



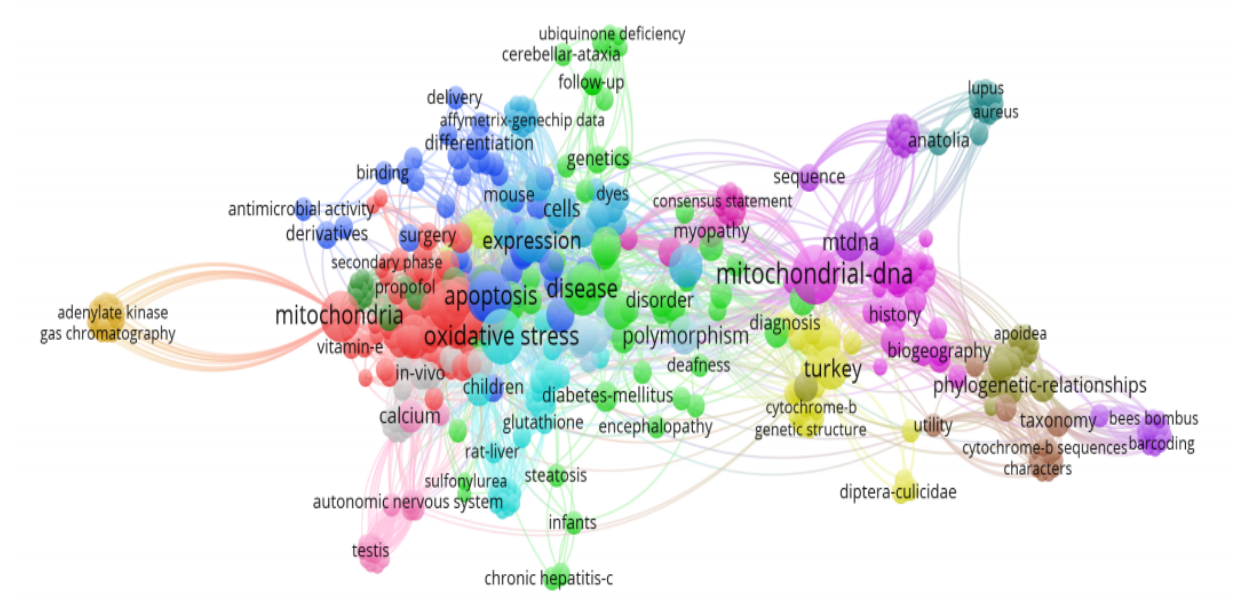
Hacettepe Üniversitesi
Tıp ve Sağlık Bilimleri Bilim Kurulu
2. Disiplinlerarası Beyin Fırtınası Toplantısı

Mitokondri
Biyokimyası, Moleküler Yapısı,
Genetiği ve Hastalıkları

TOPLANTI RAPORU
Ekim 2017

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

Mitokondri
Biyokimyası, Moleküler Yapısı,
Genetiği ve Hastalıkları



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 2. Disiplinlerarası Beyin Fırtınası Toplantısı

13 Ekim 2017, Cuma - 09.30-12.30

MİTOKONDRI: BİYOKİMYASI, MOLEKÜLER YAPISI, GENETİĞİ VE HASTALIKLARI

Program

- 09.30-10.00 Açılış**
Prof. Dr. A. Haluk Özen
H.Ü. Rektörü
Prof. Dr. Haluk Topaloğlu
H.Ü. Tıp ve Sağlık Bilimleri Bilim Kurulu Üyesi
- 10.00-10.20 Mitokondri Dinamiğinin Hastalık Patofizyolojileri Açısından Önemi**
Doç. Dr. Burcu Balcı Hayta
H.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
- 10.20-10.40 Çocukluk Çağında Mitokondriyal Hastalıklar**
Yrd. Doç. Dr. Beril Talim
H.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
- 10.40-11.00 DNA'daki Saklı Hikayeyi Okumak: Mitokondri Genomundaki Varyasyon Örüntüleriyle Geçmiş Anlamak**
Doç. Dr. Utku Perktas
H.Ü. Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Zooloji Anabilim Dalı
- 11.00-11.20 Drosophila Melanogaster Modelinde Lokomotor Davranışın Genomik Analizi: Mitokondriyal Yolaklarda İş Gören Muhtemel Genler**
Prof. Dr. Ergi Deniz Özsoy
H.Ü. Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Genel Biyoloji Anabilim Dalı
- 11.20-12.30 Tartışma Oturumu**
Farklı Disiplinler "İşbirliği Önerileri ve Paylaşımları"

*Bu toplantı Hacettepe Üniversitesi internet sitesi üzerinden canlı olarak da yayınlanacaktır.

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
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	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 Biyoloji AD	Doç. Dr. Burcu Balcı Hayta	burbuc@hacettepe.edu.tr
Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	Yrd. Doç. Dr. Beril Talim	btalim@hacettepe.edu.tr
Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Zooloji AD	Doç. Dr. Utku Perktas	perktas@hacettepe.edu.tr
Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Genel Biyoloji AD	Prof. Dr. Ergi Deniz Özsoy	edo@hacettepe.edu.tr
DİSİPLİNLERARASI PAYDAŞLAR		
FAKÜLTELER		
TIP FAKÜLTESİ		
Tıbbi Biyoloji AD	Prof. Dr. Meral Özgüç	mozguc@hacettepe.edu.tr
Tıbbi Biyoloji AD	Prof. Dr. Pervin Dinçer	pdincer@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. Banu Peynircioğlu	bbalci@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 Biyokimya AD	Prof. Dr. Ayşe Kevser Özden	kpiskin@hacettepe.edu.tr
Tıbbi Biyokimya AD	Prof. Dr. Z. Günnur Dikmen	zgannur@gmail.com
Tıbbi Biyokimya AD	Mojtaba Beyramzadeh	mojtaba@hacettepe.edu.tr
Histoloji ve Embriyoloji AD	Prof. Dr. Sevd Müftüoğlu	sevdamuftuoglu@gmail.com
Histoloji ve Embriyoloji AD	Prof. Dr. Figen Kaymaz	figenkaymaz@hotmail.com
Histoloji ve Embriyoloji AD	Doç. Dr. N. Dilara Zeybek	zeybek.dilara@gmail.com
Histoloji ve Embriyoloji AD	Arş. Gör. Dr. Işık Ünal	dr.isik.unal@gmail.com
Histoloji ve Embriyoloji AD	Özge Koçkara	oozzggee@gmail.com
Fizyoloji AD	Doç. Dr. Bilge Pehlivanoglu	pbilge@hacettepe.edu.tr
Fizyoloji AD	Arş. Gör. Adnan Berk Dinçsoy	brkdincsoy@gmail.com
Çocuk Nöroloji BD	Yrd. Doç. Dr. Bahadır Konuşkan	bahadirkonuskan@gmail.com
Çocuk Nöroloji BD	Arş. Gör. Dr. Nesibe Ertuğrul	drnesibegevher@gmail.com
Çocuk Göğüs Hastalıkları BD	Prof. Dr. Uğur Özçelik	uozcelik@hacettepe.edu.tr

Çocuk Romatoloji BD	Dr. Erdal Sağ	sag.erdal@gmail.com
Çocuk Hematoloji BD	Prof. Dr. Günay Balta	gbalta@hacettepe.edu.tr
Nöroloji AD	Doç. Dr. Can Ebru Kurt	drebru@hacettepe.edu.tr
Nöroloji AD	Yrd. Doç. Dr. İlksen Işıkey	ilksenisikay@yahoo.com
Çocuk Hastanesi Bl. 33	Uzman Ezgi Perktas	eperktas@hacettepe.edu.tr
ECZACILIK FAKÜLTESİ		
Farmasotik Biyoteknoloji AD	Prof. Dr. Türkan Eldem	teldem@hacettepe.edu.tr
Farmasotik Toksikoloji AD	Prof. Dr. Ülkü Ünder	uunder@hacettepe.edu.tr
Farmasotik Toksikoloji AD	Arş. Gör. Aydan Çağlayan	aydan@hacettepe.edu.tr
FEN FAKÜLTESİ		
Biyoloji Bölümü	Prof. Dr. Canan Ünal Eroğlu	canan@hacettepe.edu.tr
Biyoloji Bölümü	Doç. Dr. Nuran Çiçek	ncicek@hacettepe.edu.tr
Kimya Bölümü	Doç. Dr. Ömür Çelikkıçak	omurce@hacettepe.edu.tr
SPOR BİLİMLERİ FAKÜLTESİ		
Dekan V.	Prof. Dr. Gıyasettin Demirhan	demirhang@gmail.com
Spor Hekimliği AD	Prof. Dr. Haydar Demirel	haydar.demirel@hacettepe.edu.tr
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ		
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü	Prof. Dr. A. Ayşe Karaduman	aysekaradu@hacettepe.edu.tr
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü	Prof. Dr. Öznur Tunca Yılmaz	oznurtunca@yahoo.com
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü	Doç. Dr. İpek Alemdaroğlu	ipek.alemdaroglu@hacettepe.edu.tr
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü	Uzm. Fzt. Numan Bulut	numanbulut@hacettepe.edu.tr
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü	Fzt. Güllü Aydın	gulluaydin@hacettepe.edu.tr
MERKEZLER ve YÜKSEK OKULLAR		
Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi	Uzman Ecem Kural Mangıt	ecemkural.ank@gmail.com
Moleküler Patoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi	Barış Ulum	baris.ulum@hacettepe.edu.tr
Spor Hekimliği M.Y.O.	Doç. Dr. Nilüfer Çelebi Beriat	nberiat@hotmail.com
LİSANSÜSTÜ ÖĞRENCİLER		
Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Nilüfer Düz	nboustan@hotmail.com
Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Merve Sunguroğlu	parlakgorur@gmail.com
Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Dila Koyunoğlu	dilasarezl@gmail.com
Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Zeynep Çınar	cinarzenep@gmail.com
Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Evrin Aksu	evrimaksu90@gmail.com
Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Nazlı Eskici	nazheskici@gmail.com
Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Bengisu Kevser Bulduk	bengisukevser@gmail.com
Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Tayfun Hilmi Akbaba	tayfunhilmi@gmail.com
Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Ayşe Tülay Aydınoğlu	ataydinoglu@gmail.com
Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Duygu Sevim	dygsvm@gmail.com

Fen Bilimleri Enstitüsü	Memet Gözübüyük	memetgozuboyuk@hacettepe.edu.tr
Fen Bilimleri Enstitüsü	Gölnur İpek	gulnuripek@gmail.com
Fen Bilimleri Enstitüsü	Cansu Yörgüç	cansu.yorguc@gmail.com
Bilişim Enstitüsü	Eray Öğün	erayogun@gmail.com

LİSANS ÖĞRENCİLERİ

Tıp Fakültesi Dönem 4 (Tr)	Sedef Nur Yeşil	
Tıp Fakültesi Dönem 4 (Tr)	Damla Nur Yıldız	
Tıp Fakültesi Dönem 4 (Tr)	Beril Yel	
Tıp Fakültesi Dönem 4 (Tr)	Buğra Yılmaz	
Tıp Fakültesi Dönem 4 (Tr)	Ayşen Yavuz	
Tıp Fakültesi Dönem 4 (Tr)	Sema Yaşar	
Tıp Fakültesi Dönem 4 (Tr)	Merve Yıldız	
Tıp Fakültesi Dönem 4 (Tr)	Emre Berat Yazmacı	
Tıp Fakültesi Dönem 4 (Tr)	Bengi Su Yılan	
Tıp Fakültesi Dönem 4 (Tr)	Başak Torun	
Tıp Fakültesi Dönem 4 (Tr)	Elif Topsakal	
Tıp Fakültesi Dönem 4 (Tr)	Mustafa Yıldız	
Biyoloji Bölümü	Hazal Çalışkan	
Biyoloji Bölümü	Lider Sinav	
Biyoloji Bölümü	Damla Aygün	
Biyoloji Bölümü	Murat Yılmaz	

ÜNİVERSİTE DIŞI KATILIMCILAR

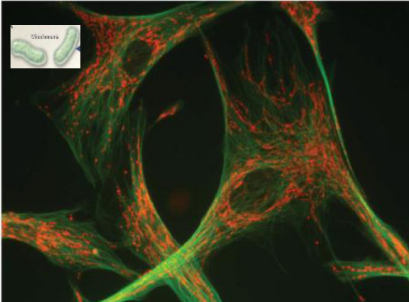
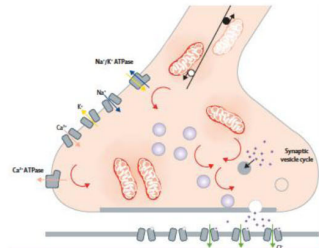
Çocuk Nöroloji, Muayenehane	Prof. Dr. Müjgan Sönmez	mjgsonmez@yahoo.com
Çocuk Nöroloji, Dr. Sami Ulus E.A.H.	Doç. Dr. Ayşe Aksoy	aysechild@gmail.com
Çocuk Nöroloji, Dr. Sami Ulus E.A.H.	Dr. Ülkühan Öztoprak	ulkuhantoprak@yahoo.com
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Dr. Sami Ulus E.A.H.	Dr. Ahmet Örnek	aornek@gmail.com
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Karabük Üniversitesi	Arş. Gör. Gökçe Yağmur Güneş	g.yagmur.g@gmail.com

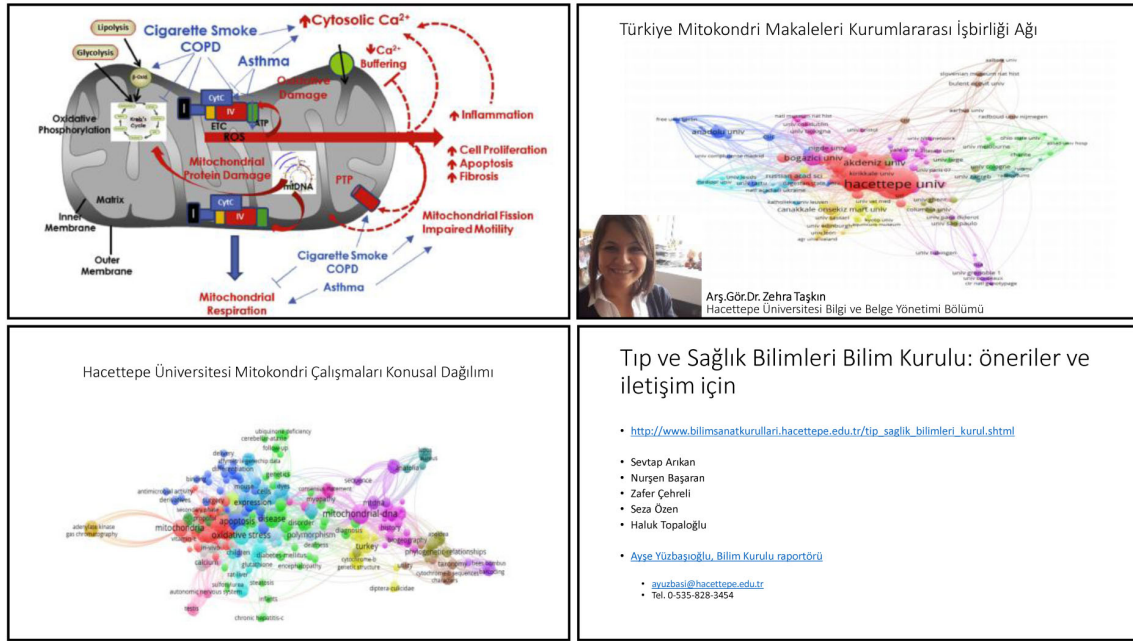
Prof. Dr. A. Haluk Özen
Rektör

Tıp ve Sağlık Bilimleri Bilim Kurulu'nun disiplinlerarası beyin fırtınası toplantılarını mutlulukla izliyorum ve destekliyorum. Tıp ve Sağlık Bilimleri Bilim Kurulu olarak sadece bu önemli yaklaşımla toplantılar yapmıyor, diğer Kurullara da rol model oluyorsunuz kanaatindeyim. Bu toplantılarınızı, biz araştırma üniversitesi olmadan önce başlattınız. Devam ediyorsunuz. Disiplinlerarası araştırmayı Hacettepe'nin kurum kültürü haline getirmek için gösterdiğiniz çabaya tekrar teşekkür ediyorum. Araştırma üniversitesi olarak YÖK'e olan taahhütlerimizi yerine getirmemiz aşamasında; yaptığınız bu toplantılardan oluşacak işbirlikleri ve bunların çıktıları, disiplinlerarası araştırmayı kurum kültürü olarak benimsemiş üniversitemizin çıktıları olarak bize güç kazandıracaktır. Beyin fırtınası toplantılarını düzenleyen Bilim Kurulu üyelerine ve katılımları ile aslında toplantıları amacına ulaştıran siz değerli araştırmacılarımıza teşekkür ediyor, verimli bir toplantı olmasını diliyorum.

