilimleri AD	Mansur Cici	cicimansur@gmail.com
Kök Hücre Bilimleri AD	Neslihan Ayhan	ayhaneslihan0725@gmail.com
Biyomühendislik AD	Soheil Malekghasemi	soheil.mgh@gmail.com
Biyomühendislik AD	Ekin Çelik	ekincelik710@gmail.com
Biyomühendislik AD	Merve Gizer	gizermerve@gmail.com
Nanoteknoloji ve Nanotıp AD	Gamze Varan	isikgamze@gmail.com
Nanoteknoloji ve Nanotıp AD	Cem Varan	varancem@gmail.com
Transgenik Hayvan Teknolojileri UAM	Özge Atçı	ozgeatci93@gmail.com
Farmasotik Teknoloji AD	Zuhal Murat	zuhmurat@gmail.com
Farmasotik Teknoloji AD	Ayşe Gençler	aysegencer.11@gmail.com
Analitik Kimya AD	Ozan Kaplan	ozantiger@gmail.com
Kimya AD	Y. Tuğçe Yaman	tugce.yaman@hacettepe.edu.tr

STAJYERLER

Tıp Fakültesi	Stj. Dr. Mustafa Sait Katrancı	mustafa.sait.03.@gmail.com
Tıp Fakültesi	Stj. Dr. Nurbanu Kaçar	nurbanukacar@gmail.com
Tıp Fakültesi	Stj. Dr. Muhammed Ali Karakoca	malik19990@hotmail.com
Tıp Fakültesi	Stj. Dr. Zeynep Sema Kaya	zeynep_kaya@hacettepe.edu.tr
Tıp Fakültesi	Stj. Dr. Dilek Karadağ	dilek.karadağ.dk@gmail.com
Tıp Fakültesi	Stj. Dr. Esra Karaköseli	esrakarakoseli@gmail.com
Tıp Fakültesi	Stj. Dr. Elif Özge Muğlalı	elifozgemuglali@gmail.com

Prof. Dr. A. Haluk Özen

Rektör

Değerli Katılımcılar, Tıp ve Sağlık Bilimleri Bilim Kurulu tarafından düzenlenen 3. Disiplinlerarası Beyin Fırtınası Toplantısı'na katılımınız için öncelikle teşekkür ediyorum. Bir kez daha gördüm ki sizlerin geniş bir yelpazede farklı bilim disiplinlerine özgü donanımları üniversitemizde disiplinlerarası çalışmalar için mükemmel bir ortam oluşturmaktadır. Hacettepe Üniversitesi "Araştırma Üniversitesi" olarak; "birlikte güçlü iş birliği" potansiyelini ve bu potansiyelin somut çıktıları olan ortak projelerini de artırarak, üniversite içi disiplinlerarası araştırmalarıyla rekabet gücünü yüksek bir konuma ulaştırmalıdır. Bu amaca yönelik her toplantıya katılacağımı, her girişime destek olacağımı bilmenizi istiyorum.

3. toplantının konusu; "Genden İşleve Giden Süreçte Genombilim Araştırma Platformları" olarak belirlenmiştir. Genombilim, üniversitemizin öncelikli disiplinlerarası araştırma alanlarındanıdır. Bu toplantının; genombilim alanındaki araştırmacılarımızı, altyapılarımızı, mevcut ve potansiyel iş birliklerimizi beyin fırtınası ortamında irdelemek, daha da güçlü bir konuma ulaştırmak için fırsat oluşturduğunu düşünüyorum.

Hacettepe Üniversitesi, her alanda disiplinlerarası araştırmaları kurum kültürü olarak benimseyen bir üniversitedir. Bu doğrultuda birlikte bizi daha ileriye en iyiye ulaştıracak çalışmalarınızın devam edeceğine gönülden inanıyor, verimli bir toplantı olmasını diliyorum.

Prof. Dr. Seza Özen

Tıp ve Sağlık Bilimleri Bilim Kurulu Üyesi

3. Disiplinlerarası Beyin Fırtınası Toplantısı'nın temasını "Genden İşleve Giden Süreçte Genombilim Araştırma Platformları" olarak belirlemiş bulunmaktayız. Genombilim; yüksek ölçekli -omik teknolojilerinin kullanıldığı araştırmaların platformları ve işlevsel analizler ile bunların ürüne dönüştürülebilir çıktıları olarak ifade edilebilir. Genombilim araştırma platformları, sağlık alanında tüm dünyada paradigma değişimi sonrası öne çıkan yeni nesil Ar-Ge teknoloji platformlarının başında yer almaktadır. Üniversitemizin öncelikli araştırma alanlarından olan genombilim; yeni ürün/teknolojik çıktıların elde edilmesi bakımından TÜBİTAK Vizyon 2023'te de öncelikli alanlardan biri olarak tanımlanmaktadır. Genombilim alanındaki araştırma çıktıları, sağlık alanında temel araştırmaların klinik uygulamalara aktarıldığı translasyonel tıp yaklaşımının hayata geçirilmesini sağlamaktadır.

Üniversitemizde genden işleve giden süreçteki araştırmalar; -omik teknolojileri, hastalıkların model sistemleri (*in-vitro* ve *in-vivo* model) ve moleküler biyobelirteçlerin keşfi çalışmaları olarak disiplinlerarası genombilim araştırma ekipleri tarafından yürütülmektedir. Araştırmaların nihai hedefi ticarileşebilir ürünlerin oluşturulması, sağlık alanında özellikle tedaviye yönelik translasyonel tıp, kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının gerçekleştirilebilmesidir.

Bugün ana konuşmacılarımız disiplinlerarası genombilim araştırma ekiplerinden seçilmiş değerli öğretim üyelerimizdir. Üniversitemiz genombilim araştırma ağının farklı platformlarının üyeleri olarak siz değerli katılımcılarımızın da katkılarını, konuşmalarını tartışma oturumunda yapmanızı arzu ediyoruz. Katılımınız için Bilim Kurulu adına teşekkür ediyor, verimli bir beyin fırtınası toplantısı olmasını diliyorum.

KONUŞMACI SUNUMLARI

Yeni Nesil Dizileme: Genomik ve Transkriptomik Uygulamaları

Yrd. Doç. Dr. Z. Ekim Taşkiran

H.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Son 10 yılda yeni nesil dizileme teknolojisinin kullanıma girmesi sayesinde hastalıkların genetik temellerini inceleme adına yeni bir sayfa açılmıştır. Bu teknoloji kullanılarak insan genomunun tamamı dizilenebildiği gibi, sadece protein kodlayan bölgelerin (ekzom) kısa bir zaman diliminde ve göreceli olarak düşük bir maliyetle dizilenmesi de mümkün hale gelmiştir. Tüm ekzom dizileme uygulamasının yaygın kullanımı, hem araştırma hem de sağlık hizmetine sağlayacağı katkı açısından kritik öneme sahiptir. Son yıllarda, klasik yöntemlerle tanı koyulamayan birçok genetik hastalığın moleküler temelleri bu yöntem ile aydınlatılmıştır.

Mendel hastalıkları tanım itibarıyla “nadir” olarak kabul edilmektedir. Ancak ülkemizde akraba evliliğinin yüksek oranda görülmesi otozomal resesif nadir hastalıkların insidansında artışa sebep olmaktadır. Genetik hastalığı bulunan birçok bireye kesin tanı konamamaktadır. Mendel hastalıklarına tanı konması ve yeni tedavi yaklaşımlarının keşfedilmesinde bir çok engel mevcuttur: Bunların başında, nadir hastalıklara neden olan tüm genlerin henüz tanımlanamaması, genotip-fenotip korelasyonunun kurulamaması ve popülasyon bilgi bankalarının olmaması gelmektedir.

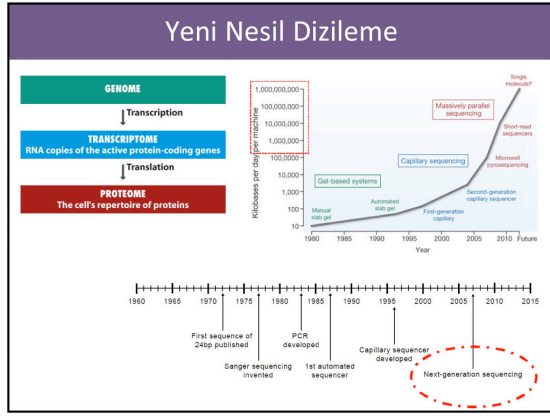
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde, nedeni bilinmeyen genetik hastalıkların araştırılması amacıyla bir ekzom projesi yürütülmektedir. HÜ Tıp Fakültesi bünyesinde bulunan farklı birimlerden (7 anabilim ve 12 bilim dalı) 50’nin üzerinde öğretim elemanının katkılarıyla yapılan çalışmalarda, otozomal resesif hastalığı olan bireylerde homozigot genom bölgelerine odaklanılarak yapılan varyant filtrelemesi sayesinde sadece indeks vakanın dizilendiği durumda dahi hastalıktan sorumlu gen/mutasyon tespit edilebilmiştir. Ayrıca tüm ekzom dizilemenin atipik/karmaşık klinik görünümü olan vakalarda kısa sürede sonuca ulaşılabilmesine fırsat verdiği de görülmüştür.

Yeni nesil dizileme teknolojisi transkriptomik düzeyde yapılan çalışmalara da yeni bir soluk getirmiştir. RNA-dizileme sayesinde özellikle hasta bireylerin hücrelerinde yapılan incelemeler, hastalık patogenezinin aydınlatılmasına katkı sağlamış, genden işleve/fenotipe giden süreçte önemli bir basamak oluşturmaya başlamıştır. Özellikle farklı hücre tipleri ile yapılan çalışmalar sayesinde çeşitli hücresel süreçlere/patolojilere özgül yolların belirlenebilmesi konusunda da gelişme kaydedilmiştir. Son yıllarda önem kazanan bir diğer konu da biyobelirteç olarak RNA moleküllerinin incelenmesidir. Yeni nesil dizileme çalışmalarında kazanılan bilgi birikimi üniversitemizde yaygın hastalıklarda biyobelirteç keşfedilmesi konusunda da kullanılmaya başlanmış, bu alanda rekabetçi projelere imza atılmaya başlanmıştır. Yapılması planlanan interdisipliner çalışmalar ile genomik, transkriptomik ve diğer omik teknolojileri ile elde edilen verilerin entegrasyonu hastalık patogeneziğini aydınlatma ve yeni tedavi hedeflerini bulma konusunda kritik öneme sahip olacaktır.

Yeni Nesil Dizileme

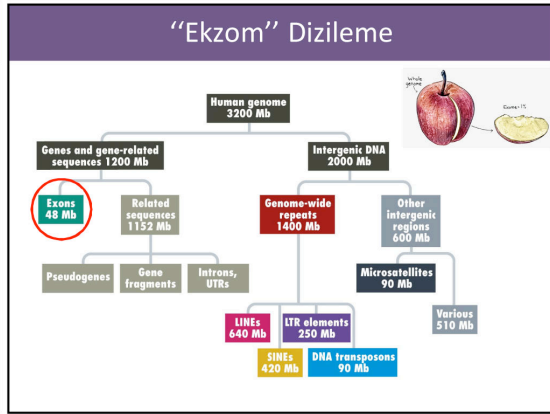
Genomik ve Transkriptomik Uygulamaları

Yrd. Doç. Dr. Ekim Taşkıran
H.Ü. Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik A.D.
28-11-2017



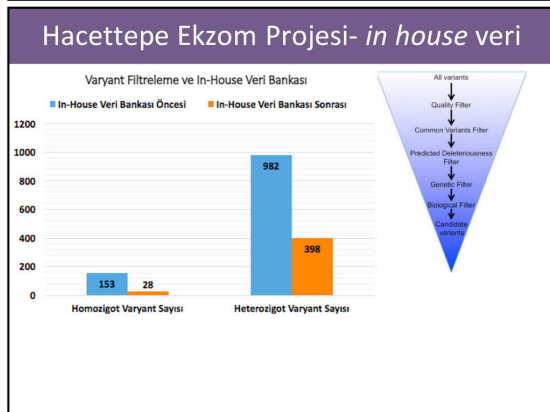
“Yüksek Ölçekli” Dizileme

- PCR tabanlı konvansiyonel yöntem
- Bir bölgeden bilgi
- Az sayıda varyasyon
- Yüksek ölçekli okuma
- Genom boyu bakış açısı
- Düşük maliyet*
- İş gücünün azalması*
- Gelişmiş analiz programları



Hacettepe Ekzom Projesi

- Tıbbi Genetik A.D ve Çocuk Genetik Hastalıkları B.D.
- HÜ Tıp Fakültesi
- 384 bireyde ekzom analizi
- Otozomal resesif hastalıklar



Hacettepe Ekzom Projesi-2017 yayınlar

ORIGINAL ARTICLE
WILEY
Homozygous indel mutation in *CDH11* as the probable cause of Elshah-Waters syndrome
Ekim Z. Taşkıran¹, Beren Karacanoglu^{1,2}, Can Öztürk¹, A. Doğan³, Hande Taylan-Sekeroğlu⁴, Pelin Eda G. Utine⁵, Koray Boduroğlu¹, Mehmet Altıkardeş¹
European Journal of Medical Genetics
journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ejmg>

HERC1 mutations in idiopathic intellectual disability
G. Eda Utine¹, Ekim Z. Taşkıran¹, Can Köpçüoğlu¹, Beren Karacanoglu¹, Nur Güleray², Ödlem Algin Doğan³, R. Ödlem Şimşek Kiper⁴, Koray Boduroğlu¹, Mehmet Altıkardeş¹
European Journal of Medical Genetics
journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ejmg>

Neonatal-Onset Recurrent Guillain-Barré Syndrome-Like Disease: Clues for Inherited CD59 Deficiency
Ödlem Altıkardeş¹, Ekim Z. Taşkıran¹, Can Köpçüoğlu², Çağrı Temuçinoğlu³, Kadriye Güleray⁴, Mehmet Altıkardeş¹, Hakkı Topalanoğlu⁵
European Journal of Medical Genetics
journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ejmg>

ARTICLE IN PRESS
Clinical Immunology
journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/jim>

Hacettepe Ekzom Projesi

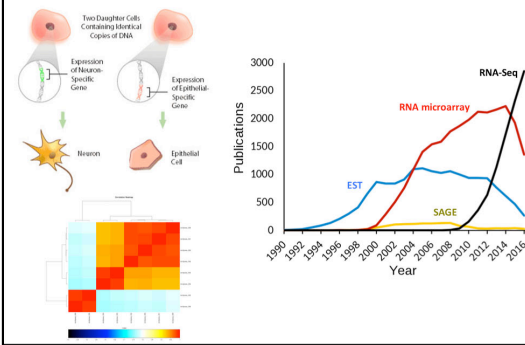
- Tüm ekzom dizileme, atipik veya karmaşık klinik fenotipe sahip vakaların kısa zamanda sonuca ulaşmasını sağlayabilir.
- Akraba evliliği olan ailelerde homozigot varyantlara odaklanılarak yapılan analizler çok önemli.
- Ancak, tüm stratejiler uygulanırsa bile kesin bir sonuç almak mümkün olmayabilir.
- Mutant aleller tüm ekzom dizilemenin çok iyi cover etmediği kodlayan bölgelerde (kodlayan bölgelerin yaklaşık %5'i) olabilir.
- Kodlamayan bölgeler, ekzom dizilemenin her türlü problemi çözümeceği gerçeğinin altındaki etken olabilir.
- Lütüratür ve veri setlerinin düzenli olarak taranması tanı ve araştırmada fayda sağlayacaktır.

