

***Drosophila melanogaster* 'DE srl GENİNİN EGZERSİZ
FİZYOLOJİSİ YANITLARINI ETKİLEYEN GENETİK
ELEMENTLERİN GENOM BOYLU İLİŞKİLENDİRME
ÇALIŞMASI İLE SAPTANMASI**

**DETERMINATION OF GENETIC ELEMENTS
AFFECTING EXERCISE PHYSIOLOGY RESPONSES OF
srl GENE IN *Drosophila melanogaster* VIA GENOME WIDE
ASSOCIATION STUDY**

GÜLNUR İPEK

PROF. DR. ERGİ DENİZ ÖZSOY

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

Biyoloji Anabilim Dalı için Öngördüğü

YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

2020

*Beni var eden ve her zaman yanımda olan
aileme...*

ÖZET

***Drosophila melanogaster* 'DE *srl* GENİNİN EGZERSİZ FİZYOLOJİSİ YANITLARINI ETKİLEYEN GENETİK ELEMENTLERİN GENOM BOYLU İLİŞKİLENDİRME ÇALIŞMASI İLE SAPTANMASI**

Gülnur İPEK

Yüksek Lisans, Biyoloji Bölümü

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ergi Deniz ÖZSOY

Ağustos 2020, 226 sayfa

Bu tez çalışmasında egzersiz fiziyojisi açısından önemli rolü olduğu bilinen *spargel (srl)* geninin egzersize karşı oluşturulan yanıtta ifadesini etkileyen süreçleri ve etkileştiği genlerin saptanmasını hedeflenmektedir. Mitokondriyal biyogenez ve enerji metabolizmasında rol alan *srl* geninin bugüne kadar yapılmış çalışmalarda egzersize karşı geliştirilen adaptasyonlara ve tırmanma becerisi performansına etki ettiği gösterilmiştir. Bu tez egzersiz fiziyojisinin karmaşık genetiğine ilişkin, genetik arka plana odaklanılmış kapsamlı bilimsel bir çalışmadır. Egzersize verilen yanıt *Drosophila melanogaster*'in negatif jeotaksis davranışında oluşan değişimin tırmanma becerisi performansına etkisi ile fenotiplenmiştir. Yüz beş “*Drosophila* Genetik Referans Paneli” (DGRP) soyu, *srl* genine ait homozigot mutant alele sahip mutant soy ve bu soyun oluşturulduğu kontrol soyu; tez kapsamında gerçekleştirilen deneylerde kullanılmıştır. Kontrol soyu ve mutant soyuna ait tırmanma becerisi performansları arasında egzersiz statüsü, eşey ve yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmüştür. DGRP soyları, mutant soy ve kontrol soyu arasında gerçekleştirilen çaprazlar sonucunda elde edilen F₁ soyuna ait bireyler egzersiz statüsü, her iki eşey ve iki yaş grubuna göre analiz edilmiştir. Çaprazlardan elde edilen F₁ bireylerine ait tırmanma becerisi performansı skorları

varyans analizi ile incelendiğinde, ortaya çıkan farklılıkların Egzersiz x Genotip x Eşey x Soy, Egzersiz x Genotip x Soy x Yaş etkileşim terimleriyle ilişkili olduğu ve ilişkilendirilmenin istatistiksel olarak yüksek anlamlılıkta olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). Genom boylu ilişkilendirme analizinde (GWAS) DGRP x Kontrol Soyu tırmanma becerisi performansı skor ortalamalarından, DGRP x Mutant Soyuna ait tırmanma becerisi performansı skor ortalamaları farkları alınarak elde edilen veriler GWAS girdisi olarak kullanılmıştır. Deneyde yer alan egzersiz statüsü, eşey ve yaş parametrelerinin anlamlı kombinasyonlarıyla toplamda 8 adet GWAS gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen GWAS'lar sonucunda toplamda 214 *Drosophila* geni tespit edilmiş ve yapılan ontoloji analizlerinde bu genlerin 882 insan geni ile ortolojisi kurulmuştur. Tespit edilen bu genlerden 64 tanesinin biyoinformatik veri tabanları üzerinden gerçekleştirilen analizlerde egzersiz fizyolojisi ile doğrudan ilişkisi olduğu bilinen sistemlerde rol alan önemli genler olduğu görülmüştür. Sistemlerle ilişkilendirilen bu genlerden yalnızca *Oamb* geni hariç diğer tüm genler ilk kez bu tez kapsamında egzersiz fizyolojisi ile ilişkili aday gen olarak literatüre kazandırılmıştır. Tespit edilen bu genlerin insan ortologları egzersize verilen adaptif yanıtlardan etkilenen pek çok hastalıkla ilişkili olduğu görülmüştür. Sonuç olarak sunulan bu tez ile egzersiz fizyolojisinin kompleks genetiği hakkında literatüre önemli katkılar sağlanacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: *spargel*, Egzersiz fizyolojisi, *Drosophila melanogaster*, Genetik, Genom Boylu İlişkilendirme (GWA)

ABSTRACT

DETERMINATION OF GENETIC ELEMENTS AFFECTING EXERCISE PHYSIOLOGY RESPONSES OF *srl* GENE IN *Drosophila melanogaster* VIA GENOME WIDE ASSOCIATION STUDY

Glnur İPEK

Master of Science, Department of Biology

Supervisor: Prof. Dr. Ergi Deniz ÖZSOY

August 2020, 226 page

In this thesis, it is aimed to determine the processes that affect the expression of the *spargel* (*srl*) gene, which is known to have an important role in exercise physiology, and the genes it interacts with. The *srl* gene, which plays a role in mitochondrial biogenesis and energy metabolism, has been shown in studies to date to affect adaptations to exercise and climbing ability performance. This thesis is a comprehensive study on the complex genetics of exercise physiology with respect to the effects of genetic background. The response to exercise was phenotyped by the effect of the change in negative geotaxis behavior of *Drosophila melanogaster* on its climbing ability performance. 105 DGRP strain, mutant strain with homozygous mutant allele of *srl* gene and control strain from which this strain was formed were used in the experiments performed within the scope of the thesis. There were statistically significant differences between the climbing ability performances of the control strain and the mutant strain by exercise status, sex and age groups. Individuals belonging to the F₁ strain obtained as a result of crosses between DGRP strains, mutant strain and control strain were analyzed according to exercise status, both sexes and two age groups. When the climbing ability performance scores of F₁ individuals obtained from the crosses were examined with analysis of variance, it was

observed that the resulting differences were associated with the interaction terms Exercise x Genotype x Sex x Strain, Exercise x Genotype x Strain x Age, and the correlation was statistically highly significant ($p < 0.001$). In the genome-wide association study (GWAS), the data obtained from the DGRP x Control strain climbing ability performance score averages, taking the differences in climbing ability performance score averages of DGRP x Mutant strain were used as GWAS input. A total of 8 GWASs were performed with meaningful combinations of exercise status, sex and age parameters in the experiment. As a result of the GWASs performed, a total of 214 *Drosophila* genes were identified and the orthology of these genes with 882 human genes was established in ontology analysis. 64 of these detected genes were analyzed through bioinformatics databases and it was seen that there were important genes involved in systems known to be directly related to exercise physiology. Among these genes associated with systems, all genes except the *Oamb* gene were first introduced to the literature as candidate genes related to exercise physiology within the scope of this thesis. It has been observed that these detected genes are associated with many diseases whose human orthologs are affected by adaptive responses to exercise. As a result, it is thought that with this thesis presented, important contributions will be made to the literature about the complex genetics of exercise physiology.

Key Words: *spargel*, Exercise physiology, *Drosophila melanogaster*, Genetic, Genome Wide Association (GWA)

TEŞEKKÜR

Lisans öğrenimimden bu yana bana entelektüel anlamda ve bilimsel etik anlamında kattıklarının yanı sıra, her zaman yanımda olduğunu bildiğim, desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ergi Deniz ÖZSOY'a çok teşekkür ederim.

Lisans üstü eğitimimin başından beri gün içinde kapısını defalarca çalıp sorduğum sorulara bıkmadan cevap veren, deney ve tez sürecinde manevi olarak yanımda olduğu için ve bilimsel anlamda desteğini esirgemeyen değerli hocam, Sayın Öğrt. Gör. Dr. Murat YILMAZ'a benim üzerimdeki emekleri ve teze olan katkıları dolayısıyla çok teşekkür ederim. Lisans öğrenimimden bu yana örnek aldığım, laboratuvarında bilgi birikimiyle ve manevi olarak her zaman bana destek olan değerli hocam, Sayın Öğrt. Gör. Dr. Güzin EMECEN'e çok teşekkür ederim.

Tez savunma jürimde yer alan saygı değer hocalarım, Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN, Prof. Dr. Ayşe KİN İŞLER, Prof. Dr. Gıyasettin DEMİRHAN ve Doç. Dr. Efe SEZGİN'e hem proje sürecindeki katkılarından hem de teze sağladıkları bilimsel katkılardan dolayı çok teşekkür ederim.

Proje partnerim olması dolayısıyla tez kapsamında gerçekleştirilen deney süresince olan yardımlarından dolayı değerli arkadaşım Cansu YÖRGÜÇ'e çok teşekkür ederim. Uzun yıllardır arkadaşlığıyla hayatımda olan, deney ve tez süresince gece gündüz yardımlarını esirgemeyen, bu süreçte her türlü nazımı çekerek gerek manevi gerekse bilimsel anlamda yanımda olduğu için sevgili dostum Memet GÖZÜBÖYÜK'e çok teşekkür ederim. Uzun yıllardır süren arkadaşlığımızda benim diğer yarım olduğunu düşündüğüm, güzeller güzeli muallimem değerli arkadaşım Gamze TUNÇEL'e her zaman yanımda olduğu için teşekkür ederim. Değerli laboratuvar üyelerimiz Gamze KAYA ve İlayda DUMLUPINAR'a deney süresince olan yardımlarından dolayı çok teşekkür ederim.

Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenen FBA-2018-16232 kodlu proje kapsamında gerçekleştirdiğim bu tez için teşekkür ederim.

Hayallerimin peşinden koşarken beni her zaman destekleyen, hep yanımda oldukları ve olacaklarını bildiğim inatçı bir keçi olan kızlarına sonsuz sabır gösteren değerli anne babama beni ve çok sevdiğim bir tanecik abimi var ettikleri için sonsuz teşekkür ederim.

Ağustos 2020 / ANKARA

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
TEŞEKKÜR.....	v
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Fiziksel Aktivite ile Egzersizin Tarihi ve Önemi.....	4
2.2. Egzersiz Biyolojisi ve Genetik Arka Planı.....	9
2.2.1. Egzersiz Fizyolojisinin Kısa Bir Özeti.....	9
2.2.2. Egzersiz Fizyolojisinin Genetik Arka Planı.....	14
2.3. Mitokondriyal Biyogenez ve Egzersiz İlişkisi.....	20
2.4. PGC1 Gen Ailesi <i>Drosophila melanogaster</i> Ortoloğu <i>spargel (srl)</i>	27
2.5. <i>Drosophila</i> Genetik Referans Paneli (DGRP) ve Genom Boylu İlişkilendirme Analizi (GWAS).....	32
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	36
3.1. <i>Drosophila</i> Genetik Referans Paneli Soyları, <i>spargel</i> Mutant Soyu ve w^{118} Kontrol Soyu.....	36
3.2. Çaprazların Yapılması, Yaşlandırma Süreci ve Egzersize Hazırlık.....	37
3.3. Soyların Devamlılığı ve Kültür Koşulları.....	41
3.4. Fenotipik Ölçümler.....	41
3.4.1. TreadWheel ve <i>Drosophila melanogaster</i> 'de Egzersiz Protokolü.....	41
3.4.2. RING (Rapid Iterative Negative Geotaxis=Hızlı Tekrarlı Negatif Jeotaksis) Ölçüm Yöntemi.....	43
3.5. Verilerin Analizi.....	45
3.5.1. Varyans Analizi.....	45
3.5.2. Genom Boylu İlişkilendirme Analizi (GWAS).....	47
3.6. Verilerin Analizinde Kullanılan Yazılımlar.....	53

4.BULGULAR.....	54
4.1. Tırmanma Becerisi Ölçümleri ve Elde Edilen Skorlar Gerçekleştirilen Yapılan Analiz Sonuçları	54
4.1.1. w^{1118} Kontrol Soyu ve <i>srl</i> Mutant Soyu için Saptanan Tırmanma Becerisi Ölçümlerine İlişkin Sonuçlar	54
4.1.2. w^{1118} Kontrol Soyu ve <i>srl</i> Mutant Soyu ile DGRP Soylarının Çaprazlarına Ait Tırmanma Becerisi Skorları ile Yapılan Analizler	57
4.1.2.1. 4 Gün Yaş Dişi ve Erkek Bireylerinin Egzersiz Statüsüne Göre Kıyaslanması.....	62
4.1.2.2. 20 Gün Yaş Dişi ve Erkek Bireylerinin Egzersiz Statüsüne Göre Kıyaslanması.....	66
4.1.2.3. Egzersiz Yapan Dişi Bireylerin Yaş Grupları Açısından Kıyaslanması 70	
4.1.2.4. Egzersiz Yapan Erkek Bireylerin Yaş Grupları Açısından Kıyaslanması	70
4.1.2.5. Egzersiz Yapmayan Dişi Bireylerin Yaş Grupları Açısından Kıyaslanması.....	73
4.1.2.6. Egzersiz Yapmayan Erkek Bireylerin Yaş Grupları Açısından Kıyaslanması.....	73
4.2. Genom Boylu İlişkilendirme Analizi (GWAS) Sonuçları.....	77
4.2.1. Egzersiz Statüsüne Göre Eşeylerin Kendi İçlerinde ve Birbirleri Arasında Gözlenen Değişimler	92
4.2.2. Egzersiz Statüsüne Göre Yaş Grupları Arasında Eşeyler Bazında Gözlenen Değişimler.....	107
4.2.3. Egzersiz Statüsüne Göre Eşey ve Yaş Değişkenleri Bir Arada Değerlendirildiğinde Gözlenen Değişimler	115
4.2.4. GWAS'lar Sonucu Saptanan Aday Genlerin İnsan Ortologları ile İlişkilenen Hastalıklar	117
5. TARTIŞMA	119
KAYNAKLAR	135
EKLER.....	147

ÖZGEÇMİŞ	217
----------------	-----

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. Gerçekleştirilen genom boyulu ilişkilendirme analizleri.....	48
Çizelge 4.1. Mutant ve Kontrol Soyuna Ait Varyans Analizi Sonuçları.....	55
Çizelge 4.2. DGRP x Kontrol Soy (w ¹¹¹⁸) ve DGRP x Mutant Soy (sr1) F ₁ bireylerine ait varyans analizi sonuçları.....	58
Çizelge 4.3. Normalite Testi Sonuçları (Shapiro Wilkinson).....	60
Çizelge 4.4. Tüm GWAS'lar sonucu saptanan bütün genlerin yer aldıkları sistemlere göre sınıflandırılması	79
Çizelge 4.5. Saptanan genlerin yapılan GWAS'lara ve GWAS'larda dikkate alınan p* değerine göre dağılımı (*p < 10 ⁻⁵)	81
Çizelge 4.6. Egzersiz statüsü bazında dikkate alınan p değerleri ve yaş gruplarına göre tespit edilen aday genler ve işlev aldıkları sistemlere göre sınıflandırılması	102
Çizelge 4.7. Egzersiz statüsü ve eşey bazında yaş grupları kıyaslaması açısından dikkate alınan p değerlerine göre tespit edilen aday genler ve işlev aldıkları sistemlere göre sınıflandırılması	113

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Mitokondriyal biyogenez sürecinde işlev gören genlerin aktif bir şekilde rol aldığı Apelin Sinyal Yolağı [41]	17
Şekil 2.2. PGC-1 α 'nın yer aldığı mitokondriyal biyogenez süreci [53]	23
Şekil 2.3. PGC1 gen ailesinin omurgalı canlılarda korunumunu gösteren filogenetik ağacı [67].....	28
Şekil 3.1. A. <i>srl</i> geninin <i>Drosophila melanogaster</i> genomundaki konumu.....	37
Şekil 3.2. Çaprazların Şematik Gösterimi	39
Şekil 3.3. Bireylerin egzersize hazırlanması	40
Şekil 3.4. Egzersiz cihazı	42
Şekil 3.5. RING ölçümü için görüntü elde edilmesi	44
Şekil 3.6. RING aparatı	44
Şekil 3.7. Top Annot Dosyası İçeriği.....	51
Şekil 4.1. A, B, C Mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına ilişkin grafikler	57
Şekil 4.2. DGRP x <i>srl</i> çaprazlarına ve mutant soya (<i>srl</i>) ait tırmanma becerisi skorlarının soylar arası değişimini gösteren çizgisel grafik	61
Şekil 4.3. DGRP kontrol soy ve mutant soy çaprazlarından gelen 4 gün yaş egzersiz yapan bireylerin eşeylere göre ortalama fark grafiği	64
Şekil 4.4. DGRP kontrol soy ve mutant soy çaprazlarından gelen 4 gün yaş egzersiz yapmayan bireylerin eşeylere göre ortalama fark grafiği.....	65
Şekil 4.5. DGRP kontrol soy ve mutant soy çaprazlarından gelen 20 gün yaş egzersiz yapan bireylerin eşeylere göre ortalama fark grafiği	68
Şekil 4.6. DGRP kontrol soy ve mutant soy çaprazlarından gelen 20 gün yaş egzersiz yapmayan bireylerin eşeylere göre ortalama fark grafiği.....	69
Şekil 4.7. DGRP kontrol soy ve mutant soy çaprazlarından gelen egzersiz yapan dişi bireylerin yaş gruplarına göre ortalama fark grafiği	71
Şekil 4.8. DGRP kontrol soy ve mutant soy çaprazlarından gelen egzersiz yapan erkek bireylerin yaş gruplarına göre ortalama fark grafiği	72
Şekil 4.9. DGRP kontrol soy ve mutant soy çaprazlarından gelen egzersiz yapmayan dişi bireylerin yaş gruplarına göre ortalama fark grafiği.....	75
Şekil 4.10. DGRP kontrol soy ve mutant soy çaprazlarından gelen egzersiz yapmayan erkek bireylerin yaş gruplarına göre ortalama fark grafiği	76

Şekil 4.11. 4 gün yaş grubunda yer alan bireyler için yapılan GWAS'larda saptanan genlerin egzersiz statüleri ve GWAS sonucunda dikkate alınan p değerlerine göre kromozomlara dağılımı.....	85
Şekil 4.12. 20 gün yaş grubunda yer alan bireyler için yapılan GWAS'larda saptanan genlerin egzersiz statüleri ve GWAS sonucunda dikkate alınan p değerlerine göre kromozomlara dağılımı.....	86
Şekil 4.13. Egzersiz statülerine göre yaş kıyaslaması yapılan GWAS'larda saptanan genlerin egzersiz statüleri, eşey ve GWAS sonucunda dikkate alınan p değerlerine göre kromozomlara dağılımı.....	87
Şekil 4.14. 4 gün yaş grubunda yer alan bireyler için yapılan GWAS'larda saptanan varyantların egzersiz statüleri ve GWAS sonucunda dikkate alınan p değerlerine göre gen bölgelerine dağılımı	89
Şekil 4.15. 20 gün yaş grubunda yer alan bireyler için yapılan GWAS'larda saptanan varyantların egzersiz statüleri ve GWAS sonucunda dikkate alınan p değerlerine göre gen bölgelerine dağılımı	90
Şekil 4.16. Egzersiz statülerine göre yaş kıyaslaması yapılan GWAS'larda saptanan varyantların egzersiz statüleri, eşey ve GWAS sonucunda dikkate alınan p değerlerine göre gen bölgelerine dağılımı	91
Şekil 4.17. 4 gün yaş egzersiz yapan dişi bireylere ait varyantların kromozomlara dağılımı	93
Şekil 4.18. 4 gün yaş egzersiz yapan erkek bireylere ait varyantların kromozomlara dağılımı	94
Şekil 4.19. 4 gün yaş egzersiz yapmayan dişi bireylere ait varyantların kromozomlara dağılımı	95
Şekil 4.20. 4 gün yaş egzersiz yapmayan erkek bireylere ait varyantların kromozomlara dağılımı	96
Şekil 4.21. 20 gün yaş egzersiz yapan dişi bireylere ait varyantların kromozomlara dağılımı	97
Şekil 4.22. 20 gün yaş egzersiz yapan erkek bireylere ait varyantların kromozomlara dağılımı	98
Şekil 4.23. 20 gün yaş egzersiz yapmayan dişi bireylere ait varyantların kromozomlara dağılımı	99
Şekil 4.24. 20 gün yaş egzersiz yapmayan erkek bireylere ait varyantların kromozomlara dağılımı.....	100

Şekil 4.25. Egzersiz yapan dişi bireylerde yaş grupları farklarına ait varyantların kromozomlara dağılımı	108
Şekil 4.26. Egzersiz yapan erkek bireylerde yaş grupları farklarına ait varyantların kromozomlara dağılımı	109
Şekil 4.27. Egzersiz yapmayan dişi bireylerde yaş grupları farklarına ait varyantların kromozomlara dağılımı	110
Şekil 4.28. Egzersiz yapmayan erkek bireylerde yaş grupları farklarına ait varyantların kromozomlara dağılımı	111

1. GİRİŞ

Egzersiz günümüzde sedanter yaşamın yaygınlaşması ve buna bağlı olarak ortaya çıkan hipokinetik hastalıkların artması, ayrıca sporcu yetiştirilmesi açısından önem arz etmektedir. Egzersiz tüm vücut homeostazını bozan bir olgu olup, vücut tekrar bu dengeyi sağlamak için tüm sistemlerin bir arada yer aldığı bütünleşik bir yanıt oluşturmaktadır [1]. Oluşturulan bu yanıt temelindeki genetik bileşenlerin saptanması amacıyla pek çok çalışma yapılmış ancak böylesine kompleks bir yanıtın arkasında yer alan genlerin etkileşim ağını yapılmış olan tek genli çalışmalarla ortaya çıkarmak mümkün olmamıştır [2].

Model organizma olarak uzun yıllardır biyoloji biliminde kullanılan *Drosophila melanogaster*'in pek çok farklı konuda çalışılmaya imkân tanınmasının yanı sıra egzersiz çalışmaları için de uygun olduğu bilinmektedir [3-5].

Birden fazla fizyolojik sistemi etkilemesi dolayısıyla çoklu genli bir sistem olduğu bilinen egzersizin genetik arka planının bilinmemesi insan sağlığı ve sporcu yetiştirilmesi gibi pek çok konu açısından bir eksiklik olarak değerlendirilmektedir. Bu eksikliğin giderilmesi için mitokondriyal biyogenez ve enerji metabolizmasında rol aldığı bilinen ayrıca egzersize karşı oluşturulan adaptif yanıtları etkilediği kanıtlanmış olan *srl* geninin ve bu genin etkileştiği diğer genleri saptamak ve böylece egzersiz fizyolojisinde etkili olan gen ağını aydınlatmak bu tezin ana hedefidir [6].

Sunulan tez kapsamında odak gen olarak seçilen *srl* geni enerji metabolizmasında rol oynamaktadır. *Drosophila melanogaster* ile gerçekleştirilen egzersiz çalışmalarında canlının doğal olarak göstermiş olduğu negatif jeotaksis davranışında gözlenen değişimin tırmanma becerisi performansı skorlaması tez deneylerinde fenotipik ölçüm yöntemi olarak belirlenmiştir. Yapılan deneyler, Dr. Trudy Mackay ve ekibi tarafından oluşturulan “*Drosophila* Genetik Referans Paneli” (DGRP) [7, 8] soyları ile *srl* genine ait *piggyBac* [9] transpozonuyla müdahale edilmiş mutant soy PBac(PB)*srl*[c05624] [10] ve bu mutant soyun *white* geninin bir alelini (*w*¹¹¹⁸) homozigot belirteç olarak taşıyan BL6326 kontrol

soyu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. DGRP soyları ile mutant soy ve kontrol soy bireyleri çaprazlanarak elde edilen F₁ soyundan her iki eşeye ait bireyler tasarlanan deney çerçevesinde 4 gün yaş ve 20 gün yaşa yaşlandırılarak 2 haftalık egzersiz programına tâbi tutulup tırmanma becerisi performansı ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Yapılan ölçümler neticesinde elde edilen tırmanma becerisi performans skorları kullanılıp Genom Boylu İlişkilendirme Analizi (Genome-Wide Association Study – GWAS) ile değerlendirilerek *srl* geni ile etkileşen genlerin açığa çıkarılması hedeflenmiş ve bu hedef gerçekleştirilmiştir. Tez kapsamında, önceden yapılan DGRP çalışmalarında gerçekleştirilen standart GWA analizlerinin aksine gen – gen etkileşimi sağlanarak epistatik GWAS yaklaşımıyla bir model tasarlanmıştır. Bu etkileşim DGRP soyları ile tezin odak geni olan *srl*'nin mutasyona uğratılmış mutant soyu ve bu mutant soyun oluşturulduğu kontrol soyu ile çaprazlanması neticesinde sağlanmıştır. DGRP soylarının her birinin kendi içerisinde genetik açıdan homojen olması ve her DGRP soyunun sahip olduğu genetik arka planın birbirinden farklı olması dolayısıyla, elde edilen F₁ soyu bireylerinin, bu iki farklı genomun etkileşiminden kaynaklanan varyasyona sahip olmaları bize *srl* geni ile etkileşen muhtemel aday genleri değerlendirmemize olanak sağlamaktadır. Her bir DGRP soyu için; mutant soy ve kontrol soyu çaprazlarından elde edilen F₁ soyuna ait bireylerin fenotipik ölçüm sonuçlarının birbirlerinden, mutant soy ve kontrol soyundan oldukça farklı çıkmış olması, bu farkın salt mutant genden değil her bir soya ait genom içerisinde bulunan farklılıklardan kaynaklandığını göstermektedir. Bu durum kayıp kalıtsallığın göstergesidir.

Tez kapsamında 105 DGRP soy hattı, mutant soy ve kontrol soyu ile çaprazlanmış ve bu soylara ait bu çalışma kapsamında belirlenen parametrelerde (egzersiz statüsü, eşey, yaş) veriler elde edilerek GWAS gerçekleştirilmiştir. GWAS neticesinde tespit edilen genler biyoinformatik veri tabanları (KOBAS [11], DIOPT [12], Cytoscape – BİNGO[13]) aracılığı ile bu genlerin ilişkilendikleri sistemler, süreçler ve insan hastalıkları değerlendirilmiştir. Bu ilişkilendirme analizi sonucunda belirlenen aday genlerin kardiyovasküler sistem, iskelet – kas sistemi, solunum sistemi, sinir sistemi, gelişim ve hareket, anatomik yapı gelişimi gibi egzersiz fiziolojisi ile doğrudan bağlantısı olan sistemlerde rol alan genler oldukları tespit edilmiştir. Tez kapsamında tespit edilen aday genler üzerine yapılacak doğrulama deneyleri ile ilişkilendikleri sistemler ve egzersiz

fizyolojisinde etkili oldukları daha net bir şekilde anlaşılacağı ve literatüre kazandırılacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fiziksel Aktivite ile Egzersizin Tarihi ve Önemi

Dışarıdan bir kuvvet uygulanmadan hareket etmek canlı varlıkların ortak özelliğidir. Canlılar çeşitli hareket yeteneklerine sahiptirler ve harekete sebep olan etmenler yiyecek arama, avlanma, korunma ve üreme gibi, hayatta kalma ve nesillerini devam ettirmek üzere zorunda oldukları davranışlardır. Çok hücreli canlılarda hareket, bacak, kanat ve yüzgeç gibi yapılar ile sağlanır. Hareket, çok hücreli bir canlı olan insan da en önemli özelliklerinden birisidir. Tarihsel süreçte insanın iki ayak üzerinde dik yürüyüşü, yiyecek arama ve korunmada farklı hareket formlarını kullanması başta fiziksel özellikleri olmak üzere beyninin de değişim ve gelişimini sağlamıştır. Binlerce yıl avcılık ve toplayıcılık yapan *Homo sapiens*, tarımı keşfetmesiyle birlikte yerleşik yaşama geçmiş ve hareketi de farklı kültürel formlarla ifade etmeye başlamıştır. Günümüzdeki ifadesiyle bunlar; fiziksel aktivite, fiziksel kültür, beden eğitimi, fiziksel egzersiz ve spor olarak alan yazında yer almaktadır [14-16].

Konu hareket olunca doğal olarak hareketin her formunun antik çağlardan beri önemini koruduğu söylenebilir. Örneğin, erken doğu medeniyetlerinde fiziksel gelişimin önemi lahitlerin üzerindeki yazılarda yer almaktadır. İlkel toplumlarda bile ritüellerinde yer alan dans ve benzeri hareketlerle fiziksel kültür önemini korumuştur. Düzenli fiziksel egzersizin sağlığa olumlu etkileri ve geliştirmelerinin ilk resmi kayıtları antik Çin'de M.Ö. 2500 yıllarına dayanmaktadır. M.Ö. 6.yüzyılda ortaya çıkmış olan Çin Taoizm felsefesinden temel alan güzel hareket öğretisi Tai Chi Chuan M.Ö. 200 yıllarında uygulanmaya başlamıştır. Hindistan'da da uygun bir beslenme ve fiziksel aktivite günlük yaşam için çok önemliydi. M.Ö. 6000'li yıllara kadar dayanan antik bir sağlık sistemi olan Ayurveda'dan köken alan Yoga; postür ve germe hareketlerini içeren bir öğretilerdir. Ayrıca hayvanların, özellikle kaplanın, hareketleri üzerine modellenen günümüzde yanlış bir şekilde şiddetli mücadele ile ilişkilendirdiğimiz Kung Fu'nun da Yoga'dan uyarlandığı düşünülmektedir. Afrika'da esneklik, çeviklik ve dayanıklılık antrenman sistemleri yer almaktaydı. Bu sistemler bireylerin dövüş sporlarına ilişkin yeteneklerini geliştirmelerinin yanı sıra, toplumun dinsel ritüellerinin ve günlük yaşamının birer

parçasıydı. Antik Yunanlılar içinde fiziksel olarak aktif olmak önemli olup yüksek atletik yapıya sahiplerdi ve bu konuda “sağlık kanunu” dersleri bulunmaktaydı. Bu dönemde yaşadığı bilinen Herodicus, Hipokrat, Galen ve birçok filozof, bilim insanı ve hekim fiziksel olarak aktif olmanın sağlıklı yaşamaya yardımcı olacağı, fiziksel fonksiyonu geliştireceği ve yaşam süresini uzatacağı fikrini öne sürmüşlerdi. Kızılderili kültüründe ise haberleşmek, savaşmak ve avlanmak için koşu çok önemliydi. Tüm bu tarihsel bilgilerin yanı sıra modern insan olarak tanımladığımız *Homo sapiens* tarih sahnesine çıkışından itibaren hayatta kalmak için fiziksel olarak aktif olmak zorundaydı. Erken dönemde avcı-toplayıcı olan insanlar yoğun bir şekilde fiziksel aktivite gösterirken daha sonraları tarım toplumlarının ortaya çıkması ve günümüze doğru gelindiğinde sanayileşme ile fiziksel aktivitede bulunma oranı ciddi miktarda azaldı [1, 17-19].

Yukarıda harekete dair bahsi geçen kavramlardan fiziksel kültür ve beden eğitimi, eğitimsel bakış açısında ele alınması dolayısıyla egzersiz ve fiziksel aktivitenin insan sağlığına etkisi ve egzersizin arka planında yer alan genetik bileşenlerin aydınlatılması açısından gerçekleştirilmiş çalışmalarla ve bu tezle kavramsal olarak bağı bulunmamaktadır. Bu bağlamda egzersiz ve fiziksel aktivitenin günümüzde yapılan çalışmalarla önemini vurgulamadan önce fiziksel aktivite, egzersiz ve fiziksel uygunluğun tanımının yapılması uygun olacaktır.

Fiziksel aktivite, iskelet kaslarının kasılması sonucunda üretilen, bazal düzeyin üzerinde enerji harcanmasını gerektiren günlük yaşamı ve rekreasyonu sürdürmek için yapılan genellikle sağlığa yarar sağlayan hareketleri ifade eder [14, 20].