Prof. Dr. Haluk Topaloğlu
Tıp ve Sağlık Bilimleri Bilim Kurulu Üyesi

Mitokondrinin esas görevi ATP üretimi ile enerji üretmektir. Ancak bu organelin çok önemli olduğu yıllar içinde anlaşılan diğer fonksiyonları da vardır. Bunlar arasında immunitenin regulasyonu, apoptosisin düzenlenmesi, temel biyokimyasal işlevler, lipid metabolizması gibi farklı sistemler sayılabilir. Mitokondri hareket eden bir organeldir, hücrenin enerji gereksinimine göre yer değiştirebilir, bunun da kendi içinde bir programı vardır. Mitokondri iki milyar yıl önce bir bakteri idi, sonra ökaryotlarla simbiyotik yaşama başladı, bundan her iki taraf ta yarar gördü. Bu toplantıda bu ilginç organelin genel değerlendirmesi ve gelecekte Hacettepe Üniversitesi'nde değişik birimlerin ortaklığında ne tür çalışmalar yapabiliriz konuları irdelenecektir. Katılımınız için Bilim Kurulu adına teşekkür ediyor, verimli bir beyin fırtınası toplantısı olmasını diliyorum.

	Mitokondri • ATP üretimi • Apoptosis regulasyonu • Genetik katkı • Epigenetik • Santral sinir sistemi • Biokimya regulasyonu • Bağışıklık sistemi İki milyar yıl önce bir bakteri idi
	 Nöronal ATP üretimi: 30 micromolATP/g doku. Beyin bir maraton koşucusu kadar enerji harcar



KONUŞMACI SUNUMLARI

Mitokondri Dinamiğinin Hastalık Patofizyolojileri Açısından Önemi

Doç. Dr. Burcu Balcı Hayta

H.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Mitokondriler ökaryot hücrelerin yaşamını sürdürebilmeleri için gerekli olan temel biyoenerjetik ve anabolik işlevlerinin yanı sıra, nükleer genomun epigenetik regülasyonu, organeller arası etkileşim ile metabolit, protein ve lipid değişimi, onkogenik transformasyon için gerekli onkometabolitlerin salgılanması, sinaptik iletim ve immün sistemin regülasyonu vb. birçok temel hücresel yolakta da anahtar rol oynamaktadır. Organelle yönelik olarak tanımlanan yeni işlevlerle birlikte, hücrenin sağlığını ve yaşam süresini etkileyen bu organelle yönelik olarak 'mitokondriyal tıp' dediğimiz kavram ortaya çıkmış durumdadır. Bu yaklaşımın amacı, gerek primer gerekse sekonder mitokondriyal hastalıklar sonucunda benzer olarak ortaya çıkan organel hasarının hücresel sonuçlarını hedefleyerek geriye döndürebilecek tedavi yaklaşımlarını ortaya çıkarmaktır. Özellikle son yıllarda hasarın erken dönem sonuçları üzerine yapılabilecek müdahalelerle her iki hastalık grubunda da ortak bir tedavi stratejisi geliştirilmesi güncel olarak araştırılan konular arasındadır. Bunlar içerisinde en çok göze çarpanı da organel işlevinin devamını sağlayabilecek kalite kontrol mekanizmalarıdır. Bunlar moleküler seviyede, organel seviyesinde ve hücresel seviyede kalite kontrol mekanizmaları olacak şekilde üç temel başlık altında toplanabilir. Son yıllarda, birbirinden farklı birçok hastalığın patogeneğinde organel seviyesindeki kalite kontrol mekanizmalarından mitokondriyal füzyon ve fisyon mekanizmalarının doğrudan veya dolaylı olarak işlevi olduğu tespit edilmiştir. Mitokondriyal füzyon, iki mitokondrinin iç ve dış zarlarının koordineli olarak birleşmesi işlemidir. Mitokondriyal fisyon mekanizması ise, tek bir mitokondrinin bölünerek iki ya da daha fazla bağımsız yapı meydana getirmesi olayıdır. Hücre içinde süregelen bu fisyon ve füzyon mekanizmaları, dinamik bir

mitokondri ağı oluşumuna neden olmakta ve mitokondri dinamiği olarak tanımlanmaktadır. Göreceli olarak düşük seviyedeki stres altındaki hücrelerin mitokondrileri, hasarlı organeldeki hataları seyretmek amacıyla sağlıklı mitokondrilerle füzyona girmeyi tercih ederken, hücresel stresin arttığı durumda organelin en hasarlı kısmının yok edilmesi amacıyla fisyon geçirmeyi tercih ederler. Hücre homeostazının devamlılığı için bu dinamik ağ yapısının kontrol altında tutulması gerekmektedir. Disiplinlerarası bir yaklaşımla yapmış olduğumuz araştırmalar kapsamında; genetik ve patolojik olarak birçok farklı hastalığın patogenezinde mitokondriyal füzyon ve fisyon mekanizmalarının işlevini araştırmaya ve kalite kontrol mekanizmalarına ilişkin yeni yolların tanımlanmasına yönelik çalışmalarımız devam etmektedir.

50. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
www.hacettepe.edu.tr

Mitokondri Dinamiğinin Hastalık Patofizyolojileri Açısından Önemi

Doç. Dr. Burcu BALCI-HAYTA
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Tıp ve Sağlık Bilimleri Bilim Kurulu
2. Disiplinlerarası Beyin Fırtınası Toplantısı
13 Ekim 2017

50. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
www.hacettepe.edu.tr

Mitokondri

- Endosimbiyotik kuram
- OXPPOS ile ATP üretimi
- Lipit metabolizması
- Nükleotid ve aminoasit metabolizması
- Fe/S biyogenezisi
- Ca²⁺ homeostazisi
- Hem sentezi
- Apoptoz (İntrinsik ve ekstrinsik) koordinasyonu
- 80-2000 mitokondri/ hücre
- 2-10 mtDNA/ mitokondri (poliplazmi)

50. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
www.hacettepe.edu.tr

İnsan genomu = Nükleer genom + mitokondri genomu

- İnsan mtDNA:**
 - Çift zincirli halkasal yapı
 - 16,6 kb. /Intron (-) /histon prt (-)
 - 37 gen: 22 tRNA
 - 2 rRNA (12S ve 16S)
 - 13 OXPPOS enzimleri
- Mitokondri proteomu:** ≈1200 protein (%1'i mtDNA / %99 nDNA tarafından kodlanır)

50. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
www.hacettepe.edu.tr

Primer Mitokondriyal Hastalıklar (Mitokondriyopatiler)

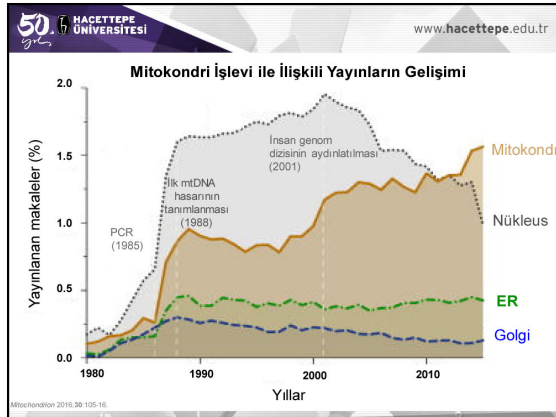
- Nadir monogenik sendromlar: >300 nDNA (otozomal kalıtım)
- (dual genetik kontrol) 13 mtDNA mutasyonları (maternal kalıtım)
- Prevalans: 1/5000
- Mitokondriyal solunum zinciri hataları
- Mitokondriyal hasar
- Pleiotropik ve multisistemik semptomlar

Sekonder Mitokondriyal Hastalıklar

Farklı genetik/çevresel etmenlere bağlı olarak ortaya çıkan hastalık grupları: mitokondri hasarı

Nöroloji
Endokrinoloji
Onkoloji
Kardiyoloji
İmmünoloji
Gastroenteroloji

Aday mitopatogenik mekanizmalar???



50. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
www.hacettepe.edu.tr

Yeni tanımlanan mitopatogenik mekanizmalar

- Nükleer genomun epigenetik regülasyonu:** Histon asetilasyonu ve metilasyonu, DNA metilasyonu için gerekli ara metabolitlerin üretimi
- Organeller arası etkileşim:** Peroksisom ve ER ile metabolit, protein, lipid değişimi
- Onkogenik transformasyon:** Onkometabolitlerin (*fumarate*, *succinate*, *D-2-hydroxyglutarate* vb.) salgılanması
- Sinaptik iletim:** Astrosit aracılı mitofaji
- İmmün sistem regülasyonu**
 - ✓ Mitokondriyal hasar sonrası mtDNA'nın sitoplazmaya çıkışı ile inflamazom aktivasyonu
 - ✓ Hücreden bağımsız (cd7) mtDNA'nın sistemik dolaşıma geçmesi ile sistemik inflammatuar yanıtın tetiklenmesi
 - ✓ İmmün hücre farklılaşmasında -pro ve anti inflammatuar fenotiplere özgül biyoenerjetik imzalar
 - ✓ Anti-viral cevapta sinyal iletim platformu
- Mitokondri kalite kontrolü**

50. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ www.hacettepe.edu.tr

Activation of the mitochondrial unfolded protein response (UPR^{mt}) pathway in C2C12 myoblast cell line
 E. Aksu¹, B. Talim², P. Dincer³, B. Balci-Hayta⁴
¹Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Ankara, Turkey; ²Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Pathology Unit, Ankara, Turkey;

Impaired balance of mitochondrial fission and fusion in an in-vitro model of mitochondrial unfolded protein response
 E. Aksu¹, B. Talim², B. Balci-Hayta⁴
¹Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Ankara, Turkey; ²Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Pathology Unit, Ankara, Turkey;

50. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ www.hacettepe.edu.tr

Mitokondri ile ilişkili disiplinlerarası çalışmalar

Proje: Nöromusküler Hastalıklarda Hedefe Yönelik Tedavide Mitokondriyal Mikro RNA Biyobelirteçlerinin Tanımlanması
 Tıbbi Biyoloji AD,
 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatric Noroloji Bilim Dalı
 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Patoloji Ünitesi
 Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi-Zebra Balığı Araştırma Laboratuvarı

Proje: Amiyotrofik Lateral Skleroz Patogenezinde İskelet Kasında Gözlenen Hasarın Mitokondri Dinamiği ile İlişkisinin Araştırılması
 Tıbbi Biyoloji AD,
 Noroloji AD

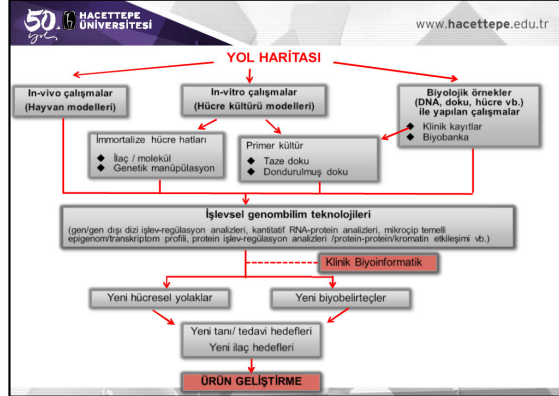
Proje: Yeni Tanımlanan Metabolik/Nörometabolik Hastalıklarda Otofaji Mekanizmasının ve Mitokondriyal Hasarın Araştırılması
 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Metabolizma ve Beslenme Ünitesi
 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatric Noroloji Bilim Dalı
 Tıbbi Biyoloji AD,
 Histoloji ve Embriyoloji AD

50. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ www.hacettepe.edu.tr

Mitokondri ile ilişkili disiplinlerarası çalışmalar

Uzmanlık tezi: Açık Kalp Ameliyatı Yapılan Siyanotik ve Asiyantotik Konjenital Kalp Hastalığı Olan Çocuk Hastalarda Kardiyopulmoner Baypas Sonrasında Miyokardda Görülen Histopatolojik ve Enzimatik Değişiklikler ve Bu Değişikliklerin Mitokondriyal Fonksiyonlar ile İlişkisi
 Kalp ve Damar Cerrahisi AD,
 Tıbbi Biyoloji AD,
 Tıbbi Patoloji AD

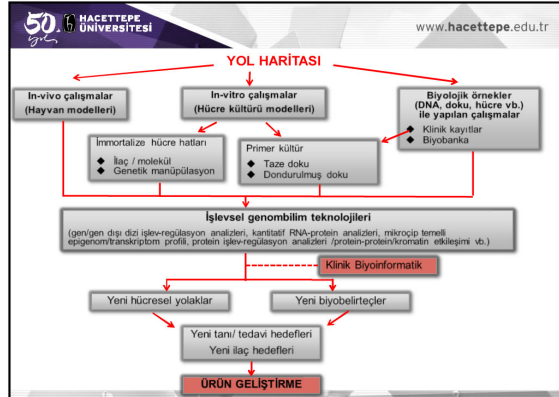
Proje: Kısa Süreli Sistemik Glukokortikoid Verilen Hastalarda Akut Steroid Miyopatisi Gelişme Oranı ve Mitokondri ile İlişkili Patofizyolojik Yolakların Saptanması
 İç Hastalıkları AD, Genel Dahiliye Bilim Dalı
 Tıbbi Biyoloji AD



50. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ www.hacettepe.edu.tr

Neuromuscular Disorders
 Volume 27, Supplement 2, October 2017, Pages S214-S215

P.394 - Establishment of primary myoblast cell culture from cryoprotected skeletal muscle biopsies
 B. Balci-Hayta¹, C. Bekircan-Kurt², E. Aksu¹, D. Dayangac-Erden¹, E. Tan², S. Erdem-Ozdamar²



50. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ www.hacettepe.edu.tr

Teşekkür Ederim
 burcub@hacettepe.edu.tr

Çocukluk Çağında Mitokondriyal Hastalıklar

Yrd. Doç. Dr. Beril Talim

H.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Solunum zinciri kompleksinin sentezini, biraraya gelmesini veya devamlılığını bozan genetik hastalıklar bütünü olan tanımlanabilen mitokondriyal hastalıklar çocukluk çağında farklı klinik bulgularla ortaya çıkabilen bir hastalık grubudur. Primer mitokondriyal hastalık olarak da adlandırılan bu hastalıkların yanı sıra,

son yıllarda tanımlanan mitokondrinin farklı fonksiyonlarında çeşitli nedenlerle bozulmayla karakterize sekonder mitokondriyal disfonksiyon günümüzde kas distrofiden kansere, nörodejeneratif hastalıklardan otoimmüniteye kadar tıbbın hemen her alanında birçok hastalık tablosu ile ilişkilendirilmekte ve bu da çok geniş araştırma alanlarına zemin hazırlamaktadır.