45,000 > Q30
3,000 > MAF < 0.01 olan varyantlar
2,000 > Ekzonik varyantlar
300 > in house veri bankası
15 > Homozigotluk haritalaması

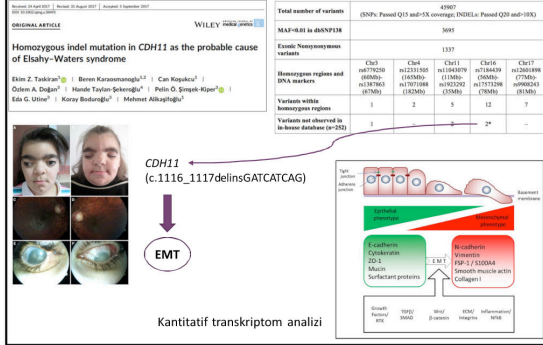
Genetik veri

WGS
WES
Coding exon UTR Mutation Short-read alignment

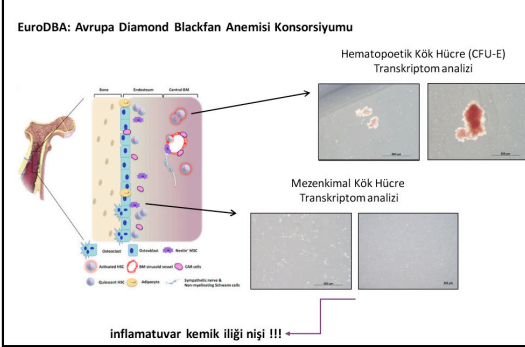
Yeni Nesil Dizileme-Transkriptomik



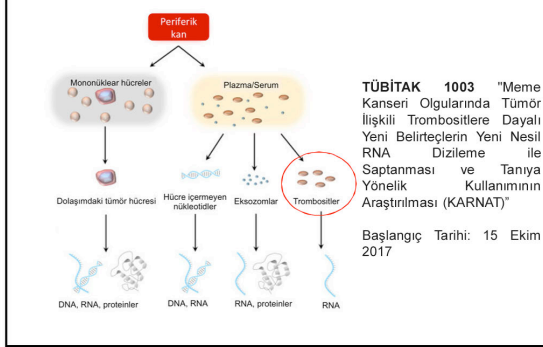
Genomik ve Transkriptomik



Yeni Nesil Dizileme-Transkriptomik



Biyobelirteç olarak Nükleik Asitler



İşbirlikleri, Projeler ve Planlanan Çalışmalar

2015: Hacettepe Ekzom Projesi

- Altyapı validasyonu
- Varyant bilgi bankası

2016: INSAID (3155096) ve EuroDBA (3155192)

- Uluslararası rekabet

2017: KARNAT (2165573)

- Biyobelirteç keşfi

- "Omik" bakış açısı ile en üst seviye
- Tüm Genom Analizleri

HÜ. Tıp Fakültesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Kök Hücre Merkezi

Kanser Enstitüsü

HUNİTEK

H.Ü. İleri Teknolojiler Uygulama ve Araştırma Merkezi



Yeni Nesil Dizileme Sistemi – Ion Torrent S5

Yüksek ölçekli DNA ve RNA analizleri

- Ekzom dizileme
- Transkriptom dizileme
 - Total mRNA dizileme
 - Kantitatif analizi
- Small RNA dizileme
 - miRNA dizi analizi
- 16S metagenome analizi
 - (microbiome)
- Amplikon panelleri

Teşekkür Ederim...

eztaskiran@hacettepe.edu.tr
ekimtaskiran@gmail.com

Temel Araştırmaların Kliniēe Aktarımında *In-vitro* Model Sistemlerin Önemi

Doç. Dr. Banu Balcı Peynircioēlu

H.Ü. Tıp Faköltesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

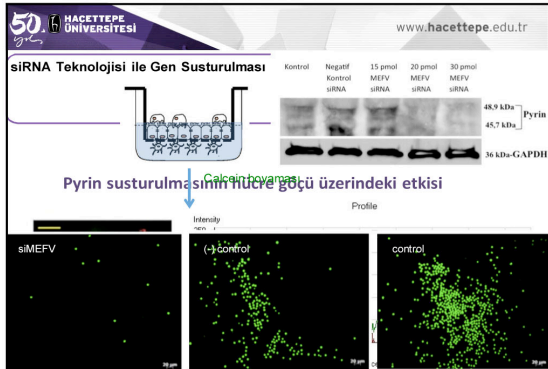
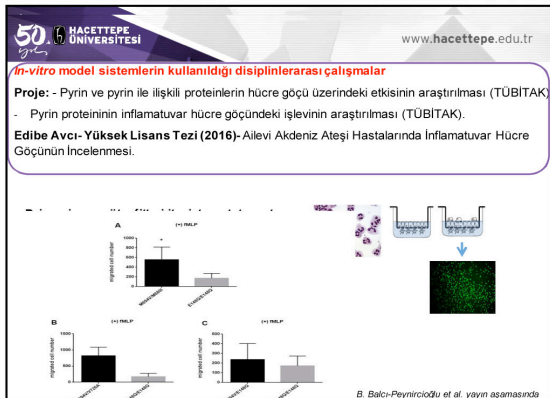
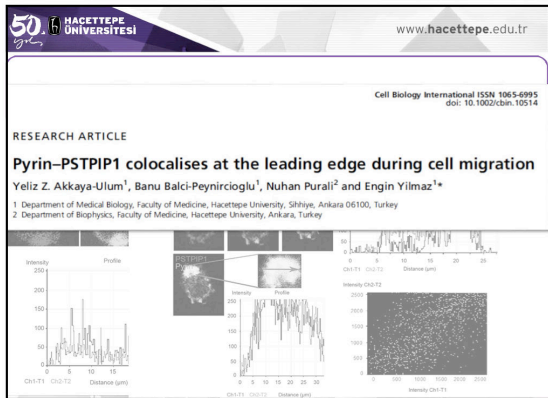
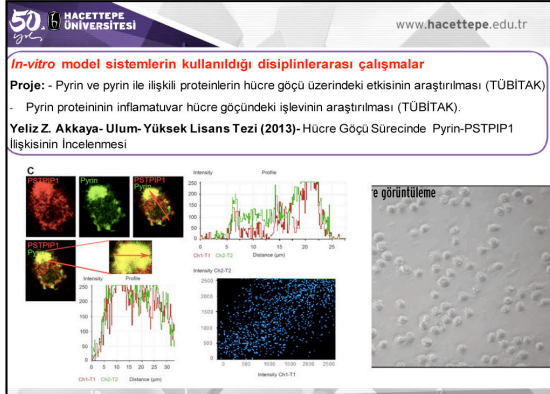
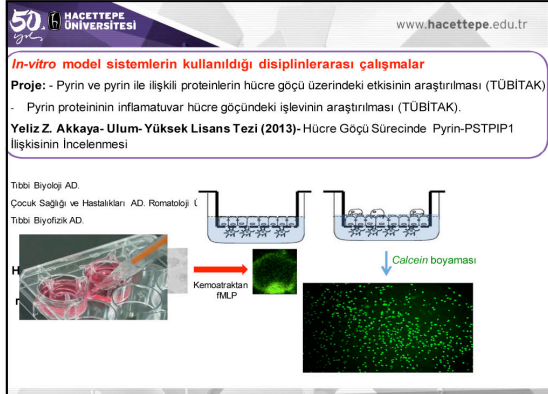
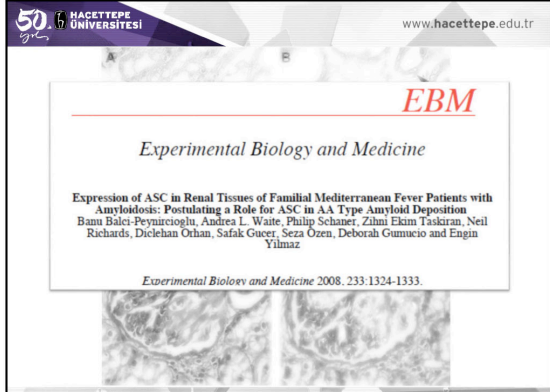
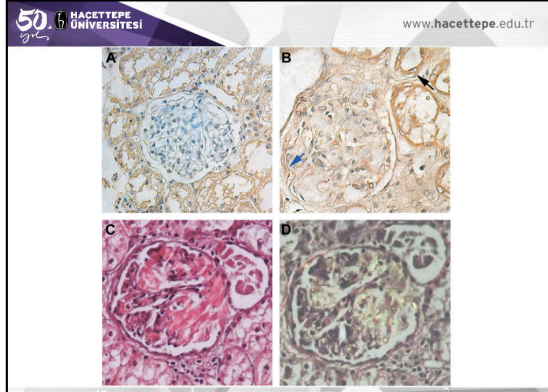
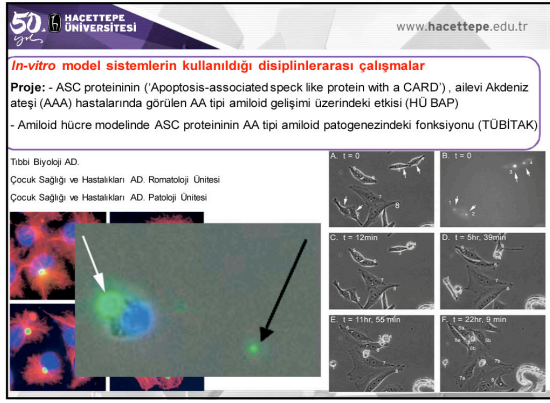
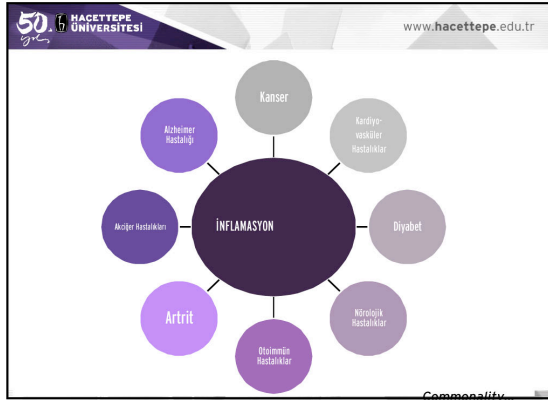
Genetik alanındaki gelişmelere paralel olarak bu alanda paradigma deēiřmiř ve daha bütüncül bir yaklaşımı olan genom bilim teknolojileri ön plana çıkmıştır. Genom bilim teknolojileri yapısal genom bilim, işlevsel genom bilim ve karşılaştırılabilir genom bilim gibi alt alanlara ayrılmaktadır. Genom bilimin kullandığı teknolojiler, hastalıkların erken tanı ve tedavisine yönelik yaklaşımların gelişmesine olanak sağladığı için günümüzde ‘kişiselleştirilmiş tıp – *personalized medicine*’ veya daha güncel tanımıyla ‘öngörüs el tıp – *precision medicine*’ kavramına önemli katkılar sağlamaktadır.

Genetik hastalıklardan sorumlu genlerin işlevlerini ve fenotipe etkilerini inceleyen, işlevsel genom bilim analizleri için izlediğimiz yol haritası düşünöldüğünde, bilimsel araştırma stratejisi açısından da ilk olarak planlanması gereken hücre költürlerinin kullandığı *in-vitro* model sistemlerin oluşturulması aşamasıdır. Bu şekilde hücre düzeyinde özellikle tek gen hastalıklarının patogenezi ve olası tedavi yaklaşımlarına yönelik temel araştırmalar yapılabilmektedir. Model sistem oluştururken hastalardan elde edilen primer hücreler veya hücre hatları kullanılabilmektedir. Bu farklı hücre tiplerinde çoēu zaman genetik manipölasyon (ilgili genin fazladan ifade ettirilmesi overexpression- gain of function, ilgili genin susturulması knock down- loss of function, ilgili gende mutasyon oluşturulması, transdiferansiyasyon, miRNA ifadesinin susturulması/arttırılması gibi) yapılarak, çalıştığımız hastalıkla ilişkili model sistemlerimizi oluşturmaktayız.

Özellikle hücresel düzeyde mekanizmalara ışık tutmak amacıyla kullanılan *in-vitro* model sistemler kullanılarak yapılan genetik veya epigenetik temelli sorulara cevaben planladığımız işlevsel analizler ile; hücresel patolojinin moleküler seviyede anlaşılması, genotip-fenotip ilişkisinin kurulması, hastalıklarla ilişkili yolaklar ve ilaç hedeflerinin belirlenmesi, aday biyobelirteç keşfi, ilaç aday moleküllerin taraması mümkün olabilmektedir.