Egzersiz, fiziksel aktivitenin bir alt kümesidir. Fiziksel uygunluğun bileşenlerini geliştirmek ve sürdürmek için planlı, yapılandırılmış ve tekrarlayan vücut hareketlerinden oluşur. Diğer bir ifadeyle, fiziksel uygunluğun bir veya daha fazla bileşeninin (kardiyovasküler dayanıklılık, esneklik, kassal uygunluk) korunmasını veya geliştirilmesini amaçlayan düzenli, planlanmış ve tekrarlı fiziksel aktiviteler bütünüdür [14].

Fiziksel uygunluk ise, günlük yaşamın gerektirdiği ve isteğe bağlı görevler, hipokinetik hastalıklara karşı bir derece koruma ve spora katılım için bir temel sağlayan fizyolojik olarak iyi olma durumudur. Fiziksel uygunluk bileşenleri temelde sağlıkla ve yetenekle ilişkili olması durumuna göre iki gruba ayrılır. Hareket bilimi ile ilgilenen bilim insanları sağlıkla ilişkili olan fiziksel uygunluk bileşenlerini hastalık riskini azalttığını, sağlıklı ve zinde olma durumunun korunabilmesi açısından gerekli olduklarını ispatlamış olup bu bileşenler; vücut kompozisyonu, kardiyovasküler dayanıklılık, esneklik, kas dayanıklılığı, kuvvet ve güçtür. Adından da anlaşılacağı gibi yetenek ile ilgili olan bileşenler ise gerek spor gerekse günlük yaşantımızda refleks ve motor becerilerimizi etkileyen bileşenler olup; denge, çeviklik, koordinasyon ve reaksiyon zamanını içermektedir [14, 18, 20-25].

Son yıllarda, düzenli yapılan egzersizin insan vücudu üzerinde oluşturduğu yararların dikkat çekmesinin yanı sıra sporcu yetiştirilmesi konusunda da oldukça önemli olduğu üzerinde durulmaktadır. Egzersizle ilgilenen bilim insanları, sağlık ve spor uzmanları birçok hastalığın ve bozukluğun gelişimine karşı en önemli savunmanın düzenli yapılan fiziksel aktivite ve egzersiz olduğunu söylemektedirler. Kentleşme, sanayileşme ve teknolojinin gelişmesiyle insanlar hareketsiz bir yaşam tarzına sahip olmaya başlamıştır. Bu yaşam tarzı halen devam etmektedir. Eğer gerekli değişikliklerin yapılması için önlem alınmaz ise gelecekte de artarak devam etmesi kaçınılmazdır. Önceden evin temizlenmesi, kıyafet ve bulaşıkların yıkanması, çim biçme gibi günlük yaşam aktiviteleri için en az bir saatlik enerji harcanması gerekirken gelişen teknoloji ile çimler programlanmış biçme makineleriyle biçilmeye, evin temizliği akıllı robotlar ile yapılmaya, kıyafetlerin ve bulaşıkların yıkanması işi ise tam otomatik makineler ile gerçekleştirilmeye başlanmıştır.

Fiziksel hareketsizlik küresel bir sorundur ve küresel ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir. 122 ülkede yapılan anket sonuçları değerlendirildiğinde küresel yetişkin nüfusunun (≥ 15 yaş) %31'nin fiziksel olarak aktif olmadığı tespit edilmiştir [26]. Sedanter yaşam tarzı o kadar yaygındır ki, fiziksel olarak eğitilmiş olma durumu biyolojik açıdan bir norm olarak kabul edilse de günümüzde egzersiz “sağlığa yararlı” ve hatta “ilaç” olarak tanımlanmaktadır. Sedanter yaşam tarzının yanında istenilen zamanda

kalorisi yüksek gıdalara ulaşım rahatlığı dolayısıyla bulaşıcı olmayan hipokinetik hastalıklar yaygınlaşmıştır. Hipokinetik hastalıklar, fiziksel aktivite eksikliğinden kaynaklanan veya bu durumla ilişkili hastalıklardır. Bunlar, obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve felçtir. Hipokinetik hastalıkların yaygınlaşması ve buna bağlı ölüm oranlarının artması dolayısıyla egzersiz ve fiziksel aktivitenin sağlık üzerine olumlu etkileri daha fazla konuşulmaya başlanmıştır. Bu bağlamda, yapılan bazı çalışmalara aşağıda kısaca değinilmiştir [1, 21, 27].

Öncelikle, fiziksel aktivite düzeyiyle ilişkisi kurulabilen insan fenotip özelliklerini özetleyecek olursak:

Yetişkin bireylerde şişman olma durumu veya obezite vücut kitle indeksine (Body Mass Index - BMI) bakılarak sınıflandırılır. Vücut kitle indeksi 25-29,9 kg/m² olan kişiler şişman, 30 kg/m² ve üzeri kişiler ise obez olarak sınıflandırılır. Obeziteye sadece sahip olunan sedanter yaşam tarzı değil beslenme şekli de (fazla yağlı, kalorisi yüksek besinler) sebep olmaktadır. Vücutta birçok hormonun ve hücre zarının yapısında bulunan kolesterol hayvansal gıdalardan alınabileceği gibi karaciğerde de üretilebilmektedir. Kanda yüksek oranda bulunan toplam kolesterol miktarı hiperkolesterolemiye yol açar. Kolesteroler dış kabuklarında bulunan lipoprotein kalınlığına göre sınıflandırılmaktadır. Bunlar trigliserit, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein'lerdir (HDL). LDL kolesteroler HDL kolesterolerden daha büyük yapıya sahiptirler ve kanda LDL kolesterol artışı olursa kapladıkları alan dolayısıyla plazmada çökeler ve kan damarlarında plak oluşumuna sebep olurlar. Oluşan bu plaklar kan akışını kısıtlayarak damar sertleşmesi ve tıkanması, koroner arter spazmı, kalp krizi gibi birçok kardiyovasküler rahatsızlığa neden olurlar. Hipertansiyon ise temel olarak kan basıncının artışı olarak tanımlanabilir ve hipertansiyon ile kardiyovasküler hastalıklar arasında net bir bağlantı vardır. Aynı zamanda hipertansiyon bütün felç çeşitlerinin birincil sebebi olarak görülmektedir. Bunların yanında diyabet, koroner kalp rahatsızlıkları ve felcin oluşumunda da büyük rol oynamaktadır. Diyabet, insüline bağımlı (Tip 1) ve bağımsız (Tip 2) olacak şekilde sınıflandırılmaktadır. Tip 1 diyabet otoimmün, genetik veya çevresel faktörlerden kaynaklanabilir, ancak spesifik sebebi bilinmemektedir. Tip 1 diyabet pankreasın beta hücrelerinin ürettiği insülin miktarının ortadan kalkması veya

azalması ile ortaya çıkan ve sonuç olarak tam insülin yetersizliğinin oluşması ile karakterize bir hastalıktır. Tip 2 diyabet ise insülin etkisine karşı direnç gelişmesi ya da hücre membranında insülin reseptörlerinin insüline duyarlılığının azalması dolayısıyla insülin sentezinin görece azalması nedeniyle gelişen bir hastalıktır. Tip 2 diyabet dünya genelinde daha yaygın olup bu vakaların yaklaşık %90'ının sebebi obezitedir. Bahsedilen tüm bu hastalıklar birbiri ile ilişkili olup bu hastalıkların kombinasyonu metabolik sendrom olarak tanımlanmaktadır. Bu sendromun prevalansı, yaşlı yetişkinlerde (> 60 yaş) genç yetişkinlere (20-29 yaş) göre, obez bireylerde (BMI> 30 kg/m²) normal kilodaki bireylere göre (BMI ≤ 25 kg/ m²) daha fazladır. Metabolik sendrom ile baş etmek için yaşam tarzı değiştirilmelidir. Sağlıklı beslenme ve artan fiziksel aktivite kombinasyonu HDL kolesterolün artmasını sağlarken kan basıncının, trigliseritin, vücut ağırlığının ve kan şekerinin düşürülmesini de sağlamaktadır [1, 28].

Hipokinetik hastalıkların yanı sıra fiziksel aktivite kişilerin mental sağlığı üzerinde de oldukça etkilidir. Kişilerin refah ve mental sağlıkları yaşadıkları çevreye göre psikolojik olarak değişkenlik göstermektedir. Bu gibi sorunlar farmakolojik terapiler örneğin antidepressanlar ve antipsikotikler gibi ilaçlar yardımıyla tedavi edilebilmekte ancak bu gibi ilaçların uzun süreli kullanımları ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Yapılan araştırmalarda fiziksel aktivitenin kişilerin refahını arttırdığı ve ciddi mental sorunları hafiflettiği gözlenmiş, ilaçla tedavi yerine fiziksel aktivitenin milyonlarca insanın yaşam kalitesini olumlu etkileyeceği belirtilmiştir [22].

Fiziksel hareketsizliğin sebep olduğu hastalıklardan korunmak ve yaşam kalitesini daha üst düzeye taşımak için yetişkin bireylerin tercihen haftanın her günü 30 dakika veya daha fazla, orta yoğunlukta fiziksel aktivitede bulunması gerekmektedir. Ancak yapılacak fiziksel aktivite ve egzersizden en iyi yanıtı alabilmek için, yapılacak aktivite kişisel özelliklere (yaş aralığı, cinsiyet, egzersiz eğitimi olma durumu) göre özgünlük göstermelidir. Yapılan fiziksel aktivite veya egzersiz sonucunda, insan vücudu belli yanıtlar verip adaptasyonlar geliştirmektedir. Bu yanıt ve adaptasyonlar hastalıklara karşı korunma ve kişisel refahın artışı sağlamaktadır. Egzersiz, iskelet kaslarının kasılmasıyla metabolik aktivitenin artmasına sebep olan ve bunlara bir yanıt olarak çok sayıda hücre, doku ve organda pertürbasyonlara neden olan tüm vücut homeostazını

bozan (pertürbe eden) bir olgudur ve vücut homeostazı tekrar sağlama ihtiyacı duyar. Bu ihtiyacı karşılamak için tüm sistemler entegre bir yanıt oluşturur. Egzersizin, homeostaz üzerinde oluşturduğu değişiklikleri (O_2 ve enerji ihtiyacı) en aza indirmek için hücrel ve sistemik seviyelerde sayısız akut ve adaptif yanıtlar oluşturulur. Oluşan bu yanıtların hepsi fizyolojik birer olgudur. Elbette bu fizyolojik yanıtların altında birçok hücrel, moleküler ve biyokimyasal yolak aktif hale gelmekte aynı zamanda bu yanıtların bir de genetik temeli bulunmaktadır [1, 21, 28, 29].

Bahsedilen bu hücrel, moleküler ve biyokimyasal yolakların nasıl işlediği ve bunların işleyişini düzenleyen genetik temeller sonraki başlıkta anlatılmaktadır.

2.2. Egzersiz Biyolojisi ve Genetik Arka Planı

2.2.1. Egzersiz Fizyolojisinin Kısa Bir Özeti

Egzersiz ile iskelet kasının kasılmasına bağlı olarak artan metabolik aktivite vücut homeostazını bozan (pertürbe eden) bir olgu olup, vücut bu bozulan dengeyi sağlamak için bütün sistemlerin entegre yanıtıyla tekrar bazal seviyeye getirir. Bu entegre yanıtı oluşturan sistemler ve bu sistemlerin yanıtlarını düzenleyen genetik temeller bir bütün olarak tekrar dengeyi sağlasa da daha iyi anlaşılması açısından ayrı ayrı incelenmesi gerekmektedir.

Başta iskelet kasının kasılması ve diğer bütün biyolojik süreçler gerçekleşirken canlıların yapısal ve işlevsel özellikler gösteren en küçük birimi olan hücrenin enerjiye ihtiyacı vardır. Canlılar bu enerjiyi temel olarak aldıkları besinleri oksijen yardımı ile parçalayarak oluşturdukları adenosin trifosfat (ATP) molekülünden sağlarlar.

Enerji metabolizması temel anlamda oksijen kullanımına göre aerobik ve anaerobik metabolizma olarak ikiye ayrılır. Aerobik metabolizmada karbonhidrat, yağ ve gerekirse proteinlerin oksijen varlığında karbondioksit (CO_2) ve suya (H_2O) indirgenmeleri sonucu ATP üretimi gerçekleşir. Bu reaksiyona oksidasyon denir. Anaerobik metabolizma ise

sadece karbonhidratın oksijen kullanılmadan kısmen parçalanması ve bir ara maddeye (Pirüvik asit) dönüşümü ile ATP üretilmesidir. Bu reaksiyonda aerobik metabolizmaya göre daha az miktarda enerji üretimi gerçekleşir. Enerji metabolizmasının bu iki başlığı altında enerji sistemleri kullanılan metabolizmaya ve yakıtı göre üçe ayrılmaktadır. Bunlardan ilki fosfojen sistemidir. Bu sistemde kaslarda depo edilen kreatin fosfatın parçalanması ile ATP elde edilir. Fosfojen sistemi kısa süreli maksimal güç gerektiren egzersizlerde kullanılır. İkinci sistem ise laktik asit sistemi olup glikozun oksijen olmaksızın kısmen parçalanarak pürüvik asite dönüştürülmesiyle ATP elde edildiği sistemdir. ATP'nin yanında elde edilen pürüvik asit, laktik aside dönüştürülür. Bu anaerobik glikoliz sitoplazmada gerçekleştirilir. Laktik asidin kaslarda birikmesi pH dengesini bozduğundan kaslarda bulunan enzimlerin aktivitesi bozulur ve bu birikim yorgunluğa sebep olur. Laktik asit oksijen yeterli olduğunda karbonhidrata dönüştürülerek veya tekrar pürüvik aside dönüştürülerek vücutta metabolize edilir. Bu sistem 1-3 dakika süren yüksek şiddetli egzersizler sırasında gerekli olan enerjiyi sağlar. Son enerji sistemi ise aerobik sistemdir. Oksijen varlığında karbonhidrat, yağ ve proteinler tamamen yanarak CO₂ ve H₂O ya dönüştürülürken enerji elde edilir. Bu reaksiyon mitokondride gerçekleşir. Canlı ne kadar çok oksijen kullanabiliyorsa o kadar çok enerji elde edebilir. Bu özellik ölçülebilir olup maksimal oksijen tüketimi (VO₂ max) şeklinde adlandırılır ve antrenmanla arttırılabilir, korunabilir bir özelliktir. Bu sistemin antrenman yapılmasına ve antrenmanların türüne göre canlı fizyolojisini nasıl değiştirdiğine dair hayvanlarla yapılan çalışmalarda maksimum oksijen tüketiminin arttığı, iskelet kaslarının karbonhidrat kullanma kapasitelerinin arttığı, aerobik antrenmanlar sonucu iskelet kaslarına kan akışının artmasına bağlı olarak iskelet kaslarının yağ kullanma kapasitesinin arttığı ve laktik asit birikiminin azaldığı, anaerobik antrenmanlar sonucu kaslarda kreatin fosfat depolarının arttığı, kasların laktik asidi tolere etme kapasitelerinin arttığı ve daha bir çok gelişme sağlandığı gözlenmiştir. [30, 31]

Egzersiz kapsamında bu enerji metabolizmalarının işleyiş biçimleri ve yapılan antrenman biçimine göre tercih edilen sistemler daha çok iskelet kasında çalışılmıştır. Kas dokusu, iç organlarda bulunan otonom olarak kasılabilen düz kas, yalnızca kalpte bulunan ve iskelet kası gibi çizgili bir görüntüye sahip olan ancak üzerindeki sinoatrial düğüm sayesinde sürekli kasılabilen kalp kası ve son olarak binlerce fibrilden oluşan istemli kasılan iskelet kası olmak üzere üçe ayrılmaktadır. İskelet kasının en önemli fonksiyonu

“hareket” oluşumu ile sonuçlanan kas kasılmasıdır. Kas lifleri aktin ve miyozin filamentleri adı verilen miyofibrillerden oluşur ve belli bir organizasyonda dizilerek kasın kasılabilecek en küçük birimi olan sarkomeri oluşturmaktadırlar. Kas kasılmasını düzenleyen intraselüler tübüler yapılar olarak bulunan T tübüleri kasa gelen uyarımların iletilmesini sağlarken, sarkoplazmik retikulumlar veziküllerinde taşıdıkları Ca^{+2} iyonlarının sinir uyarımı anında sitoplazmaya salınmasını sağlar. Bu işlev gerçekleşirken kasın besin ve oksijen ihtiyacı arterler ve venlerin bağ dokusu içerisine girdikten sonra arteriol ve venüllere ayrılarak oluşturdukları kapiller ağ ile sağlanır. İskelet kasının uyarılması ise hem duyu hem de motor sinirler aracılığı ile olur. Motor sinirin kasta sonlandığı noktaya nöromusküler kavşak denir. Aynı motor sinir tarafından uyarılan bütün kas lifleri aynı zamanda kasılır ve gevşer, yani tek bir ünite olarak çalışır. Kas liflerinin aktiviteleri yapılan antrenman tipine göre değişiklik göstermektedir. Kas lifi tipleri kasılma hızı, aerobik kapasite, anaerobik kapasite, içerdikleri mitokondri sayısı, kapiller damar sayısı, kasılma kuvveti, ATPaz aktivitesi ve yorulma süreleri açısından farklılık gösterir. Bunlar kasılma süresi yavaş, mitokondri yoğunluğu yüksek, oksidatif kapasitesi yüksek, yorgunluğa direnci yüksek, baskın enerji sistemi aerobik olup genellikle aerobik egzersizlerde aktif olan Tip 1, kasılma süresi hızlı, mitokondri yoğunluğu yüksek, oksidatif kapasitesi yüksek, yorgunluğa direnci orta, baskın enerji sistemi hem aerobik hem de anaerobik olup uzun süreli anaerobik egzersizlerde aktif olan Tip 2a ve kasılma süresi çok hızlı, mitokondri yoğunluğu düşük, oksidatif kapasitesi düşük, yorgunluğa direnci düşük, baskın enerji sistemi anaerobik olan kısa süreli anaerobik egzersizlerde aktif olan Tip 2b’dir. Kas lifi tiplerinin kişilerdeki bulunma yüzdeleri büyük ölçüde genetik temellidir. Kas aktivitesi sırasında yapılan hareketin niteliğine göre gerekli olan yavaş veya hızlı kasılan kas lifleri uyarılır. Yapılan antrenmanlara göre kas lifleri birbirine dönüşmez, Tip 1 ve Tip 2 kas liflerinde seçici hipertrofi meydana gelir. Örneğin, dayanıklılık sporcularında Tip 1 kas lifleri, Tip 2 kas liflerine oranla daha fazla yer kaplar fakat daha önce de belirtildiği gibi herhangi bir dönüşüm söz konusu değildir [30-32].

Yukarıda da bahsedildiği üzere kasa gelen sinirlerin sağladığı uyarım aracılığıyla kas kasılmaktadır. Sinir sisteminin temel fonksiyonu, periferik sinir sisteminden duyu sinirleri yoluyla merkezi sinir sistemine gönderilen bilgiyi, çeşitli duyular şeklinde algılamak (ısı, ışık, dokunma, koku, basınç vb.) ve motor sinirler yoluyla da gerekli cevapları sağlamaktır. Hücre içi ve hücre dışındaki iyon değişimi membranda bulunan

sodyum - potasyum pompaları aracılığı ile gerçekleşir ki bu işlev sırasında ATP kullanılmaktadır. Sinaptik boşluklarda iletim nörotransmitter maddeler aracılığı ile sağlanıp, bu maddeler sinaptik düğümlerdeki veziküllerde depolanır. Diğer birçok biyolojik işlev gibi nörotransmitter maddelerin sentezlenmesi içinde aerobik sistem tarafından üretilen ATP'ye ihtiyaç vardır ve bu ATP sinaptik düğümlerde bulunan mitokondriler aracılığı ile sağlanır. Sinir uyarılarının kas – sinir kavşağında sinaptik aralıktan iletilmesi uyarıcı nörotransmitter maddelerden olan asetilkolin salgılanması aracılığı ile gerçekleşir [30, 31]. Uyarı kas lifine ulaştığında kolinesteraz enzimi ile asetilkolin parçalanarak kas lifinin daha fazla uyarılması engellenir. Periferik sinir sisteminde bulunan duyu sinirlerini merkezi sinir sistemine ileten bu uyarımları algılayan birkaç kas duyu organı bulunmaktadır. Bunlar; kas içcikleri, golgi tendon organı ve eklem reseptörleridir. Sinir sisteminin iskelet kaslarını uyarımı ve kontrolü hariç egzersiz ve fiziksel aktivite ile ilgili yapılan çalışmalarda özellikle beynin hipokampus bölgesini etkilediği gözlenmiştir [32]. Egzersizin hipokampüsteki sinaptik fonksiyonu ve nöroplastisiteyi etkileyip, fonksiyonel rahatsızlıkları hafifleterek zihinsel sağlığı modüle ettiğine dair kanıtlar bulunmaktadır [22].

İskelet kasının kasılabilmesi ve bu işlevi sürdürebilmesi için besin ve oksijen ihtiyacı olduğundan yukarıda bahsedildi. Oksijen canlıların tüm sistemlerine ve iskelet kasına solunum sistemi aracılığı ile alınıp kan yoluyla iletilmesiyle sağlanır. Bir dakika içerisinde akciğerlere giren veya çıkan hava maksimal dakika ventilasyonu (MDV) olarak tanımlanır. Egzersiz sırasında kasların kullandığı O₂ ve ürettiği CO₂ miktarı arttığı için maksimum dakika ventilasyonu da artar. Akciğerlerde gaz değişimi pulmoner difüzyon ile gerçekleşir. Kanın O₂ taşıma kapasitesi temel olarak kanda bulunan alyuvar miktarına bağlıdır. CO₂'in kanda taşınması ise kanda bulunan CO₂ ve H₂O moleküllerinin birleşerek karbonik asit molekülü oluşturması aracılığıyla olur. Karbonik asit oluştuğunda kana serbest H⁺ salınır ve bu H⁺ hemoglobine bağlanarak bağlı olan O₂'nin serbest kalmasını sağlar, böylece kandaki asit – baz dengesi sağlanmış olur. Kaslardaki kan değişimi de alveollerde olan değişime benzer şekilde kaslarda bulunan kapiller kan dolaşımı aracılığıyla O₂ ve CO₂'in yoğunluk farklarına bağlı olarak gerçekleşir. Egzersiz başlarken herhangi bir kimyasal uyarı oluşmadan önce serebral motor korteks daha aktif hale gelir ve sinirsel uyarılar solunum merkezine iletilerek solunumun artışı sağlanır. Buna ek olarak solunumdaki artış egzersizin psikolojik etkisi ve proprioseptif (kas duyu

organlarının oluşturduğu uyarılar) girdiler aracılığıyla da gerçekleşmektedir. Egzersizin süresi arttıkça ısı, CO₂ ve H⁺ artar. Bu artış kaslardaki O₂ kullanımının ve arter-ven O₂ farkının artmasına neden olur. Bu artışlar dolayısıyla kemoreseptörler ve solunum merkezi uyarılarak solunumun frekansı ve derinliği de artar. Yapılan egzersizin şiddetine bağlı olarak canlının VO₂ max'ı %55'ten %70'e doğru yükseldiğinde kaslara giden O₂ enerji üretimi için yetersiz gelmeye başlar ve anaerobik glikoliz yoluyla enerji elde edilir. Buna bağlı olarak laktik asit üretimi ve birikimi artar. Laktik asit tamponlanmak üzere sodyum bikarbonat ile birleşerek sodyum laktat, H₂O ve CO₂ oluşturur. CO₂'teki artış solunum merkezi ve kemoreseptörleri uyararak solunumun artmasını sağlar. Dayanıklılık antrenmanları sonucunda aynı submaksimal iş yükünde daha az laktik asit üretilir. Bu durum egzersiz sırasında daha fazla yağ asidi kullanılmasıyla, egzersiz sırasında üretilen laktik asitin enerji kaynağı olarak kullanılmasıyla ve antrenmanla gelişen daha birçok biyokimyasal değişikliklerle sağlanır. [30, 32]

Solunum sisteminin sağladığı oksijenlenmiş kanın damarlar aracılığı ile iskelet kaslarına ve diğer organlara ulaştırıldığından bahsedilmiştir. Egzersiz sırasında kaslar enerji üretimi için daha fazla oksijene ihtiyaç duyar, bu ihtiyacın sağlanması ve oksijen kullanımı sonucu oluşan atık maddelerin uzaklaştırılıp akciğerlere taşınması kardiyovasküler sistemin görevidir. Kalp kasına (miyokard) koroner dolaşım yani kalp üzerinde bulunan kapiller damarlar aracılığıyla besin ve oksijen sağlanmaktadır. Dolaşım sistemi pulmoner dolaşım ve sistemik dolaşım olmak üzere temelde ikiye ayrılmaktadır: Pulmoner dolaşımında O₂ miktarı az CO₂ miktarı fazla kan akciğerlere gönderilir, O₂ miktarı normal düzeylere gelen kan kalbin sol bölümüne geri döner. Sistemik dolaşım ise kalbe dönen O₂'ce zengin kanın aort aracılığıyla tüm vücuda pompalanması ve dokularda oksijenle enerji üretimi sonucu açığa çıkan CO₂ oranı yüksek kanın venöz dönüşle tekrar kalbe gelmesini içerir. Egzersiz sırasında bu venöz dönüşü arttıran üç mekanizma vardır. Bunlar; kas pompası, solunum pompası ve vazokonstriksiyondur. Kalpte bir dakikada pompalanan kan miktarı yani kardiyak debi dolaşım sisteminin, fiziksel aktivitenin gerektirdiği fonksiyonel ihtiyaçları karşılayabilme kapasitesinin bir göstergesidir. Kardiyak debi bir dakikada kalpten gönderilen kan miktarı ve kalbin bir dakikadaki atım sayısı çarpılarak hesaplanır. Kardiyak debi antrenmanlı kişilerde antrenmansız kişilere kıyasla egzersiz sırasında daha yüksektir. Bu bağlamda antrenmanlı kişilerin iskelet kaslarının gösterdiği gelişim, kalbe kanın venöz dönüşünde yer alan mekanizmalardan

kas pompasının önemini göstermektedir. Bunun yanında miyokardiyumun kasılma gücünde meydana gelen artış kalpte bulunan kanın büyük bir yüzdesinin pompalanmasını sağlar. Egzersiz sırasında artan O₂ ihtiyacına bağlı olarak, kasların O₂ ve besin ihtiyacını sağlayan kapiller damarların dinlenik koşula kıyasla daha fazla açılması sağlanarak bu ihtiyaç giderilir. Yapılan çalışmalarda sporcuların kalplerinin normal veya sedanter bireylere göre daha büyük olduğu gözlenmiştir. Sporcular arasında da yapılan antreman ve spor çeşidine göre kalp büyüklükleri ve miyokard kalınlığı değişiklik göstermektedir. Dayanıklılık sporcularında daha geniş ventrikül ve normal ventrikül duvar kalınlığı gözlenirken yüksek şiddette, izometrik aktiviteler yapan sporcularda ise ventrikül büyüklüğünün normal, ventrikül duvar kalınlığının arttığı gözlenmektedir. Bu adaptasyonlar vücudun ihtiyacı olan oksijenin daha rahat sağlanabilmesi için oluşmaktadır. [30-32]

Egzersiz sırasında ve sonrasında oluşan, fizyolojik koşullardaki değişimi anlamak için yapılan çalışmaların yanı sıra bu sistemleri düzenleyen genetik elementler üzerine de yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır.

2.2.2. Egzersiz Fizyolojisinin Genetik Arka Planı

Genler, hücrelerin çevreden aldıkları sinyallere yanıt oluşturmada kullandıkları kanallardır. Fiziksel aktivite ve egzersiz birer çevresel etken olup genlerin ifade düzeyini veya etkileşim örüntüsünü değiştirebilir. Genlerin dışarıdan alınan sinyallerle değişen ifadesinin egzersiz ile geliştirilen fizyolojik yanıtları etkilemesinin yanı sıra fiziksel aktivite eksikliği ve beslenme bozukluğundan kaynaklı birçok hastalıkla ilişkisi kurulmaktadır. Bu bağlamda egzersiz fizyolojisinin genetik arka planını anlamak, fiziksel aktivitenin sağlık üzerine etkisinde rol oynayan genetik elementleri bulmak ve bu genetik elementlerin fiziksel inaktivite nedeniyle meydana gelen ve henüz genetik bileşenleri tam olarak anlaşılabilen metabolik hastalıklarla ilişkisini anlamak ve bu hastalıkların önlenmesi, kontrolü ve tedavisi açısından önemli olup gerek insan gerekse model organizmalar üzerinde birçok çalışma yapılmıştır [2, 33-35]. Bu çalışmalar gen ekspresyonu, kantitatif özellik lokusu (QTL), tekli nükleotit polimorfizmi (SNP), tek genli ilişkilendirme analizleri, genom boyulu ilişkilendirme analizleri ve epigenetik

çalışmaları kapsamaktadır. Yapılan çalışmalarda pek çok lokus, polimorfizm ve aday gen tespit edilmiştir.

Atletik kapasite hücre sel metabolizma ve kardiyovasküler sistem fonksiyonu ile ilgili pek çok faktörden etkilenmektedir. Bu faktörler, iskelet kasındaki kas lifi tiplerinin dağılım yüzdeleri, kas hipertrofisi ve maksimum oksijen tüketimi gibi çıktılar olabilir. Maksimum oksijen tüketimini etkileyen başlıca faktörler kas kan akımı, solunum sistemi ve kas metabolizmasıdır. Atletik kapasite ve kardiyovasküler sistem ile ilişkisi kurulmuş birçok gen bulunmaktadır. Bu genlerden ACE geni kardiyovasküler dolaşımın homeostazında rol oynarken ADRA2A geni dolaşım sisteminin düzenlenmesine etki eden epinefrin ve norepinefrin hormonlarının ifadelerini kontrol eder. Ayrıca APLNR, GNB3, NOS3, NR3C2 ve SCNN1B genleri damar fonksiyonları dolayısıyla kan basıncını etkileyip, hemodinamik fenotiple ilişkili oldukları bilinmektedir. Bunların yanında PPP3CB geni dinlenik kalp atım sayısı ile ilişkilidir. Bir başka çalışmada ise egzersiz ve diastolik kan basıncı ile ilişkilendirilen AGT geni tespit edilmiştir [2, 36].

Atletik kapasiteyi etkileyen bir diğer sistem olan enerji metabolizmasına da ilişkin birçok gen tespit edilmiştir. Bunlardan AMPD1 AMP'nin IMP'ye deaminasyonunu katalizlerken, ACSL1, HIF1A genleri maksimum oksijen tüketimini düzenler. NR3C1 ve CNTF genleri ise enerji üretiminde O₂ kullanımına bağlı olarak aerobik kapasite ile ilişkilidir. CKM kas enerjisi için gerekli enzimlerle ilişkiliyken PPARD, UCP2, UCP3 ve PPARA yağ asidi oksidasyonu, kolesterol ve lipid metabolizması, enerji metabolizması ve oksidatif fosforilasyonda görev almaktadır. Yüksek hızda kuvvet üreten ve hızlı kasılan kaslarda ifade olan ACTN3 geni bu metabolizmayla ilişkili olup PPARG ise iskelet kasında enerji üretimi için kullanılan glikoz alımından sorumludur [2, 34].

İskelet ve kas sistemini düzenleyerek atletik kapasiteyi etkileyen birçok gen bulunmuştur. Enerji metabolizmasıyla da ilişkili olan AMPD1 eksikliğinde iskelet kasında kas liflerinin güçsüzlüğü ile karakterize miyopati gözlenmiştir. IGF1 geni ve önceden yağ metabolizmasına etkisinden bahsedilmiş olan PPARG ve PPARA genlerinin kas hücrelerinin büyümesini ve hipertrofisini etkilediği bulunmuştur. Bunların yanında COL5A1 geni fibril, tendon, ligament ve deri ile ilgili hücre dışı matriks proteininin

ifadesiyle, VDR geni ise kemik mineral yoğunluğuyla ilişkilendirilmiştir. Kalsiyum homeostazi, kemik yoğunluğu ve serumda kalsiyum konsantrasyonunu düzenlemekten sorumlu olan CASR geninin de fiziksel aktivite ile ifade düzeyinin değiştiği tespit edilmiştir. Kardiyovasküler sistem homeostazında rol alan ACE, enerji metabolizmasını regüle eden ACTN3 ve bunlara ek olarak PAPSS2 ve ACTN2 genlerinin de iskelet kas sisteminin regülasyonunda rol aldığı, fiziksel aktivite ile ifadelerinin değiştiği tespit edilmiştir [2, 34, 37]. ANKRD1 ve ANKRD2 genlerinin kas aktivitesi üzerine etkisi insan ile yapılan çalışmalarla ilişkilendirilmiş olup bu bilgiler ışığında model organizmalardan *Danio rerio* (Zebra balığı) ile yapılan bir çalışmada da bu ilişki teyit edilmiş ve evrimsel olarak desteklenmiştir [33].