Biyokimyasal analizin yapılamadığı dönemde bölümümüzde mitokondriyal hastalıkların tanısında kas biyopsisinde oksidatif fosforilasyon bozukluklarının immünohistokimyasal olarak gösterilmesi konulu bir çalışma yapılmış ancak pratik olmakla birlikte, pahalı olması, geniş antikor paneli gerekmesi ve biyokimyasal korelasyonun net olmaması nedeniyle bu konuda ileri çalışmalar yapılmamıştır.

Histopatolojik bulgulardan yola çıkarak, detaylı klinik fenotiplendirmeye birlikte tanımlanmasına katkıda bulunduğumuz hastalıklardan biri koenzim Q10 eksikliğinin miyopatik formudur. Kas liflerinde lipid birikimi ve solunum zinciri enzimlerinde azalma gözlenen, klinikte yorgunluk, güçsüzlük veya miyozite benzer subakut ağır tablo ile giden bu hastalıktan ETFDH gen mutasyonlarının sorumlu olduğu gösterilmiştir. Multipl açıl KoA dehidrogenaz eksikliği ile alelik olan bu hastalıkta özellikle kasta koenzim Q10 eksikliğinin gösterilmiş olması önemli bir bulgu olup, riboflavin ve koenzim Q10 tedavisine yanıt tamdır.

Diğer bir hastalık ise megakoniyal konjenital kas distrofi olarak isimlendirilen, kas biyopsisinde iri ve lifin kenarlarında birikim gösteren mitokondrilerle karakterize, COX negatif liflerin eşlik ettiği, kas güçsüzlüğü, motor gelişim basamaklarında gecikme, mental gerilik, ciltte kuruluk gibi klinik bulgular gösteren hasta grubunda tanımlanan, fosfatidil kolin sentezinin ilk basamağındaki kolin kinaz beta enzimini kodlayan CHKB geninin mutasyonlarıdır. Etkilenen hastalarda kasta kolin kinaz aktivitesinin olmadığı, fosfatidil kolin ve mitokondriyal ATP sentezinin azalmış olduğu gösterilmiştir. Bu hastalıkta mitokondri dinamiğinin çalışılmasına Tıbbi Biyoloji AD ile birlikte devam edilmektedir.

Tanının yanı sıra fizyopatoloji ve tedaviye yönelik çalışmalarda, hastalıklarda metabolik biyoimzanın ortaya konması, biyobelirteçler, inflamatuvar, dejeneratif ve birçok farklı süreçte mitokondrinin rolü giderek daha iyi anlaşılmakta ve bu da daha geniş araştırma alanlarına zemin hazırlamaktadır.

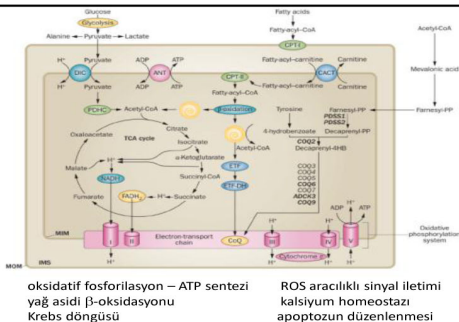
Çocukluk çağında mitokondriyal hastalıklar

Dr. Beril Talim
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıp ve Sağlık Bilimleri Bilim Kurulu
2. Disiplinlerarası Beyin Fırtınası Toplantısı
13 Ekim 2017

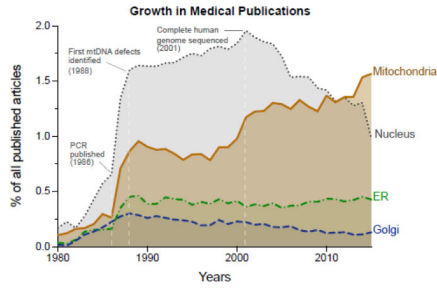
Mitokondriyal hastalıklar

Solunum zinciri kompleksinin sentezini, biraraya gelmesini veya devamlılığını bozan genetik hastalıklar bütünü



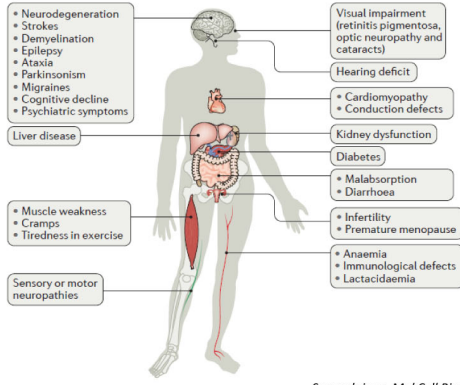
Mitokondriyal hastalık → Mitokondriyal tıp

- Primer mitokondriyal hastalık (nDNA, mtDNA)
 - Oksidatif fosforilasyon ilişkili
 - Solunum zinciri proteinleri veya fonksiyonu
- Sekonder mitokondriyal disfonksiyon
 - Solunum zinciri fonksiyonundan bağımsız
 - Farklı genetik hastalıklar
 - SMA, LGMD, Bethlem myopatisi, CMT nöropatisi,
 - Çevresel faktörler
 - Oksidatif stress
- Sekonder mitokondriyal disfonksiyon
 - Diyabet
 - Kanser
 - Böbrek hastalıkları
 - Nörodejeneratif hastalıklar
 - Kromozomal bozukluklar
 - Bağışıklık sistemi, otoimmünite
 - Metabolik hastalıklar
 - Yaşlanma



Mitokondriyal hastalık

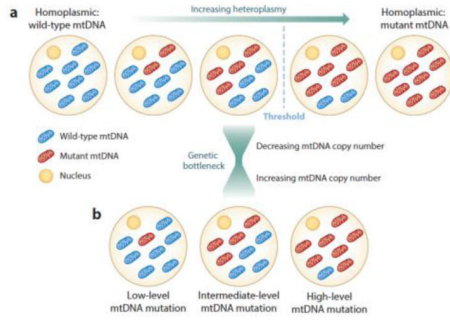
- Birlikteliği açıklanamayan semptomlar
 - Semptomlarda gelgitler
 - İlerleyici bulgular
 - Zamanla artan farklı organ tutulumu
 - Hafif aktiviteyle bile egzersiz intoleransı, güçsüzlükle orantısız çabuk yorulma
 - İstirahatte laktat yüksekliği
- Mitokondriyal hastalığı düşündürmeli



Suomalainen, Mol Cell Biol 2017

Çocukluk çağında sık görülen mtDNA hastalıkları

- Pearson sendromu
 - Sideroblastik anemi
 - Egzokrin pankreas yetmezliği
- Kearns-Sayre Sendromu
 - Progresif eksternal oftalmopleji
 - Pigmenter retinopati
 - Ataksi, kardiyak iletim bozukluğu, bos proteininde artma
- Kronik progresif eksternal oftalmopleji
 - Ptoz
 - Oftalmopleji
 - Proksimal kas güçsüzlüğü



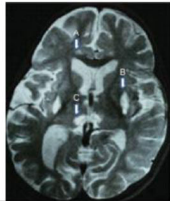
Annu. Rev. Genom. Hum. Genet. 2017.

Sık görülen klinik bulgular

- Santral sinir sistemi*
 - Ataksi
 - Nöbet
 - Hareket bozuklukları (myoklonus, distoni)
 - Spinal bulgular
 - Migren
 - Bilişsel bozukluklar
 - Ensefalopati
- Myopati
 - Güçsüzlük
 - Çabuk yorulma
 - Rabdomiyoliz
- Polinöropati
- Oftalmolojik*
 - Ptoz ve eksternal oftalmopleji
 - Görme kaybı
- Duyuma kaybı
- Sistemik
 - Boy kısalığı*
 - Kardiyomyopati
 - Hepatopati
 - Diyabet
 - Anemi
 - Nefropati

Leigh Sendromu (subakut nekrotizan ensefalopati)

- Leigh sendromu
 - Nörodegeneratif fenotip
 - Mitokondriyal disfonksiyon
 - Bilateral santral sinir sistemi lezyonları
- Genetik heterojenite
 - >70 gen
 - mtDNA
 - nDNA



Leigh Sendromu (subakut nekrotizan ensefalopati)

- 1:40.000
- İnfanıl
 - Kazanılmış yetilerin kaybı
- Geç başlangıçlı
 - Yürüme güçlüğü, distoni, bilişsel gerileme
- Nöbet
- Hipotoni
- Spastisite
- Ataksi
- Ptoz
- Nistagmus
- Enfeksiyon, aşı ile tetiklenebilir
- Progresif ensefalopati
- MRG
 - Bilateral, simetrik nekrotik lezyonlar
 - Talamus, beyin sapı, posterior spinal kord
- Laktik asit yüksekliği
- Nöropatoloji
 - Nöronal dejenerasyon
 - Gliozis
 - Vasküler proliferasyon
 - Demyelinizasyon

Mitokondriyal hastalıklarda kas tutulumu

- Kas güçsüzlüğü
 - Proksimal kaslarda
 - Simetrik
 - Hafif – orta şiddette
 - Yüz kasları tutulumu olabilir
 - Göz kasları tutulumu olabilir
- İstirahatte veya egzersizle kas ağrısı
- Yorgunluk
- Hipotoni
- Motor gelişim basamaklarında gecikme
- Kreatin kinaz:
 - Genellikle normal veya hafif artmış
 - mtDNA depleksiyonunda belirgin artmış
- Sistemik tutulumun bir parçası olabilir
- Klinik olarak musküler distrofiyi taklit edebilir!
- Kas biyopsisi tanıya yardımcı

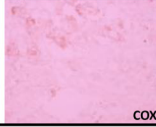
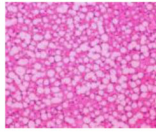
Mitokondriyal hastalıkta GİS tutulumu

Sık görülen semptomlar:

- İştah azlığı
- Gastroözofageal reflü
- Kabızlık
- Disfaji
- Kusma
- Gastrointestinal psödoobstrüksiyon
- İshal
- Pankreatit
- Hepatopati

Mitokondriyal hastalıklarda karaciğer

- Mitokondriyal sitopati hastalarının %10-20 kadarında mevcut
- Özellikle yenidoğan döneminde daha sık
 - Neonatal akut karaciğer yetmezliği
 - Steatohepatit
 - Kolestaz
 - Kronik karaciğer yetmezliği, siroz
- Nükleer genler (*SCO1*, *BCS1L*, *POLG*, *DGUOK*, *MPV17*)
- mtDNA depleksiyon sendromları
- mtDNA depleksiyonu



COX

MNGIE

(mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalomyopati)

- Gastrointestinal
 - Disfaji, bulantı, kusma, karın ağrısı, kramplar, intestinal psödoobstrüksiyon
- TP aktivitesinde azalma
- mtDNA depleksiyonu
 - %5 -66
- Kaşeksi
- Periferik nöropati
- Ptoz
- Oftalmoparezi
- Duyma kaybı
- MR'da lökoensefalopati
- *Timidin fosforilaz* geni
- Farklı genler de olabilir
- Hematopoetik kök hücre tedavisi

Mitokondriyal hastalıklarda böbrek

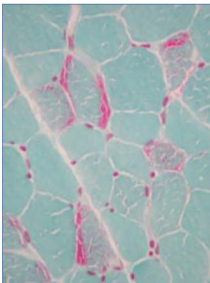
- Genellikle nörolojik tutulumla birlikte
- En sık proksimal tübülöpati (Fankoni S.) (mtDNA)
- Renal tübül asidoz
- Kronik tübülinterstisyel nefrit
- Nefrotik sendrom + infantil ensefalopati
 - Primer Koenzim Q10 eksikliği (*PDSS2* ve *COQ2*)
 - Koenzim Q10 tedavisi
- Histopatolojik bulgular:
 - fokal segmental glomeruloskleroz
 - interstisyel fibrozis
 - elektron mikroskopide anormal mitokondriler
 - COX eksikliği

Mitokondriyal hastalıklarda tanısal yaklaşım

- Klinik
- Metabolik
- Radyolojik
- Kas biyopsisi
- Solunum zinciri analizi
- Moleküler
- Hangi tanısal tetkikler?
- Tanı nasıl dışlanır?
- Solunum zinciri analizi
 - Uygun süre ve teknik?
 - Diğer hastalıklar – ikincil bozukluklar?
 - Kompleks V?
 - Hepsi normal?

Kas biyopsisi

“ragged-red” lifler



Gomori trikrom

“ragged-blue” lifler



Süksinat dehidrogenaz (SDH)

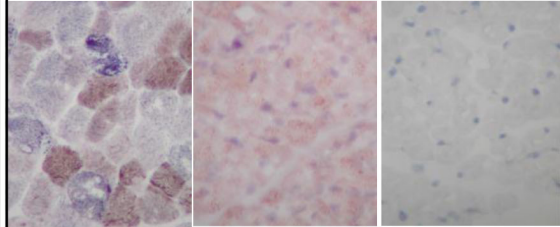
Kas biyopsisi

Sitokrom-c-Oksidaz (COX) (kompleks IV) eksikliği

mozaik

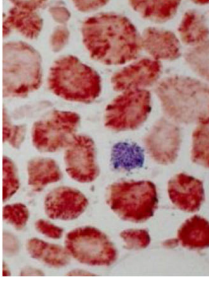
soluk

negatif

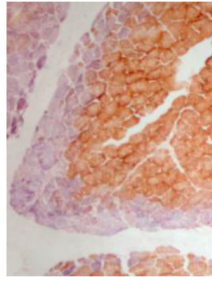


Kas biyopsisinde sekonder COX eksikliği

Musküler distrofi



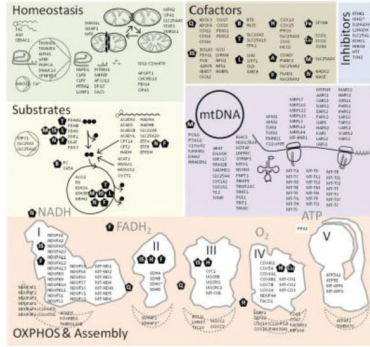
Jüvenil dermatomyozit



Solunum zinciri kompleksinin sentezini, biraraya gelmesini veya devamlılığını bozan genetik hastalıklar bütünü

Solunum zinciri enzim analizi

Genetik inceleme



Wortmann, Neuropediatrics 2017

Tedavi

- Destekleyici
- Semptomatik
- Fizik tedavi
- Komplikasyonların tedavisi
- Vitamin ve kofaktörler
- Tedaviye cevabı değerlendirmek güç
- Doğal seyir bilinmiyor
- Klinik heterojenite belirgin
- Ketojenik diyet?
- Egzersiz?
- Hematopoetik kök hücre (MNGIE)
- Nükleosid tedavisi (TK2 mutasyonları)

Examples	Challenges
Mitochondrially-targeted nucleases Zinc Finger Nucleases Transcription Activation-Like Effector Nucleases CRISPR-Cas9	Lack of suitable delivery methods for mitochondria Identifying off-target effects Efficiency of targeting mitochondria in vivo
Manipulating mtDNA Manipulating mtDNA with peptide nucleic acids Manipulating mtDNA enzymes Gene transfer using adenoviral-associated viral vectors	Lack of suitable delivery methods for mitochondria Identifying off-target effects Efficiency of targeting mitochondria in vivo
New protein delivery Systemic protein delivery Cellular and mitochondrial protein delivery	Lack of suitable delivery methods for mitochondria Identifying off-target effects Efficiency of targeting mitochondria in vivo
Small molecule pharmaceuticals Manipulating mitochondrial and nuclear DNA Exogenous stem cell therapy for nuclear gene mutations Endogenous stem cells shifting heteroplasmy	Lack of suitable delivery methods for mitochondria Identifying off-target effects Efficiency of targeting mitochondria in vivo

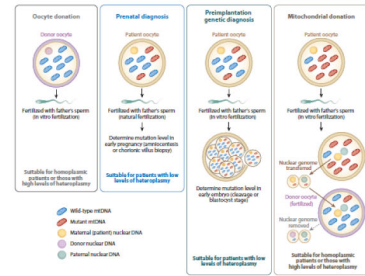
Nightingale, Brain 2016

Genetik danışma

nDNA

Mendeliyen kalıtım ilkeleri

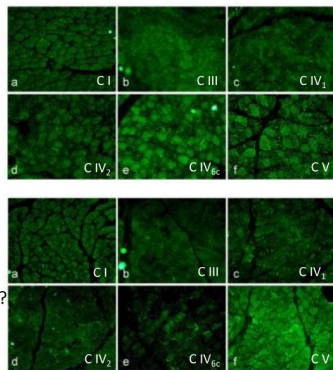
mtDNA



Annu. Rev. Genom. Hum. Genet. 2017

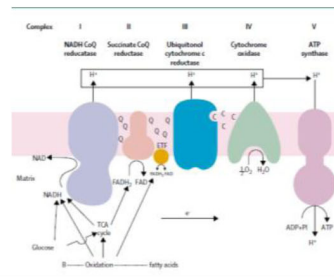
Mitokondriyal hastalıkların tanısında kas biyopsisinde oksidatif fosforilasyon bozukluklarının immünhistokimyasal olarak gösterilmesi (SBAG-2758)

- Pratik
- Pahalı
- Geniş antikor paneli
- Biyokimyasal korelasyon?