Son yıllarda araştırmalar hastalıklara sebep olan ortak mekanizmaları çözme yönünde yoğunlaşmış olup, ‘commonality’ olarak da tanımlanan patolojiye sebep olan bu ortak noktalar çözülebilirse, benzer mekanizmaların devreye girdiēi hastalıklarda erken ve öngörüs el tıp (*precision medicine*) yaklaşımı ile çok daha fazla hasta için faydalı bir süreç izlenebilecektir.

Anabilim dalımızda özellikle nadir hastalıklar konusunda, genom bilim çıktılarından yola çıkarak yapmış olduğumuz bu araştırmalar ile transkripsiyonel tıp kavramı ve 21. yüzyıl tıp paradigmaları açısından oldukça önemli olan öngörüs el tıp kavramına katkı sunmaya çalışıyoruz. Bu bilgiler ışığında daha iyi ve hızlı tanı koyabilmeyi, ortak yolakların analizi ile daha iyi hastalık sınıflandırmalarını, ve daha etkin tedavi yöntemlerinin bulunmasını hedefliyoruz.



50th HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
www.hacettepe.edu.tr

In-vitro model sistemlerin kullanıldığı disiplinlerarası çalışmalar

Proje: Ailevi Akdeniz ateşi patogeneziinde MEFV gen ifadesinin düzenlenmesinde rol oynayan miRNAların belirlenmesi. (TÜBİTAK)

Yeliz Z. Akkaya-Ulum-Doktora Tezi-Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Görülen İnflamasyon Sürecinde Rol Alan miRNA'ların Tanımlanması

	FCH	FDR
Homozygote patients (M694V/M694V) vs. controls (-/-)		
hsa-miR-20a-5p	5.554	0.000
hsa-miR-20b	3.299	0.000
hsa-miR-19b	2.641	0.000
hsa-miR-30c	2.118	0.000
hsa-miR-107-3p	0.437	0.000
hsa-miR-130b	0.425	0.000
Heterozygote patients (M694V/-) vs. healthy carriers (M694V/-)		
hsa-let-7d*	28.745	0.000
hsa-miR-122b	16.096	0.000
hsa-miR-125a-3p	10.412	0.000
hsa-miR-574-3p	3.953	0.000
hsa-miR-197	3.711	0.000
hsa-miR-429b	3.326	0.000
hsa-miR-941	3.041	0.000
hsa-miR-182b	0.176	0.000

Atay et al. (2016) in vitro model sistemi: (örnek) - Anti-miRler (örnek) - Oligo miRNA'lar

Sitokin Salınımı Modeli

Apoptoz Modeli

Hücre Göçü Modeli

50 HACETTEPE UNIVERSİTESİ www.hacettepe.edu.tr

Alteration of the microRNA expression profile in familial Mediterranean fever patients

Y.Z. Akkaya-Ulum¹, B. Balci-Peynircioğlu¹, O. Karadağ², F. Kara-Eroğlu³, U. Kalyoncu⁴, S. Kiraz², A.I. Ertenli², S. Ozen⁵, E. Yılmaz^{1,4}

Clinical and Experimental Rheumatology 2017

50 HACETTEPE UNIVERSİTESİ www.hacettepe.edu.tr

In-vitro model sistemlerin kullanıldığı disiplinlerarası çalışmalar

Proje: 'A comprehensive clinical and experimental approach to personalized molecular medicine in patients with defined and undefined autoinflammatory disorders' (E-Rare Joint Transnational Call for Proposals 2015 "Transnational Research Projects on Rare Diseases").

50 HACETTEPE UNIVERSİTESİ www.hacettepe.edu.tr

In-vitro model sistemlerin kullanıldığı disiplinlerarası çalışmalar

Proje: SSS tutulumu olan Behçet Hastalarının serumlarında beyin dokusuna özgül otoantikör varlığının araştırılması. (HÜ BAP)

50 HACETTEPE UNIVERSİTESİ www.hacettepe.edu.tr

Journal of Autoimmunity

Behçet Disease serum is immunoreactive to neurofilament medium which share common epitopes to bacterial HSP-65, a putative trigger

S. Lüle^{1,2}, A.I. Colpak^{1,2}, B. Balci-Peynircioğlu^{1,3}, Y. Gursay-Ozdemir^{4,5}, S. Peker¹, U. Kalyoncu⁶, A. Can⁷, N. Tekin⁸, D. Demiralp⁹, T. Dalkara^{10,11}

Data in Brief

Data Article

Data of indirect immunofluorescence labeling of the mouse brain sections with sera from SLE and MS patients

Ayşe İlksen Colpak¹, Banu Balci-Peynircioğlu^{1,2}, Alp Can³, Yasemin Gursay-Ozdemir^{4,5}, Sevdal Lüle^{1,2}, Umut Kalyoncu⁶, Turgay Dalkara^{10,11}

50 HACETTEPE UNIVERSİTESİ www.hacettepe.edu.tr

In-vitro model sistemlerin kullanıldığı disiplinlerarası çalışmalar

The effect of N-acetylcysteine and calcium hydroxide on TNF- α and TGF- β 1 in lipopolysaccharide-activated macrophages

Senem Pinar Karapinar¹, Yeliz Zulfıye Akkaya Ulum², Bahar Özcelik³, Hatice Dogan Buzoglu⁴, Deniz Ceyhan⁵, Banu Balci-Peynircioğlu⁶, Yasemin Aksoy⁷

Effects of calcium hydroxide and N-acetylcysteine on MMP-2, MMP-9, TIMP-1 ve TIMP-2 in LPS-stimulated macrophage cell lines

50 HACETTEPE UNIVERSİTESİ www.hacettepe.edu.tr

In-vitro model sistemlerin kullanıldığı disiplinlerarası çalışmalar

Proje: Parkinson Hastalığında Genotip Analizi ve Fonksiyonel Çalışmalar. (HÜ- Luxemburg Centre for Systems Biomedicine ikili işbirliği projesi)

Nöroloji AD.

Tıbbi Biyoloji AD.

50 HACETTEPE UNIVERSİTESİ www.hacettepe.edu.tr

In-vitro model sistemlerin kullanıldığı diğer disiplinlerarası çalışmalar

Proje: Otoinflamatuvar hastalıklarda hücre göçü sürecinde inflamazom bileşenlerinin incelenmesi.

Tayfun H. Akbaba - Yüksek Lisans Tezi

Tıbbi Biyoloji AD, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Romatoloji Ünitesi, Diş Hekimliği AD, Romatoloji Ünitesi

Proje: Allevi Akdeniz Ateşi (AAA) Hastalığında Belirlenen miRNA'ların Dolaylı Varlığının Eksozomlar Üzerinden Araştırılması.

Zeynep Tavukcuoğlu - Yüksek Lisans Tezi

Tıbbi Biyoloji AD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon AD, Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Romatoloji Ünitesi, İmmünoloji AD, Romatoloji Ünitesi

Proje: Nöromusküler Hastalıklarda Hedefe Yönelik Tedavide Mitokondriyal Mikro RNA Biyobelirteçlerinin Tanımlanması

Tıbbi Biyoloji AD, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatric Nöroloji Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Patoloji Ünitesi, Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi-Zebra Balığı Araştırma Laboratuvarı

50 HACETTEPE UNIVERSİTESİ www.hacettepe.edu.tr

Temel Araştırmaların Kliniğe Aktarımı

Translational medicine:
"The application of the scientific method to address a health need."

50 HACETTEPE UNIVERSİTESİ www.hacettepe.edu.tr

From base pairs to bedside...

50 HACETTEPE UNIVERSİTESİ www.hacettepe.edu.tr

Teşekkür Ederim...

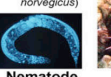
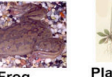
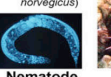
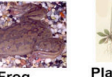
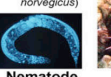
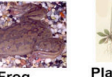
bbalci@hacettepe.edu.tr

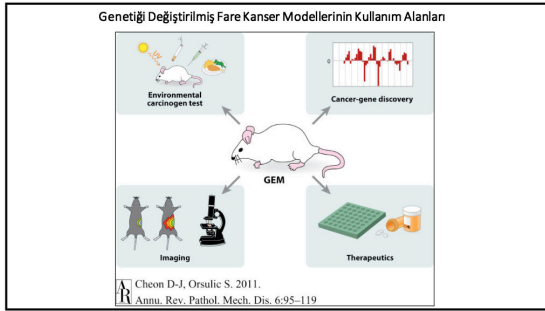
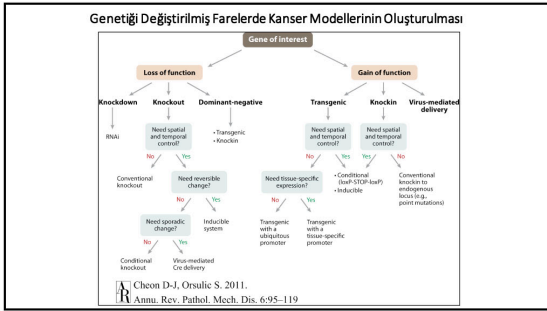
Genetiği Değiştirilmiş Farelerde Hastalıkların Modellenmesi

Doç. Dr. Aytekin Akyol

H.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Genetiği değiştirilmiş fareler sağlık alanındaki araştırmalarda oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Transgenik fare modellerinin kullanılması sayesinde türler arası bulguların teyid edilmesi, biyobelirteç keşfi, tanı ve tedavi alternatiflerinin geliştirilebilmesi için klinik öncesi araştırmaların yapılması mümkündür. Neoplastik ve genetik hastalıklar örnek olarak ele alındığında; altta yatan temel mekanizmalar, birisinde somatik diğerinde ise *germline* mutasyonlardır. Özellikle yüksek çıktılı sekanslamalar sayesinde bu tür hastalıklara neden olduğu düşünülen birçok aday gen keşfedilmektedir. Ancak bu bozuklukların fonksiyonel deneyler ile ileri araştırılmalarının yapılması gereklidir. Transgenik ve moleküler teknikler sayesinde istenilen değişikliklerin istenilen doku veya hücrede, istenildiği zamanda yapılması (Cre/LoxP, tet on/off, CreERT2 gibi) mümkündür. Bu tarz hipotezlerin test edilmesi kapsamında bazı modellerin sıfırdan oluşturulması, bir kısmının ise varolan modellerden temin edilmesi gerekebilmektedir. Özellikle genom değişikliklerinin çok kolay olarak yapılabilirdiği CRISPR/Cas9 teknolojisi gibi yeni yöntemler sayesinde bu alandaki gelişmeler inanılmaz derecede hızlanmıştır. Detaylı hastalık modellerin oluşturulması, saklanması, laboratuvarlar arası ve ülkeler arası transferleri için detaylı prosedürler ve uygun altyapı ile insan kaynaklarına ihtiyaç duyulmaktadır. Gelişmiş ülkelerde hastalık modelleri transgenik fare merkezlerinde üretilmektedir. Özellikle ve farklı disiplinlerden uzmanlık alanlarına ihtiyaç duyulan hizmetlerin sistematik olarak sürdürülebilir ve bir arada verildiği entegre araştırma komplekslerinin (mükemmeliyet merkezleri) sayısı dünyada her geçen gün artmaktadır. Ülkemizde de bu tarz merkezlere ihtiyaç duyulmaktadır.