Yukarıda bir kısım enerji metabolizmasıyla ilgili genlerden bahsedilmiş olsa da egzersiz ve fiziksel aktivite için özellikle önem arz eden oksidatif fosforilasyonun gerçekleştiği mitokondri ve mitokondriyal biyogenez ile ilişkili pek çok gen yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir. Tespit edilen genlerin fiziksel aktivitede bulunup bulunulmaması koşullarına göre ifade düzeylerinin değiştiği gözlenmiştir. Bu açıdan fiziksel inaktiviteye bağlı ortaya çıkan hastalıklarla mitokondrinin işlevi ve mitokondriyal biyogenez ilişkisi kurulabilir. Rasmussen ve arkadaşlarının [38] yazdığı bir derlemede de bu ilişkiyi destekleyen çalışmalar olup mitokondriyal sağlığı arttırmanın metabolik hastalıklar üzerine terapötik etkisi olduğu söylenmektedir. Mitokondriyal biyogenez ve oksidatif metabolizma ile ilişkili Sirtuin gen ailesi üyelerinin (SIRT1 – SIRT7) fiziksel aktivite yapıldığı koşullarda ifade seviyelerinin ve aktivitelerinin etkilendiği gözlenmiştir. Sirtuin gen ailesinin mitokondriyal biyogenezde rol alan CREB, PGC-1 α ve CS genlerinin ifadelerini etkilediği bilinmektedir. Bu gen ailesinden özellikle SIRT1 ve SIRT3 genleri çalışılmıştır. Hareketsiz kaslarda SIRT1 geninin ifadesinin azaldığı gözlenmiş, SIRT3 geninin ise fiziksel aktivite ile artan ifadesi SOD2 genini uyararak MnSOD antioksidan enziminin kodlanmasını sağladığı saptanmış ve bu enzimin mitokondride reaktif oksijen (ROS) miktarını azalttığı belirlenmiştir. SIRT3 geninin inaktivasyonu durumunda AMPK, CREB ve PGC-1 α genlerinin ifadeleri azalmıştır. Fiziksel aktivite ve gen ifadelerinin düzenlenmesinin önemini vurgulamak açısından, yatak istirahatinde olan kişilerde bazı yolakları regüle eden genlerin ifadesinin azaldığı (örneğin; PGC-1 α geninin metilasyonu artarak ifadesinin azalması) ancak ardından egzersiz ile eski düzeye çevrilebildiği gözlenmiştir [39]. AMPK geninin SIRT1 geni ifadesini arttırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca

dışında birçok genin, gen - çevre etkileşimine bağlı olarak ifade düzeyinin değişmesi bu mekanizmalar aracılığı ile olmaktadır. Bu bağlamda çevresel bir faktör olan fiziksel aktivite; depresyon, kas - iskelet sistemi ve metabolik hastalıklar gibi çok çeşitli hastalıkları önlemek veya tedavi etmek için güçlü bir fizyolojik müdahaledir. Fiziksel aktivitenin yarattığı bu etkilerin moleküler mekanizmasını yani epigenetiğini daha iyi anlamak bu açıdan oldukça önemlidir [38, 42].

Egzersiz ve fiziksel aktivitenin hafızayı, dikkati ve öğrenmeyi pozitif yönde etkilediği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu pozitif etki; büyüme faktörlerini ifade eden genler gibi birçok geni etkileyerek, beynin kapiller damar artışını, nöroplastisiteyi ve nöroenez gibi diğer pek çok nörolojik süreci regüle etmektedir [39]. Nöron gelişiminde, canlılığında ve işlevlerinin sürdürülmesinde rol aldığı bilinen BDNF bir büyüme faktörü olup fiziksel aktiviteye bağlı olarak üretiminin arttığı gözlenmiştir [22]. Ayrıca, bu genin epigenetik olarak düzenlenmesinin çevresel bir faktör olarak stresten etkilenerek ifade düzeyinin düştüğü de gözlenmiştir [39]. BDNF gibi bir büyüme faktörü olup aynı zamanda kas iskelet sistemini düzenlemede rol alan IGF1 geninin fiziksel aktivite ile ifadesinin arttığı tespit edilmiştir. Bahsedilen süreçler ve fiziksel aktivite ile ilişkisi bulunan genlere GDF11, VEGF, AKT ve CREB örnek verilebilir. Bunların yanı sıra elbette genetik elementlerin de etkisi olduğu Alzheimer, Multiple Skleroz (MS), Parkinson ve Huntington gibi nörodejeneratif hastalıklar ile fiziksel aktivitenin ilişkisi çalışılmış olup, fiziksel aktivite ve egzersizin bu hastalıkların belirtilerini geciktirdiği veya şiddetini azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca, bu hastalıklara da ilişkin olarak dopaminerjik yolları etkileyen DRD1, DRD2 ve GABRG3 genlerinin fiziksel aktiviteyle ifade düzeylerinin değiştiği bulunmuştur. Bu hastalıklardan Parkinson hastalığı dopamin yetersizliğinden kaynaklı olup, dopamin fazlalığı ise şizofreniye neden olmaktadır [37, 39].

“Fiziksel Aktivite ile Egzersizin Tarihi ve Önemi” başlığı altında detaylı bir şekilde anlatılan hipokinetik hastalıkların birbiri ile ilişkisi nedeniyle ortaya çıkan metabolik sendromdan bahsedilmiştir. Metabolik sendrom ve hipokinetik hastalıkları etkiledikleri sistemlere de bağlı olarak düzenleyen veya hastalıklara sebep olan genetik bileşenler tam olarak aydınlatılamasa da yapılmış pek çok çalışma vardır [37]. FTO geni birçok

çalışmada obezite ve yağ metabolizması ile ilişkilendirilmiş olup fiziksel olarak aktif kişilerde etkisinin önemli bir şekilde azaldığı gözlenmiştir. FTO geni ile ilişkili olarak IRS1 ve SPRY2 genleri tespit edilmiş ve vücut yağ yüzdesi ile ilişkilendirilmişlerdir. Adipoz doku ile ilişkisinden daha öncede bahsedilen PPARG geninin belirli bir polimorfizmini taşıyan kişilerin beslenme alışkanlığına göre obez olma risklerinin olduğu ve kardiyovasküler hastalıklara yakalanmaya yatkın oldukları gözlenmiş, bunun yanında bu genin insülin duyarlılığı ile ilişkisi de bulunmuştur. Fiziksel olarak aktif olma seviyesine bağlı olarak ADRB2 ve ADRB3 genlerinin de obezite ile ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. Enerji metabolizmasını etkilemesi dolayısıyla LEPR geninin de obezite ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Lipid ve lipoprotein metabolizmasını etkilemeleri dolayısıyla özel olarak HDL kolesterol ile ilişkisi kurulan genler CETP, LIPC ve LPL olup, ayrıca LPL geninin sedanter kişilerde ifade olma oranının daha fazla olduğu gözlenmiştir. Obezite ile ilişkisinin yanı sıra IRS1 geninin tip 2 diyabetle de ilişkisi kurulmuştur. GCKR geninin vücutta insülin ve glikoz yanıtı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bunlara ek olarak fiziksel açıdan aktif olan kişilerin genetik risk faktörleri olsa bile diyabet risklerinin azalacağı düşünülmektedir. SLC2A2, ABCC8 ve KCNJ11 genleri glikoz seviyesini düzenlemeleri ve insülin salgılanma mekanizmasına olan etkileri dolayısıyla tip 2 diyabet ile ilişkilendirilmişlerdir [34, 36, 37, 43].

Bahsedilen tüm bu genler ve bu genlerin sistemlerle ilişkileri literatürün kısa bir özeti'dir. Genetik olarak yapılan çalışmalar gen ekspresyonu, kantitatif özellik lokusu (QTL), tekli nükleotit polimorfizmi (SNP), tek genli ilişkilendirme analizleri, genom boyulu ilişkilendirme analizleri, epigenetik mekanizmalar üzerine yapılan çalışmalar ve metaanalizleri içermektedir. Ancak, bütün sistemleri pertürbe (homeostazı bozan) eden egzersize ilişkin genetik varyantları saptamak, her bir geni tek başına değerlendirmek böylesine karmaşık bir sistemin fenotipini açıklamak için oldukça yetersizdir. Birtakım çalışmalar yapılsa da tek gen ve gen ilişkilendirme analizlerinin eksiliği ve yapılan bu çalışmalarda örneklem eksikliği ile yetersizliği vurgulanmaktadır. Ayrıca, yapılan çalışmalar tüm genomu bir arada değerlendirmemizi sağlayan genom boyulu ilişkilendirme analizinin gelecek çalışmalar açısından daha umut verici olduğunu söylemektedir [34, 37, 43].

Bu başlığın girişinde bahsedildiği gibi canlılar biyolojik süreçlerinde -egzersiz ve hareket sırasında iskelet kaslarının kasılması gibi- enerji kaynağı olarak ATP kullanmaktadır. Ökaryotik canlılarda bu molekülün büyük bir bölümü mitokondri aracılığı ile sağlanmakta ve özellikle egzersiz sırasında yapılan egzersizin yoğunluğu ve süresine bağlı olarak iskelet kasları tarafından ihtiyaç duyulan ATP miktarı artmaktadır. Artan bu enerji ihtiyacından doğan açık, mitokondriyal biyogenez ile kapatılmaktadır. Mitokondriyal biyogenez üzerine yapılan çalışmalarda bu sürecin ana regülatörü PGC-1 α olarak tespit edilmiş olup bu tezin odağında bulunan *Drosophila melanogaster* ortoloğu *spargel* geni de mitokondriyal biyogenez sürecinde yer alması dolayısıyla bu konudan biraz daha detaylı bahsetmek gerekmektedir [44].

2.3. Mitokondriyal Biyogenez ve Egzersiz İlişkisi

Mitokondri hücrenin enerji kaynağıdır. Bir hücre enerji ihtiyacının %90'nını ATP üreterek sağlar [44]. Mitokondri, enerji üretimindeki hayati rolü dışında hücrenel homeostaz ve hücrenin hayatta kalımıyla ilgili önemli rollere sahiptir. Bunlara; lipid metabolizması, kalsiyum sinyali ve homeostazı, metabolit sentezi ve planlanmış hücre ölümü (apoptoz) örnek verilebilir [45, 46]. Mitokondri yapısal ve işlevsel olarak iki farklı lipid membranına sahiptir. Dış ve iç membranlar, membran boyunca içerdikleri protein kompleksleri aracılığı ile gerekli proteinler ve metabolitlerin mitokondri içerisine alımını sağlarlar. İç membran kompozisyonunda bulunan fosfolipid kardiolipini dolayısıyla küçük moleküllere bile geçirgenliği az iken dış membranın daha geçirgen bir yapıya sahip olması yanı sıra her iki membranda permeaz adı verilen seçici geçirgen proteinler bulunur. İç membran solunum zinciri komplekslerini içeren kıvrımlara sahiptir, bu kıvrımlar sayesinde membranın yüzey alanını büyük ölçüde artırır ve bu yapıya krista adı verilir.

Mitokondriyal matraste ATP üretiminde yer alan koenzimlerin üretimi için gerçekleşen bir dizi enzim reaksiyonuna krebs döngüsü denir. Bu döngüde bir dizi reaksiyonla elde edilen koenzimler, mitokondrinin iç zarında bulunan solunum zinciri boyunca ATP oluşumu için gerekli olan elektronların taşıyıcılarıdır. Mitokondri membranlarında bulunan proton pompaları aracılığı ile elektron taşınması gerçekleştirilerek

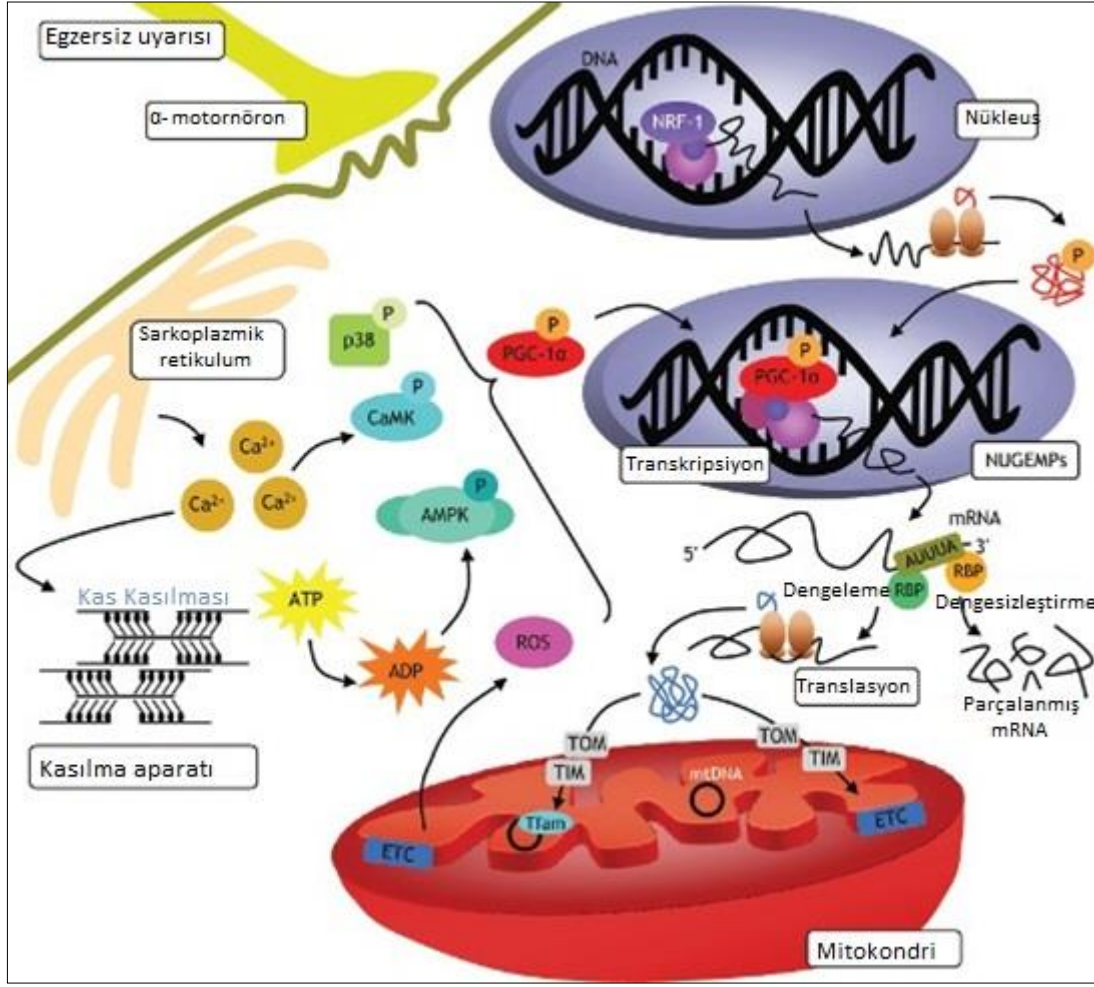
elektrokimyasal bir proton gradyanı oluşturulur. Daha sonra bu protonlar iç membran üzerinde bulunan solunum zinciri komplekslerine elektron taşıyıcıları ve sitokromlar aracılığı ile dört kompleks halinde düzenlenmiş yapıdan geçerler. Son olarak ATP-sentaz (kompleks 5) aracılığı ile ATP sentezlenmiş olur [46].

Yukarıda bahsedilen Krebs döngüsü, oksidatif fosforilasyon ve solunum gibi reaksiyonlar mitokondrinin kendi genetik materyaline yani DNA'sına sahip olması sayesinde mümkündür. Dolayısıyla bu reaksiyonlarda yer alan enzimler, proteinler kısaca proteomlar organizmadan organizmaya farklılık göstermektedir [46]. Yaklaşık 130 yıl önce mitokondrilerin bakterilerle bir ilişkisi olduğu fikri ortaya atılmıştır. Mitokondrinin kendi DNA'sı olduğu keşfedilince de ortaya atılan bu fikir güçlenmiştir.

Mitokondrinin evrimsel kökeniyle ilgili iki hipotez ortaya atılmıştır. İlki bir hücrenin kendiliğinden bölünerek mitokondri gibi ATP üretiminden sorumlu kendi DNA'sına sahip bir organel oluşturması fikri olup, hücrenin kendi genetik materyalini ikiye bölme fikri mantıklı gelmemiştir. İkincisi ise yaygın bir kabul alan endosimbiyoz hipotezidir. Mitokondrinin kendi DNA'sını içerdiğinin keşfedilmesi endosimbiyoz hipotezini güçlendirmiştir. Bu hipoteze göre en iyi ihtimal iki bakterinin birlikteliği, birinin konakçı diğerinin simbiyont olmasıdır. Hem prokaryotlar hem ökaryotlar krebs döngüsü enzimlerine sahip olmak zorundadır. Buradan yola çıkarak iki hücre arasındaki ilişkinin genetik bilgi açısından fazlalığa yol açtığı, öncül proto-mitokondrinin genetik bilgisinin bir kısmını çekirdeğe aktardığı düşünülmüştür. Bunun sonucunda mitokondriyal DNA (mtDNA)'nın çok spesifik benzersiz proteinleri kodladığı ve bu kodladığı spesifik proteinlerin bir organizmanın serbest yaşaması için çok kısıtlı olduğu bulunmuştur. Yapılan son proteomik çalışmalarda modern mitokondriyal proteomun %14-16'sının bakteriyel endosimbiyontaya kadar izlenebildiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak, endosimbiyotik teoriye göre mitokondrinin kökeni bir α -protobakterin ökaryotik bir hücre ile evrim geçirmesine dayanmaktadır. Bu görüşü destekleyen moleküler kanıtlar, mitokondriyal DNA'nın gen sekansının (hem rRNA hem de protein) ve gen organizasyonunun karşılaştırmasını içermektedir [46]. Ayrıca, mitokondri solunum zinciri kompleksinde yer alan kompleks 2 evrimsel olarak çok iyi korunmuştur, bu da mitokondrinin tek bir atadan köken aldığına işaret etmektedir [44, 47].

Mitokondri 37 genden oluşan halkasal bir DNA'ya sahiptir. Bu genlerden 13 tanesi solunum zinciri komplekslerinin esansiyel protein alt birimlerini kodlamaktadır [48, 49]. Mitokondriyal proteinlerin %98'i çekirdek tarafından kodlanır ancak mtDNA bu sentezi koordine eder. Mitokondriyal işleyişle ilgili pek çok protein çekirdek DNA'sı tarafından kodlansa da mtDNA işlevsel bir mitokondri için oldukça önemlidir. mtDNA'nın mutasyona uğratılması ile yapılan çalışmalarda, hücrelerin oksidatif fosforilasyon ve solunum yapma kapasitesinin düştüğü gözlenmiştir [47, 50].

Mitokondri beslenme, oksijen seviyeleri ve metabolik talep değişikliklerine göre morfolojisini ve bileşimini değiştirebilen dinamik bir organeldir [44]. Çevresel etmenler dolayısıyla oluşan stres koşullarına ve değişikliklere uyum sağlamak için hücreler mitokondri sayı ve işlevini düzenleyecek mekanizmalar geliştirmiştir [45, 51]. Bu mekanizmalardan mitokondriyal biyogenez süreci önceden var olan mitokondrinin büyümesi ve bölünmesi olarak tanımlanabilir. Mitokondriyal biyogenez yalnızca sayıca artış değil, boyut ve kütledeki artışı da kapsar [52]. Yeni mitokondrilerin oluşması ve büyümesi ile hasarlı ve istenmeyen mitokondriler oluşabilir. Mitokondriyal ve hücrel homeostazın sürdürülmesi için düzenlenmiş süreçlerden biri de mitofaji, yani programlanmış mitokondri ölümüdür. Bozuk mitokondriyal işlevin bir takım insan hastalıklarıyla ilişkili bulunması sebebiyle mitofajinin öneminden ve bu hastalıklardan başlığın ilerleyen kısımlarında bahsedilecektir. Bundan önce stres koşulları ve artan enerji ihtiyacına cevaben gelişen mitokondriyal biyogenezin işleyişine değinilmelidir [45]. Mitokondriyal biyogenezin enerji ihtiyacına bir cevap olarak artması ilk olarak 1952 yılında Bottje'nin çalışmasında fiziksel olarak aktif olan ve olmayan güvercinlerin göğüs kasları incelenerek ortaya konmuştur [44]. Mitokondriyal biyogenez arttırdığı keşfedilen ilk faktörlerden biri "Egzersiz Fizyolojisinin Genetik Arka Planı" başlığında da kısaca değinilmiş olan PGC-1 α genidir. PGC-1 α geni ve yer aldığı PGC-1 koaktivatör gen ailesi adaptif termogenez, glikoz metabolizması ve geniş bir doku yelpazesinde oksidatif kapasite dahil olmak üzere pek çok hücrel süreçte yer alan çok iyi incelenmiş bir nükleer düzenleyici protein grubudur [53]. Yapılan pek çok çalışmada bu gen ailesinin ve özellikle PGC-1 α geninin mitokondriyal biyogenez sürecinin ana regülatörü olduğu kanıtlanmıştır [44, 48, 49, 51, 52, 54, 55]. PGC-1 α mitokondriyal biyogenez regülatörü olarak pek çok transkripsiyon faktörünü uyarmaktadır ancak ondan önce PGC-1 α 'yı çevresel etmenler etkisi ile uyaran faktörlerden bahsetmek gerekmektedir.



Şekil 2.2. PGC-1α'nın yer aldığı mitokondriyal biyogenez süreci [53]

Çevresel faktörlerden kaynaklı olarak pek çok hücrel süreç gerçekleşmektedir. Bu süreçler dolayısıyla hücrel sinyaller ve enzimatik reaksiyonlar gerçekleşerek mitokondriyal biyogenezi regüle eden genetik faktörleri uyarmaktadır (Şekil 2.2.). Bu uyarılardan biri egzersiz ve hareket sırasında iskelet kaslarının kasılması için de esansiyel olan sarkoplazmik retikulumlardan salınan Ca^{+2} iyonundaki değişimdir. Ca^{+2} ilkin olarak Ca^{+2} /Kalmodulin Bağımlı Protein Kinaz (CaMK) enzim ailesini uyurarak ve haricen daha sonra da bahsedilecek olan mitokondriyal enzim aktivitesinin artmasını sağlayan nükleer solunum faktörlerini (NRF-1 ve NRF-2) uyurarak mitokondriyal biyogenezi düzenlemektedir. Ca^{+2} ile aktive olan CaMK, PGC-1α'yı uyurarak mitokondriyal biyogenezi düzenlemektedir. Egzersizden, sitokinlerden ve büyüme faktörlerinden etkilenecek şekilde aktive olan p38 MAP Kinaz'ında (p38 MAPK) PGC-1α'yı

fosforile ederek mitokondriyal biyogenezi düzenlemesinin yanı sıra, mitokondriyal proteinlerin ifadesini düzenleyen p53, MEF2, ATF-2 gibi faktörleri de uyardığı bilinmektedir. Egzersiz sırasında artan kas kasılmasına bağlı olarak ATP döngüsü de artmaktadır. Enerji elde etmek amacı ile ATP'nin ADP'ye (Adenozin Disfosfat) ve ADP'nin de AMP'ye (Adenozin Monofosfat) dönüştürülmesiyle artan AMP oranı metabolik AMP sensörü olan AMPK'nın aktivasyonuna yol açar. Uyarılan AMPK, PGC-1 α 'nın fosforilasyonunu sağlayarak mitokondriyal biyogenezi düzenler. Artan AMP oranı yanı sıra oksidatif fosforilasyon sonucu mitokondri tarafından ve mitokondri hariç kaynaklar tarafından oluşturulan Reaktif Oksijen Türleri (Reactive Oxygen Species – ROS) AMPK'yı uyararak PGC-1 α mRNA ekspresyonunda artış sağlar. Bunların yanı sıra ATP'den sentezlenen siklik AMP (cAMP) tarafından uyarılan CREB faktöründe PGC-1 α 'yı uyararak mitokondriyal biyogenezi düzenlemektedir. CREB'in de koaktivatörü olan TORC1 aynı zamanda PGC-1 α transkripsiyonunu uyarmaktadır. Mitokondriyal enerji homeostazı, antioksidan aktivitesi, proliferasyon ve DNA onarımı ile ilişkili spesifik hücre içi lokalizasyon ve biyolojik fonksiyonları olan Sirtuin gen ailesinden olan SIRT1'de PGC-1 α aktivatörüdür. Bunun yanında yapılan çalışmalarda SIRT3 geninin de AMPK'yı aktive ettiği bulunmuştur. Ayrıca son yapılan çalışmalarda endotelial nitrik oksit (eNOS) sentezinin artmasına bağlı olarak artan nitrik oksitin (NO) mtDNA'nın, mitokondri solunum zincirinde yer alan sitokrom c ve kompleks 4'ün protein ifadesini arttırmasının yanı sıra PGC-1 α , NRF-1 ve TFAM genlerinin mRNA ifadelerini arttırdığı gözlenmiştir. PGC-1 α 'nın ifadesini arttıran faktörlerin yanı sıra RIP140 ve Sin3A gibi faktörlerin gen ifadesini baskılayıcı yönde etki ettikleri gözlenmiştir [40, 44, 45, 52, 53]. Yukarıda bahsedilen faktörlerin uyarımıyla ifadesi artan PGC-1 α nükleer solunum faktörleri olan NRF-1 ve NRF-2'nin promotorlarına bağlanarak ifade olmalarını sağlar. NRF-1 ve NRF-2 ise mitokondriyal transkripsiyon faktörleri olan TFAM, TFB1M ve TFB2M ifadeleri arttırarak mtDNA transkripsiyonunu regüle etmektedir. Bu yolla mitokondriyal biyogenez uyarılmış olur. PGC-1 α 'nın mitokondriyal biyogenezi regüle etmesinin yanı sıra mitokondriyal solunum zincirinde yer alan sitokrom c, kompleks 2 ve 4'ün enzim ifadelerini de arttırdığı bilinmektedir [44, 45, 52, 53, 56]. PGC-1 gen ailesinde yer alan diğer iki faktör de PGC-1 β ve PRC (PGC-1 α Related Coactivator) PGC-1 α 'ya benzer moleküler yapı ve fonksiyona sahiptir. PGC-1 β ve PRC, PGC-1 α gibi mitokondriyal içerik ve aktivitesinin düzenlenmesinde yer alsa da PGC-1 α kadar kas ve adipoz dokuda fazla ifade olmamalarından kaynaklı olarak baskın değildir. Doku

spesifik olarak ifadeleri aynı olmasa da ektojik ifade ile oksijen tüketimi ve mitokondriyal biyogenezi arttırdıkları gözlenmiştir [44, 52-54].

Mitokondriyal biyogenez kalori kısıtlaması, düşük sıcaklık, oksidatif stres, hücre bölünmesi, yenilenmesi, farklılaşması ve egzersiz gibi çevresel etmenlerden etkilenmektedir. Özellikle egzersiz bu konuda en çok çalışılmış çevresel faktör olup yukarıda mitokondriyal biyogenez ile ilgili bulgular egzersiz ve iskelet kası üzerine yapılan çalışmalar sonucu elde edilmiştir. PGC-1 α genini uyaran faktörlerin aktivasyonunu sağlayan Ca⁺², AMP ve ROS gibi moleküllerin oranındaki artış temelde mitokondriyal biyogenezin artışı sağlamakta ve bu faktörlerin oran değişikliği egzersiz tarafından tetiklenmektedir. Tüm bu değişimler temelde egzersiz sırasında ATP kullanımının artması ve enerji ihtiyacının doğmasından kaynaklanmaktadır [52]. Egzersiz dolayısıyla gerçekleşen kasılma aktivitesi mitokondriyal biyogenezin artışı uyarırken aynı zamanda bu sürecin sürdürülmesi için gerekli olan proteinlerin hücre matrisinden mitokondri içerisine alınmasını sağlayan mitokondri membranında bulunan TIM (Translocase of the inner membrane) ve TOM (Translocase of the outer membrane) protein komplekslerinin ifadelerini de arttırdığı gözlenmiştir [46, 53]. Egzersizin mitokondriyal biyogenez süreci ile ilgili uyardığı yollar dışında bu sürece ilişkin mitokondriyal dinamikleri (füzyon ve fisyon) ve mitofaji üzerine de etkileri olduğu gösterilmiştir. Hasarlı ve işlevsiz mitokondrielerin fisyon yolu ile ayrılması ardından bu yapının bozulması süreci gelir. Bu süreç egzersiz eğitimine duyarlı mitokondri kalitesi açısından oldukça önemlidir. Mitofaji spesifik olarak mitokondrinin ve mitokondri parçalarının otofajiye uğraması durumudur. Fisyon ile ayrılan hasarlı ve işlevsiz mitokondri parçaları otofagozom adı verilen çift membranlı yapıya ayrılır. Otofagozomların oluşumu ULK1 / ATG13 / FIP200 kompleksinin aktivasyonunu sağlar. Otofagozomun hedef mitokondri etrafında oluşup uzaması bu işlevi tetikler ve mitokondrideki bozulma durumuna göre farklı mitofajik yolları uyarır. Otofagozomun olgunlaşmasının ardından lizozomla birleşme ve amino asitlere degradasyonu gerçekleşir. Mitofaji, mitokondriyal kalitenin korunması için kritik olan bir hücre içi geri dönüşüm mekanizması olarak yer alır [45, 49].