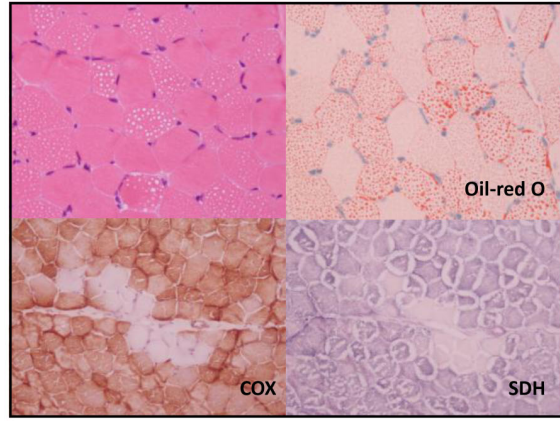
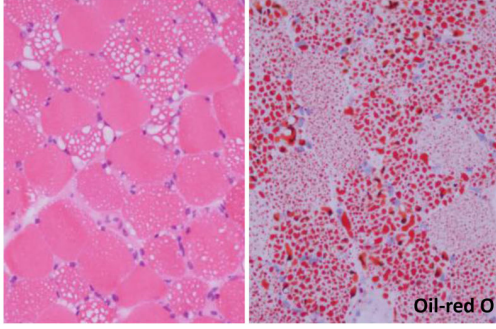


Dondurulmuş kas dokusunda mitokondriyal solunum zinciri enzimlerinin biyokimyasal analizi

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı



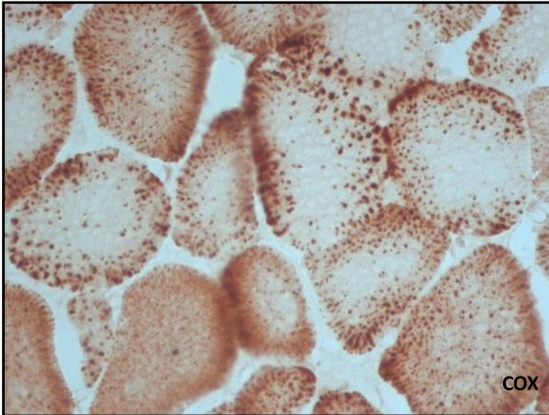
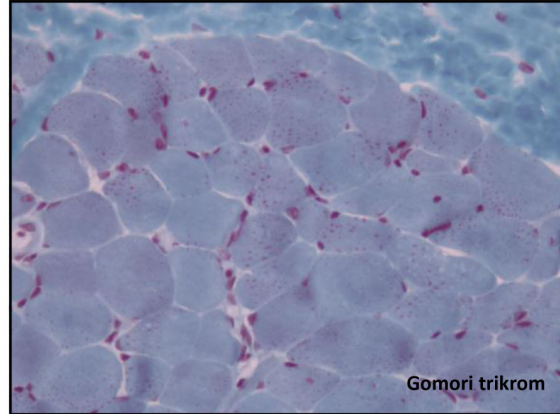
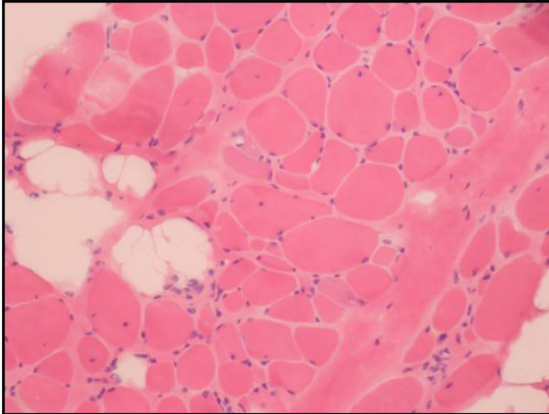
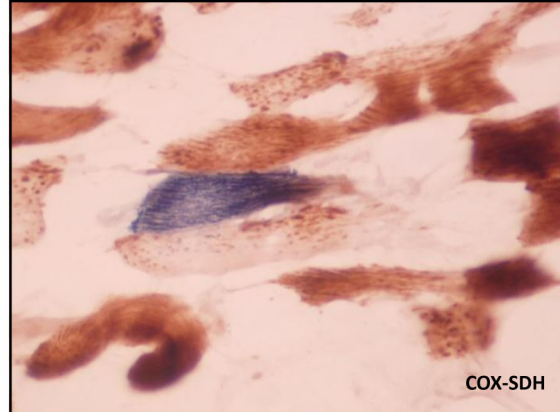
Belirgin lipid depolanması



The myopathic form of coenzyme Q10 deficiency is caused by mutations in the electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase (*ETFDH*) gene

Klaus Gempel,^{1,2} Haluk Topaloglu,^{2,3} Berit Tütem,⁴ Peter Schneider,⁵ Benedikt G. H. Schwenk,⁶ Volkaner H. Hanci,⁷ Başarim Pinarli,⁸ Gulay Kulu,⁹ Aysegül Tokatli,¹⁰ Cezayirli Quirós,¹¹ Mehmet Hıranol,¹² Ali Nisari,¹³ Salvatore DiMauro,¹⁴ Holger Prokisch,⁸ Hanna Lochmüller⁸ and Rita Horvath¹⁵

- Yorgunluk, güçsüzlük, egzersiz intoleransı, proksimal myopati
- Myozite benzer subakut ağır tablo
- Yüksek CK
- Kasta lipid birikimi +/- ragged-red lifler, SDH-COX eksikliği
- Solunum zinciri enzimlerinde azalma
- Kasta koenzim Q10 eksikliği
- *ETFDH* mutasyonları
- Riboflavin ve koenzim Q10'a iyi yanıt



REPORT

A Congenital Muscular Dystrophy with Mitochondrial Structural Abnormalities Caused by Defective De Novo Phosphatidylcholine Biosynthesis

Soraya Mitsuhashi,¹ Aya Ohkawa,¹ Berit Tütem,² Mutsa Karabulut,³ Tomoko Konomi,⁴ Chieko Asanuma,⁵ Maria Kurihara,⁶ Ryo Ohtsuka,⁷ Caroline Serey,⁸ Shizuka Mitohashi,⁹ Kazuo Goto,¹⁰ Shota Kikuchi,¹¹ Gulay Kulu,¹² Kazuhiko Nishida,¹³ Ben Taggart,¹⁴ Satoru Nishiguchi,¹⁵ Ralfene R. Hirschfeld,¹⁶ Remy Nishida,¹⁷ Roger B. Stein,¹⁸ Hiroyuki Sugimori,¹⁹ Yoshitaka Nishigawa,²⁰ Gregory A. Cox,²¹ Haluk Topaloglu,²² and Ichiro Nishida²³

The American Journal of Human Genetics 88, 843–851, June 10, 2011

15 hasta

Kas güçsüzlüğü, motor gelişim basamaklarında gecikme

Mental gerilik

Ciltte kuruluk – ihtiyozis

Kardiomyopati

CK yüksek

Kolin kinaz beta (*CHKB*) mutasyonu

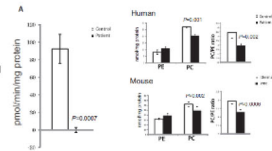
Fosfatidil kolin sentezinin ilk basamağı

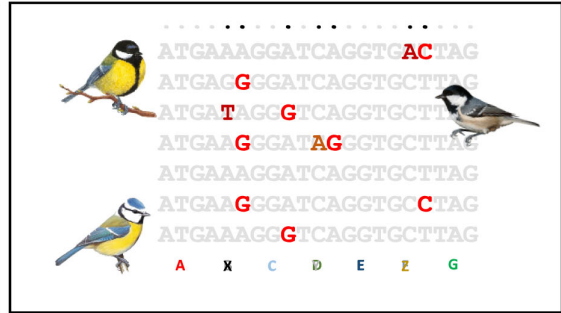
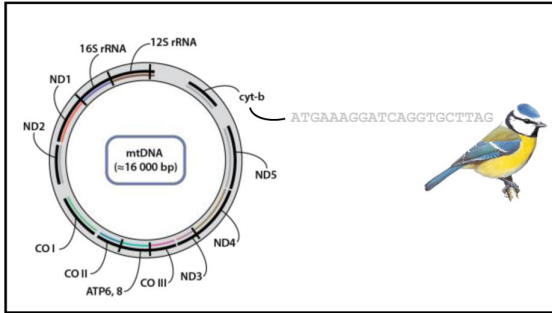
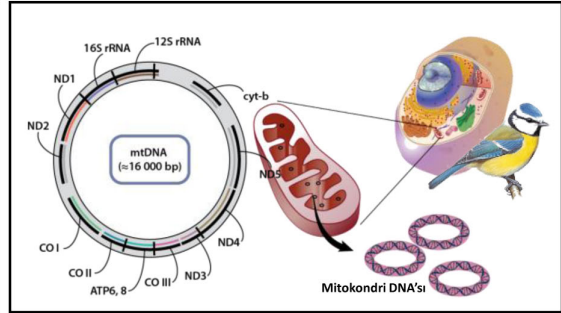
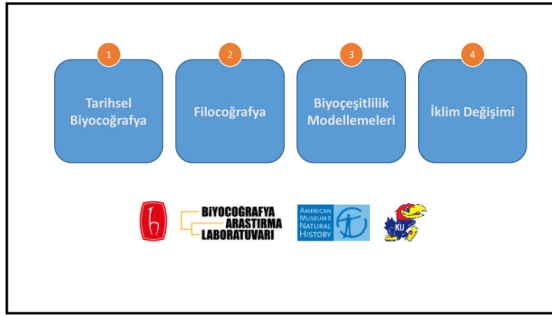
Mitochondriyal membran fosfatidil

kolinden zengin

Çizgili kasta

- Kolin kinaz aktivitesi yok
- Fosfatidil kolin azalmış
- CIII ve CIV aktivitesi azalmış
- Mitochondriyal ATP sentezi azalmış

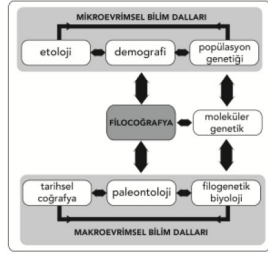




1. Mitokondri hücre içinde çok sayıda bulunur.
2. Mitokondri genomu anasal olarak kalıtılır.
3. Mitokondri genomu çekirdek genomundan küçüktür.
4. Mitokondri genomunda rekombinasyon gözlenmez.



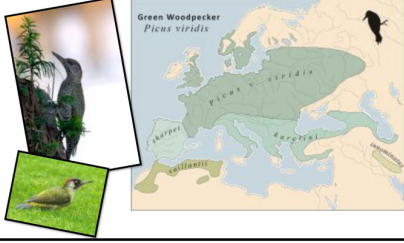
- FİLOCOĞRAFYA,**
1. Tür içi genetik çeşitliliğin nasıl evrildiğini (filo-)...
 2. Tür içi genetik çeşitliliğin ve soy hatlarının nasıl dağıldığını (-coğrafya)...
- MOLEKÜLER BİYOCOĞRAFYA**



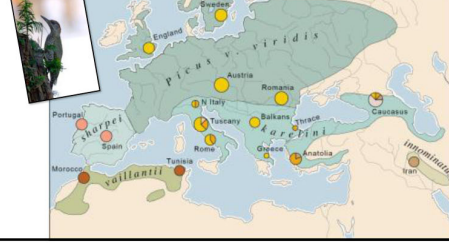
- 1 Geçmişe yolculukta mitokondri genomunun önemi...
- 2 Mitokondrinin sıra dışı özellikleri...
- 3 Filocoğrafya nedir?
- 4 Örnek çalışmalar...