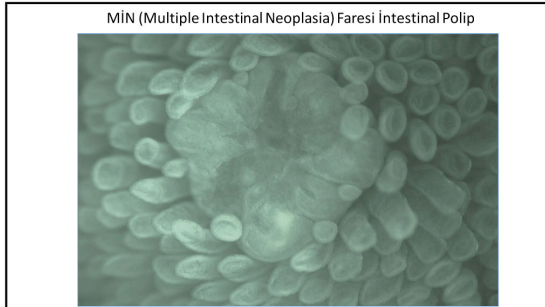
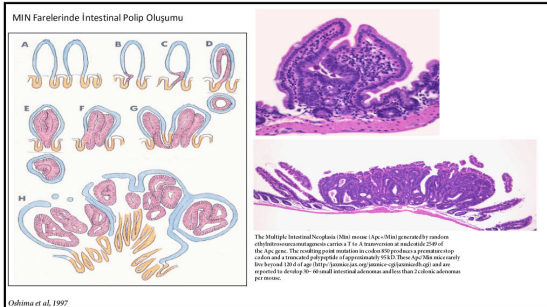
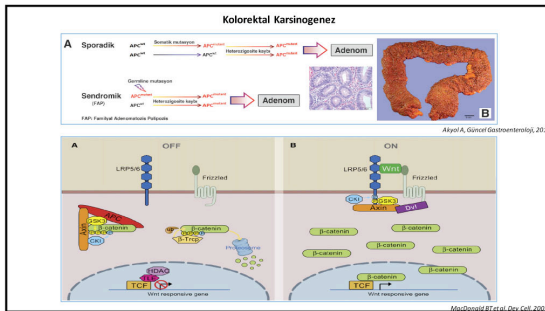
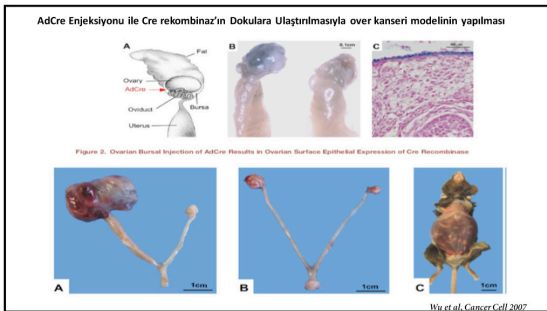
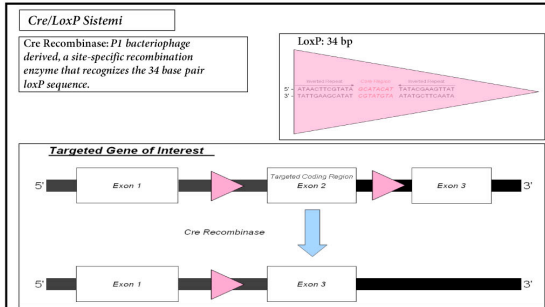
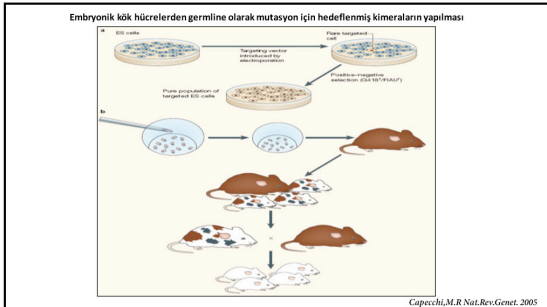
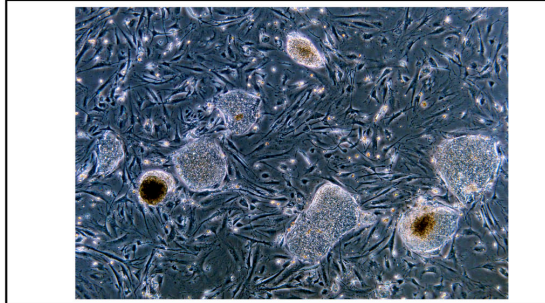
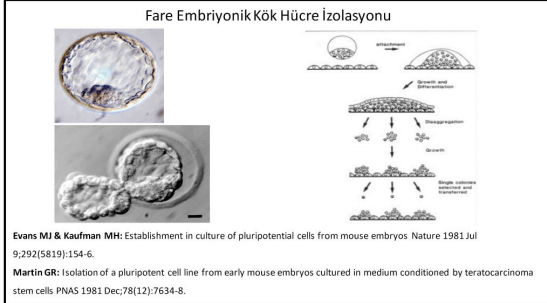
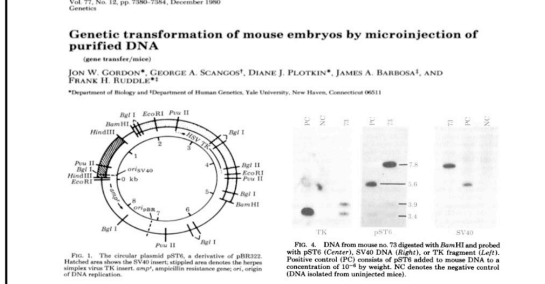
 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Hacettepe Üniversitesi Transgenik Hayvan Teknolojileri Uygulama ve Araştırma Merkezi  Genetiği Değiştirilmiş Farelerde Hastalıkların Modellenmesi Dr. Aytekin AKYOL Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Hacettepe Üniversitesi Transgenik Hayvan Teknolojileri Uygulama ve Araştırma Merkezi	Biyomedikal problem; • Genom nasıl çalışıyor, hastalıklar nasıl oluyor? Yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin klinik öncesi hastalık modellerinde test edilmesi... • Hipotezler... • Peki hangi hipotez gerçek?																															
Cevapların sağlanması (ispat) model organizmalarda... <table><tr><td> Rat (<i>Rattus norvegicus</i>) </td><td> Mouse (<i>Mus musculus</i>) </td><td> Fruitfly (<i>Drosophila melanogaster</i>) </td><td> Nematode (<i>Caenorhabditis elegans</i>) </td><td> Sea Urchin (<i>Strongylocentrotus purpuratus</i>) </td><td> Frog (<i>Xenopus laevis</i>) </td><td> Plant (<i>Arabidopsis thaliana</i>) </td></tr></table>	 Rat (<i>Rattus norvegicus</i>)	 Mouse (<i>Mus musculus</i>)	 Fruitfly (<i>Drosophila melanogaster</i>)	 Nematode (<i>Caenorhabditis elegans</i>)	 Sea Urchin (<i>Strongylocentrotus purpuratus</i>)	 Frog (<i>Xenopus laevis</i>)	 Plant (<i>Arabidopsis thaliana</i>)	Fare Kanser Modelleri 1. Genetiği Değiştirilmemiş Fare Tümör Modelleri (The Molecular Basis of Cancer, 4th Ed. 2015) <table><tr><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>SPONTANEOUS</td><td>CARCINOGEN-INDUCED</td><td>XENOGRRAFT TRANSPLANT</td><td>ORTHOTOPIC TRANSPLANT</td></tr></table> 2. Genetiği Değiştirilmiş Fare Tümör Modelleri (The Molecular Basis of Cancer, 4th Ed. 2015) <table><tr><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Transgenic gene overexpression</td><td>RCAS viral-based gene expression system</td><td>Germline genetic alteration</td><td>Spatial and temporal control of oncogenes and tumor suppressors</td></tr></table>	A	B	C	D					SPONTANEOUS	CARCINOGEN-INDUCED	XENOGRRAFT TRANSPLANT	ORTHOTOPIC TRANSPLANT	A	B	C	D					Transgenic gene overexpression	RCAS viral-based gene expression system	Germline genetic alteration	Spatial and temporal control of oncogenes and tumor suppressors
 Rat (<i>Rattus norvegicus</i>)	 Mouse (<i>Mus musculus</i>)	 Fruitfly (<i>Drosophila melanogaster</i>)	 Nematode (<i>Caenorhabditis elegans</i>)	 Sea Urchin (<i>Strongylocentrotus purpuratus</i>)	 Frog (<i>Xenopus laevis</i>)	 Plant (<i>Arabidopsis thaliana</i>)																										
A	B	C	D																													
																																
SPONTANEOUS	CARCINOGEN-INDUCED	XENOGRRAFT TRANSPLANT	ORTHOTOPIC TRANSPLANT																													
A	B	C	D																													
																																
Transgenic gene overexpression	RCAS viral-based gene expression system	Germline genetic alteration	Spatial and temporal control of oncogenes and tumor suppressors																													

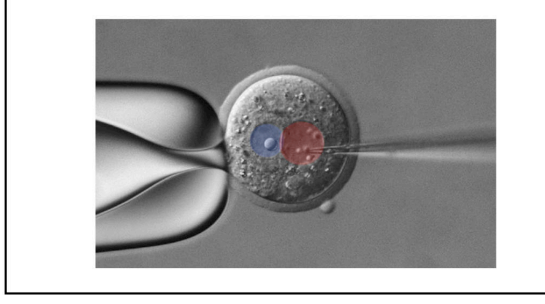
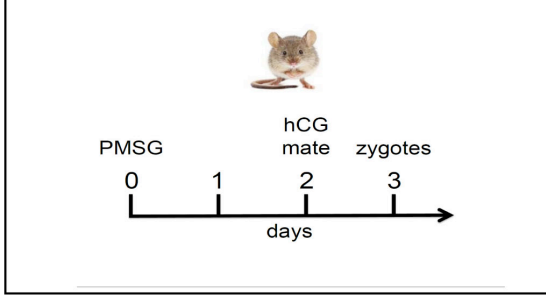
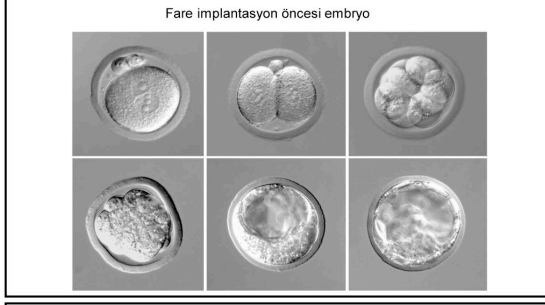
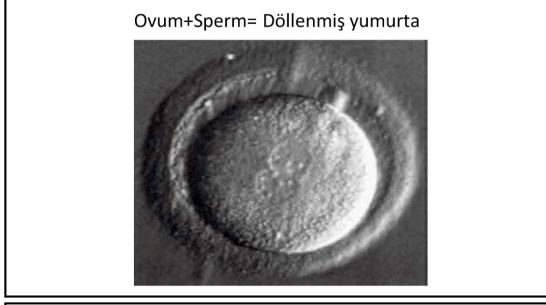
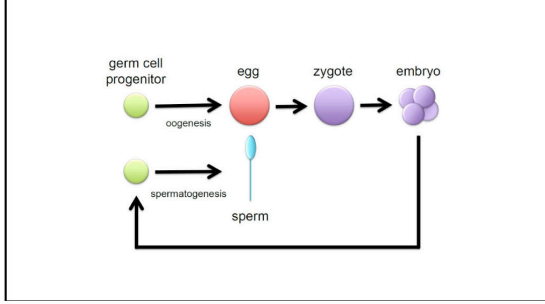
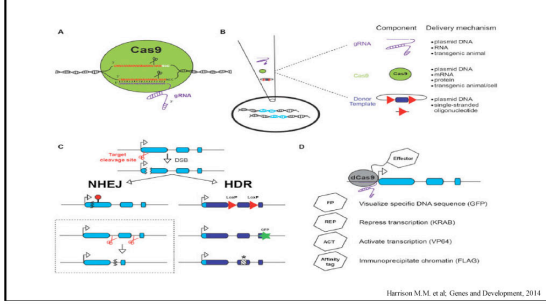
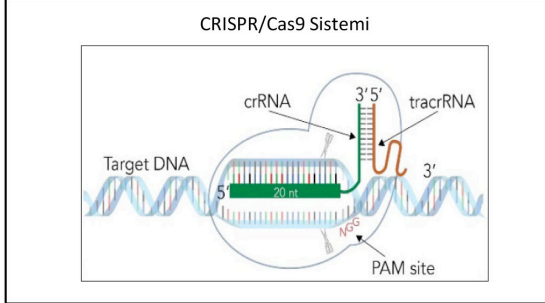
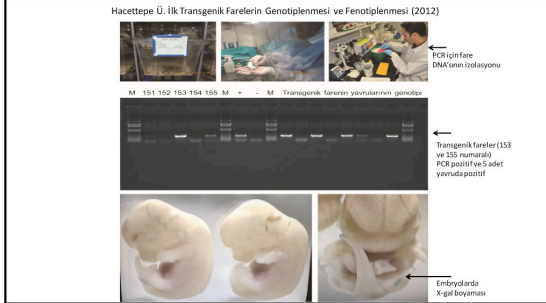
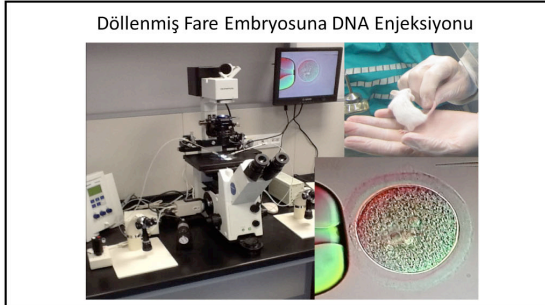
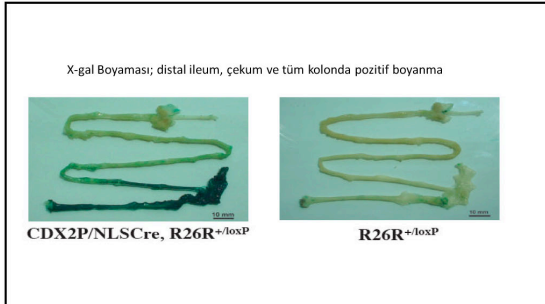
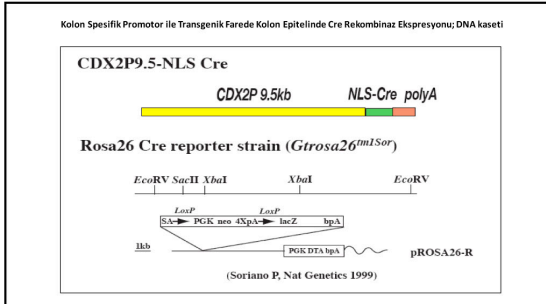


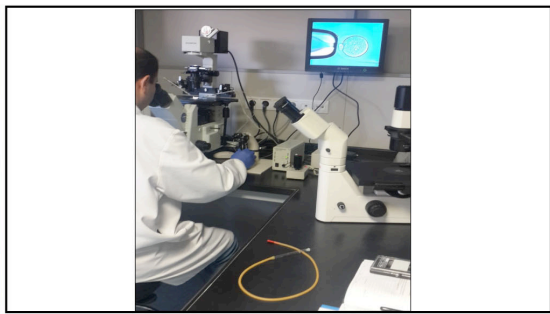
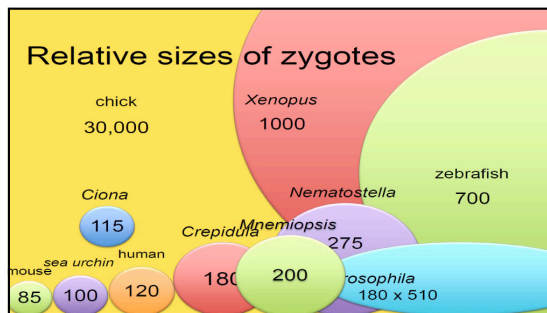
Transgenik fare;

İlk transgenik fare, HSV ve SV40 viral DNA'lar içeren rekombinant pBR322 bakteri plasmidi dölenmiş fare oosit pronukleusuna mikroenjeksiyonla fare genomuna entegrasyonu ile 1980'de yapılmıştır.