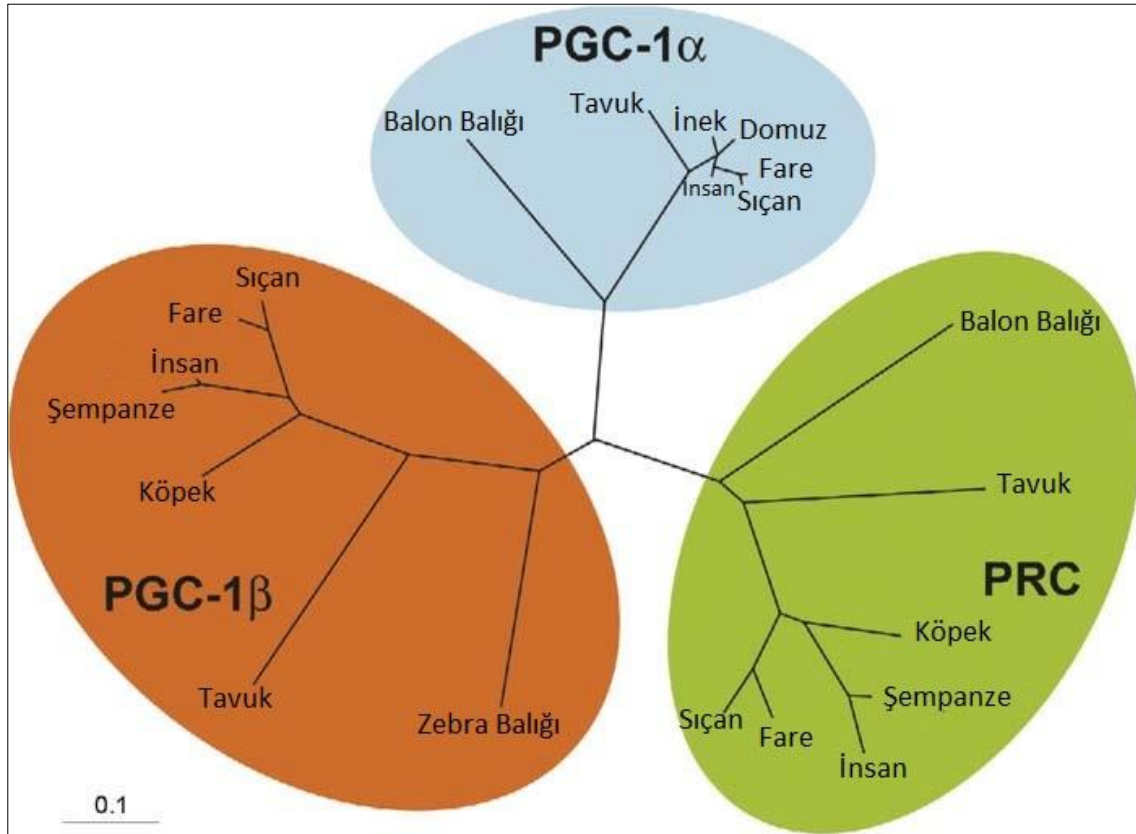
Yaşlanma, fizyolojik işlevlerin azalması ve buna bağlı olarak hastalıklara olan yatkınlığın artması olarak tanımlanabilir. Bu sürece yaşlanma ile mitokondriyal enzimlerin miktarı ve aktivasyonunun azalmasına bağlı olarak hücrelerde biriken ROS artışı da dahil edilebilir. ROS artışına bağlı olarak da makromoleküller ve hücre, geri dönüşümsüz oksidatif hasara uğramaktadır. Yaşlılarda oluşan iskelet kasında bulunan lif sayısında azalma (sarkopeni), biyokimyasal ve morfolojik bozukluklar kısmen mitokondriyal işlevin bozulması diğer bir adıyla mitokondriyal disfonksiyona atfedilmektedir. Mitokondriyal disfonksiyon dolayısıyla mitokondri membran potansiyeli ve mitokondri içerisine protein alımını kontrol eden protein komplekslerinde bozulmalar ayrıca ATP sentezinde azalmalar gözlenmiştir. Bunun yanında solunum zinciri komplekslerinin de bozunumuyla oksidatif fosforilasyonda bozulmalar gözlenmiş, kompleks 2 ya da diğer adıyla süksinat dehidrogenaz aktivitesinde artışa bağlı olarak sıçanlar ve Rhesus maymunlarında fibril artışı gözlenmiştir. Ancak bu durum MERFF (Myoclonic epilepsy and ragged red fibers) sendromuna sahip hastalara benzetilmiştir [53, 57]. Mitokondriyal disfonksiyon durumu enerji eksikliği nedeniyle kas mitokondriyal metabolizmasının bozulması, yağ asitlerinin oksitlenme reaksiyonunda oluşan bozukluklar, kas içi lipit birikimi ve insülin direnci gelişimine sebep olduğu düşünülmektedir. Bu bakış açısıyla insülin direncine ve tip 2 diyabet hastalığına sahip ebeveynler ve çocukları üzerine yapılan araştırmalarda iskelet kasında ATP sentezi ve krebs döngülerinde azalmalar gözlenmiş ve tip 2 diyabet, obezite ve birtakım kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik sendrom ile mitokondriyal disfonksiyon arasında ilişki kurulmuştur [48, 52, 58]. mtDNA'nın solunum zincirine yakın olması ve koruyucu histon proteinleri eksikliği, mitokondriyal ROS aracılı oksidasyona nükleer DNA'dan daha duyarlı olmasına, mtDNA mutasyonlarına ve mitokondriyal disfonksiyona neden olabilir. Dolayısıyla mtDNA'da oluşan mutasyonlar pek çok iskelet kası, nörodejeneratif hastalık, diyabet ve yaşlanma ile ortaya çıkan hastalıklara sebep olmaktadır [44, 54, 59]. Oluşan mutasyonlar ve mitokondriyal disfonksiyondan etkilenen faktörlerin oluşturduğu bozuklukların egzersize verilen transkripsiyonel yanıtlar ve düzenli egzersizin yarattığı adaptasyonlarla oluşan rahatsızlıkların aza indirgeneceği ve egzersizin terapötik etkisi yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır [52, 57, 60]. Mitokondri, kendi genomunu içermesi açısından benzersiz bir organeldir ve daha önce bahsedildiği gibi kendi genomunun olması yanı sıra nükleer genom tarafından kodlanan pek çok protein tarafından da regüle edilmektedir. Sonuç olarak hem nükleer hem de mitokondriyal genomdaki mutasyonlar mitokondriyal fonksiyon üzerinde etkilidir. Bu mutasyonlar mitokondriyal fonksiyonu bozabilir ve

insan hastalıklarına yol açabilir. Bu açıdan pek çok hastalık mitokondriyal bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Mitokondriyal hastalıkların fizyopatolojisini anlamak ve etkili tedaviler geliştirmek açısından bu hastalıkları ve ilişkili semptomlarını simüle eden hayvan modelleri gereklidir. Son zamanlarda *Drosophila melanogaster*'in mitokondriyal genomu üzerine değişiklikler yapılabilmesi ve ayrıca *Drosophila melanogaster*'in pek çok genetik çalışma açısından önemli bir model organizma olması gerek mitokondriyal biyogenez gerekse egzersiz gibi konuların yanı sıra daha pek çok konuda insan üzerinde yapılan çalışmaların eksikliği ve zor olması dolayısıyla oldukça önemli bir organizmadır [56, 61].

2.4. PGC1 Gen Ailesi *Drosophila melanogaster* Ortoloğu *spargel* (*srl*)

PGC-1 gen ailesinin transkripsiyonel koaktivatörleri, mitokondriyal biyogenez ve metabolizmanın ana düzenleyicileri olarak tanımlanmaktadır [6, 62]. Bu gen ailesinin üç üyesi, PGC-1 α , PGC-1 β ve PRC insan genomunda, dokuya özgü veya fizyolojik değişimlere yanıt olarak farklı örüntülerde kodlanmaktadır. Yüksek metabolik gereksinim olan dokularda glukoneogenez, adipogenez, miyogenez ve mitogenez gibi çoklu metabolik süreçlerde görev alırlar. Metabolik süreçlerin yanı sıra PGC1 gen ailesi çoğunlukla oksidatif homeostazın korunmasında ve enerji ihtiyacının karşılanması gereken durumlarda mitokondriyal biyogenez ve aktivitesinde rol oynamaktadır. Yapılan son çalışmalarda bulgulara göre de bilinen yer aldığı süreçler haricinde erken gelişim evrelerinde de önemli bir role sahip olduğu anlaşılmıştır. Termogenezden de sorumlu olan PGC1 gen ailesi, vücut sıcaklığı düzenlemesine ihtiyacı olmayan balık genomu dahil tüm omurgalılarda bulunmaktadır (Şekil 2.3.). Omurgasız model organizmalar arasında, sadece *Drosophila melanogaster* genomunda tek bir ortoloğu bulunmakta, *Saccharomyces cerevisiae* (maya) ve *Caenorhabditis elegans* (nematod) gibi diğer omurgasız modellerinde herhangi PGC1 homolog sekansı bulunmamaktadır. PGC1 gen ailesi *Drosophila melanogaster*'de *spargel* adında tek bir gen ile ifade olmaktadır [6, 62-64]. PGC1 ve *srl* arasındaki tek önemli fark, *srl*'nin PGC1'e göre ~300 amino asit fazla kodluyor olmasıdır [6]. *Drosophila* yaşadığı çevrenin, çevresel etmenlerin ve sağladığı zengin genetik araçların manipülasyonlarının kolay olması dolayısıyla insan ve diğer memeli canlılarda çalışılması zor olan pek çok hastalık, gelişimsel süreç ve fizyolojik olguların incelenmesi açısından çok uygun bir model organizmadır [65]. Yapılan pek çok

çalışma ve alınan sonuçlar doğrultusunda *Drosophila*'daki mevcut genetik araçların pek çok metabolik ve fizyolojik süreçte yer alan transkripsiyon faktörü *srl* ve diğer genetik elementlerin çalışılması açısından kullanışlı olduğu kanıtlanmıştır [6]. *srl*'nin mitokondriyal aktivite, insülin sinyalizasyonu ve büyüme üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada bu etkileşimlerin incelenebilmesi için oluşturulmuş mutantlarda, imajinal disklerden köken alan kanat ve bacak gelişiminde oluşan kusurlar, yetişkin bireyin cılız bir görüntüye sahip olmasına neden olmuş, sergiledikleri bu fenotip nedeniyle mutasyona uğratılmış olan gene Almanca “kuşkonmaz” anlamına gelen “*spargel*” adı verilmiştir [66]. *srl*'nin PGC1 ile işlevlerinin benzerlikleri ve farklılıkları açısından pek çok çalışma yapılmıştır.



Şekil 2.3. PGC1 gen ailesinin omurgalı canlılarda korunumunu gösteren filogenetik ağacı [67]

PGC1'e benzer olarak insanlarda bulunan NRF-1 geni ortoloğu olan *Drosophila melanogaster* genomunda bulunan *delg* geni aracılığı ile *srl* mitokondriyal oksidatif fosforilasyondan sorumlu genleri, bu sisteme dahil olan mitokondride elektron taşıma

zincirinde yer alan komplekslerin genlerinin ifadesini ve krebs döngüsünde yer alan genlerin ifadesini regüle etmektedir. *srl* için yapılan ifade düzeyi çalışmalarında; ifadesi arttırıldığında mitokondriyal matrikste; mitokondriyal oksijen alımının, ATP üretiminin, mitokondriyal DNA içeriğinin, protein üretiminin ve enzim aktivitesinin arttığı gözlenmiştir [6, 62, 66, 68, 69].

srl'nin mitokondriyal proteinleri kodlayan genlerin düzenlenmesi açısından kritik olmasının yanı sıra besin alımı ile düzenlenen insülin sinyal yolağında da yer aldığı keşfedilmiştir. Büyümeyi sürdürmek ve orantılı bir vücut gelişimini sağlamak açısından insülin – TOR sinyal yolağı bulunmaktadır. İnsülin salgılanması sırasındaki veya TOR'daki ifade yetersizlikleri, düşük ATP seviyesinden dolayı hücre boyutu, hücre büyümesi ve gelişimsel büyüme kusurlarına neden olur. Mitokondriyal biyogenezin ana regülatörü olması dolayısıyla bu yolda yer alan genetik elementlerin ATP seviyesi ile ilişkisi nedeniyle *srl*'nin de bu süreçte bir görevi olduğu düşünülmüştür. Hem insülin – TOR yolağında yer alan genetik elementlerin görevini hem de *srl*'nin bu yollardaki genler üzerine olan etkisi araştırılması amacıyla çeşitli mutantlar oluşturularak ifade seviyelerine göre çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar ve mikrodizileme çalışmaları sonucunda insülin seviyesinin azalmasına bağlı olarak mitokondriyal proteinleri kodlayan genlerin ifade seviyelerinin düştüğü ve TOR'un hücre büyümesi üzerindeki etkisine *srl*'nin aracılık ettiği ve dolayısıyla *srl*'nin TOR'un hücre büyümesi sinyallemesi için önemli bir aşağı yönlü (downstream) efektörü olduğu sonuçlarına varılmıştır. Bunun yanında *srl* ifadesinin azaltılması ile elde edilen mutant sineklerde insülin sinyalizasyonunda yer alan InR (Insulin-like receptor) ifadesinin azaldığı gözlenmiştir. Bu nedenle InR ile indüklenen genlerin çoğunluğu (%75,75) *srl*'ye ve *srl*'nin regüle ettiği oksidatif fosforilasyon aktivitesine dahil olan genlere, mitokondriyal ribozomal proteinlere ve amino asit metabolizmasına ihtiyaç duyduğu bulunmuştur. Ayrıca besin alımını düzenleyen genleri regüle eden *dFoxo* transkripsiyon faktörünün mitokondriyal biyogenez için besin alımına etkisi dolayısıyla *srl*'yi regüle eden faktörlerden biri olarak bilinmektedir. İnsülin sinyaline ilişkin transkripsiyonu kontrol etmede baskın bir rolü olduğu düşünülen *dFoxo*'nun insülin sinyalizasyonuna kısmen etki ettiği bulunmuştur [6, 64, 66, 68].

Sınırlanmış besin koşulları altında hem organizmanın büyümesi hem de doğurganlık önemli ölçüde etkilenmektedir. Yukarıda da bahsi geçen InR / IGF-1 / TOR sinyal yolu besin alımını ve diyetteki amino asit alımını kontrol eden bir yoldur. *Drosophila*'dan omurgalı canlılara kadar korunmuş olan bu yolak oldukça önemlidir. *Drosophila* için temel bir amino asit kaynağı olan maya, sineklerin diyetinde oldukça önemli bir besin kaynağıdır. Diğer organizmalarda olduğu gibi *Drosophila*'da da yumurta üretimi büyük ölçüde annenin beslenme şekline ve besin kaynaklı türetilmiş endokrin sinyallerine dayanmaktadır. Dolayısıyla *Drosophila*'da oogenez sürecinde yumurta üretimi ve gelişimi için diyet sürekli bir maya yani protein kaynağı bulundurulmalıdır. Alınan besin kaynaklarına yanıt olarak yumurtalıkların büyümesi çoğunlukla besin alımını kontrol eden InR / TOR sinyal yolu ile kontrol edilir. Bu faktörlerin mutasyonla oluşturulmuş mutantlarında çoğunlukla büyüme azalması ve sterilite gözlenmiştir. Soğuğa maruz kalma, besin kısıtlaması ve egzersiz gibi aşırı fizyolojik koşullar altında, PGC-1 proteinleri, enerji gerektiren dokularda mitokondriyal biyogenez yoluyla ATP üretimini artırmak için bu transkripsiyon faktörlerini aktive eder. Bahsedilen bu faktörlerin, diyetle bulunan mayanın üreme ve yumurta gelişimi üzerine olan etkisi ve *srl*'nin oogenez ve büyüme üzerine etkileri araştırılmıştır. TOR ve *srl*'nin ifade düzeyleri ve diyetle bulunan maya miktarları değiştirilerek çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda maya ile beslenmesi arttırılan sineklerin üreme hücrelerinin çekirdeklerinde *srl* ifadesinin arttığı gözlenmiştir. *srl*'nin regülasyonu ile sağlanan mitokondriyal aktivite hücresel aktif taşıma için önemli bir enerji kaynağı olması dolayısıyla *srl* geninde delesyona sahip mutantlarda yumurtlamanın, oosit olgunlaşmasının, eşey hücrelerinin, folikül ve yumurtalıkların gelişiminin etkilendiği ve hatta sterilite gözlenmiştir. TOR mutantlarında ise *srl* ifadesinin azaldığı gözlenmiştir. Bu iki faktörün hücre yaşayabilirliğini ve eşey hücre oluşumunu etkilediği sonucuna varılmıştır. Bunlardan ayrı yapılmış bir çalışmada da eşey üreme hücrelerinde *srl*'nin ifadesinin baskılanmasıyla oluşturulan mutantlarda erken gelişim evrelerinde kusurlar, anormal hücreleşme, gastrulasyon hareketlerinde anormal dağılımlar ve anormal embriyo boyutlarına neden olduğu gözlenmiştir. [63, 65].

Beslenme şeklinin alınan amino asit düzeyine bağlı olarak üreme ve gelişim üzerine etkilerinin yanında beslenme şeklinde olan bozukluklar -örneğin aşırı yağlı beslenme gibi- obeziteye sebep olmakta, obezite ise lipotoksik kardiyomyopatiye, kalp yetmezliğine ve dolayısıyla yüksek mortalite oranına sebebiyet verebilmektedir. Aşırı

yağlı beslenme ve buna bağlı oluşan kardiyak disfonksiyon metabolik bir regülatör olan adipoz trigliserit lipaz (ATGL / *bmm*) ve transkripsiyon kofaktörü PGC-1'in ifadelerindeki azalmalardan kaynaklanmaktadır. Beslenme şekilleri değiştirilerek *Drosophila*'da yapılan çalışmalarda aşırı yağlı beslenmenin *bmm* ve *srl* ifadelerindeki etkileri çalışılmış, yağlı beslenme sonucunda H3K27 trimetilasyonu artışının *bmm* ifadesini kısıtladığı, *srl*'nin ifadesinin azaldığı gözlenmiştir. *srl* ifadesinin azalması ile oluşan fonksiyonel kalp bozuklukları, bozulan mitokondriyal biyogeneze bağlanmıştır. Aşırı yağlı beslenme sonucu H3K27 trimetilasyonu artışı nedeniyle ayrıca kalp fonksiyon bozukluğunun iki nesle kadar epigenetik olarak aktarıldığı tespit edilmiştir [70].

Yapılan pek çok çalışmaya rağmen Parkinson hastalığının etiyolojisi hala tam olarak anlaşılamamış olup, kesin bir tedavisi bulunamamıştır. Bununla birlikte gerçekleştirilen pek çok araştırmadan elde edilen kanıtlar Parkinson hastalığı patogenezinde mitokondriyal disfonksiyonun rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu bilgi ışıkında mitokondriyal biyogenezin düzenleyicisi olan PGC1'in Parkinson hastalığı üzerine terapötik bir etkisi olabileceği fikri ortaya atılmıştır. Diğer pek çok hastalık ve fizyolojik durumun çalışılması açısından uygun olan *Drosophila melanogaster* üzerinde bu konu hakkında da çalışmalar yapılmıştır. *Drosophila*'da mitokondriyal biyogenezden sorumlu olan *srl*'nin mitokondriyal ve dopaminerjik nöron homeostazının korunmasındaki rolünü ele almak için, *srl*'nin ifadesi azaltılmış ve kontrol deneyi için *Drosophila*'da Parkinson hastalığı ile ilişkilendirilen *parkin* ifadesi azaltılmış mutantlarla çalışılmıştır. *srl* eksikliğinin sineklerde tırmanma performansını düşürdüğü, *srl*'nin optimal ifadesinin mitokondriyal ve dopaminerjik nöronal bütünlüğün korunması açısından önemli olduğu sonucuna da varılmıştır. Ayrıca *parkin* ifadesi azaltılmış sineklerde *srl*'nin ifadesinin arttırılmasıyla tırmanma performansında olan kusurların iyileştiği, *parkin* fonksiyonunun kaybına karşın *srl*'nin nöroprotektif olacağı ifade edilmiştir. Tüm sonuçlar birlikte ele alındığında *Drosophila* PGC1 ortoloğu *spargel*'in genetik veya farmakolojik aktivasyonunun *parkin* mutanı ile oluşturulmuş Parkinson hastalığı modellerinde hastalık fenotipinde iyileşme sağlanabileceği sonucuna varılmıştır [71].

spargel'in hareket kabiliyetine olan etkisinden de bahsedildikten sonra pek çok çevresel etmene yanıt oluşturan *srl*'nin egzersize oluşturduğu yanıtların incelenmesi tezin

odağında olan konu açısından önem arz etmektedir. *spargel* ile ilgili yapılan temel bir egzersiz çalışmasında, bu genin egzersize bağımlı fenotipleri indüklemek için gerekli veya yeterli olup olmadığı araştırılmıştır. Bu çalışmada *spargel*'in kalp kası ve iskelet kasında ifade seviyesine bağlı olarak negatif jeotaksis ve kardiyak performans üzerine etkilerine bakılmıştır. Bunların yanı sıra lokomotor aktivite, ömür uzunluğu, yorgunluk ve mitokondriyal biyogenezden sorumlu olmasından dolayı *spargel* 'in solunum oranına olan etkisine bakılmıştır. Bakılan bu parametreler ışığında; *spargel*'in ifade seviyesi düştüğünde negatif jeotaksis yeteneğinde ve yorgunluk zamanı gelişmesinde düşüş gözlemlenmiş ancak egzersiz yapmayan sinek grubunda *spargel*'in fazla ifade edilmesiyle negatif jeotaksis yeteneğinde ve kardiyak performansında artış gözlemlenmiştir. Bu sonuçlara bağlı olarak *spargel*'in, egzersizin yanı sıra, kas ve kalpte olan fizyolojik değişiklikleri düzenleme de rol aldığı ve bu genle birlikte başka faktörlerinde yer aldığı yorumu yapılmıştır. Dolayısıyla, *spargel*, egzersizle ilişkili genetik alt yapının bir parçası olarak iş görmektedir [72].

PGC1 gen ailesi *Drosophila melanogaster* ortoloğu olan *srl* geninden bahsettikten sonra, tez kapsamında bu genin etkileşim ağının ve bu etkileşimlerin egzersiz olgusuyla sebep olduğu değişimlerin çalışılmasına olanak sağlayan *Drosophila melanogaster*'in kendileştirilmiş ve tüm genom dizisi belirlenmiş soyları ile oluşturulmuş *Drosophila* Genetik Referans Paneli'ne (DGRP) ve bu panelin sağladığı imkanlar ile gerçekleştirilen Genom Boylu İlişkilendirme Analizi'ne (GWAS) değinmek gerekmektedir.

2.5. *Drosophila* Genetik Referans Paneli (DGRP) ve Genom Boylu İlişkilendirme Analizi (GWAS)

Tez kapsamında kullanılan model organizma *Drosophila melanogaster*'in genomu insan ve fare genomundan 10 kat daha küçük olması; kısa nesil aralıklarına sahip olması ve hem genetik açıdan kendileştirilebilmesi (inbreeding) hem de laboratuvar ortamında çalışılmasının kolaylığı dolayısıyla bize pek çok alanda çalışma fırsatı sunmaktadır. Bu özelliklerinin yanı sıra belki de en önemli özelliği biyolojik süreçleri etkileyen genlerinin evrimsel korunumu, insan dahil diğer organizmalarla etki ettikleri biyolojik süreçler ve işlevler açısından homolog olmalarıdır [3, 73]. *Drosophila melanogaster* pek çok alanda

çalışma imkânı sunmaktadır bunlar; morfolojik çalışmalar, stres direnci, metabolik özellikler, üreme verimliliği ve ömür uzunluğu gibi birkaç örnekle sıralanabilir. Metabolizma çalışmalarının yanı sıra genetik anlamda doku ve gelişim evresi düzeyinde genetik açıdan modüle edilebilir olması çalışma alanını ve elde edilen sonuçları güçlendirmektedir. Diğer model organizmalarda da yapılabildiği gibi *Drosophila melanogaster*'de kantitatif özelliklerden genetik analizler yapılmasına imkân tanımaktadır. Bu sebeple *Drosophila melanogaster* kantitatif genetik çalışmalarda 60 yılı aşkın bir süredir kullanılan çok önemli bir araçtır [74]. Anlaşılacağı üzere *Drosophila melanogaster* ile ölçülebilecek kantitatif fenotip çeşitliliği araştırmacının hayal gücü ile sınırlıdır [3, 73].

Bahsedilen bu kantitatif özelliklerin genetik mimarisini anlamak, bu fenotipleri düzenleyen genlerin tanımlanması, bu genlerin yer aldığı kantitatif özellik lokuslarının (Quantitative Trait Loci – QTL) haritalanması ve bu kantitatif özelliklerin varyasyonuna neden olan moleküler polimorfizmlerin belirlenmesi ile sağlanır. Gerek bu düzenleyici genlerin gerekse QTL'lerin belirlenmesi açısından insanda ve *Drosophila melanogaster* de dahil diğer model organizmalarda pek çok çalışma yapılmıştır [73, 74]. Yapılan bu çalışmalar temelde bir popülasyondaki karmaşık özelliklere etki eden varyantları ve yaygın hastalıklara neden olduğu düşünülen yaygın Tekli Nükleotit Polimorfizm'lerinin (Single-Nucleotide Polymorphisms – SNP) saptanmasını amaçlamıştır. Ancak yapılan çalışmalarda tek bir lokusun bir özelliği etkilemediği, yaygın bir hastalıktan sadece tek bir alelin sorumlu olamayacağını, lokusların ve varyantların etkileşim halinde etki ettiği gözlenmiştir. Kompleks bir özellik için pek çok lokusun bir arada katkı sağladığı epistatik etkileşimlerin olduğu durumlar saptanmıştır. Bununla birlikte bir lokusun birden fazla özelliğe etkileşim içerisinde bulunduğu pleiotropik etkiler de ortaya konmuştur [75]. Gerek kompleks özellikler gerekse hastalıklar için saptanan varyantların kişiden kişiye farklılık gösterip popülasyonda bir çeşitlenmeyi sağladığı da keşfedilmiştir. Bir popülasyondaki genetik varyasyonları (SNP gibi) hasta ve sağlıklı bireylerin genomlarında saptamak amacı ile GWA çalışmaları gerçekleştirilmiştir [75, 76]. Bu bağlamda yapılan GWA çalışmalarının ilk sonuçları 2005 yılında yayınlanmıştır.

GWAS, popülasyondan alınan örneklerle genetik varyantlar ve özellikler arasında ilişkileri tespit etmek için kullanılan deneysel bir tasarımıdır. Bu çalışmaların birincil amacı hastalıkları önlemek veya bu hastalıklara daha iyi ve spesifik tedaviyi sağlamak için, altta yatan hastalık biyolojisini daha iyi anlamaktır. GWAS'ta odak nokta kompleks özellikler ve SNP'ler arasındaki ilişkileri anlamak olsa da bunlarla birlikte, kopya sayısı varyantları ile hastalıklar ve kompleks özelliklerin ilişkilendirilebileceği bulunmuştur. GWAS ayrıca genlerin ve çevrenin hastalık riski üzerine rolünü anlamaya ve risk tahmininde bulunmaya da yardımcı olmuştur. GWAS'tan biyolojiye giden yol basit değildir, çünkü çalışılan bir lokustaki varyant ve özellik arasındaki ilişki bize doğrudan bir bilgi sağlamaz [77]. Elde edilen bu bilgileri kuvvetlendirmek açısından örneklem sayısı oldukça büyük önem teşkil etmektedir. Örneklem sayısı ne kadar artar ise elde edilen sonuçların çözünürlüğü de o kadar artacaktır. Ancak yapılan genetik çalışmalar açısından bu konuda insan ile çalışmak oldukça güç ve kısıtlıdır [75, 77].

Kantitatif genetik çalışmalar yapılırken homojen genomlara sahip olan soyların kullanılmasının sağlayacağı fayda önceden fark edilmiş olup [78], bu gibi çalışmalar için kolaylık ve imkan sağlaması açısından Dr. Trudy Mackay ve ekibi tarafından *Drosophila* Genetik Referans Paneli (DGRP) geliştirilmiştir [8]. DGRP soyları, 2012 yılında yayınlanan bir makale ile bilim dünyasına duyurulmuştur. Bu soylar, her biri tek anneden gelen, en az 20 nesil boyunca kendileştirilmiş ve her biri farklı genetik altyapıya sahip soylardır. Öncelikle 192 soydan oluşan bir set bilim dünyasına duyurulduktan sonra, yapılan ek çalışmalarla bu set 205 soya tamamlanmıştır [79]. 205 soydan oluşan DGRP'nin her soyunun tüm genom dizisi çıkartılmış olup her soy hattı kendine özgü genetik varyantlara sahiptir. Bunun yanında her soyun içerdiği rekombinasyonlar da (insersiyonlar, inversiyonlar ve delesyonlar) belirlenmiştir. Soylara ait yapılan genom dizisi taramaları sonucunda yaklaşık beş milyon SNP ve bir milyondan fazla genetik varyant (mikrosatellitler, inversiyonlar, delesyonlar, kopya sayısı varyantları ve hareketli genetik elementler) tanımlanmıştır. Tespit edilen bu inversiyonlar *Drosophila melanogaster*'in doğal popülasyon yapısındaki çeşitliliğini belirli bir ölçüde yansıtmaktadır. Bunun yanında inversiyonlara ek olarak maternal kalıtılan endosimbiyotik *Wolbachia pipientis* bakterisi de bulunmaktadır. *Wolbachia pipientis*, *Drosophila melanogaster* genomuna entegre olduğunda yumurta verimini, bağışıklığı ve birçok gen ifadesini etkilemektedir. DGRP soylarının tüm genetik yapısı çıkartılmış

olmasına rağmen mitokondriyal DNA sekansları üzerine herhangi bir çalışma yapılmamıştır [79].

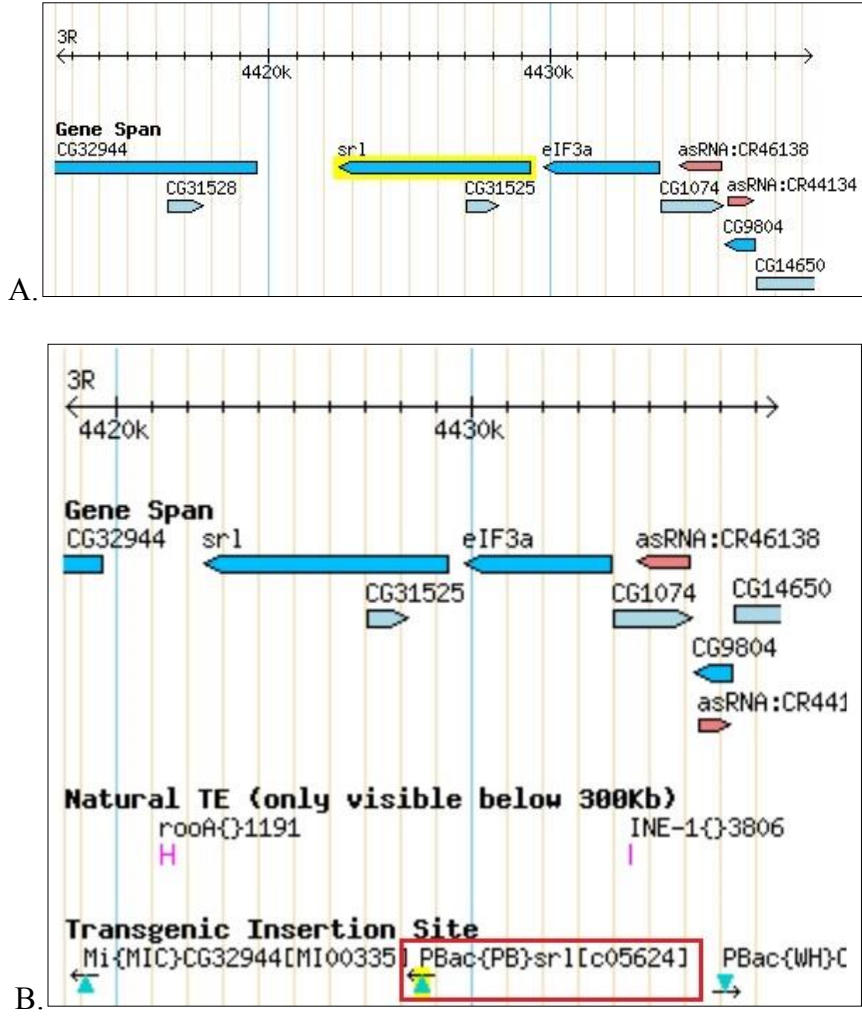
Pek çok GWA çalışmasında, DGRP soyları kullanılmaktadır. DGRP soyları kullanılarak yapılan çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Bu soylarla yapılan çalışmaların konularına birkaç örnek verilecek olursa; pigmentasyon, stres toleransı, kimyasal toleransı, gelişim biyolojisi, lokomotor aktivite ve hatta egzersizden de bahsedilebilir [3, 80]. 2016 yılında yayınlanan ve yalnızca 4 DGRP soyu ile gerçekleştirilen egzersiz çalışmasında, sineklerin egzersiz sonucunda değişen negatif jeotaksis davranışındaki değişimler incelenmiştir [80]. Bunun yanında *Drosophila melanogaster*'in egzersiz çalışmaları açısından uygun bir organizma olduğunu gösteren diğer yayınlar [72, 81-83] ışığında bu tez çalışması tasarlanmıştır. DGRP ile gerçekleştirilen diğer çalışmalarda standart genom boylu ilişkilendirme analizleri yapılmış olup tez kapsamında epistatik genom boylu ilişkilendirme analizi gerçekleştirilmiştir. Standart GWAS temelde genomların içerdiği varyasyonu kıyaslamayı içermektedir. Ancak epistatik GWAS gen – gen etkileşiminin sağlanması ile gerçekleştirilir. Tez çalışması süresince gen – gen etkileşimi DGRP soyları ve tez kapsamında odak gen olan *srl* geni mutasyona uğratılmış olan mutant soy ve bu mutant soyun oluşturulduğu kontrol soyu ile çaprazlanması neticesinde sağlanmıştır. DGRP soylarının her biri kendi içerisinde genetik açıdan homojen oldukları için yapılan çaprazlar sonucunda elde edilen F₁ soyları, bu iki farklı genomun etkileşiminden kaynaklanan varyasyonlara sahip olmaktadır. Tez kapsamında çalışılan fenotipik özellik olan negatif jeotaksis davranışına bağlı olarak değişen tırmanma becerisi, her DGRP soyunun hem mutant soy hem de kontrol soy çaprazlarından gelen F₁ bireylerinde, ölçülmüş ve bir sonraki başlıkta detaylı bir şekilde anlatılan yöntem ve araçlar ile analiz edilmiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. *Drosophila* Genetik Referans Paneli Soyları, *spargel* Mutant Soyu ve w^{1118} Kontrol Soyu

Tez kapsamında genomik haritalama popülasyonu olarak kullanılan *Drosophila* Genetik Referans Paneli, Genel Bilgiler “*Drosophila* Genetik Referans Paneli (DGRP) ve Genom Boylu İlişkilendirme Analizi (GWAS)” başlığında detaylı bir şekilde anlatılmıştır. DGRP, 205 soy hattının yer aldığı bir genomik haritalama popülasyonudur. Dr. Trudy Mackay’in ekibinde yer alan istatistiksel genetik uzmanı Dr. Wen Huang tarafından yapılan analizler ve genomların karşılaştırmaları sonucu 205 soyluk genom boylu ilişkilendirme analiziyle bu 205 soyluk setin içinden seçilen 128 soyunda aynı istatistiksel anlamlılıkta sonuçlar vereceği saptanmıştır [79]. Bu açıdan deneyler yüksek lisans programının gereken sürede tamamlanabilmesi ve 205 soyla çalışılmasının getireceği iş yükünü önlemek amacıyla istatistiksel anlamda güçlü sonuçlar verecek olan 128 soydan oluşan alt setin 105 soyluk bir alt seti ile yapılmıştır.