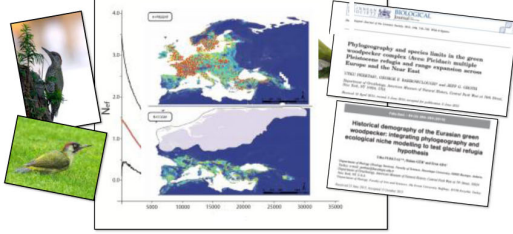
Yeşil Ağaçkakan – *Picus viridis*



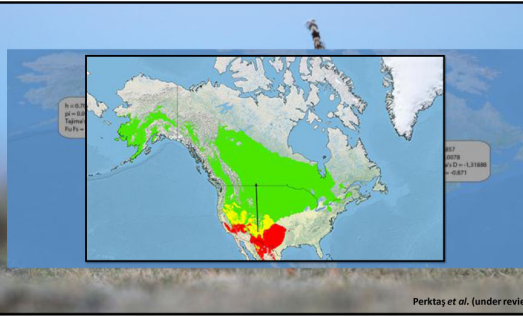
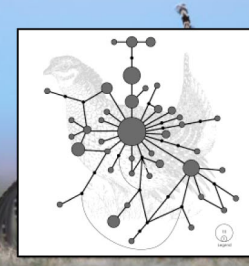
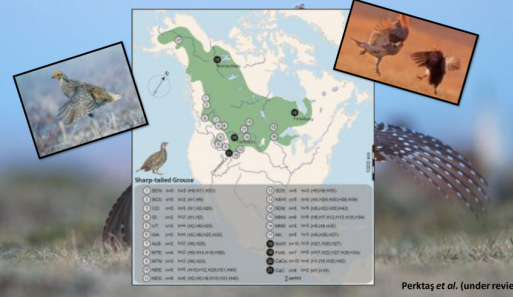
Green Woodpecker *Picus viridis*



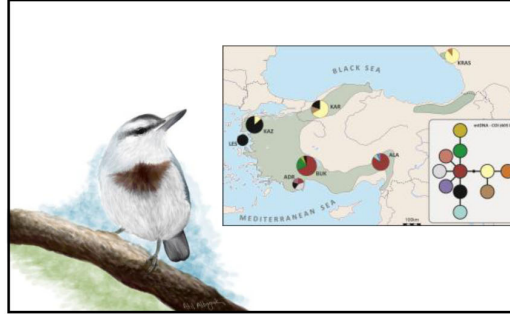
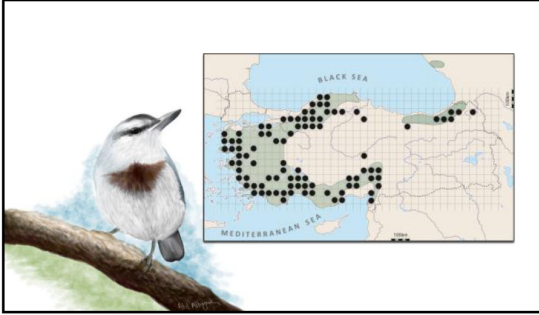
Yeşil Ağaçkakan – *Picus viridis*

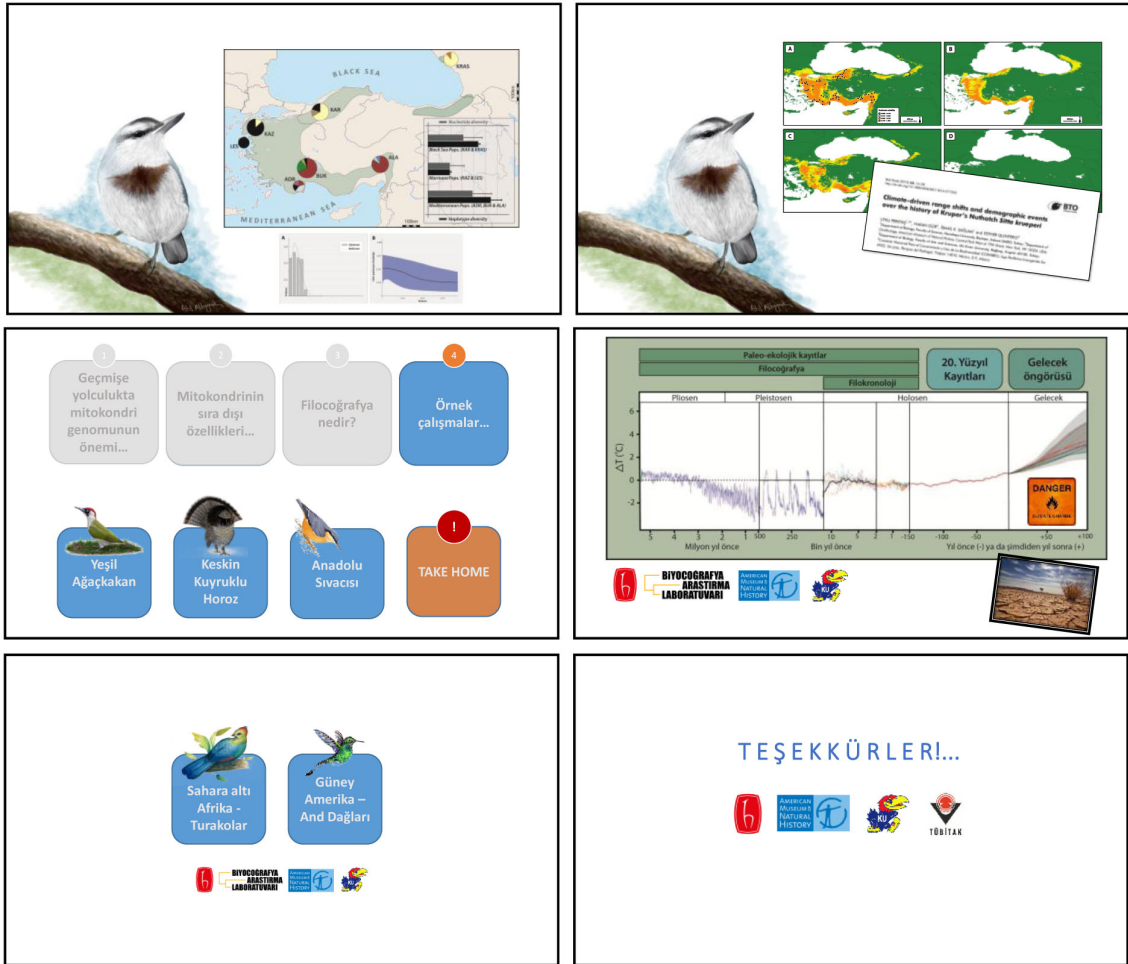


- 1 Geçmişe yolculukta mitokondri genomunun önemi...
- 2 Mitokondrinin sıra dışı özellikleri...
- 3 Filocoğrafya nedir?
- 4 Örnek çalışmalar...



- 1 Geçmişe yolculukta mitokondri genomunun önemi...
- 2 Mitokondrinin sıra dışı özellikleri...
- 3 Filocoğrafya nedir?
- 4 Örnek çalışmalar...





Drosophila Melanogaster Modelinde Lokomotor Davranışın Genomik Analizi: Mitokondriyal Yolaklarda İş Gören Muhtemel Genler

Prof. Dr. Ergi Deniz Özsoy

H.Ü. Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Genel Biyoloji Anabilim Dalı

Genom çaplı ilişkilendirme analizi (GWA), çok sayıda gen ile etkilendiği düşünülen pek çok biyolojik özelliklerin ve karmaşık genetik hastalıkların-genetik alt yapısını saptamayı hedefleyen modern bir fenotip-genotip ilişkilendirme yöntemidir. Sunulan çalışmamızda, iki yüzü aşkın kendileştirilmiş ve genom dizisi çıkarılarak genomik mimarisi tanımlanmış *Drosophila melanogaster* haritalama popülasyonunun bir alt seti kullanılarak, lokomotor davranışa katkıda bulunan genlerin bulunması hedeflemiştir. Çalışmamızda oluşturulan GWA modeli standard genomik ilişkilendirme dizaynının genotip-genotip etkileşimini bulmayı hedefleyen, modifiye bir versiyonudur. Bu model doğrultusunda, lokomasyonla ilişkisi ortaya konmuş ve insandaki ortoloğu ile benzer moleküler işleve sahip parkin geni, 100'ü aşkın genomik soya (*Drosophila melanogaster* Genetik Referans Paneli, DGRP) sokulmuş ve bu genomik soylar üzerinden alınan yaşa bağımlı parkin temelli fenotipik çıktılar ile lokomotor davranışı etkileyen diğer genlerin saptanmasına çalışılmıştır. Bu şekilde saptanan genler arasında önemli bir yeri bulunan mitokondriyal işlevler ile ilişkili genlerin kimlikleri ve insan ortologları sunumda kısaca tanımlanmaktadır.

***Drosophila melanogaster* modelinde lokomotor davranışın genomik analizi:
Mitokondriyal yollarda iş gören muhtemel genler**

Ergi Deniz ÖZSOY, Biyoloji Bölümü

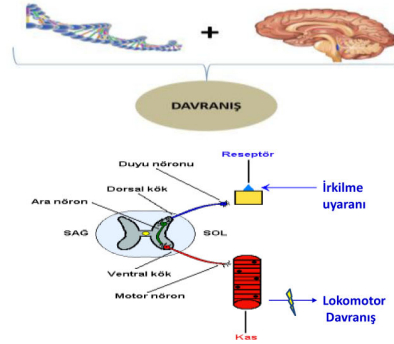
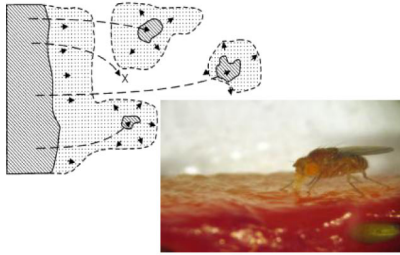
Genom çaplı ilişkilendirme analizi (GWA)

- ❖ Haritalama popülasyonu DGRP (*Drosophila melanogaster* Genetik Referans Paneli)
- ❖ Fokal fenotip (irkilme-sıçrama : startle response)
- ❖ Fokal gen : *parkin*, (*PARK2*)

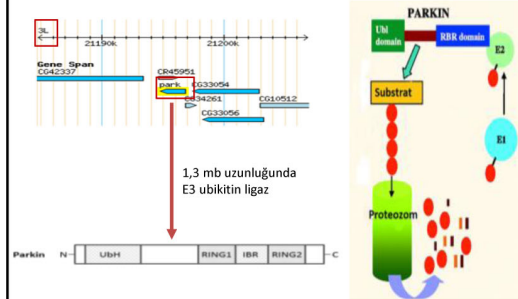
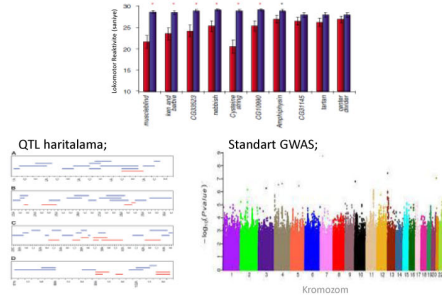
Fokal gen (*parkin*) x DGRP = fokal fenotipleme

✓ Fenotipik veri → Epistatik GWA

Lokomotor Davranışın Biyolojik Önemi

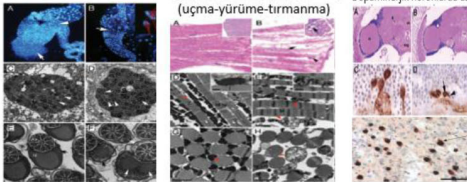


Lokomotor Davranışın Genetiği

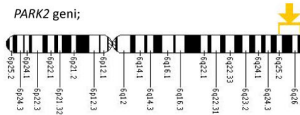


***Drosophila parkin* mutantları**

- İndirgenmiş ömür uzunluğu
- Erkeklerde kısırılık
- Locomotor bozukluklar (uçma-yürüme-tırmanma)
- Dopaminerjik nöronlarda azalma,



İnsan ortoloğu



- E3 ubiquitin ligaz
- Ubikitin Proteozom Sistem
- Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu
- Dopaminerjik nöron kaybı
- Kas yapısında bozulmalar.

Deneysel yaklaşım

Deneyslerde Kullanılan Soylar

1) *Parkin* mutan (PBac{WH}parkf01950)

The Exelixis Collection at the Harvard Medical School

Home
Getting Started
About the Exelixis Collection

Welcome!
PLEASE NOTE:
Since we can no longer use FedEx to ship to the following countries:
- UK

2) Kontrol soyu (*w¹¹¹⁸*)

Bloomington Drosophila Stock Center at Indiana University

3) Drosophila Genetik Referans Paneli (DGRP) soyları

WELCOME TO THE MACKAY LABORATORY
The Genetic Heart of Quantitative Variation

Drosophila Genetik Referans Paneli (DGRP)

- 205 soyluk set
- Doğal popülasyondan elde edilen kendileşmiş soylar; genom dizileri çıkarılmış.
- ~ 5 milyon SNP

Mackay et al.2012 (*Nature*)