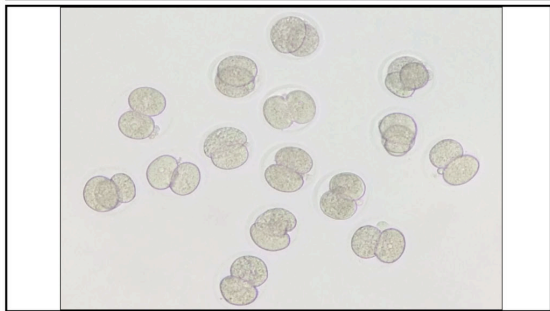
Gordon et al, 1980. PNAS



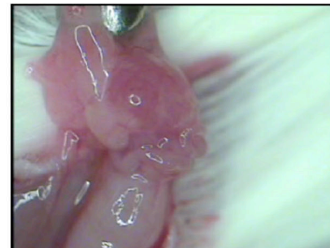




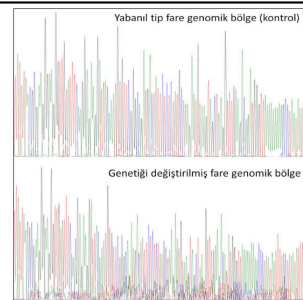
Pronükleer mikroenjeksiyon ile döllenmiş fare yumurtasına DNA enjeksiyonu



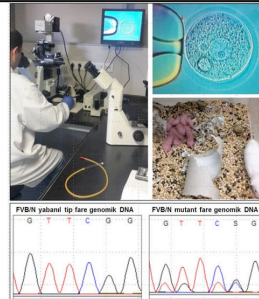
Oviduct'a embryo transferi



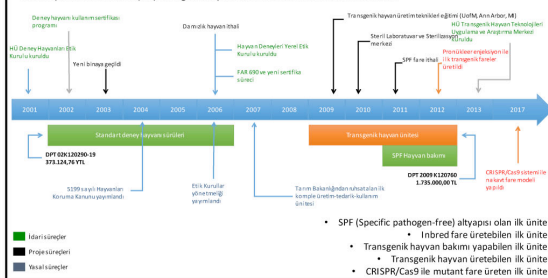
Taşıyıcı anne fare tarafından doğurulan genetik manipülasyon yapılan yavru fareler



Hacettepe Üniversitesi:
CRISPR/Cas9 teknolojisi ile
mutant fare üretilmesi:



Hacettepe Üniversitesi'nde (HÜ) Transgenik Hayvan Üretilmesi ve Merkezin Kurulma Süreci



Kütle Spektrometrisi ve Biyomedikal Uygulamaları

Doç. Dr. Ömür Çelikbıçak

H.Ü. Fen Fakültesi Kimya Bölümü Fizikokimya Anabilim Dalı

Kütle spektrometrisi (mass spectrometry, MS) benzersiz hassasiyeti ve düşük tayin sınırları nedeniyle kimyasal analizin gerekli olduğu her aşamada diğer analitik metotların oldukça önüne geçmiş ve farklı uygulama alanlarında en yoğun kullanılan analiz tekniklerinden biri haline gelmiştir. Kütle spektrometrisi, 1980'li yıllara kadar, küçük organik moleküllerin karakterizasyonu için temel analiz yöntemi olarak kabul görmesine karşın, büyük moleküllerin (özellikle protein, DNA ve kompleks karbonhidratlar) parçalanmadan iyonlaştırılması ve gaz fazına gönderilebilmesi konusunda yeterli başarı sağlayamamıştı. Ancak son 30 yıl içerisinde iyonlaştırma, iyonların ayrılması, tayini, verilerin toplanması ve işlenmesi konularında olağanüstü bir hızla ilerleyen kütle spektrometrisi, tamamen yeni enstrümanların ve uygulamaların geliştirilmesine öncülük etmiştir. Günümüzde yumuşak (soft) iyonlaştırma teknikleri sayesinde, yüksek molekül ağırlığına sahip moleküller (örneğin proteinler, peptitler, oligonükleotitler, karbonhidratlar, sentetik polimerler ve büyük anorganik kompleksler vd.) bütünlükleri bozulmadan (intact) yüksek doğruluk ve kesinlikle analiz edilebilmektedir. Makromoleküllerin analizlerinde en verimli yumuşak (soft) iyonlaştırmayı, ESI-MS (electrospray ionization-mass spectrometry) ve MALDI-MS (matrix-assisted laser desorption/ionization-mass spectrometry) teknikleri sağlamaktadır. Tüm bunlara ek olarak ESI ve MALDI-MS ile kovalent olmayan (noncovalent) etkileşimlere dayalı makromolekül kompleksleri de tayin edilebilmekte, bu komplekslerin kararlılıkları, stokiyometrilere ve etkileşim bölgeleri belirlenebilmektedir. Genom çağı sonrasında, tıp ve biyolojinin birçok alanında, proteomik ve metabolomik çalışmalar daha popüler hale gelmiş ve kütle spektrometrisi bu "omik" yaklaşımlar için faydalı olmanın ötesinde, temel analiz yöntemi haline gelmiştir. MALDI-görüntüleme (imaging) ve bazı çok boyutlu analiz metotlarının kütle spektrometrisi envanterine katılmasıyla yaşam bilimleri kapsamındaki araştırmalara farklı bir ivme kazandırmıştır. Kütle spektrometrisi günümüzde de biyolojik sistemler içerisindeki kompleks etkileşimlere odaklı çalışmaların gerçekleştirilebilmesi için, araştırmacı beklentilerini kapsamlı bir şekilde karşılayan teknolojik gelişimini hızla sürdürmektedir.

KÜTLE SPEKTROMETRİSİ ve BİYOMEDİKAL UYGULAMALARI

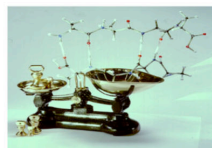
Doç. Dr. Ömür Çelikbıçak

Hacettepe Üniversitesi
Kimya Bölümü
Fizikokimya Anabilim Dalı
omurce@hacettepe.edu.tr

Kütle spektrometrisi nedir ?

Multidisipliner Çok amaçlı Analitik Teknik

Bu teknikte ilk olarak ölçülmek istenen atomlar/moleküller gaz fazında iyonlar haline getirilir ve daha sonra kütle/yük (m/z) oranları tayin edilir.



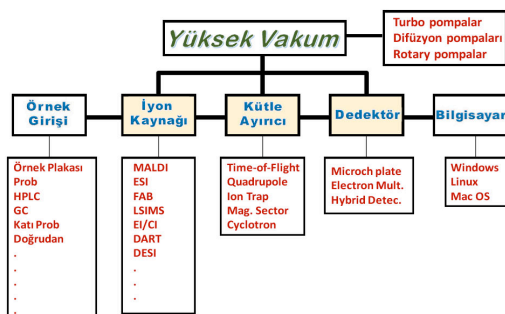
MS ile hangi tür maddeler tayin edilebilir?

Günümüzde farklı türdeki birçok madde MS ile tayin edilebiliyor...

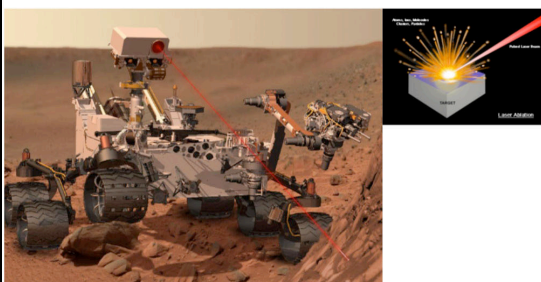
- Elementel türler (ICP-MS)
- Organik moleküller (ilaçlar, petrol türevleri, metabolitler vs.)
- Anorganik bileşikler ve mineraller
- Sentetik polimerler (tanımlama, molekül ağırlığı dağılımı)
- Proteinler, peptitler (tanımlama, dizileme, miktar tayini, kompleksler)
- DNA ve RNA, Oligonükleotitler
- Lipitler, Karbonhidratlar vb.



Bir Kütle Spektrometrenin Bileşenleri



Lazer Aşındırma-Kütle Spektrometrisi "Laser Ablation-MS"



Biyolojik Kütle Spektrometrisi

(Dev moleküllerin Kütle Spektrometrisi)

- ✓ **Electrospray Ionization (ESI)**
- ✓ **Matriks-Assisted Laser Desorption/Ionization (MALDI)**

Birlikte kullanılan kütle ayırıcı türleri:

- Quadrupole (Q)
- Ion Trap (IT)
- Time-of-Flight (TOF)
- Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance (FT-ICR)

**2002-Nobel
Kimya Ödülü**

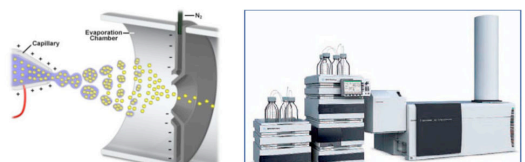


John Bennett Fenn
ESI (1989)

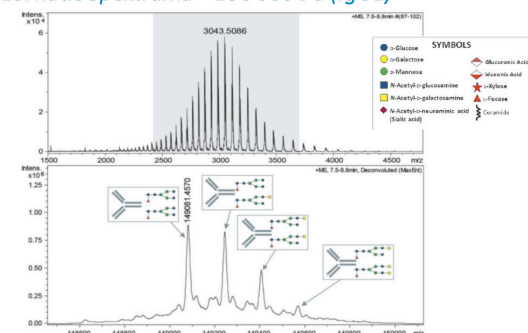
Koichi Tanaka
MALDI (1985)

Elektrosprey İyonlaştırma (ESI)
Kütle Spektrometresi (MS)
ESI-MS

Genellikle LC-MS ve/veya LC-MS/MS sistemlerinde kullanılmaktadır

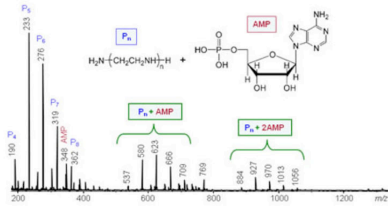


ESI Kütle Spektrumu ~ 150 000 Da (IgG1)



Kovalant olmayan (noncovalent) kompleksler

ESI bir yumuşak iyonlaştırma (soft ionization) teknik olduğu için kovalent olmayan komplekslerde tayin edilebilir



<http://www.uakron.edu/dotAsset/479968.jpg>

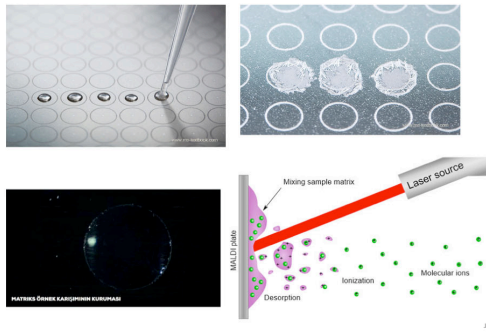
11

Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry MALDI-MS

(Matriks-yardımlı Lazer Desorpsiyon/İyonlaştırılmalı
Kütle Spektrometrisi)

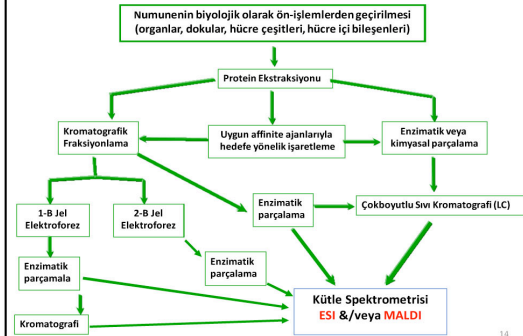


MALDI Örnek Hazırlama ve İyonlaştırma



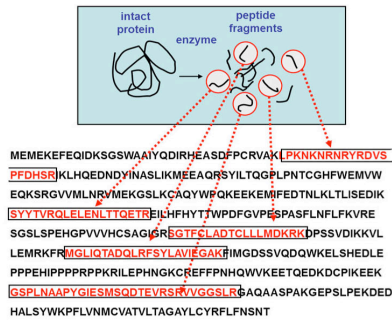
13

Kütle Spektrometrisi ile protein/peptit tanımlama



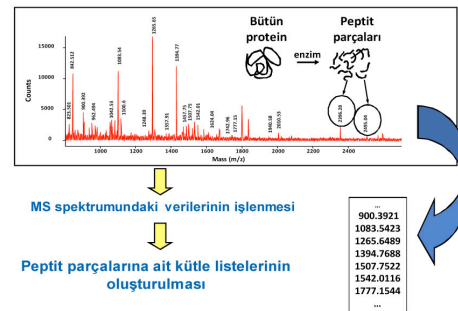
14

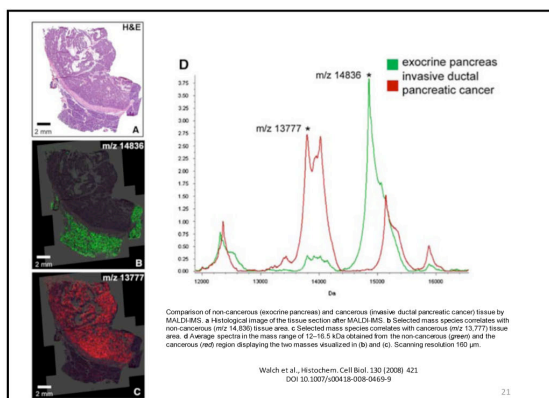
Protein tanımlama: (Peptide Mass Fingerprinting, PMF)