Tez kapsamında, fenotipik yanıtları belirlenmek üzere seçilen odak geni incelemek için kullanılacak olan mutant soy Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesindeki Exelixis Stok Merkezinden temin edilmiştir. Mutant soy *piggyBac* [9] transpozonuyla meydana getirilmiş bir soydur ve oluşturulan *srl* alelleri doğada genetik varyasyonla ortaya çıkan alel yapısını taklit eden, yaşayabilir genotipler veren alellerdir. *srl* geninin homozigot mutanti olarak kullanılacak soy PBac(PB)*srl*[c05624]’dür [10]. Bu mutant soyun oluşturulduğu kontrol soyu ise Indiana Üniversitesi Bloomington Stok Merkezinden temin edilmiştir. Kontrol soyu olarak *white* geninin bir alelini (w^{1118}) homozigot belirteç olarak taşıyan BL6326 soyu kullanılmıştır. Mutant soy ve kontrol soyu, mutant ve kontrol arasındaki fenotipik ifadenin genomdan genoma nasıl değiştiği saptamak amacıyla DGRP soyları ile çaprazlanmıştır. Şekil 3.1.A. *srl* geninin bulunduğu kromozom üzerindeki konumunu ve genin kaç baz içerdiğini göstermektedir. Şekil 3.1.B. ise *srl* geninin PBac(PB)*srl*[c05624] mutantında *piggyBac* transpozonunun entegre olduğu bölgeyi göstermektedir.



Şekil 3.1. A. *srl* geninin *Drosophila melanogaster* genomundaki konumu

B. *PBac(PB)srl[c05624]* mutantında *piggyBac* transpozununun entegre olduğu bölge [10]

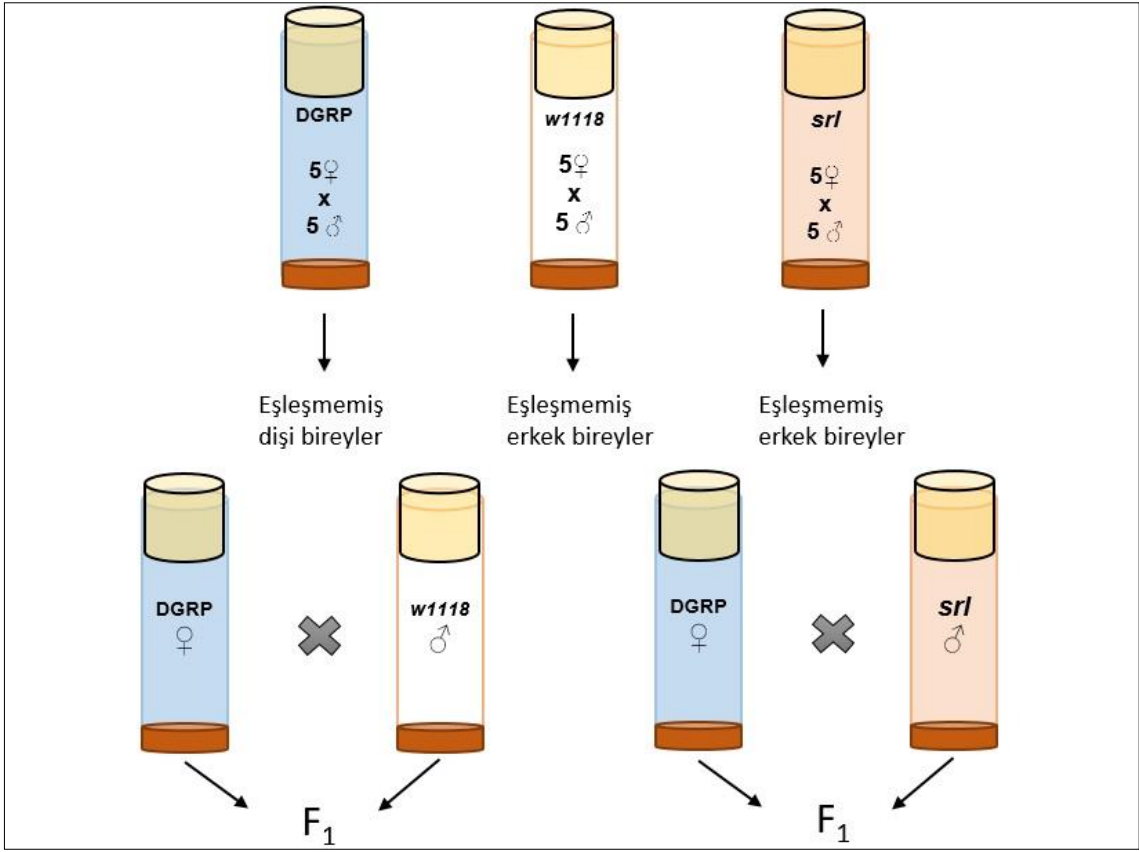
3.2. Çaprazların Yapılması, Yaşlandırma Süreci ve Egzersiz Hazırlık

İlk aşamada deneylerde kullanılan mutant soy ve kontrol soyu arasında egzersiz statüsü, eşeyler ve yaş gruplarında ki tırmanma becerisi performansı farkını ortaya koymak amacıyla her iki soyun çoğaltımı gerçekleştirilmiştir. Mutant soy ve kontrol soylarının kendi iç çaprazları 5 ♀ (dişi) ve 5 ♂ (erkek) olmak üzere tüplere alınmış, eşleşmeleri ve yumurtlamaları için 3 gün boyunca iklim odasına alınmışlardır. 3 günün sonunda ergin atımı yapılmış ve tüpe alındıkları ilk günden itibaren sayılarak 9'uncu gün mutant soy ve kontrol soyuna ait rastgele eşleşmemiş dişi ve erkek bireyler toplanmıştır. Toplanan bu bireylere egzersiz protokolü uygulanıp, fenotipik ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Yapılan

bu ön deney sonucunda mutant soy ve kontrol soyu arasında bütün etkileşim terimleri incelendiğinde her biri için tırmanma becerisi performansı açısından belirgin bir fark olmadığı gözlenmiştir (Anlamlı etkileşim terimleri bulunmaktadır Şekil 4.1.). Ancak tez çalışmasının temel amacı tezin odağında yer alan *srl* geninin egzersiz fizyolojisine oluşturduğu yanıtta etkileştiği diğer genlerin ağının çıkarılması olması nedeniyle bu epistatik etkileşim ağının ortaya çıkarılabilmesi amacıyla mutant soy ve kontrol soyunun DGRP soyları ile çaprazları gerçekleştirilmiştir.

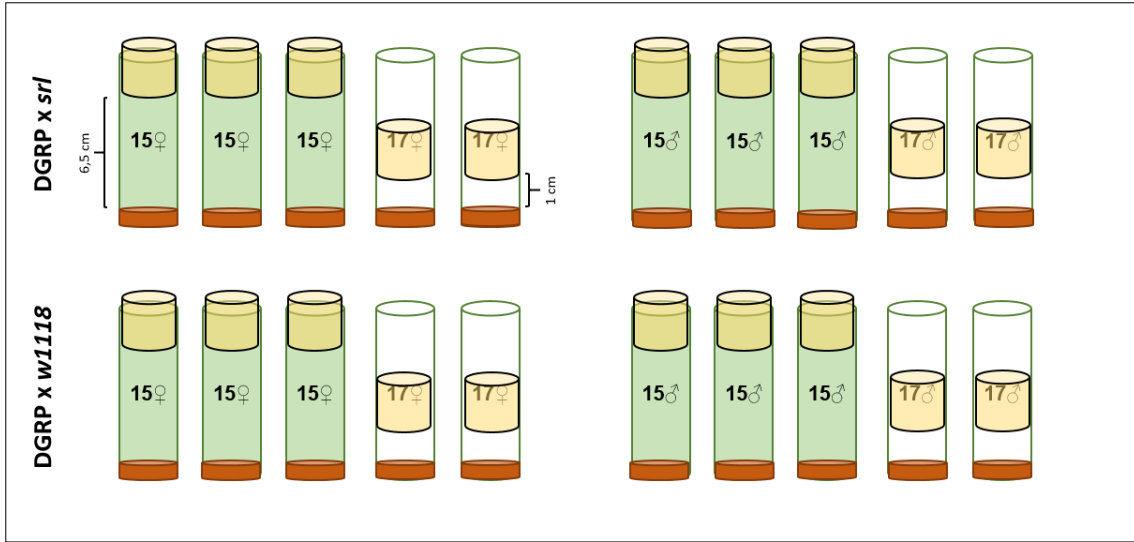
İkinci aşamada öncelikle deneyde kullanılacak olan DGRP soylarının çoğaltımı gerçekleştirilmiştir. Her bir soya ait tüplerden CO₂ yardımıyla alınan bireyler 5 ♀ ve 5 ♂ olmak üzere yetiştirme tüplerine alınarak 3 gün boyunca eşleşmeleri ve yumurta bırakmaları için iklim odasına alınmışlardır. 3 günün sonunda ergin atımı yapılmış ve tüpe alındıkları ilk günden itibaren sayılarak 9'uncu gün DGRP soylarına ait eşleşmemiş dişi bireyler bu tüplerden toplanarak standart besi yeri ve üzerine serpilmiş maya taneleri içeren yetiştirme tüplerine alınarak beslenmişlerdir (Şekil 3.2.).

DGRP genomlarına sokulacak mutant soy (*srl*) ve kontrol soyu (w^{1118}) bireylerini elde etmek amacıyla, DGRP soylarıyla eş zamanlı olarak çoğaltım için her bir soy (mutant soy ve kontrol soyları) kendi içinde 5 ♀ ve 5 ♂ birey olacak şekilde çaprazlanıp 3 gün boyunca eşleşmeleri ve yumurta bırakmaları için iklim odasına alınmışlardır. 3'üncü günün sonunda ergin atımı yapılmıştır. DGRP çaprazlarında olduğu gibi mutant soy ve kontrol soyu çaprazları sonucunda da çaprazın ilk gününden 9 gün sonra tüplerden mutant soyuna ve kontrol soyuna ait erkek bireyler toplanmıştır (Şekil 3.2.). DGRP çaprazları sonucunda elde edilmiş eşleşmemiş dişi bireyler ile mutant soyuna ve kontrol soyuna ait erkek bireylerle 5 ♀ ve 5 ♂ birey olacak şekilde 10 replika halinde yetiştirme tüplerine alınarak çiftleşmeleri sağlanmış, 24 saat sonra bireyler yeni tüplere alınarak bu tüplerde de 24 saat daha yumurtlamaları sağlanmasının ardından ergin atımı gerçekleştirilmiştir. Bu aktarım dolayısıyla her bir DGRP soy hattının mutant soy ve kontrol soyu ile gerçekleştirilen çaprazlarından 20'şer tüp olmak üzere toplamda 40 tüp içeren bir set elde edilmiştir.



Şekil 3.2. Çaprazların Şematik Gösterimi

DGRP, mutant soyu ve kontrol soyundan eşleşmemiş bireylerin elde edilmesinde olduğu gibi yapılan çaprazların ilk gününden 9 gün sonra DGRP x Mutant soy ve DGRP x Kontrol soyu çaprazlarından elde edilecek birinci kuşaktan (F₁) eşleşmemiş rastgele seçilmiş dişi ve erkek bireyler toplanmıştır. Tez kapsamında yapılacak fenotipik ölçümler 4 gün yaş ve 20 gün yaşındaki bireylerle gerçekleştirilmiş olup çapraz sonucunda her iki yaş grubunu da kapsayacak yeterlilikte birey toplanmıştır.



Şekil 3.3. Bireylerin egzersize hazırlanması

Toplanan bireyler Şekil 3.3.'te belirtilen sayılarda ve gösterilen şekilde tüplere alınmış olup; yeşil tüpler egzersiz yapacak grubu, beyaz tüpler ise egzersiz yapmayacak kontrol grubunu temsil etmektedir. Kontrol grupları da egzersiz grubu ile –daha sonra detaylı bir şekilde anlatılacak olan- egzersiz cihazına yüklenmiştir ancak bu tüplerdeki bireyler sünger tıkaç yardımıyla besi yerinin kapladığı alandan sonra 1cm yüksekliğe kadar alanları kısıtlanarak egzersiz yapmaları önlenmiştir. Şekil 3.3., 4 gün yaş grubuna ait birey sayısını temsil etmektedir. Belirtilen bu sayılar Reed ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmadan değiştirilerek belirlenmiştir [80]. Her iki yaş grubu içinde toplamda en az 35 egzersiz yapan birey ve 30 egzersiz yapmayan bireyin fenotipik ölçümlerinin elde edilmesi hedeflenmiş, neredeyse bütün soy hatları ve iki yaş grubunda da bu amaca ulaşılmıştır (Ek-1).

Her iki yaş grubunun yaş kontrolü açısından toplanan sineklere ortak bir 0.gün seçilerek yaşları eşitlenmiştir. 4 gün yaşında egzersize başlayan grubun egzersiz programı süresince, aynı şekilde 20 gün yaşına geldiğinde egzersize başlayacak grubun yaşlanma süresi boyunca ve egzersiz programı süresince yer aldıkları tüplerin besi yerlerinin tazeliğini korumak ve herhangi bir patojen mikroorganizmanın üremesini engellemek amacıyla 2 günde bir sineklerin yeni besi yerlerine aktarımları gerçekleştirilmiştir.

3.3. Soyların Devamlılığı ve Kültür Koşulları

DGRP soyları, *srl* mutant soyu ve w^{1118} kontrol soyu 12 saat gece – 12 saat gündüz döngüsünde, 25 °C sıcaklık ve %60-65 nem koşullarına sahip iklim odasında yetiştirilmiştir. Soyların devamlılığı 15 – 17 günde bir yeni çıkan ergin bireylerin taze besi yerine aktarılması yoluyla sağlanmıştır. Deneyde kullanılan soyların devamlılığını sağlamak haricinde yapılan çaprazların saklanması, yaşlandırma süreci ve egzersiz protokolüde iklim odasında gerçekleştirilmiştir.

Soyların devamlılığı ve tüm deney süresince sinekler standart *Drosophila* besi yeri [84] olarak tanımlanan karışımı içeren *Drosophila* yetiştirme tüplerinde beslenmişlerdir. Bu karışımın içeriği; mısır unu, maya, şeker, agar agar, su ile antifungal ve antibakteriyel olarak propiyonik asit ve %10'luk metil paraben çözeltisinden oluşmaktadır.

3.4. Fenotipik Ölçümler

3.4.1. TreadWheel ve *Drosophila melanogaster*'de Egzersiz Protokolü

TreadWheel, *Drosophila melanogaster*'in doğal negatif jeotaksis davranışından yararlanarak sürekli bu davranışı göstermelerinin sağlanmasıyla bireylerin egzersiz yapmalarını sağlamak amacıyla geliştirilmiş bir cihazdır [80]. TreadWheel tasarımı dolayısıyla oldukça hassastır. Bu hassasiyet uygulanacak egzersiz programından kaynaklı stresin olası etkilerini en aza indirmektedir [85]. TreadWheel cihazı, dört metal boru, boruların bağlı olduğu kasnaklar ve tüplerin yerleştirilebilmesi için borular üzerinde bulunan metal klipslerden oluşur. Cihazda bulunan klipsler 48 tüplük egzersiz setine imkân vermektedir. Cihaz tüplerin dönüş hızının ayarlanabilir olması için elektrikli bir motora bağlıdır [80].

Tez çalışmasının desteklendiği projenin sağladığı imkân dahilinde TreadWheel cihazının egzersiz programı uygulanabilirliğini ve hassasiyetini sağlayan benzer bir cihaz yaptırılmıştır (Şekil 3.4.). Bu cihaz, dört pleksi şerit, bu şeritlerin bağlı olduğu kasnaklar

ve tüplerin yerleştirilebilmesi için pleksi şeritler üzerinde bulunan plastik klipslerden oluşmaktadır. Cihaz tüplerin dönüş hızının ve titreşim aralıklarının ayarlanabilir olması için elektrikli bir motora bağlıdır. Yaptırmış olduğumuz cihaz, egzersize alınan soy sayısını arttırmak ve çalışmanın süresini kısaltmak amacı ile 72 tüp kapasitede yaptırılmıştır.



Şekil 3.4. Egzersiz cihazı

Besi yeri içeren ve her eşeye ait 15 – 17 birey bulunduran egzersiz tüpleri, klipsler üzerine yatay bir şekilde yerleştirilir, bu konum sayesinde cihaz üzerindeki pleksi şerit dönüş yaptığıında tüpler dikey eksen etrafında dönmüş olur. Oluşturulan egzersiz programına uygunluğu açısından cihaz üzerindeki pleksi şeritler 15 saniyede bir dönüşü ardından titreme hareketi yapmaktadır ki bu titreme hareketi negatif jeotaksis davranışı dolayısıyla tırmanmış olan bireyleri tüpün dibine düşürerek tekrar bu davranışı göstermelerini sağlamaktadır [80, 86].

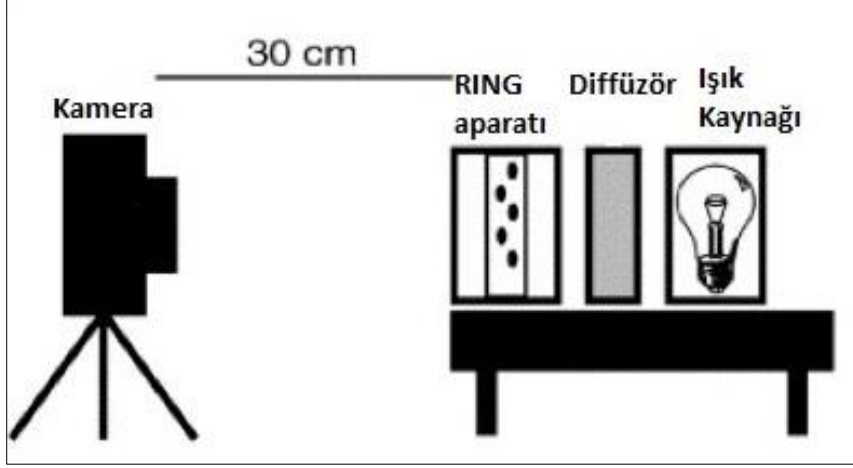
srl geni mutasyona uğratılmış olan mutant soy ve bu mutant soyun oluşturulduğu kontrol soyunun DGRP genomlarına sokulmasıyla elde edilen bireylere, yaptırmış olduğumuz cihaz aracılığıyla egzersiz protokolü uygulanmıştır. Egzersiz protokolü, 4 gün yaşına

gelen bireylere ardışık beş gün boyunca, günde 1 saat egzersiz yaptırılarak ve bu bireyler iki gün dinlendirildikten sonra ikinci hafta ardışık beş gün boyunca günde 2 saat egzersiz yaptırılarak gerçekleştirilmiştir. Bu egzersiz programı sonrasında yapılmış olan fenotipik ölçümler 24 saat dinlenme sürecinin ardından gerçekleştirilmiştir. Aynı şekilde 20 gün yaşına gelen bireylere ardışık beş gün boyunca, günde 1 saat egzersiz yaptırılarak ve bu bireyler iki gün dinlendirildikten sonra ikinci hafta ardışık beş gün boyunca günde 2 saat egzersiz yaptırılmıştır. Bu egzersiz programı sonrasında yapılmış olan fenotipik ölçümler 24 saat dinlenme sürecinin ardından gerçekleştirilmiştir [87, 88]. Egzersiz protokolü *Drosophila melanogaster*'in sirkadiyen ritmine uygun olacak şekilde her gün saat 09.00'dan itibaren uygulanmaya başlanmıştır. Gerçekleştirilen deneylerde seçilen yaş grupları ve egzersiz protokolü *Drosophila melanogaster*'in sabit koşullarda ki ömür uzunluğu (ortalama 45 – 60 gün) temel alınarak seçilmiştir [89]. Tasarlanan egzersiz protokolü hem *Drosophila melanogaster*'in ömür uzunluğu göz önünde bulundurularak hem de literatürde yer alan *Drosophila* ile gerçekleştirilmiş egzersiz çalışmalarında uygulanan egzersiz programları değerlendirilerek oluşturulmuştur. Yapılan bu çalışmalarda hem egzersiz programında 2 haftadan sonra gerçekleştirilen egzersizin ömür uzunluğunda oluşturduğu etki dolayısıyla hem de tez kapsamında gerçekleştirilen deneylerde kullanılan DGRP soyu sayısı nedeniyle oluşan iş yükünün en aza indirilebilmesi açısından yukarıda bahsedilen 2 haftalık egzersiz programı oluşturulmuştur [27, 81, 82, 86, 90, 91].

3.4.2. RING (Rapid Iterative Negative Geotaxis=Hızlı Tekrarlı Negatif Jeotaksis) Ölçüm Yöntemi

RING ölçüm yöntemi, *Drosophila melanogaster*'in negatif jeotaksis davranışının başlaması ardından belirli bir süre içerisinde tüplerde bulunan sineklerin tırmanma ortalama yüksekliğini ölçen ve tırmanmanın verimli bir şekilde değerlendirilmesini sağlayan bir yöntemdir [92, 93]. Bu yöntemde dijital bir kamera, tüpleri içeren RING aparatına 30 cm uzaklıkta konumlandırılmaktadır. Tüplerin bulunduğu aparatın arkasında fotoğrafların daha net çıkabilmesi için opak bir difüzör ve bu difüzör ardında ışık kaynağı yerleştirilmektedir (Şekil 3.5.). Egzersiz programı sonrasında bireyler taze besi yeri içeren tüplere aktarılıp 24 saat dinlenme sürecinin ardından RING ölçümüne alınmaktadır. Sineklerin bulunduğu tüpler RING aparatına (Şekil 3.6.) yerleştirildikten

sonra, bireylerin negatif jeotaksis davranışını gerçekleştirmeleri için aparat bulunduğu zemine üç kez vurularak uyarılmaktadır. Uyarımdan beş saniye sonra fotoğraf çekilmektedir [92].



Şekil 3.5. RING ölçümü için görüntü elde edilmesi

Elde edilen görüntüler RING aparatında tüplerin arkasında yer alan iki cm'lik aralıklarla 4 eşit parçaya bölünmüş kadrana göre değerlendirilmektedir. (Şekil 3.6.)



Şekil 3.6. RING aparatı

Her görüntü için tüpler ayrı ayrı değerlendirilip, tütün içerisindeki bireylerin tırmandıkları yüksekliklere göre puan verilmiştir. En yüksek kadrana ulaşan birey 5, bir sonraki kadrana ulaşan 4, ikinci kadrana ulaşan 3, birinci kadrana ulaşan 2 puan alacak şekilde puanlama yapılmıştır. Tütün dibinde kalan, tırmanamayan bireylere 1 puan verilmiştir. Bu puanlama sistemi RING ölçüm yönteminin protokolünde yer alan sisteme uymamakta olup, tırmanma indeksi hesaplanmamıştır. Böylece, odak genin (*srl*) ve bu gene ait kontrol soyunun (w^{1118}) her bir DGRP genomuna sokulmasıyla elde edilen yavru döle egzersiz programının uygulanması ve RING ölçümleri ardından genom boyulu ilişkilendirme analizinin temel verileri, 105 DGRP soyu ve her iki eşey için elde edilmiştir.

3.5. Verilerin Analizi

Elde ettiğimiz veriler iki basamakta analiz edilmiştir. Çaprazlardan gelen bireyler üzerinden fenotip skorlamaları öncelikle çok yönlü varyans analizi ile değerlendirilmiş ve ardından *srl* geninin etkileşim halinde olduğu genleri saptamak amacıyla elde edilen varyans analizi sonuçları çerçevesinde genom boyulu ilişkilendirme analizi gerçekleştirilmiştir.

3.5.1. Varyans Analizi

Mutant soy ve kontrol soyu çaprazlarından elde edilen F₁ soyuna ait bireylerin tırmanma becerisi skorları arasında gerçekleştirilen varyans analizi sonucunda genom boyulu ilişkilendirme analiz modeli oluşturulacaktır.

Öncelikle çaprazların her birinden elde edilen F₁ soyuna ait tırmanma becerisi skorlarının ortalamaları egzersiz yapıp yapmaması durumuna, eşeye ve yaşa göre ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Çok yönlü varyans analizi modeli ayrıntıları ve varyans analizi içerisinde yer alan etkileşim terimlerinin ifade ettikleri anlamlar şu şekildedir:

EGZERSİZ (Egzersiz Yapanlar ve Egzersiz Yapmayanlar)

GENOTİP (Mutant soy ve Kontrol soyu)

EŞEY

SOY (DGRP Soyları)

YAŞ (4 gün ve 20 gün yaşları)

EGZERSİZ x GENOTİP

EGZERSİZ x SOY

GENOTİP x SOY

EGZERSİZ x EŞEY

GENOTİP x EŞEY

EŞEY x SOY

EGZERSİZ x YAŞ

GENOTİP x YAŞ

SOY x YAŞ

EŞEY x YAŞ

EGZERSİZ x GENOTİP x SOY

EGZERSİZ x GENOTİP x EŞEY

EGZERSİZ x EŞEY x SOY

GENOTİP x EŞEY x SOY

EGZERSİZ x GENOTİP x YAŞ

EGZERSİZ x SOY x YAŞ

GENOTİP x SOY x YAŞ

EGZERSİZ x EŞEY x YAŞ

GENOTİP x EŞEY x YAŞ

EŞEY x SOY x YAŞ

EGZERSİZ x GENOTİP x EŞEY x SOY

EGZERSİZ x GENOTİP x SOY x YAŞ

EGZERSİZ x GENOTİP x EŞEY x YAŞ

EGZERSİZ x EŞEY x SOY x YAŞ

GENOTİP x EŞEY x SOY x YAŞ

EGZERSİZ x GENOTİP x EŞEY x SOY x YAŞ

Bu bağlamda irdelenmesi gereken etkileşim terimleri EGZERSİZ x GENOTİP x EŞEY x SOY, EGZERSİZ x GENOTİP x SOY x YAŞ olarak belirlenmişlerdir. İstatistiksel anlamlılık düzeylerine bakılarak genom boyulu ilişkilendirme çalışmasının biçimine karar verilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenen bu etkileşim terimlerinde GENOTİP ve SOY terimlerinin bulunuyor olması, bu anlamlılığın epistasiyi yani gen – gen etkileşimini ifade ettiğini gösterir. Bu sebeple gerçekleştirilecek GWAS modelinde veri olarak *Kontrol ortalamaları (DGRP x w¹¹⁸)- Mutant ortalamaları (DGRP x srl)* farkından gelen değerler kullanılacaktır.

3.5.2. Genom Boylu İlişkilendirme Analizi (GWAS)

GWA analizi yukarıda anlatılan varyans analizleri sonucunda anlamlı bulunan ($p < 0,0001$) mutant soy ve kontrol soyunun 105 DGRP genomuyla çaprazlanması ve bu çaprazlardan elde edilen F₁ soyuna ait bireylerden elde edilen fenotipik skorlara ait ortalama farkları ile gerçekleştirilmiştir. Bu bağlamda yukarıda belirtilen etkileşim terimleri temel alınarak toplamda 8 farklı GWAS gerçekleştirilmiştir. Genom boyulu ilişkilendirme analizleri Huang ve arkadaşlarının 2014 yılında ikinci versiyonunu yayınladıkları DGRP₂ sitesinde bulunan biyoinformatik yazılım aracılığıyla gerçekleştirilmiştir [7, 79]. Gerçekleştirilen GWA analizleri,

Çizelge 3.1. Gerçekleştirilen genom boylu ilişkilendirme analizleri

Eşeylere Bağımlı Yapılan GWAS Listesi

1.GWAS	4 Gün Yaş	Egzersiz Yapan Bireyler	Erkekler, Dişiler
2.GWAS	4 Gün Yaş	Egzersiz Yapmayan Bireyler	Erkekler, Dişiler
3.GWAS	20 Gün Yaş	Egzersiz Yapan Bireyler	Erkekler, Dişiler
4.GWAS	20 Gün Yaş	Egzersiz Yapmayan Bireyler	Erkekler, Dişiler

Yaş Gruplarına Bağımlı Yapılan GWAS Listesi

5.GWAS	Egzersiz Yapan Bireyler	Dişiler	4 Gün Yaş, 20 Gün Yaş
6.GWAS	Egzersiz Yapan Bireyler	Erkekler	4 Gün Yaş, 20 Gün Yaş
7.GWAS	Egzersiz Yapmayan Bireyler	Dişiler	4 Gün Yaş, 20 Gün Yaş
8.GWAS	Egzersiz Yapmayan Bireyler	Erkekler	4 Gün Yaş, 20 Gün Yaş

çizelgede belirtilen bağlamda yapılmıştır (Çizelge 3.1.). Çizelgede yer alan üçüncü sütun her bir GWA analizinde kullanılan ortalama farklarının niteliklerini göstermektedir. Bu farkların tamamı hesaplanırken,

Kontrol ortalamaları (DGRP x w¹¹⁸)- Mutant ortalamaları (DGRP x srl)

bağıntısı kullanılmıştır.

DGRP₂ sitesinde GWA analizi gerçekleştirilirken kullanılacak veri dosyasında veriler; soy numarası, erkek bireylere ait ortalama farkları ve diş bireylere ait ortalama farkları sırası ile yazılmaktadır. Yukarıda verilen tabloda üçüncü sütunda yazan bilgi sırası ile analizde kullanılan veri dosyaları bilgi sıralaması aynıdır. Verilerin yazılma sırası, DGRP₂ sitesinden gelen en yüksek anlamlılığı veren SNP dosyasındaki (Top Annot) verilerin isimlendirilmesi ve sırası açısından önem arz etmektedir [7].

DGRP₂ sitesinde bulunan biyoinformatik yazılım yukarıda belirtilen şekilde hesaplanan verilerin analiz edilmesi ile her bir soyun genomunda saptanan SNP'ler arasındaki ilişki düzeyini hesaplamaktadır [7]. SNP'ler arasında bulunan kuvvetli etkileşimleri ortaya koymak amacıyla yazılım, girilen verilerle yüz binin (100 000) üzerinde sayıda hipotezi test eder. Test edilen bu hipotezler, odaklanılan fenotipin oluşumuna katkıda bulunan genetik belirteçlerin (SNP) alellerinde ne ölçüde bir fenotipik katkı sağladığını ölçer. Bunun yanında rastgele ortaya çıkabilecek istatistiksel dağılım, elde edilen sonuçlarla kıyaslanarak rastlantısal etkileşimler elemine edilir. Elde edilen sonuçlardan istatistiksel olarak en güçlü ($p < 10^{-5}$) SNP'ler belirlenir. Belirlenen bu polimorfizmler, odaklanılan fenotipe dair aday genleri işaret eder ve böylelikle kalıtsal açıdan ilişkili olan ortak varyantlar belirlenir. DGRP popülasyonu (205 soy hattı) toplamda yaklaşık beş milyona yakın tekli nükleotid polimorfizmi (SNP) içermektedir.