ARTICLE

The *Drosophila melanogaster* Genetic Reference Panel

Yoshiyuki F. G. Mackay,^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112,113,114,115,116,117,118,119,120,121,122,123,124,125,126,127,128,129,130,131,132,133,134,135,136,137,138,139,140,141,142,143,144,145,146,147,148,149,150,151,152,153,154,155,156,157,158,159,160,161,162,163,164,165,166,167,168,169,170,171,172,173,174,175,176,177,178,179,180,181,182,183,184,185,186,187,188,189,190,191,192,193,194,195,196,197,198,199,200,201,202,203,204,205,206,207,208,209,210,211,212,213,214,215,216,217,218,219,220,221,222,223,224,225,226,227,228,229,230,231,232,233,234,235,236,237,238,239,240,241,242,243,244,245,246,247,248,249,250,251,252,253,254,255,256,257,258,259,260,261,262,263,264,265,266,267,268,269,270,271,272,273,274,275,276,277,278,279,280,281,282,283,284,285,286,287,288,289,290,291,292,293,294,295,296,297,298,299,300,301,302,303,304,305,306,307,308,309,310,311,312,313,314,315,316,317,318,319,320,321,322,323,324,325,326,327,328,329,330,331,332,333,334,335,336,337,338,339,340,341,342,343,344,345,346,347,348,349,350,351,352,353,354,355,356,357,358,359,360,361,362,363,364,365,366,367,368,369,370,371,372,373,374,375,376,377,378,379,380,381,382,383,384,385,386,387,388,389,390,391,392,393,394,395,396,397,398,399,400,401,402,403,404,405,406,407,408,409,410,411,412,413,414,415,416,417,418,419,420,421,422,423,424,425,426,427,428,429,430,431,432,433,434,435,436,437,438,439,440,441,442,443,444,445,446,447,448,449,450,451,452,453,454,455,456,457,458,459,460,461,462,463,464,465,466,467,468,469,470,471,472,473,474,475,476,477,478,479,480,481,482,483,484,485,486,487,488,489,490,491,492,493,494,495,496,497,498,499,500,501,502,503,504,505,506,507,508,509,510,511,512,513,514,515,516,517,518,519,520,521,522,523,524,525,526,527,528,529,530,531,532,533,534,535,536,537,538,539,540,541,542,543,544,545,546,547,548,549,550,551,552,553,554,555,556,557,558,559,560,561,562,563,564,565,566,567,568,569,570,571,572,573,574,575,576,577,578,579,580,581,582,583,584,585,586,587,588,589,590,591,592,593,594,595,596,597,598,599,600,601,602,603,604,605,606,607,608,609,610,611,612,613,614,615,616,617,618,619,620,621,622,623,624,625,626,627,628,629,630,631,632,633,634,635,636,637,638,639,640,641,642,643,644,645,646,647,648,649,650,651,652,653,654,655,656,657,658,659,660,661,662,663,664,665,666,667,668,669,670,671,672,673,674,675,676,677,678,679,680,681,682,683,684,685,686,687,688,689,690,691,692,693,694,695,696,697,698,699,700,701,702,703,704,705,706,707,708,709,710,711,712,713,714,715,716,717,718,719,720,721,722,723,724,725,726,727,728,729,730,731,732,733,734,735,736,737,738,739,740,741,742,743,744,745,746,747,748,749,750,751,752,753,754,755,756,757,758,759,760,761,762,763,764,765,766,767,768,769,770,771,772,773,774,775,776,777,778,779,780,781,782,783,784,785,786,787,788,789,790,791,792,793,794,795,796,797,798,799,800,801,802,803,804,805,806,807,808,809,810,811,812,813,814,815,816,817,818,819,820,821,822,823,824,825,826,827,828,829,830,831,832,833,834,835,836,837,838,839,840,841,842,843,844,845,846,847,848,849,850,851,852,853,854,855,856,857,858,859,860,861,862,863,864,865,866,867,868,869,870,871,872,873,874,875,876,877,878,879,880,881,882,883,884,885,886,887,888,889,890,891,892,893,894,895,896,897,898,899,900,901,902,903,904,905,906,907,908,909,910,911,912,913,914,915,916,917,918,919,920,921,922,923,924,925,926,927,928,929,930,931,932,933,934,935,936,937,938,939,940,941,942,943,944,945,946,947,948,949,950,951,952,953,954,955,956,957,958,959,960,961,962,963,964,965,966,967,968,969,970,971,972,973,974,975,976,977,978,979,980,981,982,983,984,985,986,987,988,989,990,991,992,993,994,995,996,997,998,999,1000,1001,1002,1003,1004,1005,1006,1007,1008,1009,1010,1011,1012,1013,1014,1015,1016,1017,1018,1019,1020,1021,1022,1023,1024,1025,1026,1027,1028,1029,1030,1031,1032,1033,1034,1035,1036,1037,1038,1039,1040,1041,1042,1043,1044,1045,1046,1047,1048,1049,1050,1051,1052,1053,1054,1055,1056,1057,1058,1059,1060,1061,1062,1063,1064,1065,1066,1067,1068,1069,1070,1071,1072,1073,1074,1075,1076,1077,1078,1079,1080,1081,1082,1083,1084,1085,1086,1087,1088,1089,1090,1091,1092,1093,1094,1095,1096,1097,1098,1099,1100,1101,1102,1103,1104,1105,1106,1107,1108,1109,1110,1111,1112,1113,1114,1115,1116,1117,1118,1119,1120,1121,1122,1123,1124,1125,1126,1127,1128,1129,1130,1131,1132,1133,1134,1135,1136,1137,1138,1139,1140,1141,1142,1143,1144,1145,1146,1147,1148,1149,1150,1151,1152,1153,1154,1155,1156,1157,1158,1159,1160,1161,1162,1163,1164,1165,1166,1167,1168,1169,1170,1171,1172,1173,1174,1175,1176,1177,1178,1179,1180,1181,1182,1183,1184,1185,1186,1187,1188,1189,1190,1191,1192,1193,1194,1195,1196,1197,1198,1199,1200,1201,1202,1203,1204,1205,1206,1207,1208,1209,1210,1211,1212,1213,1214,1215,1216,1217,1218,1219,1220,1221,1222,1223,1224,1225,1226,1227,1228,1229,1230,1231,1232,1233,1234,1235,1236,1237,1238,1239,1240,1241,1242,1243,1244,1245,1246,1247,1248,1249,1250,1251,1252,1253,1254,1255,1256,1257,1258,1259,1260,1261,1262,1263,1264,1265,1266,1267,1268,1269,1270,1271,1272,1273,1274,1275,1276,1277,1278,1279,1280,1281,1282,1283,1284,1285,1286,1287,1288,1289,1290,1291,1292,1293,1294,1295,1296,1297,1298,1299,1300,1301,1302,1303,1304,1305,1306,1307,1308,1309,1310,1311,1312,1313,1314,1315,1316,1317,1318,1319,1320,1321,1322,1323,1324,1325,1326,1327,1328,1329,1330,1331,1332,1333,1334,1335,1336,1337,1338,1339,1340,1341,1342,1343,1344,1345,1346,1347,1348,1349,1350,1351,1352,1353,1354,1355,1356,1357,1358,1359,1360,1361,1362,1363,1364,1365,1366,1367,1368,1369,1370,1371,1372,1373,1374,1375,1376,1377,1378,1379,1380,1381,1382,1383,1384,1385,1386,1387,1388,1389,1390,1391,1392,1393,1394,1395,1396,1397,1398,1399,1400,1401,1402,1403,1404,1405,1406,1407,1408,1409,1410,1411,1412,1413,1414,1415,1416,1417,1418,1419,1420,1421,1422,1423,1424,1425,1426,1427,1428,1429,1430,1431,1432,1433,1434,1435,1436,1437,1438,1439,1440,1441,1442,1443,1444,1445,1446,1447,1448,1449,1450,1451,1452,1453,1454,1455,1456,1457,1458,1459,1460,1461,1462,1463,1464,1465,1466,1467,1468,1469,1470,1471,1472,1473,1474,1475,1476,1477,1478,1479,1480,1481,1482,1483,1484,1485,1486,1487,1488,1489,1490,1491,1492,1493,1494,1495,1496,1497,1498,1499,1500,1501,1502,1503,1504,1505,1506,1507,1508,1509,1510,1511,1512,1513,1514,1515,1516,1517,1518,1519,1520,1521,1522,1523,1524,1525,1526,1527,1528,1529,1530,1531,1532,1533,1534,1535,1536,1537,1538,1539,1540,1541,1542,1543,1544,1545,1546,1547,1548,1549,1550,1551,1552,1553,1554,1555,1556,1557,1558,1559,1560,1561,1562,1563,1564,1565,1566,1567,1568,1569,1570,1571,1572,1573,1574,1575,1576,1577,1578,1579,1580,1581,1582,1583,1584,1585,1586,1587,1588,1589,1590,1591,1592,1593,1594,1595,1596,1597,1598,1599,1600,1601,1602,1603,1604,1605,1606,1607,1608,1609,1610,1611,1612,1613,1614,1615,1616,1617,1618,1619,1620,1621,1622,1623,1624,1625,1626,1627,1628,1629,1630,1631,1632,1633,1634,1635,1636,1637,1638,1639,1640,1641,1642,1643,1644,1645,1646,1647,1648,1649,1650,1651,1652,1653,1654,1655,1656,1657,1658,1659,1660,1661,1662,1663,1664,1665,1666,1667,1668,1669,1670,1671,1672,1673,1674,1675,1676,1677,1678,1679,1680,1681,1682,1683,1684,1685,1686,1687,1688,1689,1690,1691,1692,1693,1694,1695,1696,1697,1698,1699,1700,1701,1702,1703,1704,1705,1706,1707,1708,1709,1710,1711,1712,1713,1714,1715,1716,1717,1718,1719,1720,1721,1722,1723,1724,1725,1726,1727,1728,1729,1730,1731,1732,1733,1734,1735,1736,1737,1738,1739,1740,1741,1742,1743,1744,1745,1746,1747,1748,1749,1750,1751,1752,1753,1754,1755,1756,1757,1758,1759,1760,1761,1762,1763,1764,1765,1766,1767,1768,1769,1770,1771,1772,1773,1774,1775,1776,1777,1778,1779,1780,1781,1782,1783,1784,1785,1786,1787,1788,1789,1790,1791,1792,1793,1794,1795,1796,1797,1798,1799,1800,1801,1802,1803,1804,1805,1806,1807,1808,1809,1810,1811,1812,1813,1814,1815,1816,1817,1818,1819,1820,1821,1822,1823,1824,1825,1826,1827,1828,1829,1830,1831,1832,1833,1834,1835,1836,1837,1838,1839,1840,1841,1842,1843,1844,1845,1846,1847,1848,1849,1850,1851,1852,1853,1854,1855,1856,1857,1858,1859,1860,1861,1862,1863,1864,1865,1866,1867,1868,1869,1870,1871,1872,1873,1874,1875,1876,1877,1878,1879,1880,1881,1882,1883,1884,1885,1886,1887,1888,1889,1890,1891,1892,1893,1894,1895,1896,1897,1898,1899,1900,1901,1902,1903,1904,1905,1906,1907,1908,1909,1910,1911,1912,1913,1914,1915,1916,1917,1918,1919,1920,1921,1922,1923,1924,1925,1926,1927,1928,1929,1930,1931,1932,1933,1934,1935,1936,1937,1938,1939,1940,1941,1942,1943,1944,1945,1946,1947,1948,1949,1950,1951,1952,1953,1954,1955,1956,1957,1958,1959,1960,1961,1962,1963,1964,1965,1966,1967,1968,1969,1970,1971,1972,1973,1974,1975,1976,1977,1978,1979,1980,1981,1982,1983,1984,1985,1986,1987,1988,1989,1990,1991,1992,1993,1994,1995,1996,1997,1998,1999,2000,2001,2002,2003,2004,2005,2006,2007,2008,2009,2010,2011,2012,2013,2014,2015,2016,2017,2018,2019,2020,2021,2022,2023,2024,2025,2026,2027,2028,2029,2030,2031,2032,2033,2034,2035,2036,2037,2038,2039,2040,2041,2042,2043,2044,2045,2046,2047,2048,2049,2050,2051,2052,2053,2054,2055,2056,2057,2058,2059,2060,2061,2062,2063,2064,2065,2066,2067,2068,2069,2070,2071,2072,2073,2074,2075,2076,2077,2078,2079,2080,2081,2082,2083,2084,2085,2086,2087,2088,2089,2090,2091,2092,2093,2094,2095,2096,2097,2098,2099,2100,2101,2102,2103,2104,2105,2106,2107,2108,2109,2110,2111,2112,2113,2114,2115,2116,2117,2118,2119,2120,2121,2122,2123,2124,2125,2126,2127,2128,2129,2130,2131,2132,2133,2134,2135,2136,2137,2138,2139,2140,2141,2142,2143,2144,2145,2146,2147,2148,2149,2150,2151,2152,2153,2154,2155,2156,2157,2158,2159,2160,2161,2162,2163,2164,2165,2166,2167,2168,2169,2170,2171,2172,2173,2174,2175,2176,2177,2178,2179,2180,2181,2182,2183,2184,2185,2186,2187,2188,2189,2190,2191,2192,2193,2194,2195,2196,2197,2198,2199,2200,2201,2202,2203,2204,2205,2206,2207,2208,2209,2210,2211,2212,2213,2214,2215,2216,2217,2218,2219,2220,2221,2222,2223,2224,2225,2226,2227,2228,2229,2230,2231,2232,2233,2234,2235,2236,2237,2238,2239,2240,2241,2242,2243,2244,2245,2246,2247,2248,2249,2250,2251,2252,2253,2254,2255,2256,2257,2258,2259,2260,2261,2262,2263,2264,2265,2266,2267,2268,2269,2270,2271,2272,2273,2274,2275,2276,2277,2278,2279,2280,2281,2282,2283,2284,2285,2286,2287,2288,2289,2290,2291,2292,2293,2294,2295,2296,2297,2298,2299,2300,2301,2302,2303,2304,2305,2306,2307,2308,2309,2310,2311,2312,2313,2314,2315,2316,2317,2318,2319,2320,2321,2322,2323,2324,2325,2326,2327,2328,2329,2330,2331,2332,2333,2334,2335,2336,2337,2338,2339,2340,2341,2342,2343,2344,2345,2346,2347,2348,2349,2350,2351,2352,2353,2354,2355,2356,2357,2358,2359,2360,2361,2362,2363,2364,2365,2366,2367,2368,2369,2370,2371,2372,2373,2374,2375,2376,2377,2378,2379,2380,2381,2382,2383,2384,2385,2386,2387,2388,2389,2390,2391,2392,2393,2394,2395,2396,2397,2398,2399,2400,2401,2402,2403,2404,2405,2406,2407,2408,2409,2410,2411,2412,2413,2414,2415,2416,2417,2418,2419,2420,2421,2422,2423,2424,2425,2426,2427,2428,2429,2430,2431,2432,2433,2434,2435,2436,2437,2438,2439,2440,2441,2442,2443,2444,2445,2446,2447,2448,2449,2450,2451,2452,2453,2454,2455,2456,2457,2458,2459,2460,2461,2462,2463,2464,2465,2466,2467,2468,2469,2470,2471,2472,2473,2474,2475,2476,2477,2478,2479,2480,2481,2482,2483,2484,2485,2486,2487,2488,2489,2490,2491,2492,2493,2494,2495,2496,2497,2498,2499,2500,2501,2502,2503,2504,2505,2506,2507,2508,2509,2510,2511,2512,2513,2514,2515,2516,2517,2518,2519,2520,2521,252}

ANOVA

ANOVA

Genotip

Soy

Eşey

Genotip * Soy

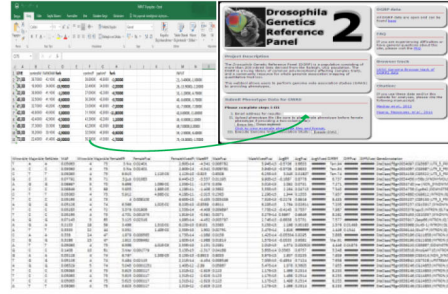
Genotip * Eşey

Genotip * Soy * Eşey

Genotip * Soy * Eşey * Genotip*

Genotip * Soy * Eşey * Genotip*

Genom Çaplı İlişkilendirme Analizi



Epistatik GWAS analizi: doğrusal - karışık bir ilişkilendirme modeli

$$y = Xb + Zu + e$$

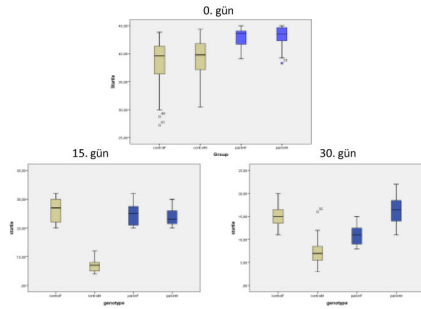
Kontrol-parkin ortalaması

b şeklindeki sabit SNP etkisi için dizayn edilen matris

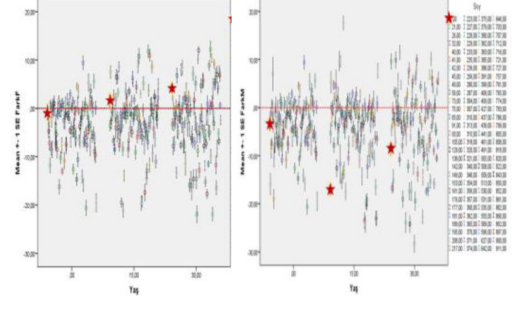
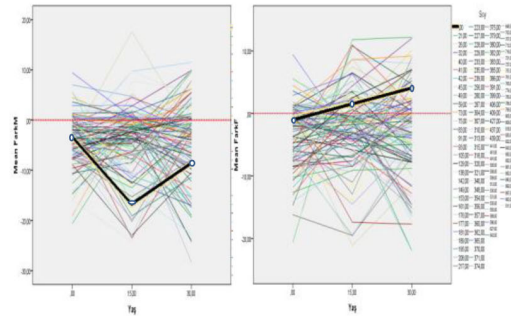
u şeklindeki poligenik etkinin insidans matrisi

modeldeki artık

Kontrol-parkin farkları



DGRP genomlarındaki irkilme-sıçrama ifadelerinin kontrol-parkin farklarının dağılımı



0 yaş

	S.d.	Ortalama kare	F	P.
Genotip	1	9206,715	65,164	,000
soy	1	3650,728	17,428	,000
Genotip * soy	114	1033,540	3,907	,000
Genotip * eşey	1	1095,921	12,425	,001
Genotip * soy * eşey	114	141,285	1,695	,003
Genotip * eşey * soy	114	206,606	2,478	,000
Genotip * eşey * soy * eşey	114	83,374	6,983	,000

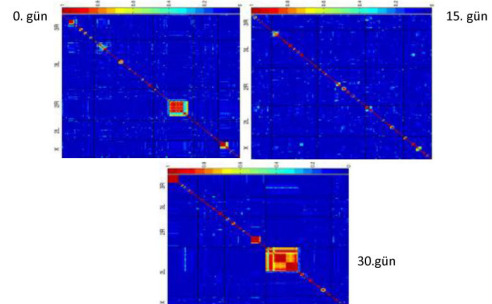
15 yaş

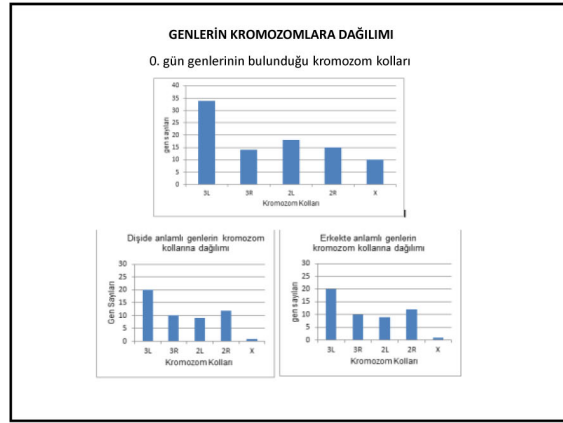
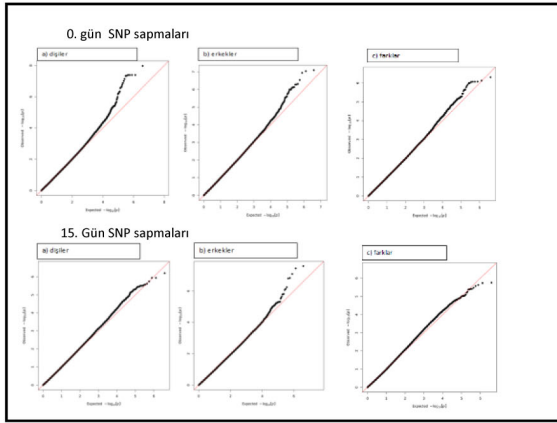
	S.d.	Ortalama kare	F	P.
Genotip	1	11240,154	37,226	,000
soy	1	2558,988	14,421	,000
Genotip * soy	114	3137,459	9,371	,000
Genotip * eşey	1	919,894	6,361	,013
Genotip * soy * eşey	114	301,856	2,088	,001
Genotip * eşey * soy	114	177,456	1,227	,138
Genotip * eşey * soy * eşey	114	144,613	14,699	,000