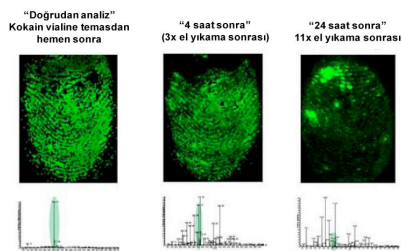
15

Protein tanımlama: peptit kütle listelerinin elde edilmesi



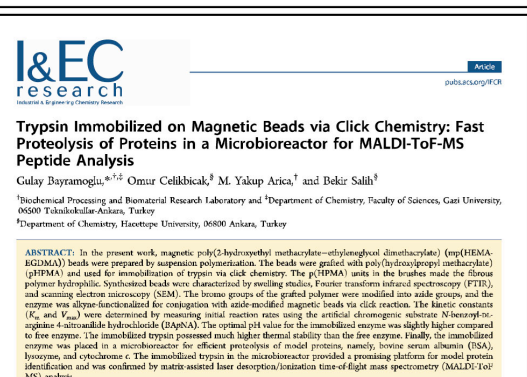
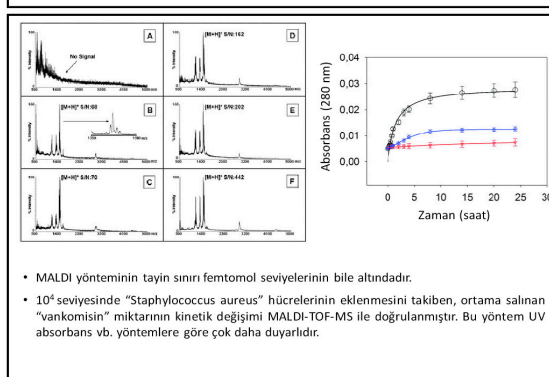
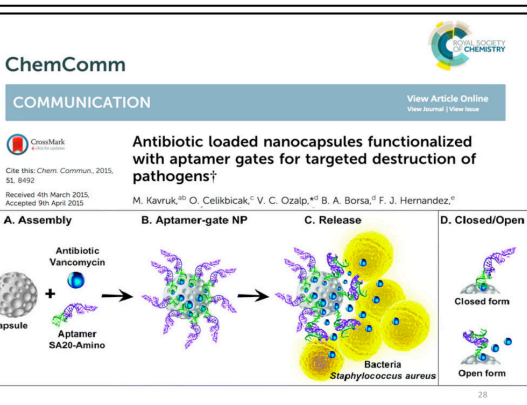
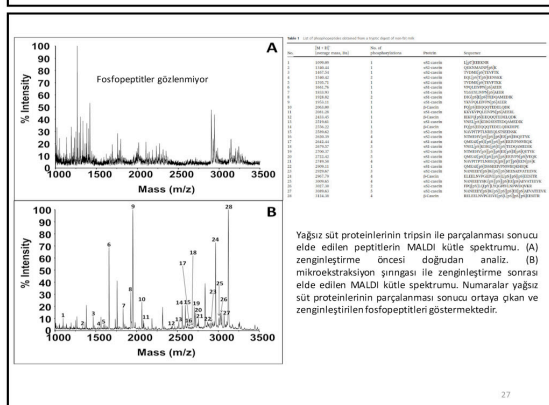
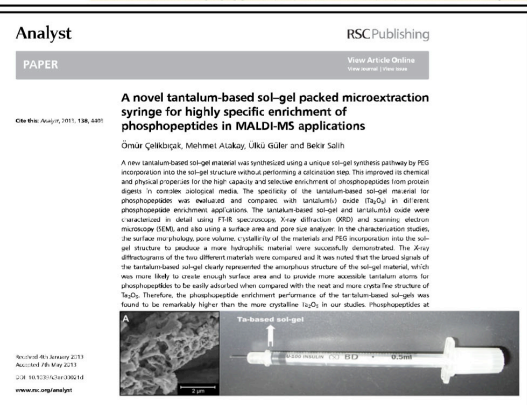
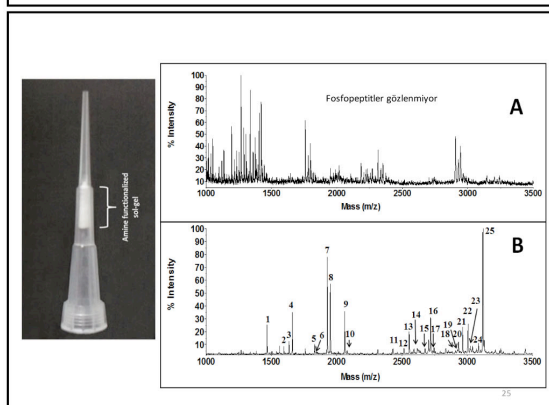
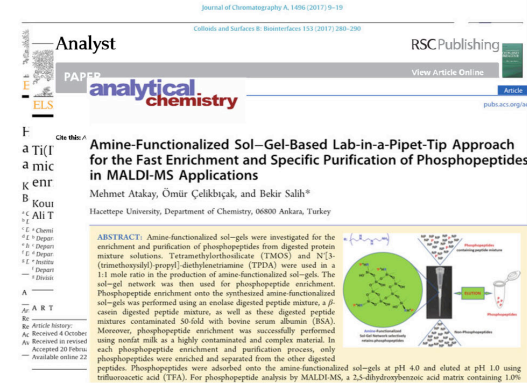


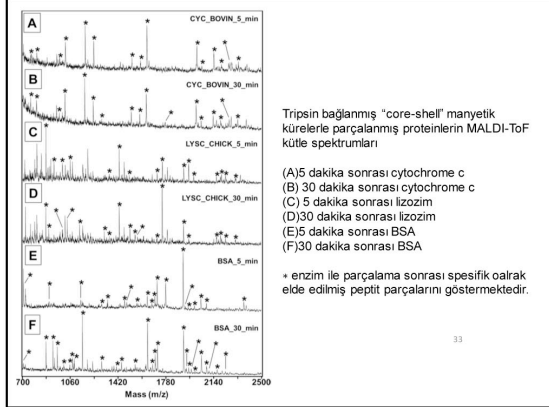
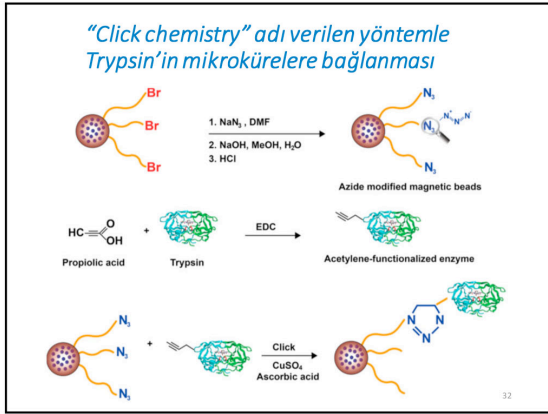
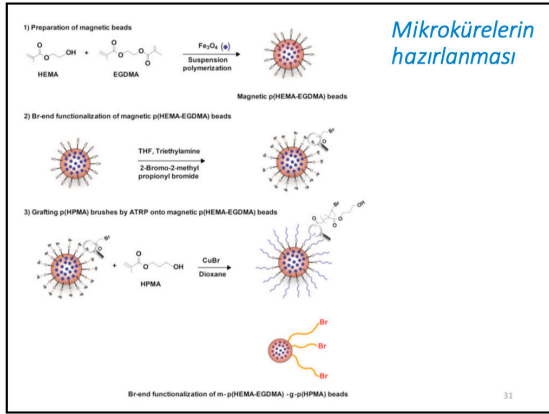
“MALDI imaging” ile Parmak izi Analizi



MALDI mikroorganizma tanımlayıcı (Biotype)

- Mikroorganizmalar hızlı ve güvenilir bir şekilde dakikalar içinde tanımlanabilmektedir.





Cell Biochem Biophys (2014) 10:643–649
DOI 10.1007/s12135-014-9988-6

ORIGINAL PAPER

Effects of 900 MHz Radiofrequency Radiation on Skin Hydroxyproline Contents

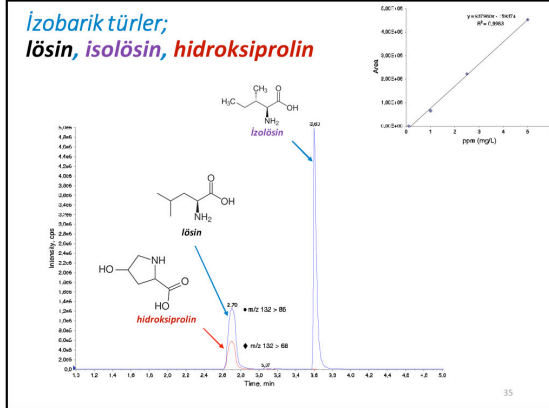
Semra Tepe Çam · Nesrin Seyhan · Cengiz Kavaklı · Ömür Çelikbıçak

Published online: 24 April 2014
© Springer Science+Business Media New York 2014

Abstract The present study aimed to investigate the possible effect of pulse-modulated radiofrequency radiation (RFR) on rat skin hydroxyproline content, since skin is the first target of external electromagnetic fields. Skin hydroxyproline content was measured using liquid chromatography mass spectrometer method. Two months old male wistar rats were exposed to a 900 MHz pulse-modulated RFR at an average whole body specific absorption rate (SAR) of 1.35 W/kg for 20 min/day for 3 weeks. The radiofrequency (RF) signals were pulse modulated by rectangular pulses with a repetition frequency of 217 Hz and a duty cycle of 1:8 (pulse width 0.576 ms). A skin

Abbreviations
RFR Radiofrequency radiation
LC-MS/MS Liquid chromatography mass spectrometer
MS Mass spectrometry
SAR Specific absorption rate
RF Radiofrequency
GSM Global system for mobile communications
ICNIRP International commission on non-ionizing radiation protection
EMR Electromagnetic radiation
ELF Extremely low frequency
APCI Atmospheric pressure chemical ionization

34



Kontrol ve maruz kalmış farelerin deri biyopsi örneklerinde LC-MS/MS ile belirlenmiş Hidroksiprolin miktarları (ppm)

Sham	Hyp (ppm)	Exposed	Hyp (ppm)
1	9.803	1	11.273
2	10.647	2	10.648
3	10.026	3	12.393
4	10.769	4	13.313
5	5.394	5	15.538
6	5.899	6	11.932
7	11.219	7	12.600
8	8.442	8	6.550
9	12.563	9	11.194
10	10.242	10	8.720
Mean	7.900	Mean	13.100

36

HÜNİTEK

LC-ESI-QTOF

• PTM analizleri

• Lipidomik

MALDI-TOF/TOF

• Glukan Analizi

• Proteomik

• MALDI doku görüntüleme

• Hızlı bakteri ve fungal tanımlama

• Biyoizleyiciler

• Kovalent olmayan kompleksler

• Polymer analizleri

• Metabolomik

37

Teşekkürler...

• Bekir Salih
• Chrys Wesdemiotis
• Kouroush Salimi
• Duygu Deniz Usta
• S. Ali Tuncel
• Murat Kavruk
• Frank J. Hernandez
• V. Cengiz Özalp
• Gülay Bayramoğlu
• M. Yakup Arica
• Aşlı Pınar

• Gökhan Demirel
• Semra Tepe Çam
• Nesrin Seyhan
• Cengiz Kavaklı
• Gökrem Liman
• Mehmet Atakay
• Ülkü Güler
• H. Mehmet Kayılı
• Gizem Kaynar

38

Küçük Moleküllerden Biyolojik Makromoleküllere Kristal Yapı Analizi

Prof. Dr. Süheyla Özbey

H.Ü. Mühendislik Fakültesi Fizik Mühendisliği Bölümü

Makromoleküllerin üç-boyutlu yapılarının elde edilmesinde: *X-ışınları kristalografisi, elektron ve nötron difraksiyonu ve NMR spektroskopisi gibi deneysel teknikler kullanılır.*

Makromoleküler kristalografi proteinler, virüsler ve nükleik asitler (RNA ve DNA) gibi biyolojik moleküllerin yapılarının $\approx 5\text{\AA}$ 'den daha yüksek çözünürlükte aydınlatılması için kullanılan en yaygın tekniktir. Bu yüksek çözünürlük yaşayan hücre ve organizmalardaki makromoleküllerin fonksiyonlarının anlaşılmasına yardımcı olur. Protein molekülleri denetimli koşullar altında kristalleştirilebilir; kristal moleküllerin 3-boyutlu latis içerisinde düzenlenimlerinden oluşur. Kristal örgüsü içerisinde eşdeğer konumlardaki atomlar tarafından saçılan X-ışınları keskin şiddetli noktalar oluşturur (kristal difraksiyon deseni). Makromoleküler yapı bu difraksiyon noktalarının konum ve şiddetlerinin analiziyle belirlenir.

Sunumda, kısaca söz konusu X-ışını kristalografisi tekniği anlatıldıktan sonra bitkilerden saflaştırılan lektinler ile akrep venomundan elde edilen bir nörotoksik peptit ile yapılan kristal yapı çalışmalarına değinilmiştir.

Küçük Moleküllerden Biyolojik Makromoleküllere Kristal Yapı Çözümü

"X-ışınları Kristalografisi"



Süheyla Özbey

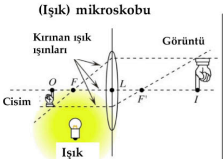
Hacettepe Üniversitesi, Fizik Müh. Bölümü 28 Kasım 2017

ÖZET

- Atomları nasıl görürüz?
- Tarihsel süreç
- Makromoleküler Kristalografi
 - Lektin proteinleri
 - Akrep venom proteini
- XRD'nin Farmasötik Uygulamaları

Neden X-ışınları kristalografisi ?

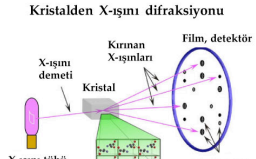
(Işık) mikroskobu



Sınırları:

- Işığın dalgaboyunun yarısından daha küçük ayrıntıları çözümlenemeyen fiziksel olarak mümkün değildir (görünür ışık $\lambda = 400-700\text{nm}$, atomlar $\approx 0.15\text{ nm}$ uzaklıkta)
- X-ışınları ($\lambda = 0.08-0.6\text{ nm}$) merceklerle odaklanamaz
- Moleküller çok çok zayıf saçıcıdır

Kristalden X-ışını difraksiyonu



• Kristal özdeş yönelimlerdeki çok sayıda molekülden oluşur.

• Her bir molekülden difrakte olan X-ışınları kuvvetli yansımalar oluşturmak üzere 'toplanır' (yapıcı girişim)

• Difraksiyon deseni kaydedilir, bilgisayar programları kullanılarak görüntünün yeniden oluşturulması sağlanır

X-ışınları kristalografisi: Tarihsel süreç

- 1895: X-ışınlarının bulunması, W.C. Röntgen (Nobel fizik ödülü 1901)
- 1910: X-ışınlarının difraksiyonu, M. von Laue (Nobel fizik ödülü 1914)
- 1912: Bragg kırınım yasası W.H. Bragg & W.L. Bragg (Nobel fizik ödülü 1915)

Bragg difraksiyon yasası

Kristal düzlemlerinden aynı fazda saçılan X-ışınları arasındaki yol farkı $2d\sin\theta$, dalgaboyunun tam katlarına ($n\lambda$) eşit olduğunda yapıcı girişim (kırınım) gözlenir.