Drosophila melanogaster'in doğal popülasyonlarında bulunan inversiyon çeşitliliği DGRP popülasyonunda da belirli bir oranda temsil edilmektedir. Bu inversiyonların yanı sıra endosimbiyont olan *Wolbachia pipientis* bakterisi bu popülasyonu meydana getiren soy hatlarının yaklaşık olarak yarısını enfekte etmiştir. DGRP₂ sitesinde bulunan yazılım, kantitatif genetiğin eklemeli modelini baz almaktadır [7]. SNP'lerinin içerdikleri bağlantı dengesizliği düzeyini irdeleyerek kromozom kollarına dağılımlarını saptayarak bu dağılım ile bağlantı dengesizliği arasındaki ilişkinin derecesini ortaya koyan grafikler ve bir SNP'in etkileşim seviyesini gösteren olasılık değeri (p) ile herhangi bir etkileşim olmaması halinde elde edilecek p değerlerinin birbirine göre değerlendiren "quantile-quantile" (q-q) grafiklerini de vermektedir. Bahsi geçen bağlantı dengesizliği analizi ve q-q grafiklerinde kullanılan p değerleri inversiyonlar ve *Wolbachia pipientis* enfeksiyonundan etkilenebilmektedir. Bu etkinin önüne geçmek ancak kullanılan biyoinformatik yazılım aracılığı ile mümkündür. Yazılım, soy hatlarında bulunan inversiyon ve *Wolbachia pipientis* enfeksiyonunun sonuçlar üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığını belirler ve eğer bu durumlardan kaynaklanan herhangi bir etki söz konusu ise girdisi yapılan verileri (ortalama farkları) inversiyon ve *Wolbachia pipientis* enfeksiyonu etkisinden arındırarak düzenler ve analizin yeni verilere göre tekrarlanmasına olanak sağlar.

Yazılım analiz için doğrusal-karışık etkileşim modelini baz almaktadır. Modelin genel açılımı $y = Xb + Zu + e$ biçimindedir. Modelde y (kontrol – mutant) ortalamasını; X , b şeklindeki sabit SNP etkisi için dizayn edilen matrisi; Z , u şeklindeki rastgele poligenik etkinin insidans matrisini ve e değeri ise modeldeki artığı göstermektedir.

Genom boyulu ilişkilendirme analizi yazılım aracılığı ile çok kısa sürede tamamlanır ve veriyi yüklerken belirtilen E-posta adresine yukarıda belirtilen grafikler ve sonuçları içeren bir bağlantı gönderir. Bu bağlantı ile, Bağlantı Dengesizliği Grafikleri (Linkage Disequilibrium heatmap), en yüksek anlamlılığı veren SNP dosyası (Top Annot), çalışılan bütün soy hatlarında incelenen SNP dosyası (All Assoc), verilere uygulanan varyans analizi sonuçlarını içeren dosya (ANOVA results), Quantile-Quantile grafikleri (q-q plots), her bir soy hattı için anlamlı bulunan SNP'lerin genomda buldukları noktaları veren dosya (SNP calls) ve eğer inversiyon veya *Wolbachia pipientis* enfeksiyonundan kaynaklı bir durum varsa düzenlenmiş verileri içeren dosya (raw adjusted phenotype) içeriklerine 15 gün süreyle erişim sağlanabilmektedir. Bütün dosyalar daha sonra kullanılabilirliği için saklanabilecek formattadır. Sonuçlar içerisinde en yüksek anlamlılığı içeren SNP'leri belirten Top Annot dosyasının içeriği ve her bir sütunun neyi ifade ettiği aşağıda ayrıntılı bir şekilde açıklanmıştır.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	ID	MinorAllele	MajorAllele	RefAllele	MAF	MinorAlleleCount	MajorAlleleCount	FemaleEff	FemalePval	FemaleMixedPval	MaleEff
2	3L_119573	G	T	T	0,2135	19	70	-0,08088	0,3338	3,56E-01	0,3198
3	2L_195925	A	T	T	0,08738	9	94	-0,3859	0,001047	8,12E-04	0,1522
4	3R_224331	A	G	G	0,05882	6	96	-0,486	0,0005106	4,56E-04	0,1631
5	3R_137881	C	T	T	0,1262	13	90	-0,2616	0,009713	8,22E-03	0,1859
6	3L_119502	C	T	T	0,3137	32	70	-0,1208	0,09851	9,29E-02	0,1918
7	X_193573	T	G	G	0,09901	10	91	-0,2872	0,01124	9,81E-03	0,1971
8	3R_694221	A	T	T	0,05769	6	98	-0,5495	8,29E-05	6,33E-05	0,05233
9	3R_145161	G	C	C	0,05825	6	97	-0,2402	0,09445	9,00E-02	0,3592
10	3R_703461	C	A	A	0,08911	9	92	-0,4918	2,42E-05	1,43E-05	0,00512
11	2L_172535	G	A	A	0,3229	31	65	-0,2065	0,004905	4,47E-03	0,107
12	3R_698041	T	C	C	0,05208	5	91	-0,5484	0,0004177	2,82E-04	0,1104
13	X_434034	T	C	T	0,1442	15	89	-0,2087	0,02818	2,57E-02	0,185
14	2R_736761	C	T	T	0,21	21	79	-0,1211	0,1486	1,44E-01	0,2259
15	3R_140641	G	T	T	0,3061	30	68	-0,1876	0,01376	1,04E-02	0,1197
16	2R_167341	A	G	A	0,1359	14	89	-0,174	0,07535	7,21E-02	0,222
17	2R_207001	T	C	C	0,07619	8	97	-0,4021	0,001084	9,42E-04	0,09974
18	2R_168671	T	C	C	0,233	24	79	-0,2252	0,004462	3,66E-03	0,09238
19	2R_167321	A	C	A	0,09901	10	91	-0,2017	0,07707	7,21E-02	0,254
20	2R_167321	AA	A	AA	0,1	10	90	-0,2045	0,07382	6,82E-02	0,2512
21	2R_167321	A	T	A	0,09804	10	92	-0,2023	0,07457	7,10E-02	0,2488
22	2R_167321	C	T	C	0,09804	10	92	-0,2023	0,07457	7,10E-02	0,2488
23	2R_167321	G	T	G	0,09901	10	91	-0,2036	0,07426	6,94E-02	0,2471

L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V
MalePval	MaleMixedPval	AvgEff	AvgPval	AvgMixedPval	DiffEff	DiffPval	DiffMixedPval	GeneAnnotation	RegulationAnnotation	
4,74E-05	3,25E-05	0,1195	0,09181	9,73E-02	-0,4007	4,23E-07	1,05E-06	SiteClass[FBgn002](TF_binding_site me1_TFBS_chi		
0,164	1,57E-01	-0,1169	0,2397	2,31E-01	-0,5382	1,01E-06	1,31E-06	SiteClass[FBgn000](TF_binding_site BDTNP1_TFBS		
0,2166	2,09E-01	-0,1615	0,1731	1,69E-01	-0,6491	1,07E-06	1,49E-06	SiteClass[],Trar-		
0,04224	4,12E-02	-0,0379	0,6541	6,49E-01	-0,4475	1,44E-06	1,36E-06	SiteClass[FBgn026]-		
0,003851	3,07E-03	0,0355	0,5606	5,53E-01	-0,3126	4,14E-06	2,70E-06	SiteClass[FBgn003](TF_binding_site me1_TFBS_se		
0,06178	5,41E-02	-0,0451	0,6381	6,29E-01	-0,4843	4,74E-06	1,59E-06	SiteClass[FBgn003]-		
0,6929	6,88E-01	-0,2486	0,03609	3,31E-02	-0,6018	6,59E-06	5,08E-06	SiteClass[FBgn003]-		
0,005937	4,99E-03	0,0595	0,6196	6,14E-01	-0,5994	7,37E-06	1,49E-06	SiteClass[FBgn003](TF_binding_site me1_TFBS_chi		
0,9633	9,62E-01	-0,2433	0,01431	1,16E-02	-0,4969	8,22E-06	2,55E-05	SiteClass[FBgn003]-		
0,1235	1,12E-01	-0,0497	0,4233	4,16E-01	-0,3134	8,77E-06	2,31E-05	SiteClass[FBgn003]-		
0,4567	4,37E-01	-0,219	0,09857	8,68E-02	-0,6588	8,86E-06	5,28E-06	SiteClass[FBgn004]-		
0,03267	3,05E-02	-0,0118	0,8814	8,80E-01	-0,3937	9,11E-06	5,04E-06	SiteClass[FBgn005](regulatory_region REDfly_CRM		
0,002347	2,41E-03	0,0524	0,4461	4,46E-01	-0,347	9,81E-06	8,09E-06	SiteClass[FBgn000]-		
0,08089	7,58E-02	-0,034	0,5917	5,80E-01	-0,3073	1,30E-05	8,63E-06	SiteClass[FBgn001](TF_binding_site me1_TFBS_ca		
0,01239	1,14E-02	0,024	0,7677	7,66E-01	-0,3961	1,71E-05	5,12E-06	SiteClass[],Trar(TF_binding_site BDTNP1_TFBS		
0,3864	3,81E-01	-0,1512	0,1454	1,41E-01	-0,5018	1,76E-05	2,16E-06	SiteClass[],Trar(silencer me1_HDAC_PRE FBsFO		
0,2073	1,99E-01	-0,0664	0,3182	3,08E-01	-0,3176	2,06E-05	4,58E-06	SiteClass[FBgn003]-		
0,01345	1,25E-02	0,0262	0,7818	7,79E-01	-0,4556	2,08E-05	6,35E-06	SiteClass[],Trar(TF_binding_site BDTNP1_TFBS		
0,01469	1,36E-02	0,0234	0,8049	8,03E-01	-0,4558	2,30E-05	6,27E-06	SiteClass[],Trar(TF_binding_site BDTNP1_TFBS		
0,0161	1,45E-02	0,0232	0,8055	8,03E-01	-0,4511	2,62E-05	7,78E-06	SiteClass[],Trar(TF_binding_site BDTNP1_TFBS		
0,0161	1,45E-02	0,0232	0,8055	8,03E-01	-0,4511	2,62E-05	7,78E-06	SiteClass[],Trar(TF_binding_site BDTNP1_TFBS		
0,01728	1,52E-02	0,0218	0,8182	8,16E-01	-0,4507	2,95E-05	8,42E-06	SiteClass[],Trar(TF_binding_site BDTNP1_TFBS		

Şekil 3.7. Top Annot Dosyası İçeriği

Şekil 3.7.'de gösterilen "ID" sütunu, saptanan aday gene ait tespit edilen SNP'in bulunduğu kromozom ve bu kromozom üzerinde denk geldiği baz numarasını belirtmektedir. "Minor Allele" sütunu, DGRP popülasyonunda saptanan aday gene ait nadir görülen aleli, "Major Allele" sütunu yaygın görülen aleli, "Reference Allele" sütunu ise sekansların kıyaslandığı referans genomdaki aleli temsil etmektedir. "MAF (Minor Allele Frequency)" sütunu ise popülasyonda tespit edilen SNP'in dağılım frekansını göstermektedir. "Minor Allele Count" ve "Major Allele Count" sütunları da saptanan aday gen SNP'ine ait Major ve Minor alel sayılarını göstermektedir. Yukarıda da DGRP₂ sitesinde yapılan GWA analizleri için hazırlanan veri dosyasında verilerin sırası anlatılmıştı. Şekil 3.7.'de gösterilen ve DGRP₂ sitesi tarafından gönderilen tüm anotasyon ve asosiyasyon dosyalarında Male ile temsil edilen veriler kullanılan veri dosyasındaki ilk veriye, Female ile temsil edilen ise ikinci veriye ait sonuçları göstermektedir [7]. "Female Effect" sütunu saptanan SNP'in dişi bireyde görüldüğünde fenotipe yansımaya olan etki düzeyini; "Male Effect" sütunu da saptanan SNP'in erkek bireyde görüldüğünde fenotipe yansımaya olan etki düzeyini göstermektedir. "Female P value" ve "Male P value" sütunları saptanan aday gene ait tespit edilen SNP'in etkileşim seviyesini gösteren olasılık değerlerini göstermektedir. "Female Mixed P value" ve "Male Mixed P value" sütunları ise mixed model ile gerçekleştirilen varyans analizinden elde edilen p değerini vermektedir. "Average Effect" sütunu saptanan SNP'in iki eşeyde fenotipe gösterdiği katkının ortalamasını ifade etmektedir. "Average P value" sütunu eşeyler arasındaki ortalamanın istatistiksel olarak anlamlılık derecesini göstermektedir. "Average Mixed P value" sütunu saptanan SNP'in iki eşeyden elde edilen ortalamanın gösterdiği etkilerin mixed model ile gerçekleştirilen varyans analizinden elde edilen p değerini göstermektedir. "Difference Effect" sütunu saptanan SNP'in eşeylerde fenotipe yansıma katkı değerleri arasındaki farkı göstermektedir. "Difference P value" sütunu eşeyler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık derecesini göstermektedir. "Difference Mixed P value" eşeyler arasındaki farkın mixed model varyans analizinden elde edilen p değerini göstermektedir. "Gene Annotation" sütunu ise saptanan aday genin FlyBase sitesine ait gen kodlarını ve isimlerini göstermektedir [10]. "Regulation Annotation" sütunu ise saptanan aday gene denk gelen SNP'in bu gen üzerindeki hangi regülatör bölgeye isabet ettiğini göstermektedir.

Tez kapsamında GWA analizleri Genel Bilgiler “Drosophila Genetik Referans Paneli (DGRP) ve Genom Boylu İlişkilendirme Analizi (GWAS)” başlığında da bir kısım bahsedilmiş olan epistatik bir yaklaşımla gerçekleştirilmiştir. Epistasi, genlerin birbiri ile olan etkileşimini ifade eden bir terimdir. Günümüze kadar yapılmış pek çok Tekli Nükleotid Polimorfizmi veya QTL çalışmalarının aksine kompleks özellikler ve hastalıklara etki eden tek bir gen, lokus veya nükleotid değil bu özelliklere pek çok gen pek çok lokusun bir arada katkı sağladığı epistatik etkileşimlerin olduğu durumlar saptanmıştır. Bu açıdan bakıldığında tüm genomun birbiri ile etkileşim halinde olduğu çıkarımı yapılabilir. Bu nedenle kompleks özellikler ve hastalıklara etki eden genlerin ortaya çıkarılması için epistatik GWAS bize çok daha açıklayıcı sonuçlar vermektedir. DGRP genomlarına mutant soyu ve kontrol soyunun sokulmasıyla DGRP genomuna odak olarak belirlemiş olduğumuz mutant genin (*srl*) egzersiz ve egzersizin tırmanma becerisine olan etkisi nedeniyle etkileştiği diğer genleri ortaya koymuştur.

3.6. Verilerin Analizinde Kullanılan Yazılımlar

“Varyans Analizi Üzerinden Epistatik Yaklaşım” başlığında detaylı bir şekilde anlatılmış olan çok yönlü varyans analizi ve BULGULAR bölümünde yer alan grafikler R istatistiksel hesaplama ve grafik programı kullanılarak yapılmıştır [94].

DGRP₂ sitesi [7] aracılığı ile gerçekleştirilen GWA analizleri sonucu en yüksek anlamlılığa sahip SNP’lerin tespit edildiği aday genlerin ilişkili oldukları biyolojik süreçlerin ontoloji kategorilerinin tespiti için “Cytoscape” adlı yazılımın BİNGO eklentisi kullanılmıştır [13].

GWA analizleri sonucu en yüksek anlamlılığa sahip SNP’lerin tespit edildiği aday genlerin insan ortoloğu olan genler ile bu genlerin yer aldığı biyolojik süreçlerin ve hastalıkların tespiti için DIOPT ve KOBAS veri tabanları kullanılmıştır [11, 12].

Bu çalışma kapsamında GWA analizinden elde edilen tüm sonuçlar, ayrıntılı bir şekilde BULGULAR bölümünde yer almaktadır.

4.BULGULAR

4.1. Tırmanma Becerisi Ölçümleri ve Elde Edilen Skorlar Gerçekleştirilen Yapılan Analiz Sonuçları

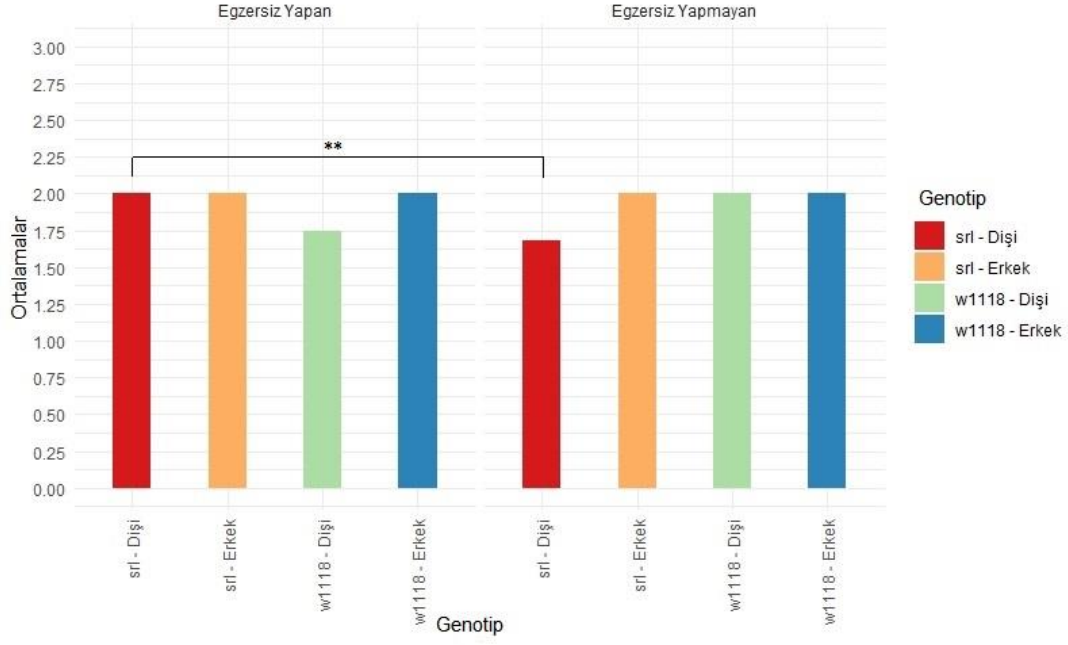
4.1.1. *w¹¹¹⁸* Kontrol Soyu ve *srl* Mutant Soyu için Saptanan Tırmanma Becerisi Ölçümlerine İlişkin Sonuçlar

Kontrol soyu ve mutant soyunun DGRP soyları ile çaprazını ve GWA analizlerini gerçekleştirmeden önce *Drosophila melanogaster*'de egzersiz fizyolojisi ile ilişkili olduğu gösterilmiş olan *srl* geninin mutant soyunun ve bu mutant soyun oluşturulduğu kontrol (*w¹¹¹⁸*) soyunun kendi içlerinde her bir yaş grubu, eşey ve egzersiz statüsü açısından tırmanma becerisi ölçümleri yapılmış ve elde edilen bu değerlere ilişkin istatistiksel analizler gerçekleştirilmiştir. Çizelge 4.1.'de mutant soyu ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları tüm çevresel (yaş, eşey, egzersiz) etmenlere göre değerlendirildiğinde Egzersiz etkileşim teriminin yüksek anlamlılık ($p < 0,0001$) seviyesinde olduğu yani egzersiz yapıp yapmama durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir. Eşey : Yaş etkileşim terimi de yüksek anlamlı olup Egzersiz : Yaş, Egzersiz : Eşey : Yaş etkileşim terimleri de istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Egzersiz : Genotip etkileşim terimi oldukça anlamlı ($p < 0,01$) olup egzersiz yapıp yapmama durumu genotiplere göre anlamlı farklılıklar göstermektedir. Bu etkileşim teriminin oldukça anlamlı olması dolayısıyla Egzersiz : Eşey : Genotip, Egzersiz : Eşey : Genotip : Yaş etkileşim terimleri yukarıda bahsedilen diğer etkileşim terimlerinin gösterdikleri istatistiki anlamlılıklar dolayısıyla anlamlıdır. Ayrıca tüm bu sonuçlara ilişkin grafikler de Şekil 4.1.'de gösterilmektedir.

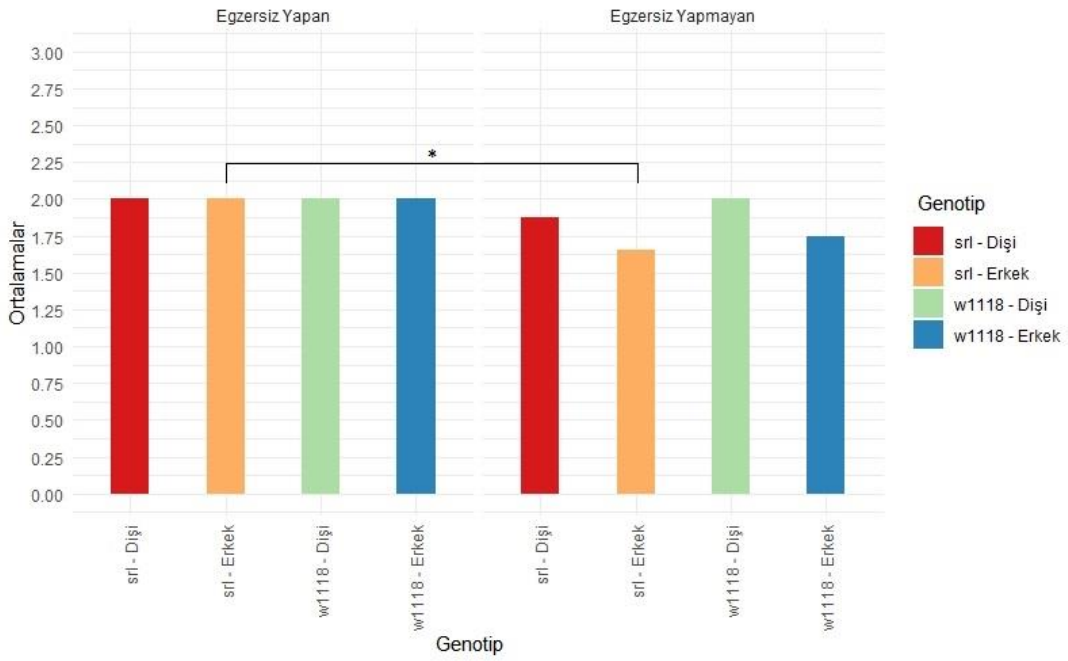
Çizelge 4.1. Mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçları

	Karelerin Toplamı	Ortalamaların Karesi	F Değeri	
Egzersiz	1,42	1,4223	13,623	***
Eşey	0,02	0,0205	0,197	
Genotip	0,04	0,0432	0,414	
Yaş	0,01	0,0082	0,078	
Egzersiz : Genotip	0,98	0,975	9,339	**
Egzersiz : Eşey	0,33	0,3271	3,133	.
Eşey : Genotip	0,02	0,0205	0,197	
Egzersiz : Yaş	0,6	0,6	5,747	*
Genotip : Yaş	0,02	0,025	0,239	
Eşey : Yaş	1,95	1,9452	18,631	***
Egzersiz : Eşey : Genotip	0,66	0,6551	6,275	*
Egzersiz : Genotip : Yaş	0,24	0,2419	2,317	
Egzersiz : Eşey : Yaş	0,55	0,5513	5,281	*
Eşey : Genotip : Yaş	0	0,0005	0,005	
Egzersiz : Eşey : Genotip : Yaş	0,46	0,458	4,387	*

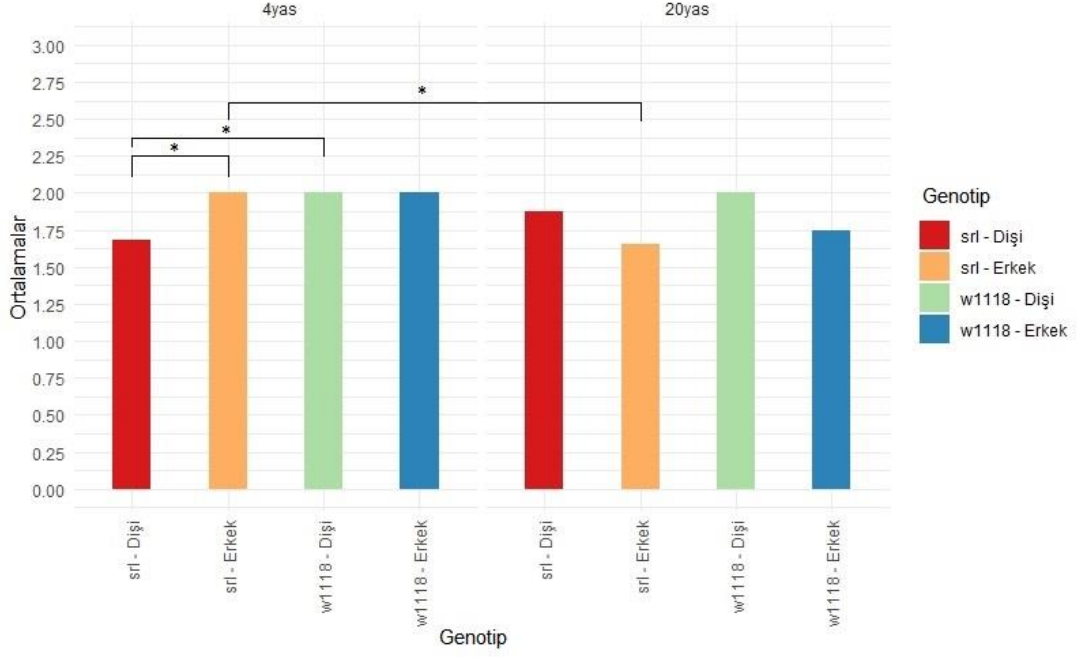
* p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001



A.



B.



C.

Şekil 4.1. A, B, C Mutant ve kontrol soyuna ait varyans analizi sonuçlarına ilişkin grafikler

A. 4 gün yaş grubuna ait bireylerde egzersiz statüsü kıyaslaması, B. 20 gün yaş grubuna ait bireylerde egzersiz statüsü kıyaslaması, C. Egzersiz yapamayan bireylerde yaş kıyaslaması

4.1.2. w^{1118} Kontrol Soyu ve *srl* Mutant Soyu ile DGRP Soylarının Çaprazlarına Ait Tırmanma Becerisi Skorları ile Yapılan Analizler

105 DGRP soyu ile kontrol soyu ve *srl* mutant soyu arasında gerçekleştirilen çaprazlar sonucu elde edilen F₁ soyuna ait bireylere uygulanan egzersiz programı ve uygulanan egzersiz programı sonrasında ölçülen tırmanma becerisine ilişkin skorlar elde edilmiştir. Bu skorlar kullanılarak yapılan varyans analizi sonucunda soylar arasında oluşan tırmanma becerisi arasındaki farklar her bir DGRP soyunun genetik arka planının farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Gerçekleştirilen varyans analizi sonucunda Gereç ve Yöntemler bölümünde “Varyans Analizi” başlığında da bahsedilmiş olan ve değerlendirilmesi gereken EGZERSİZ x GENOTİP x EŞEY x SOY, EGZERSİZ x GENOTİP x SOY x YAŞ etkileşim terimlerinin istatistiksel olarak yüksek anlamlılık gösterdiği görülmektedir. Bu terimlerin değerlendirilmesi gerekliliği, DGRP x Mutant

soy ve DGRP x Kontrol soyu çaprazlarından elde edilen F₁ soyu bireyelerine ait tırmanma becerisi ortalama farklarının gerçekleştirilen varyans analizi sonucunda anlamlı bulunmuş olmasıdır. Bu anlamlılık çaprazlar sonucunda elde edilen F₁ soylarında *srl* geni açısından heterozigot olmaları ve mutant soydan gelen alel ile kontrol soyundan gelen alelin ortaya koyduğu farklılığı anlatmaktadır. Aynı zamanda bu iki terimin GENOTİP ve SOY etkileşim terimlerini içermesi dolayısıyla bu anlamlılığın epistasiyi yani gen – gen etkileşimini ifade ettiğini göstermektedir. Varyans analizi sonuçları aşağıda yer alan Çizelge 4.2. de yer almaktadır.

Çizelge 4.2. DGRP x Kontrol Soy (w^{118}) ve DGRP x Mutant Soy (*srl*) F₁ bireyelerine ait varyans analizi sonuçları

	Serbestlik Karelerin Ortalamaların				
	Derecesi	Toplamı	Karesi	F Değeri	
Egzersiz	1	0	0	0,344	
Genotip	1	249	249	260,058	***
Eşey	1	201	201	209,987	***
Soy	104	4173	40	41,956	***
Yaş	1	4202	4202	4393,685	***
Egzersiz : Genotip	1	7	7	7,368	**
Egzersiz : Soy	104	752	7	7,56	***
Genotip : Soy	104	1402	13	14,096	***
Egzersiz : Eşey	1	36	36	37,269	***
Genotip : Eşey	1	20	20	20,78	***
Eşey : Soy	104	777	7	7,814	***
Egzersiz : Yaş	1	5	5	4,805	*
Genotip : Yaş	1	218	218	228,119	***
Soy : Yaş	104	1232	12	12,385	***
Eşey : Yaş	1	100	100	105,035	***
Egzersiz : Genotip : Soy	104	294	3	2,959	***
Egzersiz : Genotip : Eşey	1	0	0	0,44	
Egzersiz : Eşey : Soy	104	325	3	3,27	***
Genotip : Eşey : Soy	104	498	5	5,005	***

Egzersiz : Genotip : Yaş	1	23	23	24,525	***
Egzersiz : Soy : Yaş	104	396	4	3,981	***
Genotip : Soy : Yaş	104	701	7	7,045	***
Egzersiz : Eşey : Yaş	1	2	2	2,323	
Genotip : Eşey : Yaş	1	1	1	1,091	
Eşey : Soy : Yaş	104	469	5	4,714	***
Egzersiz : Genotip : Eşey : Soy	104	281	3	2,828	***
Egzersiz : Genotip : Soy : Yaş	104	260	2	2,61	***
Egzersiz : Genotip : Eşey : Yaş	1	3	3	3,415	.
Egzersiz : Eşey : Soy : Yaş	104	323	3	3,245	***
Genotip : Eşey : Soy : Yaş	104	493	5	4,956	***
Egzersiz : Genotip : Eşey : Soy : Yaş	104	296	3	2,977	***

* p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001

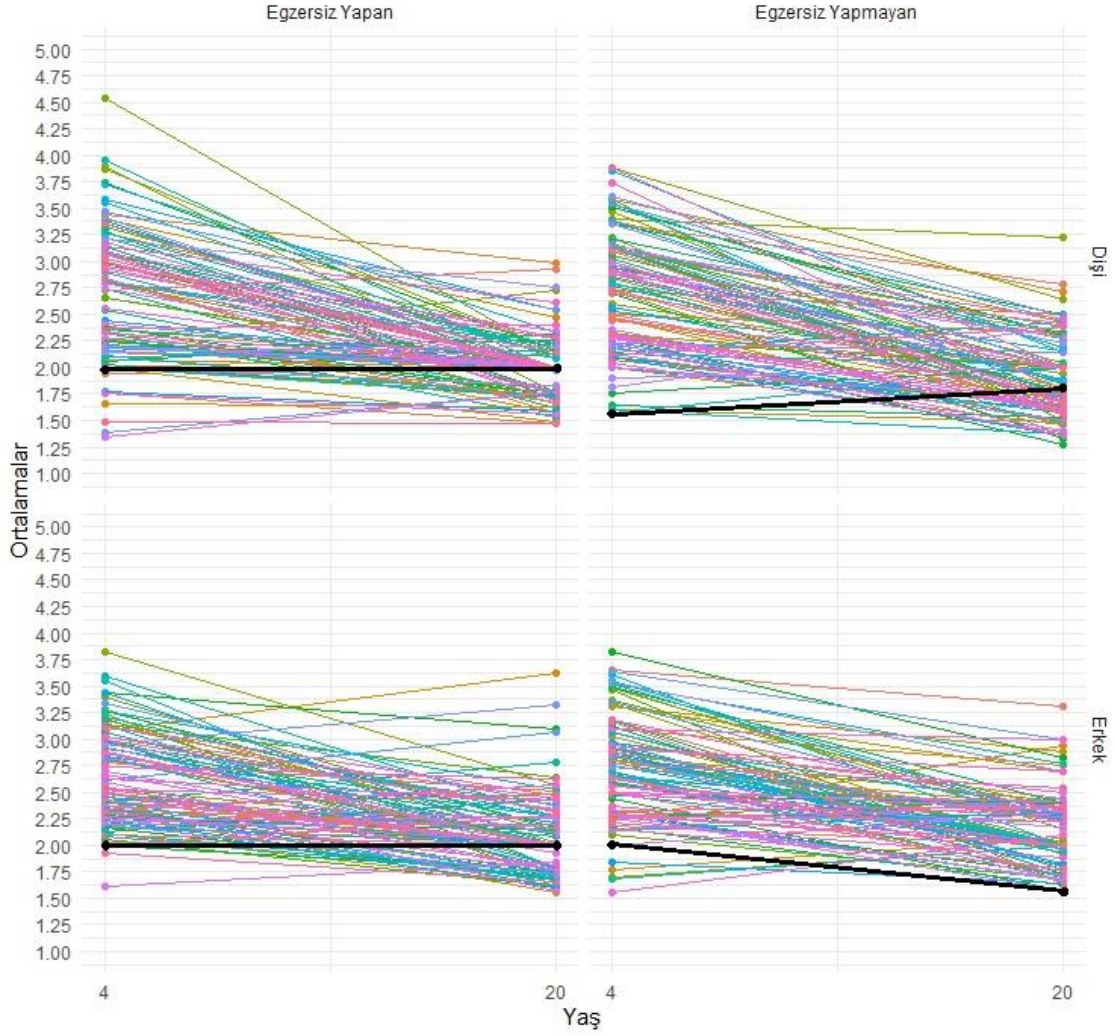
Gerçekleştirilen varyans analizi ardından yapılacak olan GWA analizinin uygulanabilmesi için normalite testleri yapılmış ve verilerin test sonucu $p > 0,05$ olarak anlamsız olduğu ve verilerin normal dağıldığı görülmüş dolayısıyla GWAS'a uygun bulunmuştur. Ancak 4 Yaş Egzersiz Yapmayan Dişi bireylerinin verileri için gerçekleştirilen normalite testi anlamlı ($p < 0,05$) bulunmuş olmasına rağmen Ek-3'te yer alan grafikte gösterildiği gibi tek bir verinin sınırlar dışında kalması dolayısıyla normal dağılımdan kısmi sapma gösterdiği belirlenmiş, modelde önemli bir farklılık yaratmaması sebebiyle analiz yapılmaya uygun bulunmuştur. Bunun yanında diğer veri setlerine ait normalite testi grafikleri de Ek-3'te yer almaktadır. Verilerin normalite testi aşağıda yer alan Çizelge 4.3.'te gösterilmektedir.