30 yaş

	S.d.	Ortalama kare	F	P.
Genotip	1	11824,049	27,682	,000
soy	1	429,136	1,504	,223
Genotip * soy	114	2729,241	4,824	,000
Genotip * eşey	1	992,098	2,670	,105
Genotip * soy * eşey	114	427,138	2,905	,000
Genotip * eşey * soy	114	285,422	1,944	,000
Genotip * eşey * soy * eşey	114	146,841	14,732	,000

LD Blokları





İlişkilenen genlerin SNP isabet noktaları

PRISM7_02 released April 16, 2017

FlyBase A Database of Drosophila Genes & Genomes

Gen kimliği	SNP kimliği	MAF	Diğ P değeri	Erkek P değeri	Farklı P değeri
CG13646 (2)	3R_20774230_SNP	0.09649	0.456	9.88E-07	4.85E-07
CG14354	3R_21643216_SNP	0.06195	0.7899	5.08E-06	2.21E-05
CG11873	3R_24927611_SNP	0.2909	5.70E-06	0.007403	0.4606
twi	2L_9210299_SNP	0.05263	0.6624	5.18E-07	9.07E-07
armi	3L_3461331_SNP	0.07018	0.03105	0.002712	1.27E-05
Notum	3L_16024066_SNP	0.3491	1.06E-05	0.7916	0.005505
nord	2R_20131900_SNP	0.1460	0.3782	4.72E-05	6.35E-06
sema-2 (2)	2L_6039820_SNP	0.1215	0.2245	8.23E-07	0.0003965



Genler ve İşlevleri

Biyolojik süreç	Gen oranı	Genomdaki süreçte alt gen sayısı	Biyolojik süreçle ilgili genler
Epitel doku gelişimi	29/91 gen (%31.9)	1228 / 15085 gen (%8.1)	hth, Notum, Wnt4, Dcc2, br, fai, C, adf, mam, mus304, rab3-GAP, dy, A2tp1, pbl, nuf, rk, hdc, app, cdc2, Fas, ebf, bbg, atan, bbbz
Aksonogenez	16/91 gen (%17.6)	329 / 15085 gen (%2.2)	NesA, Sdc, Wnt4, apz, sick, fai, CadM, Ptp61F, Gelf4C, dsc, pbl, Trm9, hdc, fend, Sema-1a, atan
Doku gelişimi	29/ 91 gen (%31.9)	1309/15085 gen (%8.1)	hth, Notum, Wnt4, Dcc2, br, fai, CadM, mam, mus304, rab3-GAP, dy, A2tp1, pbl, nuf, rk, hdc, app, cdc2, Fas, ebf, bbg, atan, bbbz
Akson gelişimi	16/91 gen (%17.6)	343/15085 gen (%2.3)	NesA, Sdc, Wnt4, apz, sick, fai, CadM, Ptp61F, Gelf4C, dsc, pbl, Trm9, hdc, fend, Sema-1a, atan
Lokomasyon	19/91 gen (%20.9)	721/15085 gen (%4.8)	NesA, Sdc, Wnt4, apz, fai, CadM, Ptp61F, rab3-GAP, Gelf4C, dsc, pbl, Trm9, rk, u, fend, Sema-1a, bbg, atan

3 yaş grubunda da lokomotor davranışla ilişkili olduğu bilinen genlerle birlikte çok sayıda farklı gen ;

- İmmün yanıt
- Wnt sinyal yolu
- G-protein bağlı reseptör aktivitesi

İlişkilenen genlerin insan ortologları ve genetik hastalıklar

DIRSC/TRIP Functional Genomics Resources

DIOPTR-DIST: DIOPTR Diseases and Traits

D.mel Geni	FlyBaseID	İnsan Ortologu	Hastalıklar/Özellikler
Khc-73	F.Bg000015080	KHC-13A	Charcot-Marie-Tooth Type 1A1
Gelf4C	F.Bg00005074	ARHGAP73	İstatik tedavisiyle yansıt
		NE11	Alzheimer hastalığı (Diffuse axilopathy)
		ARHGAP18	Exomicroarray
		ARHGAP33	Multiple sclerosis
		ARHGAP1	Exomicroarray
		KALRN	Alzheimer hastalığı (Diffuse axilopathy)
		ARHGAP15	Exomicroarray
		SLIT2L	Blow
		ARHGAP10	Kısaçık patoloji, ateroskleroz
		NG2F	

ÖNCESİNDE

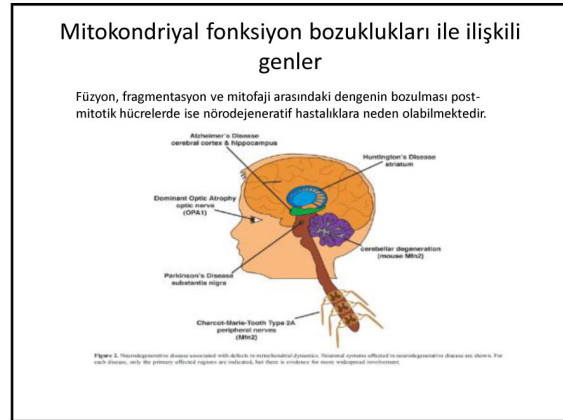
Drosophila ile yapılan QTL haritalama çalışmalarında lokomotor davranışla ilişkilendiği fonksiyonel testlerle önerilen **13 gen** bulunmaktadır.

BİZİM ÇALIŞMAMIZ

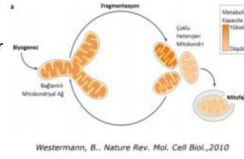
0. yaş: **91** adet,

15. yaş: **75** adet,

30. yaş: **64** adet olası gen

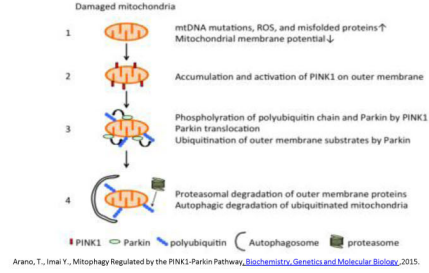


- Bozulan fragmentasyon ve füzyon mekanizmaları mitokondri işlevini bozarak hücrede enerji açığı oluşturur ve bu bozulma bazı hastalıkların patogeneğinde rol oynayabilir.
- GTPaz ailesi üyesi olan proteinlerin bu mekanizmada rol aldığı tanımlanmıştır.



Westermann, B., Nature Rev. Mol. Cell Biol., 2010

- Mitofaji: hasarı giderilmemiş mitokondrinin seçici olarak imha edilmesi



Arano, T., Inai, Y., Mitophagy Regulated by the PINK1-Parkin Pathway, *Biochemistry, Genetics and Molecular Biology*, 2015.

- G-protein bağlı reseptör sinyal yolağında rol alan genler;

0 yaş grubunda:

D. melanogaster genleri	P-value	İnsan ortoloğu	Hastalık/ Biyolojik özellik
Rh7	4,22E-06	OPN1SW	Kardiyak Troponin-T seviyeleri
TrissinR	2,85E-06	NPBWR1	Sponslokal disostoz
stan	2,58E-05	CELSR1	Otozomal resesif miyopati
S-HT1A	3,91E-06	ADRA2C	Konjestif kalp bozukluğu

- 15 yaş grubunda:

D. melanogaster genleri	P-value	İnsan ortoloğu	Hastalık/ Biyolojik özellik
RhoGAP71E	3,79E-06	TAGAP	İnsülin bağımlı şeker hastalığı
mtt	2,12E-05	CASR	Kardiyak Troponin-T düzeyleri

- 30 yaş grubunda:

D. melanogaster genleri	P-value	İnsan ortoloğu	Hastalık/ Biyolojik özellik
mtt	1,21E-05	CASR	Kardiyak Troponin-T seviyeleri
foxo	2,87E-07	FOXO1	Rhabdomyosarcoma

İnsan ortologları miyopati ile ilişkili olan genlerden bazıları

D. melanogaster genleri	P-value	İnsan ortoloğu	İlişkili bozukluklar
CadN (0 yaş)	1,62E-05	CDH2	Genişlemiş kardiyomiyopati
NetA (0 yaş)	6,73E-07	LAMC3	Kas distrofisi
mRpl46 (0 yaş)	2,25E-06	MRPL46	Koroner kalp hastalığı
Ptp61F (0 ve 15 yaş)	4,50E-07 (0 yaş) 1,15E-06 (15 yaş)	PTPN1	Tip 2 Diyabet
wun (15 yaş)	5,08E-06	PPAP2B	Koroner kalp hastalığı
CG32138 (30 yaş)	7,67E-06	SHTN1	kalp yetmezliği
Act87E (30 yaş)	2,18E-06	ACTC1	Kardiyomiyopati
Gef64C (0 ve 30 yaş)	5,12E-06 (0 yaş) 3,17E-05 (30 yaş)	KALRN	koroner kalp hastalığı

GWA: GxE [Genotip-Çevre (yaş)]

D. melanogaster genleri	P-value	İnsan ortoloğu	İlişkili bozukluklar
CG9090 (0-15 yaş farkı)	8,34E-06	SLC25A3	Mitokondrial fosfat taşıyıcı eksikliği
btsz (0-15 yaş farkı)	1,31E-06	C2CD4A	Tip 2 Diyabet
Act88F (0-15 yaş farkı)	2,25E-06	ACTC1	Kardiyomiyopati
kon (0-30 yaş farkı)	4,15E-07	FREM2	Tip 2 Diyabet
Pde11 (0-30 yaş farkı)	1,68E-06	PDE10A	Diskinezi
Shot (15-30 yaş farkı)	6,21E-06	PLEC	Kas distrofisi
CG6744 (15-30 yaş farkı)	3,98E-06	WRN	Werner sendromu
Sev (15-30 yaş farkı)	8,17E-06	MET	Multipl skleroz

Teşekkür

- Damla Aygün
- Özge Düzgün
- Murat Yılmaz
- Trudy Mackay
- Mike Magwire
- Mackay Lab
- Anholt Lab

Sonrasında?

- Genetik validasyonlar (*minos*, *Pbac*, RNAi mutantlarıyla)
- İşlevsel ileri analizler: CRISPRCas9 metodolojisi

Disiplinler arası ortaklıklar

- Otoinflamasyon (Prof Dr. Seza Özen ile birlikte)
- ALX temelli gelişim genetiği (Prof.Dr. Nurten Akarsu, Yrd.Doç.Dr. Didem Yılmaz ile birlikte)
- Egzersiz performansının karmaşık genetiği (Prof. Dr. Gıyasettin Demirhan, Prof.Dr. Müge Yemişçi Özkan, Prof. Dr. Mustafa Kocakulak, Dr. Neşe Kocakulak ile birlikte) (Teslim edildi)
- Panic Disorder (Dizayn aşamasında)

Tartışma Oturumu

Farklı Disiplinler “İşbirliği Önerileri ve Paylaşımları”

Oturum Başkanı: Prof. Dr. Haluk Topaloğlu

Tıp ve Sağlık Bilimleri Bilim Kurulu Üyesi

Prof. Dr. Z. Günnur Dikmen

Biyokimya Anabilim Dalı'ndan ben ve doktora öğrencim Haluk Topaloğlu hocanın yönlendirmesiyle bu alanda çalışmaya başladık. Bu kapsamda merkez laboratuvarı bünyesinde kas biyopsi örneklerinde mitokondriyal kompleks I, II, III, IV analizleri ve sitrat sentaz aktivitesini çalışıyoruz. Hastalar mitokondriyal hastalık ön tanısı ile bize geliyor. Üniversitemize hizmet verdiğimiz gibi, Ankara içi ve dışı birçok üniversite, merkezden hastalara da hizmet veriyoruz. Hastaların yaş ortalaması 2.5 yaş. 2015 yılından bugüne kadar 120 hastaya sonuç verdik. Ön tanı ile bize ulaşan hastaların genel olarak %70'inde mitokondriyal bozukluk tespit edildi. %45'inde kompleks IV, % 35'inde kompleks I, %25'inde kompleks II, III saptandı. Yine genel olarak %55'inde tek kompleks, %45'inde multikompleks bozukluğu tespit ettik.

Bugün analizleri 400 TL karşılığında yapıyoruz. Ancak SGK ile görüşmelerimiz sonucu SUT kapsamına girebileceği belirtildi, umarım en kısa zamanda hastalar ücretsiz olarak bu testleri yaptırabilecekler. Bu analizleri Türkiye'de yapan tek merkez biziz.

Prof. Dr. Çetin Kocaefe

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı olarak mitokondriyal DNA'daki nokta mutasyonlarının analizi çalışmalarını rutin olarak uzun yıllardır sürdürmekteyiz.

Bugün toplantının kapsamıyla örtüşmesi açısından bu alandaki araştırmalarımızdan bahsetmek istiyorum. Entegre veri madenciliği yaklaşımını kullanarak genomik alanındaki yüksek ölçekli veri analizi ile mitokondriyal sitopati ve iskelet kasının temel moleküler fizyolojisine baktığımız zaman, geçen yıl içerisinde immobilizasyon modellerinde ortaya çıkan mitokondriyal değişiklikler ve iskelet kas atrofisinde ortaya çıkan en temel mekanizmaların bir kısmını yayınlama fırsatımız oldu. Yine entegre veri madenciliği ile yakalayabildiğimiz değişiklikler, aday yolaklar içerisinde hızlı kasılan ve yavaş kasılan iskelet kası tiplerinin birbirlerine dönüşümü ya da bu iki ayrımı memelilerde belirleyen, belirlemesine aday olan epigenetik düzenleyiciler ile ilgili aday yolaklar bulduk . Bunların validasyon çalışmaları devam ediyor. Bu çalışmalar yalnız nadir hastalıklar değil kompleks hastalıklar açısından da bir kavşak. Geleceğe yönelik olarak da ilaç adayı yolakları ortaya koyması bakımından önemli. Ayrıca mitokondriyal kopya sayısını da düzenleyen epigenetik düzenleyicilerin saptanabilmesi açısından ODTÜ Enformatik Enstitüsü, üniversitemizden Farmakoloji Anabilim Dalı ile çalışmalarımız devam ediyor.

Prof. Dr. Seza Özen

Zeka daha çok anneden mi geçer? Zekayı mitokondriyal DNA mı belirler?

Prof. Dr. Haluk Topaloğlu

İnsanın zekası doğrudan anneden gelir. Mitokondri DNA'sının da rolü vardır.