$2d\sin\theta = n\lambda$



NaCl ve KCl'in kırınım deseni

➤ 1934: İlk protein pepsin'in X-ışını kristal-yapısı
J.D. Bernal & D. Crowfoot-Hodgkin

➤ 1949-57: Penisilin, kolesterol, B-12 vitamini ve insülin yapılarının çözülmesi, D. Crowfoot-Hodgkin (Nobel kimya ödülü 1964)

➤ 1953: DNA'nın çift helis yapısının aydınlatılması, F. Crick, J. Watson, M. Wilkins (Nobel fizyoloji/tıp ödülü 1962)

A

B

1953: Globular proteinlerin (Myoglobin ve hemoglobinin) yapısının aydınlatılması, J. Kendrew & M. Perutz, (Nobel kimya ödülü, 1962)

2009 : Ribozomun yapısı ve fonksiyonunun aydınlatılması, V. Ramakrishnan, T.A. Steitz, A.E. Yonath

Teknoloji ile birlikte gelişen süreçte,

- ✓ Sinkrotron X-ışını radyasyon kaynaklarının gelişimi
- ✓ alan detektörlü veri toplama cihazları
- ✓ krayokristalografisinin gelişimi (80-120' K de veri toplama)
- ✓ kristal yükleme ve veri toplama robotik sistemlerin kullanılması
- ✓ faz belirlemede yeni yaklaşımlar
- ✓ veri işleme, yapı çözümü ve arıtımında kullanılan bilgisayar yazılımlarının geliştirilmesi

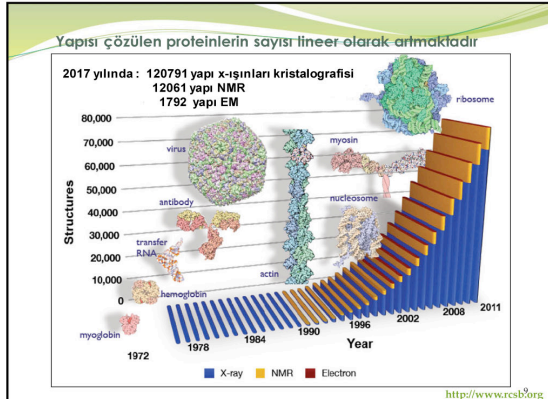
kristalografik yapı hesabının etkinliğini dramatik olarak artırdı.

➤ Son yıllarda, çeşitli enzim-inhibitör komplekslerini de içeren farklı yapılar atomaltı rezolüsyonda (0.85Å) çözüldü. Bu çalışmalar, ko-faktör tanımlama ve inhibitör bağlama gibi enzimatik mekanizmalardaki yapısal özelliklerin anlaşılmasında yeni katkılar sağlamıştır.

Makromoleküler Kristalografi

➤ Moleküler düzeyde bir proteinin işlevini anlayabilmek için, üç boyutlu yapısının bilinmesine gerek duyulur.

- Makromoleküllerin yapısı ve işlevi hakkında, çeşitli teknikler farklı ve birbirlerini tamamlayıcı bilgiler verir.
- Protein moleküllerinin primer yapısı biyokimyasal yöntemlerle, dördüncül yapısı (quaternary) küçük açı X-ışını saçılması yöntemi (SAXS) ve elektron mikroskobu kullanılarak elde edilebilir.
- İkincil (secondary) ve üçüncül (tertiary) yapı hakkında ayrıntılı bilgi protein içindeki atomların düzenlenimlerinin bilinmesini gerektirir.
- Moleküllerin üç-boyutlu yapılarının elde edilmesinde kullanılan deneysel teknikler:
 - X-ışınları difraksiyonu
 - elektron ve nötron difraksiyonu
 - NMR spektroskopisi
- Protein kristalografisi için uygun tek kristaller gerekirken, NMR çalışmaları sıvı fazda yapılır. NMR 20 kDa'dan büyük olmayan moleküllerle sınırlıdır.



Protein kristalografisinin temel adımları

1. Protein izolasyonu ve saflaştırılması
2. Protein kristalizasyonu
3. X-ışını saçılma şiddetlerinin ölçülmesi
4. Yapı çözümü (faz belirleme)
5. Elektron yoğunluğu haritasının yorumlanması
6. Moleküler modelin arıtımı

1. Protein izolasyonu ve saflaştırılması

- Protein örneğinin saflığı ve homojenitesi başarılı bir kristalizasyon için zorunludur, ve bu bağlamda rekombinant DNA tekniği büyük bir buluş olmuştur.
- Ekspresyon vektörlerinde klonlanan genlerden elde edilen proteinler, birkaç saflaştırma adımıyla büyük ölçüde homojen olacak şekilde saflaştırılabilir.
- Proteinlerin >95 saf olması gerekir.
- Minimum 5-10 mg çözülebilir protein sağlanmalıdır.

2. Protein kristalizasyonu

➤ Protein çözeltisinden kristallerin yavaşça çöktürülmesine dayanan bir deneme-yanılma işlemidir

- Kristalleşmeyi etkileyen temel faktörler:
 - Proteinin saflığı
 - Protein konsantrasyonu
 - Çöktürme ajanları (presipitanlar) (tuzlar, organik reaktifler, PEG)
 - Sıcaklık, pH
- Kristalizasyon koşullarını belirlemek için ilk olarak ticari spars-matris tarama kiti kullanılır
- Optimizasyon
- Buhar difüzyon yöntemleri
 - Hanging drop
 - Sitting drop
- Manuel (24-well plate) veya robotla (96-well plate)

Kristal büyüme-Asılı Damla Yöntemi

Asılı damla: 1 µl protein çözeltisi+ 1 µl rezervuar çözeltisi

Rezervuar: presipitant çözeltisi (ör. 1 M NaCl or 30% PEG-4k)

Damladaki karışım rezervuar çözeltisinden daha az konsantredir, bu yüzden su damladan rezervuara doğru buharlaşır.

[presipitant] ve [protein] konsantrasyonu buhar difüzyonu ile yavaşça dengeye ulaşır ve damla içerisinde kristaller oluşur.

High through-put (HTS) Kristalografi

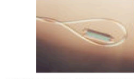
Otomatik kristalizasyon robotu: 96-well format (100 x 100 nl damlalar)

Kristalizasyon Robotları
Pipetting robotlarla, çok sayıda kristalizasyon koşulu kısa bir süre içinde, az örnek kullanılarak test edilebilir.

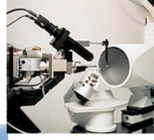
Sıvı azottan X-ışını demetine otomatik kristal transferi

3. X-ışını saçılma şiddetlerinin ölçülmesi

- Laboratuvar (in-house) ya da sinkrotron X-ışını kaynakları
- X-ışını verileri dondurulmuş kristallerden alınır (~100K)



kristal x-ışını ölçümleri için bir loop içine monte edilir



Laboratuvar tipi veri toplama düzeneği



Yüksek kaliteli veri toplama çok şiddetli sinkrotron X-ışını üreten ışın hatlarında yapılır
ör. ESRF, DESY, DIAMOND

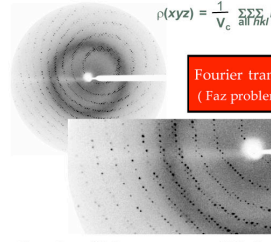
European Synchrotron
Radiation Facility
Grenoble, France

15

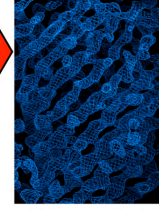
4. Yapı çözümü (faz belirleme)

Her bir difraksiyon noktası, bir atomun konumuna ait bilgi içerir !

$$\rho(xyz) = \frac{1}{V_c} \sum_{\text{all } hkl} F(hkl) \exp[-2\pi i(hx + ky + lz)]$$



Fourier transform
(Faz problemi)



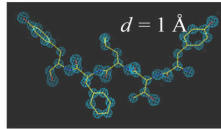
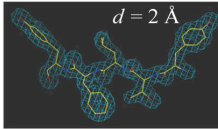
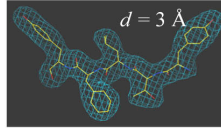
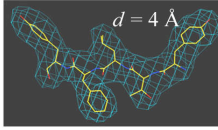
Ham data: binlerce yansıma şiddetleri içerir

Elektron yoğunluğu

$|F|^2$ ($\propto$ şiddet); F in genliği deneyden bulunabilir ama bağılı faz matematiksel olarak hesaplanır

16

Atomik modelin doğruluğu, kristalin X-ışınlarını difraksiyonu sırasındaki maksimum çözünürlük ile belirlenir



Atomik çözünürlük

17

Yapılan Çalışmalar

Lektinler

Lektinler, yaşayan bütün organizmalarda bulunan ve karbonhidrat bağlayan proteinlerdir.

Lektin= haemagglutinin = agglutinin
Legere 'seçmek'

- Hücreleri kümeleştirme, glikoproteinleri **cöktürme** yetenekleri vardır. Hücrelerde olağan dışı mitoz bölünmeye neden olabilirler
- **Moleküler tanıma prosesleri** ile ilgili çalışmalarda model sistemler olarak kullanılır
- Bazı bitkisel lektinler **antiviral** özellik gösterirler
- Soğanlı çiçekler, böcekler ve otoburlara karşı savunma amaçlı kullanılır

18

I. Daffodil Lektin- Mannobiose Kompleksi

Daffodil lektin (*Narcissus pseudonarcissus* lektin - **NPL**), monokot manoz bağlayan lektinler sınıfındadır. (*Amaryllidaceae*, *Liliaceae*, and *Alliaceae* ailesi- *kardelen*, *zambak*, *çan çiçeği*....)

- Bu lektinler, kompleks glikanlara doğru büyük bir eğilim gösteren manozlar için çok özel proteinlerdir.
- **NPL** 'in de benzer özelliği nedeniyle HIV'nin hücrelere bağlanmasını engellediği gösterilmiştir *

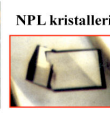
NPL Fetuin-agarose kolonu kullanılarak, ion-exchange kromatografisi ile elde edildi.

Kristaller, saf NPL proteininden alınan 10-20 μ l (20 mM α 1-3 Mannobiose içeren) damlacıklar içinde, sitting drop- buhar difüzyon yöntemiyle büyütüldü.

*(Hester et al., 1995; Hester & Wright, 1996; Chantalat et al., 1994; Wood et al., 1999)

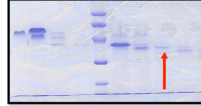
19

NPL

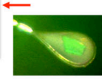


Daffodil soğanları

Daffodil çiçekleri



NPL Fraksiyonlarının jel elektroforezi (SDS PAGE)



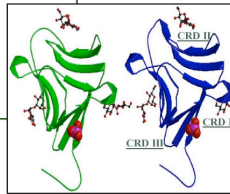
X-ışını difraksiyon verisi, **SRS Daresbury (UK)** Labda 100 K' de toplandı.

20

NPL

<i>Üsay Grubu</i>	C222, (no. 20)
<i>Hücre boyutları</i>	a=72.00, b=102.01, c=74.37 Å
<i>Asimetrik birimi</i>	2 lektin monomer (218 a.a.) + 6 α 1-3 mannobiose
<i>Hacim</i>	546230.2 Å ³
<i>Mr (Protein + Ligand)</i>	2 x 12199 + 6 x 342 Da
<i>Rezolyasyon</i>	58.7 - 13.3 Å
<i>R-merge</i>	7.7%
<i>Ölçülen yansıma sayısı</i>	89154
<i>Aritmda kull. yansıma</i>	30200
<i>Protein atomu</i>	1716
<i>Hetero atom</i>	10
<i>Şeker atomu</i>	138
<i>Su moleküllü</i>	202
<i>PDB kod</i>	3DZW

NPL in üçüncül yapısı

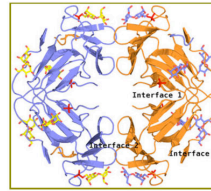


• Daffodil lektin molekülü normal olarak **dimer** şeklindedir, asimetrik birimde iki monomer bulunur.

• Her monomer (A ve B zinciri) **109 aminoasit** ve **3 manoz** molekülünden oluşur.

21

NPL in dördüncül yapısı

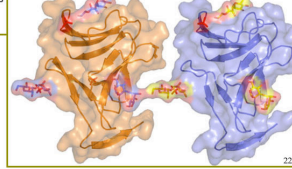


PDB code : 3DZW

Kristalde tetramerik kümelene gözlenmiştir.
Interface 1 tellerin değiş-tokuşu ile oluşmuştur
Interface 2 amaryllidaceae lektinlerde var olan bir hidroforik patch ile oluşmuştur (Chantalat et al., 1996).

Her ikisi de çok kuvvetlidir ve bu özel etkileşimler gözlemlenebilir. Böylece bu tür lektin familyasında tetramerik yapı korunur.

Interface 3 iyoniktir ve yan tetramer kontakları arasındaki ilişkide rol oynar.



22

II. Lentil Lektin-Sukroz kompleksi

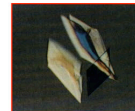
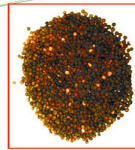
Lentil lektin (LCA) Lens Culinaris tohumlarından affinity kromatografi kullanılarak saflaştırıldı

- Lentil lektin-sucrose kompleksinin kristalleri "sitting drop" buhar difüzyon yöntemiyle büyütüldü.
- Saf lektin (7 mg/ml konsantrasyonda) eşit hacimdeki presipitant ile karıştırıldı.

- Plaka-biçimli kristaller 293' K de, iki hafta içinde elde edildi.

(precipitant : 40% MPD su içinde, 100 mM Cacodylate ve 50 mM sukrose, pH 6.5)

LCA

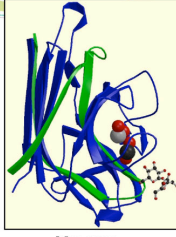


X-ışını difraksiyon verisi, **SRS Daresbury (UK)** Laboratuvarında, rotasyon yöntemiyle ve ADSC Q4 CCD detektör sistemiyle, 100° K' de toplandı.

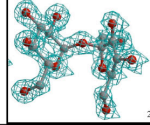
LCA

Uzay grubu	C222 ₁ (no. 20)
Birim hücre (Å)	a=55.06, b=81.3, c=123.36 Å
Asimetrik birim	1 lektin monomer (228 a.a.) + 1 sukroz
M _r (Protein/Protein+ligand)	23500 / 23951 Da
Rezolusyon (Å)	25.5 - 1.3
R-merge	4.8%
Ölçülen yansıma	637527
Aritımda yansıma	64795
Protein atomu	1758
Metal atomu	2
Şeker atomu	23
Su molekülü	285

Sukroz çevresinde elektron yoğunluğu

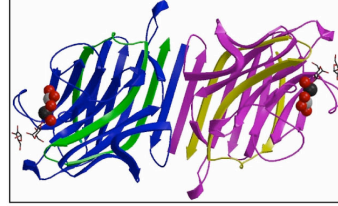


Monomer



LCA 'in yapısı

- Molekül monomer şeklinde.
- Her monomerde iki polipeptit zinciri: **alfa** ve **beta**.
- Alfa 181** aminoasit, **beta 47** aminoasit içerir; 12 β-tabakası vardır.
- Her monomere, bir **Ca²⁺** ve **Mn²⁺** iyonu ile sukroz molekülü bağlıdır.
- Ca²⁺** ve **Mn²⁺** iyonları, Ala-Asp cis-peptit bağının stabilizasyonunda etkin rol oynarlar. Bu bağ LCA'nin karbondhidrat tanıma bölgesi için belirleyicidir. Sukroz molekülünün glukoz kısmı bağlanma noktasında doğrudan lektine bağlanır.