Çizelge 4.3. Normalite Testi Sonuçları (Shapiro Wilkinson)

DGRP x w^{1118} – DGRP x *srl*

	w	p Değeri
4 Yaş Egzersiz Yapan Dişi	0.97693	0.06371
4 Yaş Egzersiz Yapan Erkek	0.98385	0.2324
4 Yaş Egzersiz Yapmayan Dişi	0.97361	0.03417 *
4 Yaş Egzersiz Yapmayan Erkek	0.97906	0.09529
20 Yaş Egzersiz Yapan Dişi	0.9756	0.0496 .
20 Yaş Egzersiz Yapan Erkek	0.99245	0.8319
20 Yaş Egzersiz Yapmayan Dişi	0.99185	0.7856
20 Yaş Egzersiz Yapmayan Erkek	0.99233	0.8226

Çizelge 4.2.'de yer alan varyans analizi sonuçlarında soylar arasında oluşan tırmanma becerisi skorları arasındaki farkın DGRP soylarının genetik arka planlarının farklı olmasından kaynaklı oluşu DGRP x *srl* çaprazlarına ait bireylerin tırmanma becerisi skorlarının ortalama değerleri kullanılarak elde edilen Şekil 4.2.'de yer alan grafikte de açıkça görülmektedir. Grafikte yer alan renklerin her biri bir DGRP soyunu temsil etmekte, siyah çizgi ise *srl* mutant soyunu temsil etmektedir.



Şekil 4.2. DGRP x *srl* çaprazlarına ve mutant soya (*srl*) ait tırmanma becerisi skorlarının soylar arası değişimini gösteren çizgisel grafik

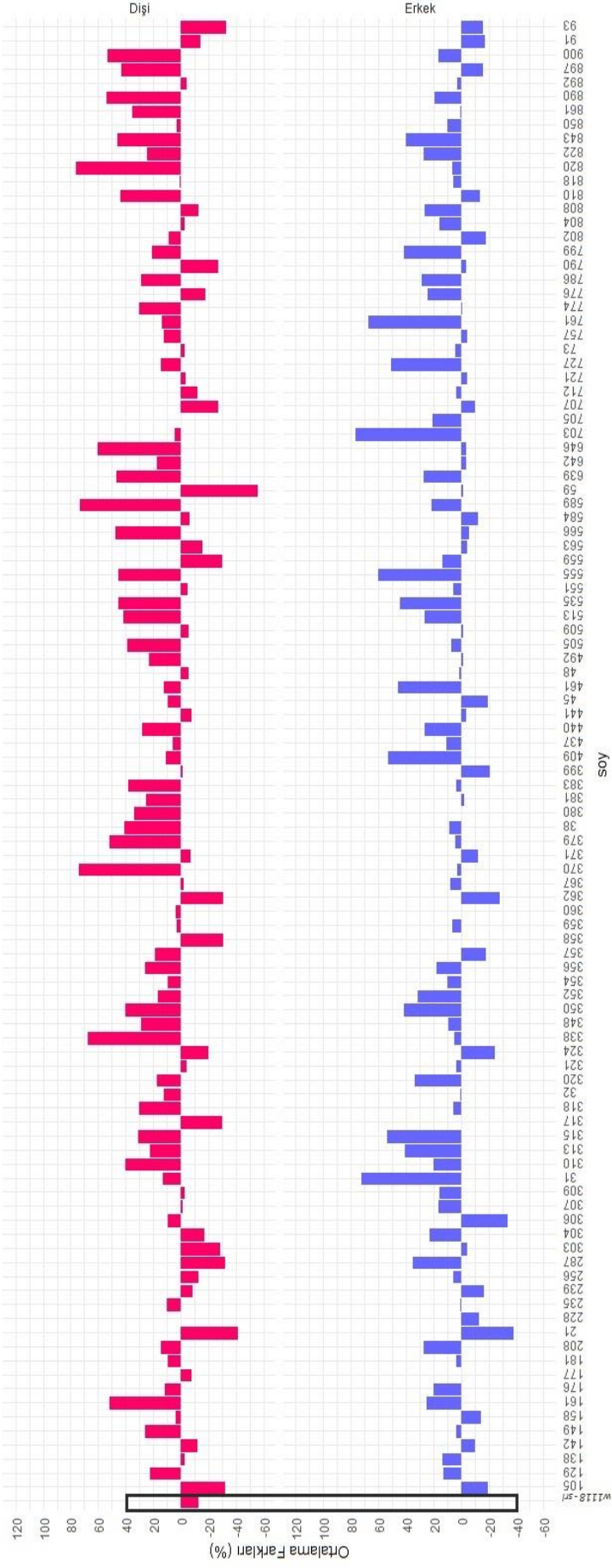
Gerçekleştirilen varyans analizi ve normalite testinin ardından GWAS için kullanılacak veri setleri DGRP x Kontrol Soyu (w^{1118}) – DGRP x Mutant Soyu (*srl*) ortalama farkları alınarak hazırlanmıştır. Aynı zamanda Çizelge 3.1.'de gerçekleştirilmiş olan GWAS'larda kullanılan veriler üzerinden ortalama yüzde farkları hesaplanarak Şekil 4.3. – 4.10. yer alan grafikler çizilmiştir. Şekil 4.2. DGRP x *srl* çaprazlarına ve mutant soya (*srl*) ait tırmanma becerisi skorlarının soylar arası değişimini gösteren grafikten de anlaşıldığı gibi Şekil 4.3. – 4.10.'da yer alan grafiklere bakıldığında DGRP soyları arasındaki fark açıkça görülmektedir. Bununla birlikte DGRP soylarının çevresel etmenlerden (egzersiz,yaş, eşey) etkilenme dereceleri de vurgulanabilir.

4.1.2.1. 4 Gün Yaş Dişi ve Erkek Bireylerinin Egzersiz Statüsüne Göre Kıyaslanması

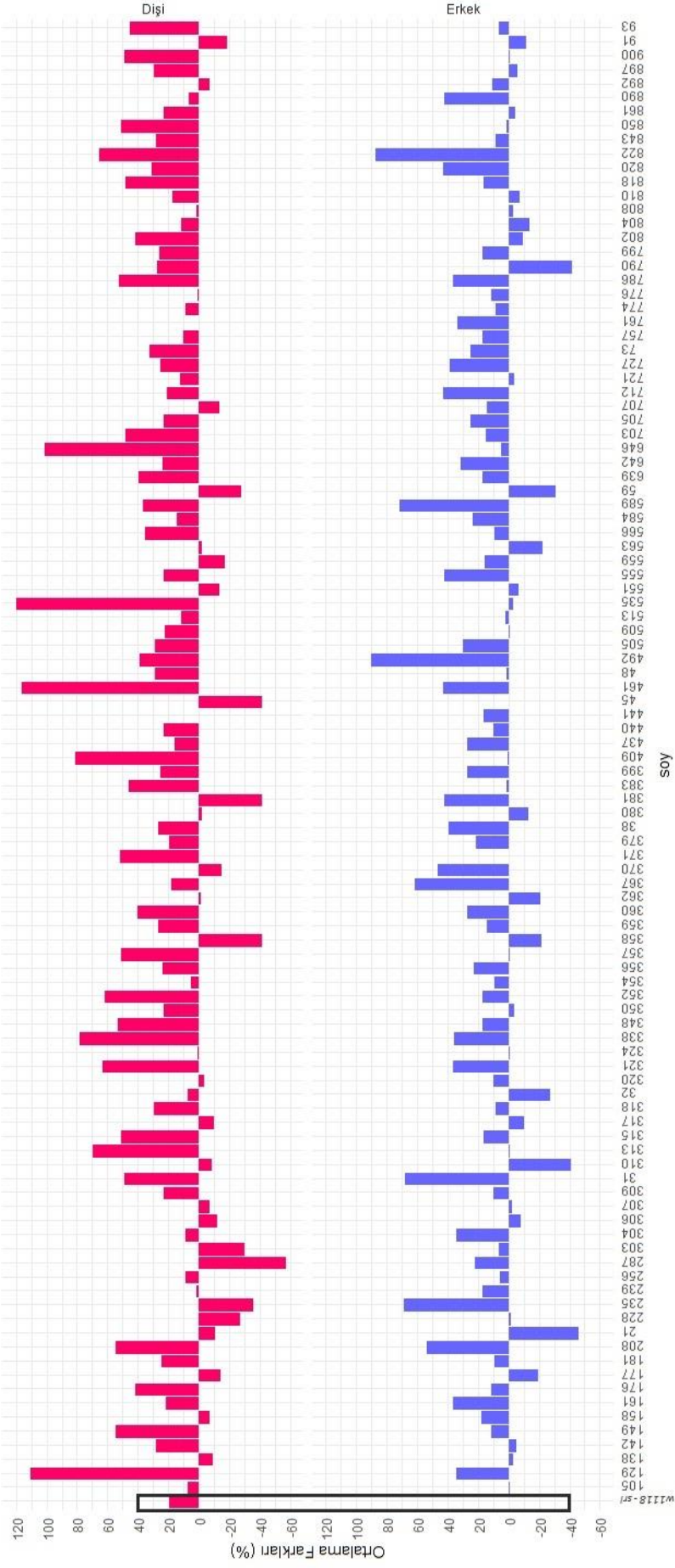
4 gün yaş bireyleri için eşeyler ve egzersiz statüleri açısından kıyaslanacak olursa, öncelikle Şekil 4.3. ve Şekil 4.4.'te dişi bireylerin egzersiz yapıp yapmama durumları karşılaştırıldığında mutant soy ve kontrol soyunun kendi iç çaprazları sonucu dişi bireyler için elde edilen tırmanma becerisi skorları ortalama yüzde fark değerlerine bakıldığında mutant soyun egzersiz yaptığı daha yüksek performans gösterdiği gözlenmiştir. Mutant soy ve kontrol soyunun DGRP soyları ile çaprazından elde edilen dişi bireylerin egzersiz yapıp yapmama durumları karşılaştırıldığında 105 DGRP soyunun %30,47'sinin egzersiz statüsüne göre ortalama yüzde fark değerlerinin yön değiştirdiği (örneğin DGRP-304 soyunun 4 gün yaş dişi bireyleri egzersiz yaptığı mutant soyu çaprazının kontrol soyu çaprazına göre daha iyi performans gösterip bu durumun egzersiz yapılmadığında tersi yöne dönmesi durumu veya bu durumun aksinin gerçekleşmiş olmasıdır) gözlenmiştir. Bu yön değişikliği olan soyların %31,25'inde egzersiz yapmayan mutant soy çaprazı sonucu elde edilen bireylerin egzersiz yaptığı performansının düştüğü yani kontrol soyu çaprazının daha yüksek performans gösterdiği, %68,75'inde ise tam tersi durum gözlenmiştir. Ayrıca bu karşılaştırmada sayısal olarak +/- şeklinde bir yön değişimi olmasa da diğer 105 DGRP soyuna kıyasla dikkat çekici olan, DGRP-461 (egzersiz yaptığı yüzde fark değeri %12,36 iken egzersiz yapmadığında %116,47'dir yani yaklaşık 2 kata kadar bir artış gözlenmiştir), DGRP-535 (egzersiz yaptığı yüzde fark değeri %45,39 iken egzersiz yapmadığında %120'dir yani yaklaşık 1,5 kata kadar bir artış gözlenmiştir) ve DGRP-646 (egzersiz yaptığı yüzde fark değeri %60,46 iken egzersiz yapmadığında %100,85'dir) numaralı soylarda egzersiz yapıldığında mutant soy çaprazından gelen bireylerin performansının ciddi oranda arttığı gözlenmiştir (Ek-1).

Şekil 4.3. ve Şekil 4.4.'te erkek bireylerin egzersiz yapıp yapmama durumu karşılaştırıldığında mutant soy ve kontrol soyunun kendi iç çaprazları sonucu erkek bireyler için elde edilen tırmanma becerisi skorları ortalama yüzde fark değerlerine bakıldığında egzersiz statüsü açısından bir fark gözlenmemiştir. Mutant soy ve kontrol soyunun DGRP soyları ile çaprazından elde edilen erkek bireylerin egzersiz yapıp yapmama durumları karşılaştırıldığında ise 105 DGRP soyunun %28,57'sinin egzersiz statüsüne göre ortalama yüzde fark değerlerinin yön değiştirdiği gözlenmiştir. Bu yön değişikliği olan soyların %43,33'ünde egzersiz yapmayan mutant soy çaprazı sonucu elde

edilen bireylerin egzersiz yaptığında performansının düştüğü yani kontrol soyu çaprazının daha yüksek performans gösterdiği, %56,7'sinde ise tam tersi durum gözlenmiştir. Mutant soy çaprazının daha yüksek performans gösterdiği grupta yer alan DGRP-492 (egzersiz yaptığında ortalama yüzde fark değeri %-1,90 iken egzersiz yapmadığında %89,72'dir yani yaklaşık 2 kata kadar bir artış gözlenmiştir) numaralı soyda egzersiz yapıldığında bu bireylerin performansının ciddi oranda arttığı gözlenmiştir (Ek-1). DGRP-721 numaralı soy için egzersiz statüleri karşılaştırıldığında çok düşük (egzersiz yaptığında yüzde fark değeri %-4,47 iken egzersiz yapmadığında %-4'tür) bir oranda fark gözlenmiştir.



Şekil 4.3. DGRP kontrol soy ve mutant soy çaprazlarından gelen 4 gün yaş egzersiz yapan bireylerin eşeylere göre ortalama fark grafiği



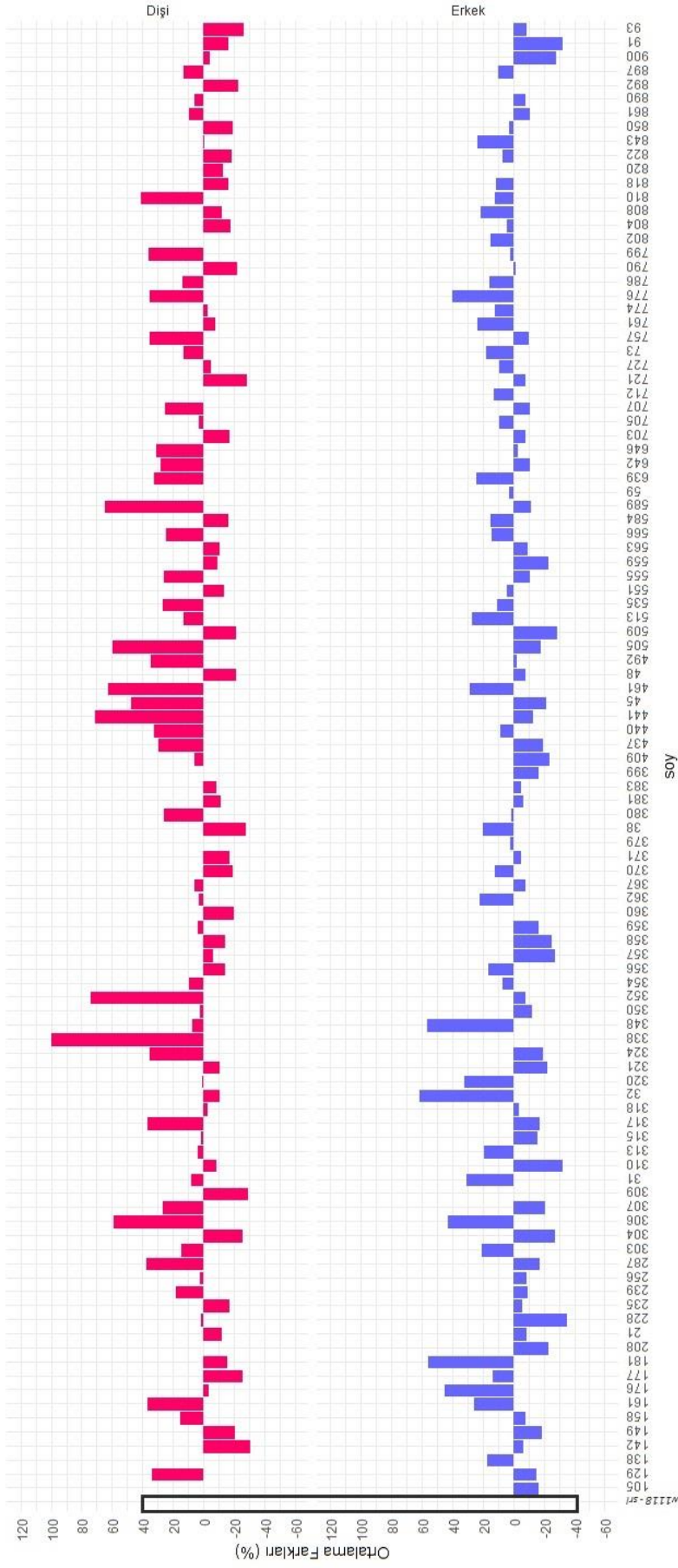
Şekil 4.4. DGRP kontrol soy ve mutant soy çaprazlarından gelen 4 gün yaş egzersiz yapmayan bireylerin eşeylere göre ortalama fark grafiği

4.1.2.2. 20 Gün Yaş Dişi ve Erkek Bireylerinin Egzersiz Statüsüne Göre Kıyaslanması

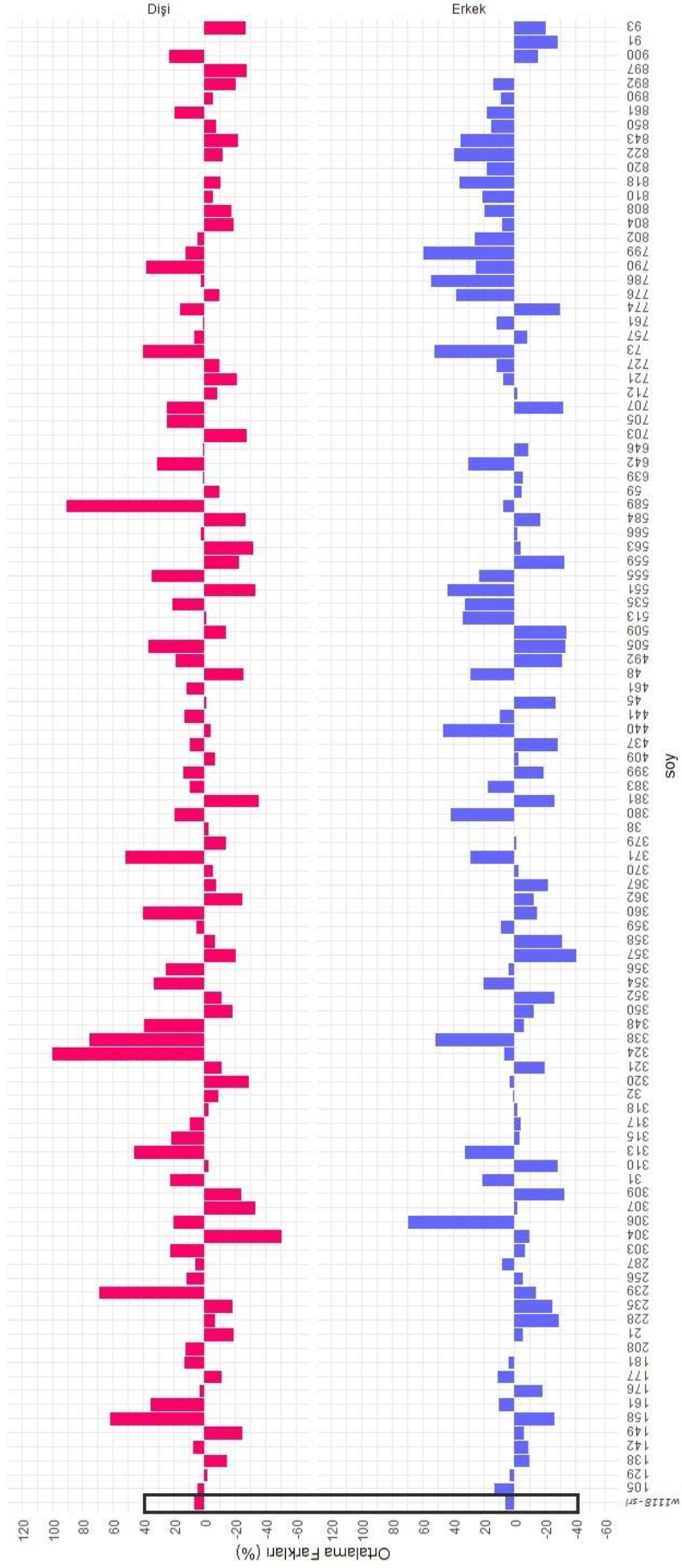
20 gün yaş grubunda olan dişi bireylerin egzersiz yapıp yapmama durumu karşılaştırıldığında mutant soy ve kontrol soyunun kendi iç çaprazları sonucu dişi bireyler için elde edilen tırmanma becerisi skorları ortalama yüzde fark değerlerine bakıldığında ise mutant soyun egzersiz yaptığı daha yüksek performans gösterdiği gözlenmiştir (Şekil 4.5. ve Şekil 4.6.). Mutant soy ve kontrol soyunun DGRP soyları ile çaprazından elde edilen dişi bireylerin egzersiz yapıp yapmama durumları karşılaştırıldığında ise 105 DGRP soyunun %30,47'sinin egzersiz statüsüne göre ortalama yüzde fark değerlerinin yön değiştirdiği gözlenmiştir. Bu yön değişikliği olan soyların %59,37'sinin egzersiz yapmayan mutant soy çaprazı sonucu elde edilen bireylerin egzersiz yaptığı performansının düştüğü yani kontrol soyu çaprazının daha yüksek performans gösterdiği, %40,63'ünde ise tam tersi durum gözlenmiştir. Mutant soy çaprazından elde edilen bireylerin egzersiz yapmadığında daha yüksek tırmanma becerisi gösterdiği grupta yer alan DGRP-352 (egzersiz yaptığı yüzde fark değeri %74 iken egzersiz yapmadığında %-11,54 yani yaklaşık 2 kata kadar bir düşüş gözlenmiştir) numaralı soyun egzersiz yaptığı mutant soy çaprazı açısından performansının ciddi oranda düştüğü gözlenmiştir (Ek-1).

Şekil 4.5. ve Şekil 4.6.'da 20 gün yaş grubunda olan erkek bireylerin egzersiz yapıp yapmama durumu açısından karşılaştırılmasında mutant soy ve kontrol soyunun kendi iç çaprazları sonucu erkek bireyler için elde edilen tırmanma becerisi skorları ortalama yüzde fark değerine bakıldığında mutant soyun egzersiz yaptığı daha yüksek performans gösterdiği gözlenmiştir. Mutant soy ve kontrol soyunun DGRP soyları ile çaprazından elde edilen erkek bireylerin egzersiz yapıp yapmama durumları karşılaştırıldığında ise 105 DGRP soyunun %33,33'ünün egzersiz statüsüne göre ortalama yüzde farkı değerlerinin yön değiştirdiği gözlenmiştir. Bu yön değişikliği olan soyların %42,86'sinin egzersiz yapmayan mutant soy çaprazı sonucu elde edilen bireylerin egzersiz yaptığı performansının düştüğü yani kontrol soyu çaprazının daha yüksek performans gösterdiği, %57,14'ünde ise tam tersi durum gözlenmiştir.

Karşılaştırması yapılmış olan Şekil 4.3. – 4.6.'da yer alan grafikler gerçekleştirilen GWAS'lar düzeninde olup bu grafikler egzersiz yapıp yapmama durumunun eşeyler arası kıyasını içermektedir. Şekil 4.7. – 4.10.'da yer alan grafikler ise egzersiz statüsü açısından yaş gruplarını kıyaslayan grafiklerdir.



Şekil 4.5. DGRP kontrol soy ve mutant soy çaprazlarından gelen 20 gün yaş egzersiz yapan bireylerin eşeylere göre ortalama fark grafiği



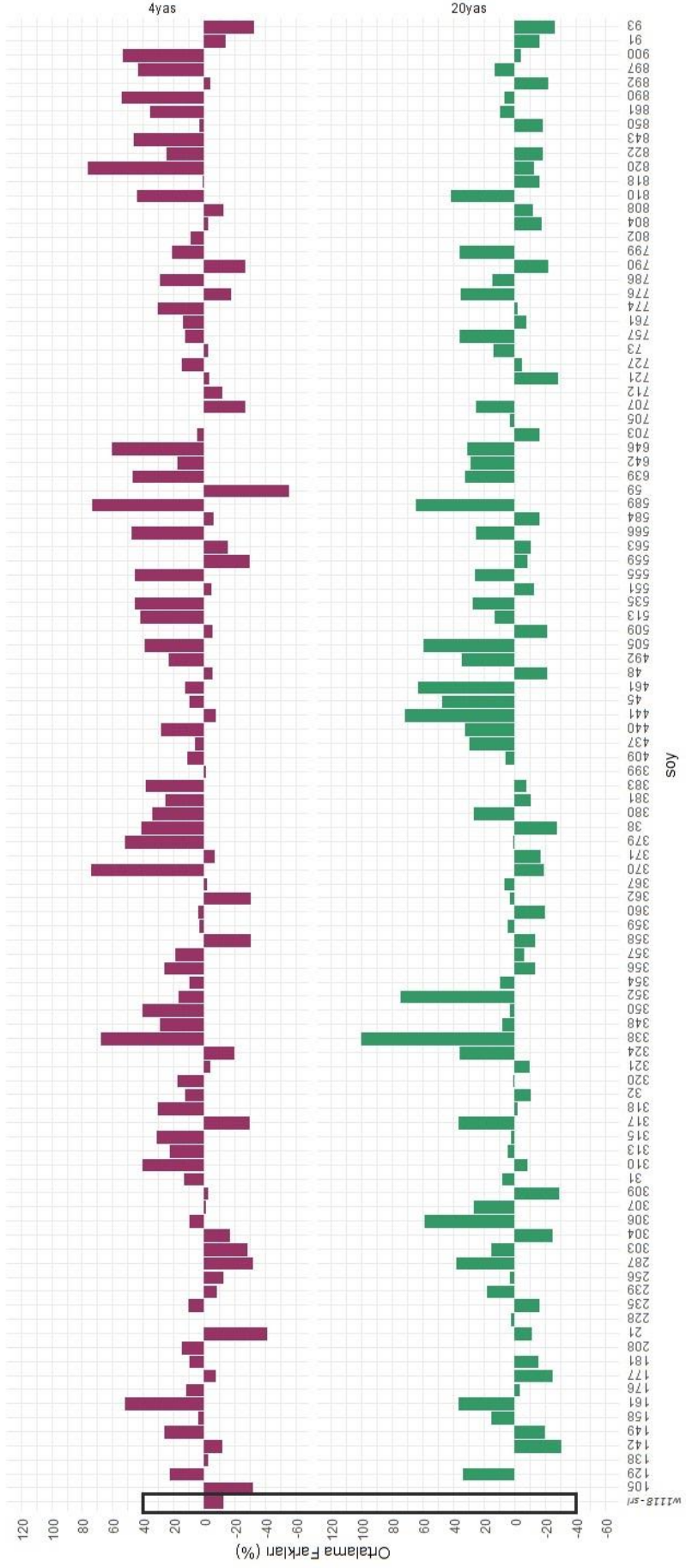
Şekil 4.6. DGRP kontrol soy ve mutant soy çaprazlarından gelen 20 gün yaş egzersiz yapmayan bireylerin eşeylere göre ortalama fark grafiği

4.1.2.3. Egzersiz Yapan Dişi Bireylerin Yaş Grupları Açısından Kıyaslanması

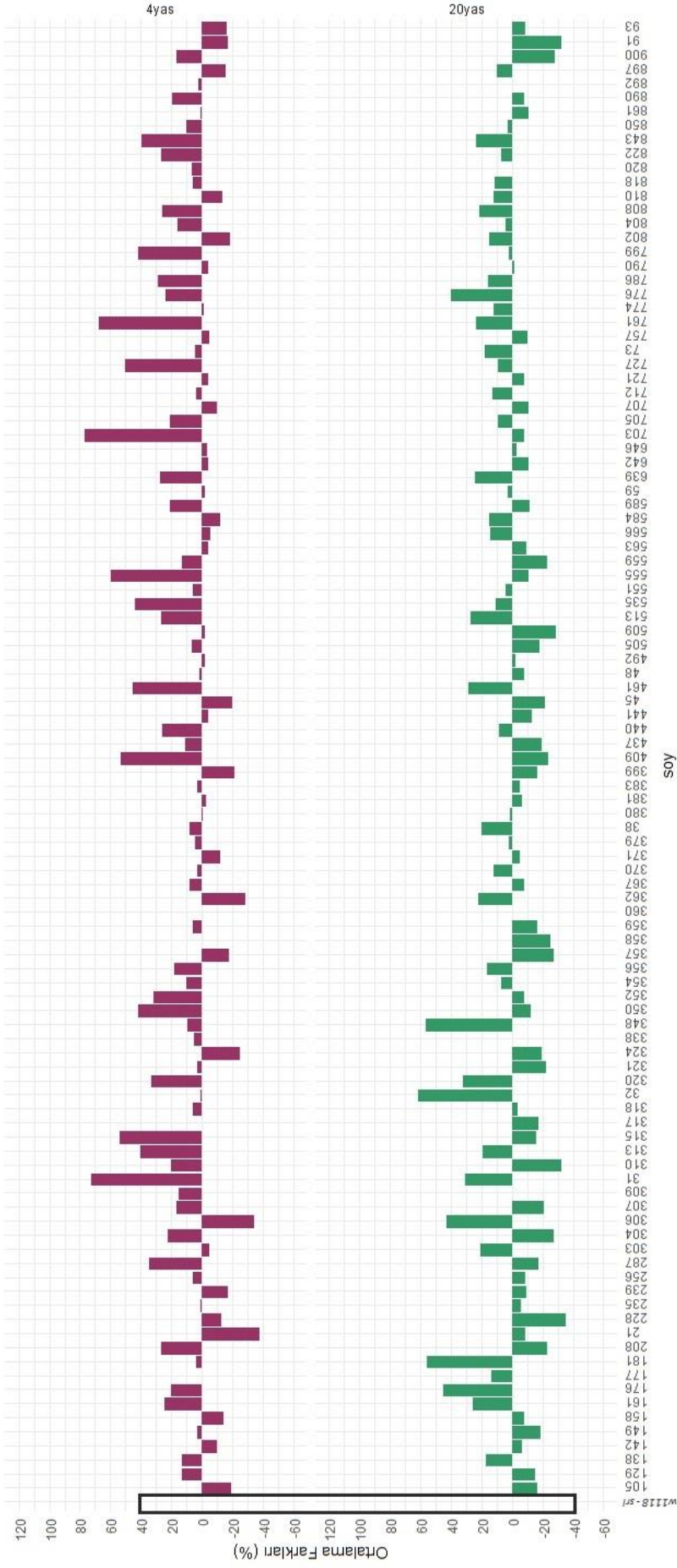
Egzersiz yapan dişi bireylerin erken yaş (4 Gün Yaş) ve geç yaşta (20 Gün Yaş) tırmanma beceri performansı karşılaştırılması Şekil 4.7.'de görülmektedir. Mutant soy ve kontrol soyunun kendi iç aprazları sonucu dişi bireyler için elde edilen tırmanma becerisi skorları ortalama yüzde fark değerine bakıldığında mutant soyun erken yaşta iken daha yüksek performans gösterdiği gözlenmiştir. Egzersiz yapan dişi bireylerin yaş karşılaştırması yapıldığında ise 105 DGRP soyunun %38,1'i yaş gruplarına göre ortalama yüzde fark değerlerinin yön değiştirdiği gözlenmiştir. Bu yön değişikliği olan soyların %40'ında mutant soy çaprazından elde edilen bireylerin erken yaşta daha yüksek performans gösterdiği, %60'ının ise geç yaşta daha yüksek performans gösterdiği gözlenmiştir.