Prof. Dr. Seza Özen

Mitokondrinin diğer hastalıklara etkisi ile ilgili olarak inflamozomu etkilemesi nasıl bir mekanizma ile gerçekleşiyor?

Doç. Dr. Burcu Balcı Hayta

İnflamatuvar hastalıklarda mitokondri için 2 kavram var. Birincisi mitokondriyal çıplak DNA'nın sitoplazmaya çıkarak belirli inflamozom komplekslerini tetiklediği düşünülüyor. Bu Lupus hastalığında yapılmış bir çalışma. İkincisi mitokondriyal DNA'nın sinyal iletim amacıyla sistemik dolaşıma çıkması da yeni tanımlanan bir kavram. Toll-like reseptörler üzerinden etki edebileceği söyleniyor. Hatta yaşlanmaya bağlı olarak mitokondriyal DNA'nın sistemik dolaşımda artması ile birlikte inflamaging denen bir kavramın ortaya çıkabileceği belirtiliyor. Henüz çok yeni olmakla birlikte en güncel yaklaşımlar olarak bu kavramlar karşımıza çıkıyor.

Prof. Dr. Seza Özen

Koenzim Q10 eksikliği görülen kas hastalıklarında da kreatin kinaz yükseliyor mu?

Yrd. Doç. Dr. Beril Talim

Koenzim Q10 eksikliği olan hastalar genelde ataklar halinde geldiğinde yapılan tetkiklerde kreatin kinaz yüksek. Tedavi ile birlikte kreatin kinaz normale iniyor.

Prof. Dr. Seza Özen

İnsan kalıntıları üzerinden iklim değişikliği çalışılabilir mi? Anadolu ilk yerleşim yeri olması açısından önemli.

Doç. Dr. Utku Perktas

Evet tabi yapılabilir. Antik DNA ile çalışmalar yapılıyor. Ancak çok zor. Kalıntılardan elde edilecek DNA çok az oluyor, çok kolay kontamine olabiliyor. Nefesten bile kontamine olabiliyor. Direk iklim değişikliği ile ilgili insan kalıntılarından yola çıkılarak yapılmış bir çalışmaya rastlamadım. Ama yapılabilir. PNAS'ta yayınlanan bir makalede Ortadoğu'nun son 900 yıldır yaşamadığı bir kuraklık yaşadığından söz ediliyor. Burası çok kırılgan bir bölge. Bu bölgede tarım eyilimi başlamış, ama kırılgan, bir kuraklık olunca her şey değişiyor göç etmek zorunda kalınıyor. Bu kırılgan bölge üzerine insan kalıntılarından çalışma yapılabilir. Antik DNA ile ilgili ODTÜ'de çalışan gruplar var.

Prof. Dr. Meral Özgüç

İklim değişikliği ile ilgili sürdürülebilir kalkınma hedefleri hepimizi etkiliyor. Burada kanıta dayalı veriler oldukça eksik. Bu yönde yapılacak araştırmalara özellikle Kalkınma Bakanlığı destek verecektir.

Populasyonla ilgili çalışmalara gelince göç yolları ile ilgili çalışmalarımız vardı. Fenilketonüri hastalığında Anadolu'da bulunan bir mutasyonun göç yoluyla Sicilya'ya, Sicilya'dan da Meksika'ya gittiğini göstermiştik. Çok eski bir çalışmaydı.

Bu toplantının geri bildirim sorularına bakınca, dün de Rektörümüzün araştırma üniversitesi süreci ile ilgili yaptığı bir toplantıda vurguladığı konular açısından "disiplinlerarası işbirliğimiz ve bunların Ar-Ge potansiyeli taşıması" bizleri ileri götürecek noktalardır. Bu bağlamda beyin fırtınası toplantıları için Bilim Kurulu'na teşekkür etmek istiyorum. Bugün ortak genetik ve ortak hücresel

mekanizmaların bir organelde toplandığını gördük. Artık hastalıklara yaklaşımda paradigma değişti. Tek tek hastalıklara gidip yeni tedavi araştırmak yerine ortak mekanizmalara gidip ilaç geliştirmek daha faydalı olacaktır deniyor. "Hastalıklara tek tek bakmak yerine ortak mekanizmaları aydınlatmak – *commonality*" yeni paradigma olarak karşımıza çıkıyor. NIH bu konuda araştırmalar yapıyor ve translasyonel araştırmalar üzerine yeni bir merkez de kurdu. Biz de Hacettepe’de bu paradigma değişikliğini çok hızlı yakalayabiliriz. Bu toplantılar sonunda belki çalışma grupları oluşturulabilir. İşbirliğinin sürdürülebilir olması için bunu da öneri olarak sunmak isterim.

Prof. Dr. Haluk Topaloğlu

1980’lerde Anadolu’da insanlarda mitokondri DNA’sına bakılmış bir çalışma var. Anadolu’da yaşayanların mitokondriyal profiline bakıldığında daha çok Avrupa’ya yakın, Araplara uzak, İranlılara yakın olduğu ortaya çıkmış.

Prof. Dr. Seza Özen

Ubikitinasyon ile örneğin Parkin’de epistatik ilişki kurulabilir mi?

Prof. Dr. Ergi Deniz Özsoy

Evet yapılabilir. Parkinsonla ilişkili çok fazla gen bulduk esasında ubikitinasyon bağlamında , ileri fonksiyonel analizlerde pek çok gen çalışılarak ubikitinasyon yolağı ile ilgili epistatik profil çıkarılabilir.

Prof. Dr. Pervin Dinçer

Üniversitemizde gerek zebra balığı gerek drosophilada Crispir-Cas9 teknolojisi önemli bir ortak teknoloji. Hastalıklara tek tek gidip araştırmalar yapmak yerine ortak mekanizmaları aydınlatarak yeni tedavi ve ilaç hedefleri bulmak açısından bu teknoloji avantaj sağlamaktadır.

Prof. Dr. Meral Özgüç

Sistem biyologları sadece insiliko olarak analiz yapınca zaman verimlilik maliyet validasyon açısından nasıl buluyorsunuz?

Prof. Dr. Ergi Deniz Özsoy

Direk canlıları (drosophila) kullanıyoruz. Veri bizde ve genom dizisi çıkarılan soyların mimarisi önemli. Başka bir tarihsel süreçte yok bizdeki veri. Veri bankalarında popülasyon yapısını bilemiyoruz. Data mining çok önemli. Ama iki veri birlikte bakılmalı (Bizim bulduğumuz sonuçlarla, veri bankalarından). İnsanda bunların genetik varyantları ne? İnsan ortologlarında birlikte kalıtım gösterenler var mı? İnsan veri bankaları bilgisini model organizma ile birleştirmek önemli.

Bir konuya daha değinmek istiyorum. Mitokondriyal DNA çalışmaları aslında insanın Afrika’dan çıkışının temelini gösterir (Mitokondriyal Havva). Eşeysiz protistlerin aslında çoğunun eşeyli olduğu rekombinasyonla doğrudan ilişkisi olan genleri taşıdığı düşünülüyor. Bu nedenle aslında eşeyin evriminde daha geriye gitmeli. Yaygın hipotez endosimbioz kuramı çerçevesinde tamir sistemi aşamasında mitokondriyal DNA hasarını onarmak için eşey ortaya çıktı deniyor.

Prof. Dr. Haluk Topaloğlu

Hacettepe Üniversitesi Antropoloji Bölümü’nün bir makalesinde okuduğum bilgiyi paylaşmak istiyorum. Diyarbakır’daki 3300 yıl öncesine ait mezarlardan

mitokondri DNA'sı alınıp inceleniyor. Belirli bir maternal haplotipe oturduğu bulunuyor. Akrabalık o bölgelerde 3300 yıldan beri var.

Prof. Dr. Haydar Demirel

Biz direk mitokondri çalışmıyoruz ancak iskelet kası çalışıyoruz. COX10 geni knockout fareler normalde 4 ay içerisinde ölüyorlar. Yapılan bir çalışmada COX10 geni knockout farelerde PGC1-alpha geni overeksprese ediliyor. Bu durumda farelerin yaşadığı görülüyor. Aynı fareler egzersiz yaptıkları zaman da yaşıyor. Fiziksel inaktivite yaşamı azaltıyor.

Hasarla ilişkili moleküler patern denilen moleküller. Bunların mitokondri orjinli olanı var. Bu moleküllerin inflamasyonla ilişkili olanları da var. Burada egzersizle mitokondri biyogenezini artırabilirsek aslında hastalıklarda oldukça olumlu etkileri görülecektir.

Prof. Dr. A. Ayşe Karaduman

Biz Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü olarak sekonder mitokondriyal hastalıklar çalışıyoruz. Klinikten hasta geldiğinde genel olarak iyi değerlendirmemiz lazım. Bu hastalarda ciddi inaktivite problemleri oluyor. Hangi egzersizi hangi süre ve koşullarda vereceğinizi belirleyebilmek oldukça önemli. Biz bir çalışmada SMA hastalarında egzersizle iyileşme sağlandığını gösterdik.. Egzersiz konusunun işbirliği ile irdelenmesi gerekiyor. Bazı hastalar gerçekten yararlanıyor. Bazı hastalar daha statik. Bize sekonder mitokondriyal hastalık gelince yorgunluk seviyesini ölçüp egzersiz fonksiyonunu artırmaya yönelik çalışıyoruz. Bu konuda eğer ortak çalışmalar yaparsak her yönüyle değerlendirilen hastaların egzersizden sağlayacağı faydaları da artırabiliriz.

Prof. Dr. Haluk Topaloğlu

Mitokondriyal hastalığı olan erişkinler kesinlikle egzersiz yapmalıdır. Bu kesinlikle olumlu etki sağlayacaktır.

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/işbirliği açısından değerlendirilmesi. **(4,54)**
- Toplantı konusunun üniversitenin araştırma hedefleri ile uyumu. **(4,58)**
- Toplantı konusunun proje/Ar-Ge potansiyeli. **(4,41)**
- Toplantı bilimsel programının değerlendirilmesi. **(4,46)**
- Toplantının Tıp ve Sağlık Bilimleri ile Fen ve Mühendislik Bilimlerinin işbirliğine ivme kazandırma potansiyeli. **(4,38)**

Siz değerli katılımcılarımızın, kişisel görüş ve önerileri aşağıda sıralanmıştır:

- “Farkındalığı çoğaltmak açısından bu tür toplantılar yinelenmeli ve toplantı çıktıları duyurulmalıdır (Örneğin, toplantı Beytepe’de tekrarlanabilir).”
- “Toplantıya sağlık bilimleri (beslenme, fizyoterapi ve rehabilitasyon) alanında konuşmacıların da dahil edilmesi, konunun daha geniş kapsamda değerlendirilmesi açısından önemli olacaktır.”
- “Tam disiplinler bir çalışma olduğunu düşünüyorum. Biyoloji perspektifi dışında, mühendislik, ilaç tasarımı yani eczacılık ve diğer ilişkili alanların da programa dahil edilmesini ve devamının gelmesini dilerim.”
- “Model organizma temelli medikal genetik araştırmalar ve önemleri konularında toplantı yapılabilir.”
- “Epigenetik mekanizmalar, “temel biyolojik yorumlardan klinik etkilere” konularında toplantı yapılabilir.”
- “Bilimsel içerikten ziyade, oluşturulacak işbirlikleri için strateji geliştirme niteliğinin daha ön planda tutulması, amaca ulaşılmasını kolaylaştıracaktır (Genom düzenleme teknolojileri - CRISPR- Cas9 konusunda toplantı yapılabilir).”
- “İşbirliklerinin gelişmesi, yeni fikirlerin ortaya çıkması ve desteklenmesi yönünde oldukça faydalı bir toplantı olmuştur. Katılımcıların artması için düzenlemelerin yapılması yönünde girişimler yapılabilir.”
- “Toplantıya katılan, alanında başarılı, değerli akademisyenlerin, toplantının ana başlığına yoğunlaşmalarını tercih ederim. Haklı olarak yaptıkları çalışmaları (klinik, in vivo, in vitro) tez savunması niteliğinde detaylıca anlatmamalarını öneriyorum.”

- “Toplantıların, klinik ve temel bilimleri bir araya getirmesi; araştırma konularının paylaşılması ve işbirliklerinin gerçekleştirilmesi açısından çok yararlı olduğunu düşünüyorum.”
- “Bu toplantıların üniversitemizde benzer alanlarda araştırma yapan araştırmacıları bir araya getirmesi açısından oldukça önemli olduğunu düşünüyorum. Gelecek toplantılarda da klinik bilimler ve temel bilimlerin ortak alanlarına yönelik konuların seçilmesini önerebilirim. (Hastalık model sistemleri, genombilim alanında büyük data analizleri, biyoenformatik v.b.)”
- “Bu tür toplantılara öğrencilerin de katılmasının artarak desteklenmesini diliyorum.”
- Fen ve Mühendislik Bilimlerinden gelen değerli katılımcıların konuşmalarına ait kayıtların kopyaları tedarik edilmelidir. Aksi halde konu dışında anlatılan çalışmaların takibinde güçlükler çekilebilir.

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,
 burcub@hacettepe.edu.tr, btalim@hacettepe.edu.tr, perktas@hacettepe.edu.tr,
 edo@hacettepe.edu.tr, mozguc@hacettepe.edu.tr, pdincer@hacettepe.edu.tr,
 herdem@hacettepe.edu.tr, kocaefe@hacettepe.edu.tr,
 didayan@hacettepe.edu.tr, bbalci@hacettepe.edu.tr, gamzeb@hacettepe.edu.tr,
 yelizakkaya@hacettepe.edu.tr, gizemkaragedikli@gmail.com,
 kpiskin@hacettepe.edu.tr, zgannur@gmail.com, mojtaba@hacettepe.edu.tr,
 sevdamuftuoglu@gmail.com, figenkaymaz@hotmail.com,
 zeybek.dilara@gmail.com, dr.isik.unal@gmail.com, oozzggee@gmail.com,
 pbilge@hacettepe.edu.tr, brkdincsoy@gmail.com, bahadirkonuskan@gmail.com,
 drnesibegevher@gmail.com, uozcelik@hacettepe.edu.tr, sag.erdal@gmail.com,
 gbalta@hacettepe.edu.tr, drebru@hacettepe.edu.tr, ilksenisikay@yahoo.com,
 eperktas@hacettepe.edu.tr, teldem@hacettepe.edu.tr,
 uundeger@hacettepe.edu.tr, aydan@hacettepe.edu.tr, canan@hacettepe.edu.tr,
 ncicek@hacettepe.edu.tr, omurce@hacettepe.edu.tr, demirhang@gmail.com,
 haydar.demirel@hacettepe.edu.tr, aysekaradu@hacettepe.edu.tr,
 oznurtunca@yahoo.com, ipek.alemdaroglu@hacettepe.edu.tr,
 numanbulut@hacettepe.edu.tr, gulluaydin@hacettepe.edu.tr,
 ecemkural.ank@gmail.com, baris.ulum@hacettepe.edu.tr, nberiat@hotmail.com,
 nboustan@hotmail.com, parlakgorur@gmail.com, dilasarezl@gmail.com,
 cinarzenep@gmail.com, evrimaksu90@gmail.com, nazlieskici@gmail.com,
 bengisukevser@gmail.com, tayfunhilmi@gmail.com, ataydinoglu@gmail.com,
 dygsvm@gmail.com, memetgozuboyuk@hacettepe.edu.tr,
 gulnuripek@gmail.com, cansu.yorguc@gmail.com, erayogun@gmail.com

- Üst Yönetim mail grubuna dahil edilmemiştir.
- Üniversite dışı katılımcılar mail grubuna dahil edilmemiştir.

Raportör Dr. Ayşe Yüzbaşıoğlu