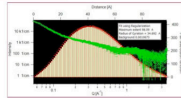
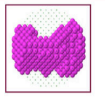
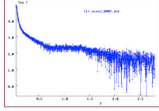
26

Nörotoksik Peptid Acra3

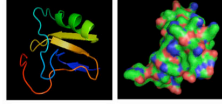
[Androctonus Crassicauda venom]

Amino acid sequence of Acra3 in FASTA format:
1|TX30_ANDCR RecName: Full=Toxin Acra3;

MKIIFLLVMMILSEVYSDRDGYVHDGTNCKYSCDIREKWEY
CTPLCKRRNAKTGYCYAFACWICGLPDE
VKVYGGDGIKCKSG



- Tek kristaller elde edilemediği için Acra3'ün yapısal karakterizasyonunda proteinlerin sıvı çözeltileri kullanıldı.
- SAXS deneyleri Hamburg, DESSY-P12 BioSAXS ışın hattında yapıldı.
- Acra3'ün tahmini yapısının kuramsal olarak belirlenebilmesi amacıyla biyoinformatik yaklaşımlar kullanıldı. Biyoinformatik Yöntemlerle Moleküler Modelleme



Triterpene Saponins from Cyclamen trocoperanthum

Ghezala Mihci Gaidi¹, Suheyla Özbey², İlker Orhan³, Bilge Sener⁴, Tomokuni Miyamoto⁵, Jean-François Mèjezet⁶, Olivier Duchamp⁷, Anne-Claire Mitaine-Offier⁸, Marie-Aleth Lacaille-Dubois¹

¹ Laboratoire de Pharmacognosie, Unité de Molécules d'Intérêt Biologique (UMR UPRIS EA 3660), Faculté de Pharmacie, Université de Bourgogne, Dijon, France

² Department of Engineering Physics, Faculty of Engineering, Hacettepe University, Ankara, Turkey

³ Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Gazi University, Ankara, Turkey

⁴ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

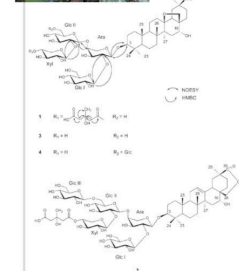
⁵ Oncodesign, Dijon, France

Abstract

Two new triterpene saponins (1-2) together with three known saponins, deglucosylamin (3), cyclamin (4), and mirabilin (5), were isolated from the tubers of *Cyclamen trocoperanthum*. They were elucidated as 3β-O-(4-O-[3-hydroxy-3-methylglutaryl]-β-D-glucopyranosyl)-(1→2)-β-D-glucopyranosyl-(1→4)-β-D-glucopyranosyl-(1→2)-α-L-arabinopyranosyl)-16α-hydroxy-13β,28-epoxy-oleanan-30-al (1) and 3β-O-(4-O-[3-hydroxy-3-methylglutaryl]-β-D-glucopyranosyl)-(1→2)-β-D-glucopyranosyl-(1→6)-β-D-glucopyranosyl-(1→4)-β-D-glucopyranosyl-(1→2)-α-L-arabinopyranosyl)-16α-hydroxy-20,30-lactone-olean-12-ene (2). Their structures were characterized mainly by a combination of 1D- and 2D-NMR techniques (¹H-N COSY, TOCSY, NOESY, HSQC, and HMBC) and mass spectroscopy. Saponins 1, 2, and 4 showed a weak cytotoxic activity when tested against HT-29 and HCT 116 tumor colon cancer cells.

Phyto Med 2010; 76: 819-821

Siklamen saponinleri



28

X-ışını difraksiyonu: Farmasötik Uygulamaları

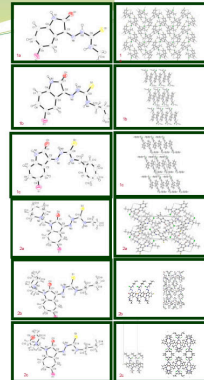
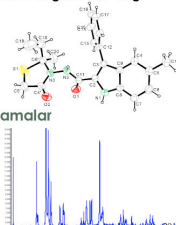
Bir ilaç etkin maddesinin araştırma, geliştirme ve ilaç formunda pazara sunulma sürecinde X-ışınları difraksiyonu önemli rol oynar.

Buluş aşamasındaki uygulamalar

- Tek kristal XRSD
- yapı çözümü : moleküler yapı hakkında kesin ve güvenilir bilgi
 - moleküler geometri, konformasyon
 - moleküller arası etkileşme
 - moleküler düzenlenim
 - sıcaklık titreşim parametreleri
- polimorfaların tanınması

Geliştirme ve üretim aşamasındaki uygulamalar

- Toz XRPD
 - Faz analizi
 - Karışımlardaki fazların kompozisyonu
 - Kristalinite derecesi
 - Parçacık büyüklüğü
 - Polimorfizm ve solvatomorfizm



İndol-thiosemicarbazone türevleri

Moleküllerin kristal içindeki düzenlenimleri N-H...O/F ve N-H...S hidrojen bağları ve C-H...S etkileşimleri tarafından yönetilmektedir.

2a hariç, tüm moleküllerde C-H...π kontaklarının da stabilizasyonda etkin bir rolü vardır.

Ayrıca, N-H...O and N-H...N molekül içi hidrojen bağları, indol-thiosemicarbazone sistemini düzensiz tutmaktadır.

30

TEŞEKKÜRLER

31

Tartışma Oturumu

Farklı Disiplinler “İşbirliği Önerileri ve Paylaşımları”

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Seza Özen

- Üniversitemizde, genden işleve giden süreçte; -omik teknolojileri (genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik, lipidomik), *in-vitro* ve *in-vivo* model sistemler, biyobelirteç keşfi, biyoinformatik alanları açısından altyapı/insan kaynağı olarak oldukça güçlü genombilim araştırma platformları bulunmaktadır.
- Genombilim araştırma platformları, fiziksel olarak ayrı mekanlarda bulunmakla beraber çalışmaların birbirine entegrasyonu ile sanal bir genombilim ağı mevcuttur.
- Mevcut araştırma alt yapısının iyileştirilmesi ve ileriye yönelik sürdürülebilir yapının oluşturulması ile Hacettepe Üniversitesi genombilim alanında ulusal ve uluslararası rekabet gücünü artıracaktır.
- Üniversitemiz bünyesindeki sanal genombilim ağını somut olarak da bir araya getiren Genombilim ve Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi (HÜGEN) bulunmaktadır. Merkezin kurulma amacı; genombilim teknolojileri altyapısının etkin kullanımı ile nadir hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik temel araştırmaların, klinik uygulamalara aktarılabilmesidir (translasyonel tıp). Araştırma gruplarının belirlenmesi, alt yapıların iyileştirilmesi ve ileriye yönelik ulusal ve uluslararası rekabet gücü yüksek sürdürülebilir bir yapılanmanın oluşturulabilmesi için Merkezin translasyonel araştırma ve yeni tedavi yaklaşımları açısından mevcut durum analizinin ortaya çıkarılacağı fizibilite projesini yapmak büyük katkı sağlayacaktır.
- Nihai hedef olarak genombilim araştırma çıktılarının yeni ürün/teknoloji ve tedaviye hızlı olarak aktarımını sağlayacak disiplinlerarası iş birlikleri oluşturulmalıdır.

Geri Bildirimler

Siz değerli katılımcılarımızın toplantıya yönelik geri bildirimlerini alabilmek için hazırlanarak görüşlerinize sunduğumuz beş ana kritere göre ortalama değerlendirme puanlarınız, hesaplanarak aşağıda verilmiştir:

Puanlamaya esas alınan derecelendirme:

1→Çok yetersiz 2→Yetersiz 3→Orta 4→İyi 5→Çok iyi

- Toplantının disiplinlerarası araştırma/iş birliği açısından değerlendirilmesi. **(4,51)**
- Toplantı konusunun üniversitenin araştırma hedefleri ile uyumu. **(4,38)**
- Toplantı konusunun proje/Ar-Ge potansiyeli. **(4,41)**
- Toplantı bilimsel programının değerlendirilmesi. **(4,33)**
- Toplantının Tıp ve Sağlık Bilimleri ile Fen ve Mühendislik Bilimlerinin işbirliğine ivme kazandırma potansiyeli. **(4,47)**

Siz değerli katılımcılarımızın, kişisel görüş ve önerileri aşağıda sıralanmıştır:

- “Toplantılar farklı disiplinleri bir araya getirmeleri ve ortak iş birliklerinin kurulması açısından çok faydalı olmaktadır.”
- “Biyoinformatik araştırmalarının da disiplinlerarası konular arasında tartışılması faydalı olacaktır.”
- “Antropoloji ve arkeoloji anabilim dallarının da bu tip toplantılara katılması, konulara tarihsel derinlik katılması adına faydalı olacaktır.”
- “Gelecek toplantıların nispeten az formal oturumlar halinde planlanması, etkileşimin artması adına uygun ortamlar yaratabilir.”
- “Doktora öğrencilerinin hocalarımıza/araştırmacılarımıza daha detaylı danışabilmesi için yarım/tam günlük *workshop*’lar düzenlenebilir.”

Disiplinlerarası İletişim Grubu

htopalog@hacettepe.edu.tr,sezaozen@hacettepe.edu.tr,nbasaran@hacettepe.edu.tr,sarikanakdagli@gmail.com,zcehrel@hacettepe.edu.tr,ayuzbasi@hacettepe.edu.tr,eztaskiran@hacettepe.edu.tr,bbalci@hacettepe.edu.tr,aytekina@hacettepe.edu.tr,omurce@hacettepe.edu.tr,sozbey@hacettepe.edu.tr,semre@hacettepe.edu.tr,herdem@hacettepe.edu.tr,kocaefe@hacettepe.edu.tr,didayan@hacettepe.edu.tr,burcub@hacettepe.edu.tr,gamzeb@hacettepe.edu.tr,yelizakkaya@hacettepe.edu.tr,gizemkaragedikli@gmail.com,gulsum.kayman@hacettepe.edu.tr,yaseminb@hacettepe.edu.tr,mtbudak@hacettepe.edu.tr,sevdamuftuoglu@gmail.com,deniz.ayvaz@hacettepe.edu.tr,cagmantan@hacettepe.edu.tr,seviloskay@gmail.com,ozlemakay06@hotmail.com,sag.erdal@gmail.com,selcandemir@yahoo.com,gbalta@hacettepe.edu.tr,banlar@hacettepe.edu.tr,rkozgul@hacettepe.edu.tr,kasif@hacettepe.edu.tr,nazguleray@hacettepe.edu.tr,sumeyra2304@hotmail.com,babaoglu@hacettepe.edu.tr,elifozgeyilmaz@gmail.com,mertcanongun@hacettepe.edu.tr,drrbas@hotmail.com,btalim@hacettepe.edu.tr,kokemal@hotmail.com,figensoylemezoglu@gmail.com,akbar06@hacettepe.edu.tr,teldem@hacettepe.edu.tr,pkelicen@hacettepe.edu.tr,eremko@hacettepe.edu.tr,enemutlu@hacettepe.edu.tr,edaa-yse@hacettepe.edu.tr,celebier@hacettepe.edu.tr,dtacakman@yahoo.com,monsieur_gencay@yahoo.com,zbtuncer@hacettepe.edu.tr,bmodali@hacettepe.edu.tr,enesmustafaucar@hacettepe.edu.tr,aslidevrin@hacettepe.edu.tr,vildan@hacettepe.edu.tr,abacise@gmail.com,perktas@hacettepe.edu.tr,cagatayk@hacettepe.edu.tr,akal@hacettepe.edu.tr,edacelik@hacettepe.edu.tr,slmbulut@hacettepe.edu.tr,alimetin@hacettepe.edu.tr,cankosukcu@gmail.com,idilyet@gmail.com,fatimaaerts@yahoo.com,agozcan@hacettepe.edu.tr,betulcelebi@hacettepe.edu.tr,ecemkural.ank@gmail.com,baris.ulum@hacettepe.edu.tr,yasonbas@gmail.com,aycaergul@gmail.com,gunesguner@gmail.com,erayogun@gmail.com,cinarzenep@gmail.com,merveparlakgorur@gmail.com,bengisukevser@gmail.com,evrimaksu90@gmail.com,nazlieskici@hacettepe.edu.tr,seydaunsal20@gmail.com,n.boustan@hotmail.com,tayfunhilmi@gmail.com,zeyneptv@gmail.com,dygsvm@gmail.com,dilasorez1@gmail.com,ataydinoglu@hacettepe.edu.tr,damlaozyurek@gmail.com,begumozbek@hotmail.com,aparmaksiz@gmail.com,cansuozdemir@hacettepe.edu.tr,drtulaykaraagac@hacettepe.edu.tr,ozgurdoguserol@gmail.com,dilaradalkiran@gmail.com,burcusahan@gmail.com,bbernaalkan@gmail.com,berenkaraosmanoglu@gmail.com,cicimansur@gmail.com,ayhaneslihan0725@gmail.com,soheil.mgh@gmail.com,ekincelik710@gmail.com,gizermerv@gmail.com,isikgamze@gmail.com,varancem@gmail.com,ozgeatci93@gmail.com,zuhmurat@gmail.com,aysegencer.11@gmail.com,ozantiger@gmail.com,tugce.yaman@hacettepe.edu.tr,mustafa.sait.03.@gmail.com,nurbanukacar@gmail.com,malik19990@hotmail.com,zeynep_kaya@hacettepe.edu.tr,dilek.karadağ.dk@gmail.com,esrakarakoseli@gmail.com,elifozgemuglali@gmail.com

* Üst Yönetim mail grubuna dahil edilmemiştir.