4.1.2.4. Egzersiz Yapan Erkek Bireylerin Yaş Grupları Açısından Kıyaslanması

Şekil 4.8.'de yer alan grafikte egzersiz yapan erkek bireylerin yaş kıyaslaması yapıldığında mutant soy ve kontrol soyunun kendi iç aprazları sonucu erkek bireyler için elde edilen tırmanma becerisi skorları ortalama yüzde fark değerine bakıldığında bir fark olmadığı gözlenmiştir. Ancak aprazlara bakıldığında 105 DGRP soyunun %40,95'inin ortalama yüzde farkı değerlerinin yön değiştirdiği gözlenmiştir. Bu yön değişikliği olan soyların %27,9'unun mutant soy çaprazından elde edilen bireylerin erken yaşta daha yüksek performans gösterdiği, %72,1'inin ise geç yaşta daha yüksek performans gösterdiği gözlenmiştir. Bu kıyaslamada DGRP-360 soyun her iki yaş grubunda da mutant soy ve kontrol soyu aprazları arasında bir fark olmadığı gözlenmiştir.



Şekil 4.7. DGRP kontrol soy ve mutant soy çaprazlarından gelen egzersiz yapan dişi bireylerin yaş gruplarına göre ortalama fark grafiği



Şekil 4.8. DGRP kontrol soy ve mutant soy çaprazlarından gelen egzersiz yapan erkek bireylerin yaş gruplarına göre ortalama fark grafiği

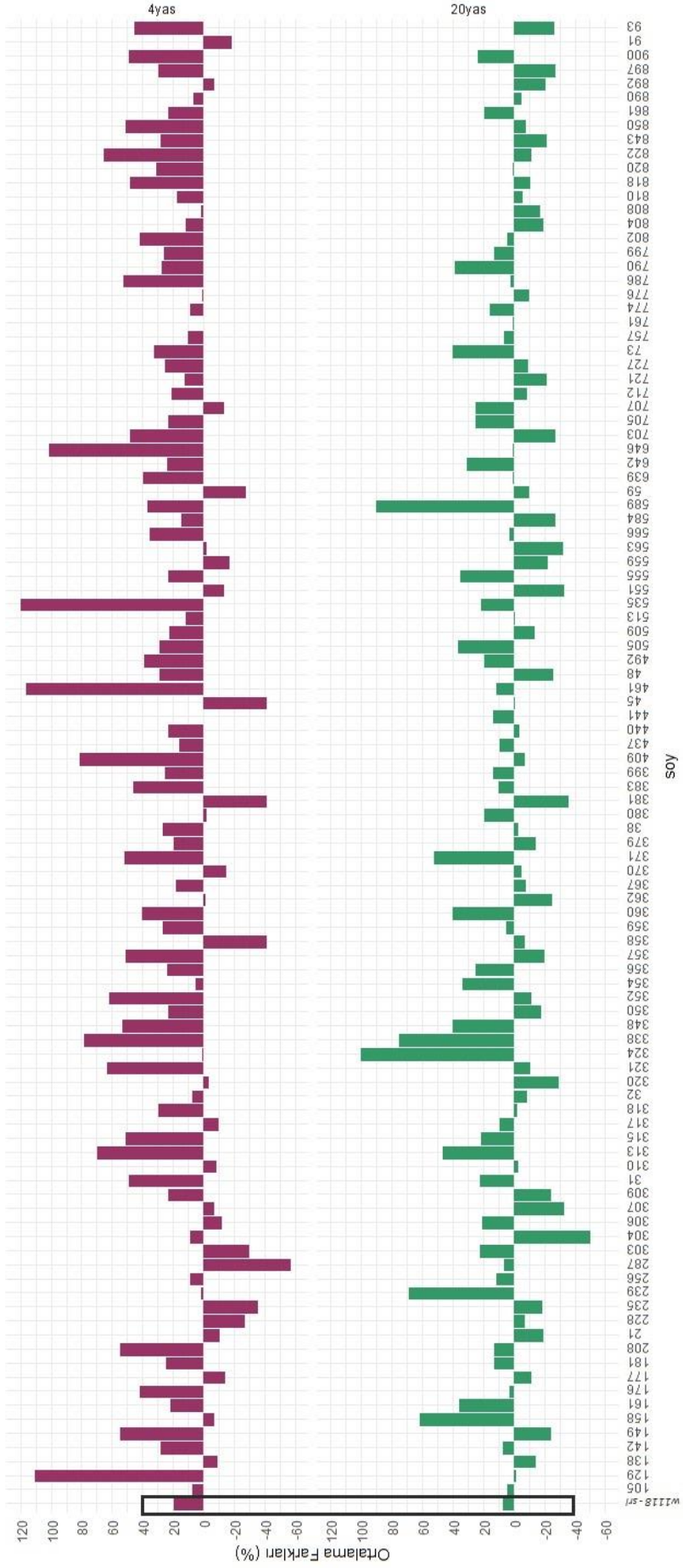
4.1.2.5. Egzersiz Yapmayan Dişi Bireylerin Yaş Grupları Açısından Kıyaslanması

Egzersiz yapmayan bireylerde yaş kıyaslaması grafiklerine bakıldığında Şekil 4.9.'da yer alan egzersiz yapmayan dişi birey yaş kıyaslaması grafiğinde mutant soy ve kontrol soyunun kendi iç aprazları sonucu dişi bireyler için elde edilen tırmanma becerisi skorları ortalama yzde fark değerlerine bakıldığında yaşlara göre bir yön değişimi bulunmasa da iki yaş grubunda da kontrol soyunun daha yzsek performans gösterdiği gözlenmiştir. Mutant soy ve kontrol soylarının DGRP aprazları neticesinde elde edilen egzersiz yapmayan 105 DGRP soyunun %40,95'inin yön değiştirdiği gözlenmiştir. Bu yön değişikliği olan soyların %20,93'ünün mutant soy çaprazlarından elde edilen bireylerin erken yaşta daha yzsek performans gösterdiği, %79,07'sinin ise geç yaşta daha yzsek performans gösterdiği gözlenmiştir. Geç yaşta daha yzsek performans gösteren DGRP-129 numaralı soyda erken yaşa kıyasla ciddi oranda bir fark gözlenmiş olup bu karşılaştırmada sayısal olarak +/- Şeklinde bir yön değişimi olmasa da DGRP-324 (4 gün yaşında yzde fark değeri %1,08 iken 20 gün yaşta %100'dr yani yaklaşık 2 kata kadar fark gözlenmiştir), DGRP-461 (4 gün yaşında yzde fark değeri % 116,47 iken 20 gün yaşında %11,54'tür yani yaklaşık 2 kata kadar fark gözlenmiştir) ve DGRP-535 (4 gün yaşında yzde fark değeri %120 iken 20 gün yaşında %21,05'tir yani yaklaşık 2 kata kadar fark gözlenmiştir) numaralı soylarda mutant soy ve çaprazlarından gelen bireylerin yaşlarına göre gösterdikleri performanslar arasında ciddi oranda fark olduğu gözlenmiştir (Ek-1). DGRP-371 numaralı soyda ise yaş grupları kıyaslandığında tırmanma becerisi performansı açısından çok düşük (4 gün yaşında yzde fark değeri %51,52 iken 20 gün yaşında %51,8'dir) oranda bir fark gözlenmiştir (Ek-1).

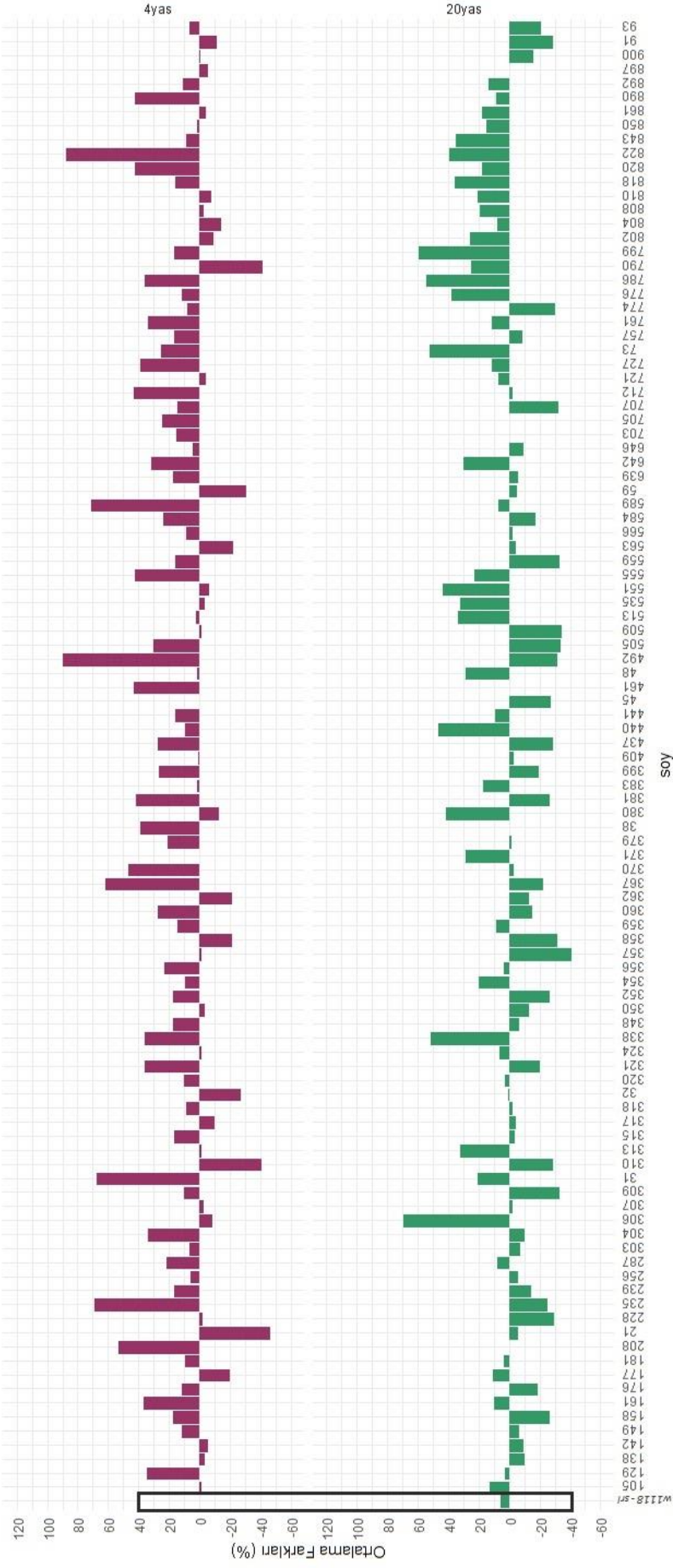
4.1.2.6. Egzersiz Yapmayan Erkek Bireylerin Yaş Grupları Açısından Kıyaslanması

Son olarak Şekil 4.10.'da yer alan egzersiz yapmayan erkek birey yaş kıyaslaması grafiğinde mutant soy ve kontrol soyunun kendi iç aprazları sonucu erkek bireyler için elde edilen tırmanma becerisi skorları ortalama yzde fark değerlerine bakıldığında erken yaşta mutant soy ve kontrol soyu arasında bir fark bulunmadığı ancak geç yaşta kontrol soyunun daha yzsek performans gösterdiği gözlenmiştir. Mutant soy ve kontrol soylarının DGRP aprazları neticesinde elde edilen egzersiz yapmayan 105 DGRP

soyunun %51,42'sinin yön değiştirdiği gözlenmiştir. Bu yön değişikliği olan soyların %33,33'ünün mutant soy çaprazlarından elde edilen bireylerin erken yaşta daha yüksek performans gösterdiği, %66,67'sinin ise geç yaşta daha yüksek performans gösterdiği gözlenmiştir.



Şekil 4.9. DGRP kontrol soy ve mutant soy çaprazlarından gelen egzersiz yapmayan dişi bireylerin yaş bireylerin yaş gruplarına göre ortalama fark grafiği



Şekil 4.10. DGRP kontrol soy ve mutant soy çaprazlarından gelen egzersiz yapmayan erkek bireylerin yaş gruplarına göre ortalama fark grafiği

4.2. Genom Boylu İlişkilendirme Analizi (GWAS) Sonuçları

105 DGRP soyunun kontrol soyu (w^{1118}) ve mutant soy (srl) ile çaprazlanmasından elde edilen F₁ soyu bireylerine ait tırmanma becerisi skorları puanlanmış ve her bir DGRP x kontrol soyu ortalaması ve DGRP x mutant soy ortalaması hesaplanarak kontrol ortalamasından mutant soy ortalaması farkı alınarak GWA analizi veri setleri oluşturulmuştur. Oluşturulan veri setleri deney kapsamında incelenen özellikler açısından sınıflandırılarak GWA analizi gerçekleştirilmiştir. Çizelge 3.1.'de de açık bir şekilde listelenen GWAS modelleri temelde egzersiz statülerine göre eşeylerin kıyaslanmasına ve egzersiz statülerine göre yaş gruplarının kıyaslanmasına dayanmaktadır. Bu temelde oluşturulan veri setleri ile DGRP₂ [7] sitesinde bulunan yazılım aracılığı ile analizler yapılmıştır. Toplamda Çizelge 3.1.'de yer alan 8 GWAS gerçekleştirilmiştir. Bu GWAS'lardan eşey kıyaslaması içeren analiz sonuçlarında dişi, erkek, fark ve ortalama p değerleri, yaş kıyaslaması içeren analiz sonuçlarında ise yalnızca fark ve ortalama p değerleri göz önünde bulundurulmuştur. Değerlendirilen sonuçlarda $p < 10^{-5}$ değerine sahip SNP'lerin tespit edildiği aday genler seçilmiştir. Yapılan tüm GWAS'larda ki aday genlerin bir arada değerlendirilip *Drosophila melanogaster*'de görev aldıkları sistemlere göre sınıflandırılması Çizelge 4.4.'te yer almaktadır. Aday genlerin ilişkili olduğu biyolojik süreçlerin gen ontolojisi kategorilerinin tespiti için Gereç ve Yöntemler bölümünde "Verilerin Analizinde Kullanılan Yazılımlar" başlığında da bahsedilmiş olan "Cytoscape" adlı yazılımın BİNGO eklentisi kullanılmıştır [13]. Aday genlerin görev aldıkları sistemlere göre sınıflandırılması tespit edilen ontolojik kategoriler ışığında yapılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre toplamda 214 aday genden 64 tanesi farklı sistemlerle ilişkilendirilmiş olup bunlar; kardiyovasküler sistemle ilişkili 5, kas sistemi ile ilişkili 11, solunum sistemi ile ilişkili 16, sinir sistemi ile ilişkili 37, gelişim ve hareket ile ilişkili 36 ve son olarak anatomik yapı gelişimine ilişkin 54 aday gen olarak belirlenmiştir (Bazı genler birden fazla kategoride tekrar etmektedir). Çizelge 4.5.'te ise yapılan her bir GWAS'ta tespit edilen aday genler ve dikkate alınan p değerine göre sınıflandırılması yer almaktadır. Daha önce Çizelge 3.1.'in açıklamasında da değinildiği üzere Çizelge 3.1.'in üçüncü sütununda yer alan sıralamalar verilerin GWA analizi için DGRP₂ sitesine girilme sırasını Çizelge 4.5.'te de GWAS isimlerinde parantez içindeki bilgiler aynı sırayı temsil etmektedir. Çizelge 4.5.'in devamında yer alan egzersiz statüleri bazında yaş kıyaslamalarını içeren GWAS'lar gösterilmekte olup bu GWAS'ların

yapılma amacı yaşlar arası oluşan farklar ve ortaklıkları kıyaslayabilmek olduğu için GWAS sonuçlarından yalnızca fark p değeri ve ortalama p değeri dikkate alınmıştır.

Çizelge 4.4. Tüm GWAS'lar sonucu saptanan bütün genlerin yer aldıkları sistemlere göre sınıflandırılması

Aday Genlerin İlişkili Olduğu Sistemler	Aday Genlerin İlişkili Olduğu Ontolojik Kategorilerin Özeti	Aday Genler	Adet
Kardiyovasküler Sistem	Kalp Gelişimi, Embriyonik Kalp Gelişimi, Kalp ve Damar Hücrelerinin Farklılaşmasının Kontrolü	<i>Ubx, sli, bxd, Lbl, mam</i>	5
İskelet - Kas Sistemi	Kas Yapısı Gelişimi, Kas Organ Gelişimi, Kas Hücreleri Farklılaşması, Çizgili Kas Hücreleri Farklılaşması, Kalsiyum İyonu Homeostazı	<i>nvy, Lbl, vn, Oamb, kirre, Prm, fru, Egfr, Dys, Rac2, SPoCk</i>	11
Solunum Sistemi	Solunum Sistemi Gelişimi, Açık Trake Sistemi Gelişimi ve Morfogenezi, Oksidatif Strese Yanıt Oluşturma	<i>bnl, Mmp2, cid, foxo, Gef64C, Egfr, hdc, px, Rac2, Egm, bxd, CG5873, Dys, sli, IP3K1, Ubx</i>	16
Sinir Sistemi	Sinir Sistemi Gelişimi, Merkezi Sinir Sistemi Gelişimi, Beyin Gelişimi, Nöron Farklılaşması, Gelişimi ve Üretimi, Nörogenez, Aksonogenez, Nöron Hücre Farklılaşmasının Kontrolü, Sinaptik Plastisitenin Düzenlenmesi, Davranış	<i>NetA, bnl, Spn, pros, spz5, hdc, CadN2, fry, nvy, sbb, trio, for, fru, chinmo, Snoo, Ptp99A, shep, vn, cid, Egfr, sli, Dys, exd, kay, Syt1, Rac2, cact, cyc, Gef64C, px, sNPF, dally, Lbl, hppy, nord, cher, mam</i>	37

Gelişim ve Hareket	Embriyo Gelişimi Sonrası Gelişim, Organ Gelişimi ve Morfogenez, İmajinal Disk Gelişimi, Bacak İmajinal Disk Gelişimi, Uzun – Bacak Gelişimi ve Morfogenezi, Larva Lokomotor Davranışı, Lokomotor Davranış, Lokomasyon	<i>dally, Ser, Spn, sbb, bnl, fry, Egfr, Lim1, Bxd, vn, Gug, Ubx, cyc, px, sli, shep, cid, comm3, heph, Dys, Traf4, pk, Lbl, Mmp2, kay, exd, for, hdc, Syt1, dve, mam, kirre, Rac2, Eip93F, bbg, rig</i>	36
Anatomik Yapı Gelişimi	Anatomik Yapı Gelişimi ve Morfogenezi, Morfogenezde Anatomik Yapıların Oluşumu	<i>NetA, Bnl, dally, T48, Bxd, cher, cid, Rac2, exd, msi, hdc, Prm, Egfr, trio, sbb, Ptp99A, sli, kay, Gef64C, Ubx, spx5, vn, cact, Gug, chinmo, Lim1, nvy, Lbl, foxo, mam, bbg, rg, dve, px, fry, Mmp2, Ser, ec, Eip93F, dys, CadN2, fru, Spn, Kap3, Egm, heph, toc, pk, Traf4, comm3, kirre, Snoo, pros, Myo61F</i>	54

Çizelge 4.5. Saptanan genlerin yapılan GWAS'lara ve GWAS'larda dikkate alınan p* değerine göre dağılımı (*p < 10⁻⁵)

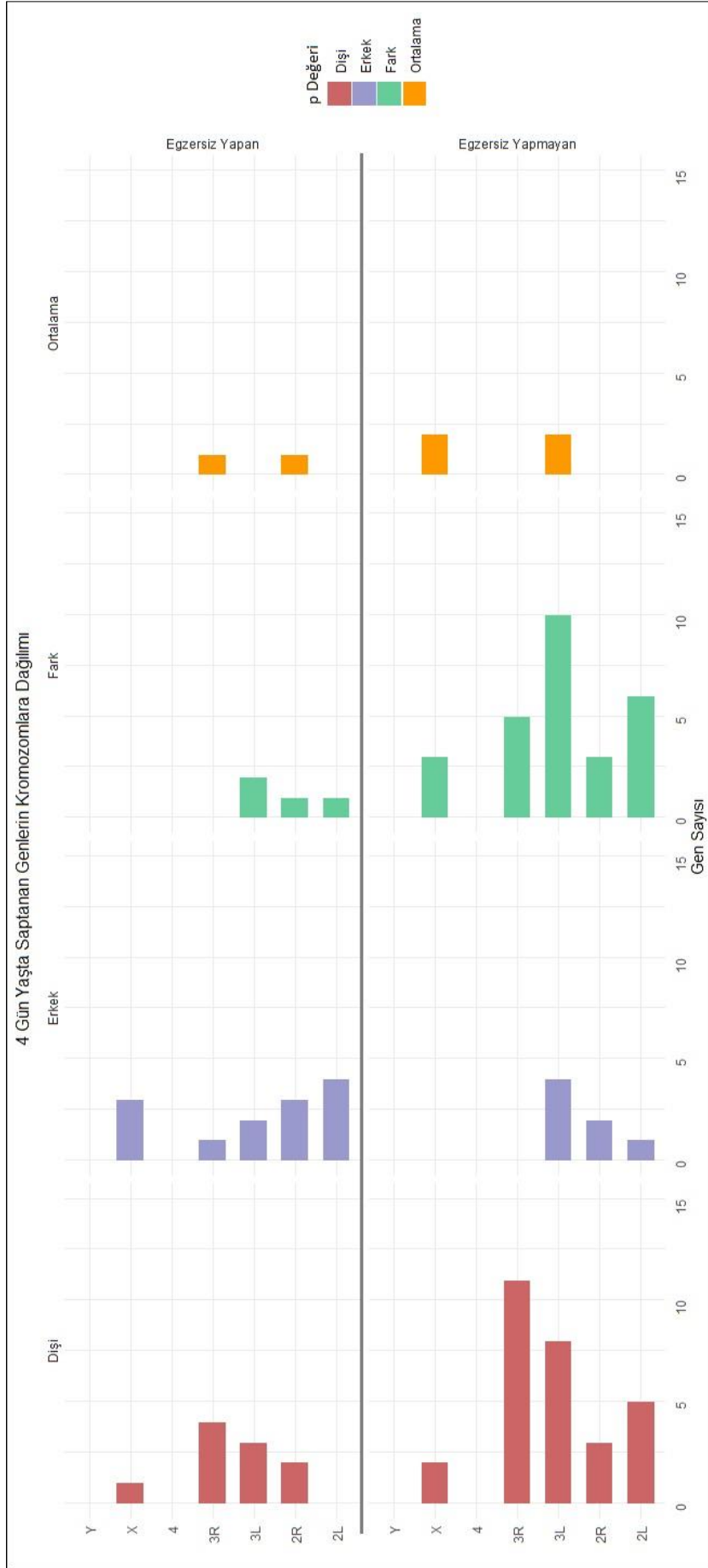
Yapılan GWAS	Dişi p* Değeri İçin Anlamli Genler	Adet	Erkek p* Değeri İçin Anlamli Genler	Adet	Ortalama p* Değeri İçin Anlamli Genler	Adet	Fark p *Değeri İçin Anlamli Genler	Adet	Toplam Adet
4 Gün Yaş, Egzersiz Yapan (Erkek, Dişi)	<i>AICR2, CG14669, CG17230, CG34274, CG5704, CR43916, Cyp6d4, kirre, laccase2, nord</i>	10	<i>CG12994, CG15322, CG42688, CG44153, for, Glut1, Gug (2 İisabet), kay, mam, mars, rg, sbb, Syt1</i>	13	<i>kay, CG13492</i>	2	<i>CG6282, CG8170, Vglut (4 İisabet), vn (3 İisabet)</i>	4	29
4 Gün Yaş, Egzersiz Yapmayan (Erkek, Dişi)	<i>Bnl, CG1636, CG17672 (2 İisabet), CG31869, G42784, CG43066, CG43367 (7 İisabet), CG43897, CG44153, CG5873, CG6841, CG8435, CG8927, CG9313, CG9426 (3 İisabet), CR43426 (2 İisabet), Dhc93AB, exd, foxo, Gef64C, hdc (2 İisabet), kay (2 İisabet), mub, pros (3 İisabet), Rbp6, Ser, ssp3, tmod, Vha13</i>	29	<i>CG14459 (2 İisabet), CG9850, mRpS16, Myo61F, pes, SPoCk (2 İisabet), Teh4 (3 İisabet)</i>	7	<i>CG14629, CG4660, CG9313, Myo61F (2 İisabet), SPoCk</i>	5	<i>ACXD (3 İisabet), AlstR, beat-VI, CG10933(2 İisabet), CG14186, CG17364, CG17672, CG18769, CG31869(2 İisabet), CG31935, CG3823, CG42324, CG42784, CG44153, CG6841, CG6928, CG8927, cher, chinmo, cyc, Dhc93AB, Dys, Egm, Eip55E, fru,</i>	33	74

						<i>Fur1, P3K1(2 İ̇sabet), Ir75d, mub (2 İ̇sabet), Rac2, rg, Sgs1, TrissinR</i>			
20 Gn Yaş, Egzersiz Yapan (Erkek, Dişi)	<i>bru-3, bxd (2 İ̇sabet), CG10933, CG11345, CG13531, CG30158, CG32085, CG8641, CR43613, hppy, mim, NetA (3 İ̇sabet), PI31, pk (2 İ̇sabet), px (3 İ̇sabet), sano, toc (3 İ̇sabet)</i>	17	<i>cact, Cad87A, CalpB, CG15097, CG18180, CG42673, CG43986, CG8336, fry, jvl, Prm (2 İ̇sabet), T48</i>	12	<i>CG30015, CG30377, CG44153, dally, Egfr, hppy, PI31, sano</i>	8	<i>CalpB (2 İ̇sabet), CG33958, dve, Dys, nvy (2 İ̇sabet), wibg</i>	6	43
20 Gn Yaş, Egzersiz Yapmayan (Erkek, Dişi)	<i>CG17321, CG1887, CG9297, Drep-1, Gycbeta100B, Lbl, Mmp2 (2 İ̇sabet), sNPF (3 İ̇sabet), Tsp42Ee</i>	9	<i>cbc (3 İ̇sabet), CG14688, CG34114, cid(2 İ̇sabet), Dhc36C, rdgA, shep</i>	7	<i>cbc (4 İ̇sabet), CG3645, CG9010, Dhc36C, heph (2 İ̇sabet), sick (4 İ̇sabet), sNPF, trio</i>	8	<i>bbg, CG12091, CG2256 (2 İ̇sabet), CG31950 (3 İ̇sabet), CG6330, CG9664 (3 İ̇sabet), Dh44-R1, Kap3, NTPase, Oamb</i>	10	34

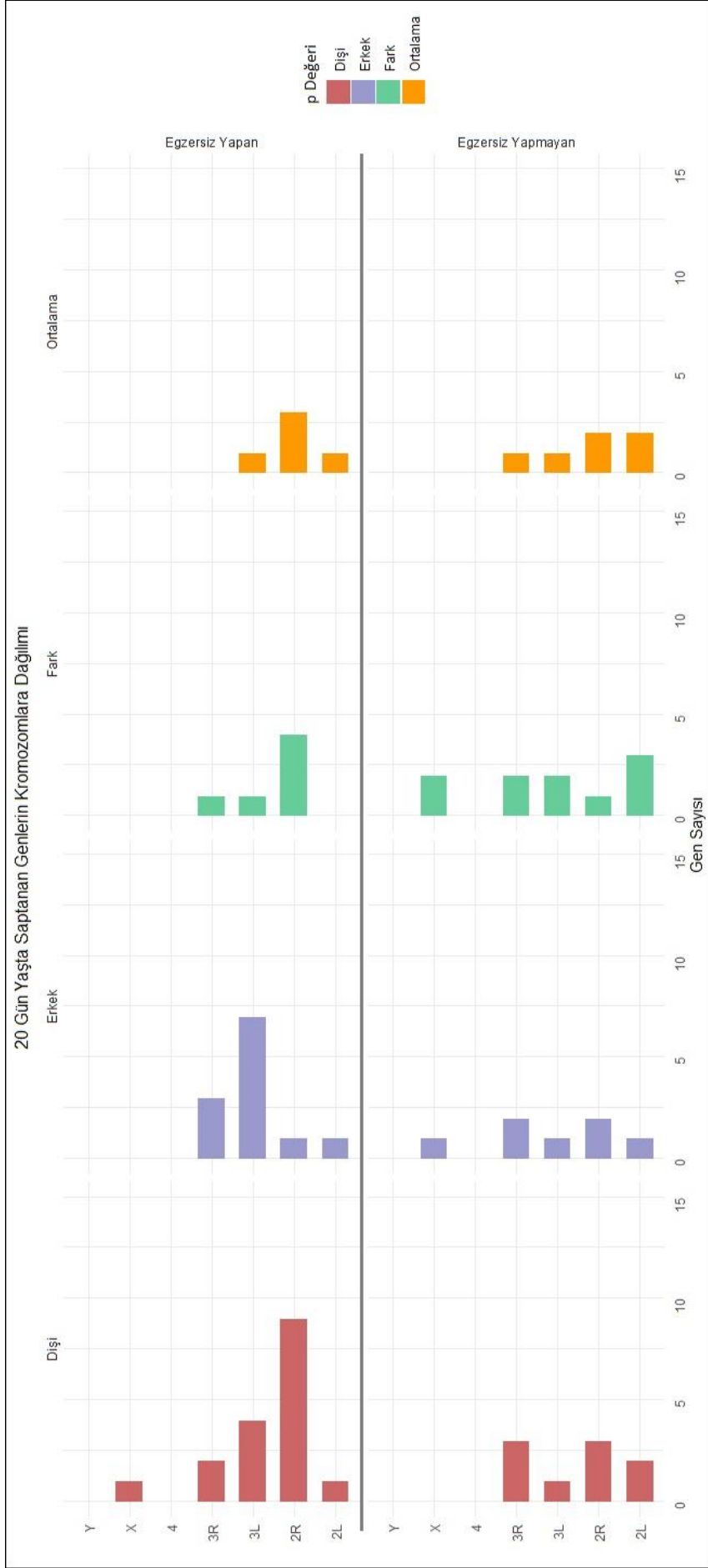
Çizelge 4.5.'in devamı (*p < 10⁻⁵)

	Ortalama p* Değeri İçin Anlamlı Genler	Adet	Fark p* Değeri İçin Anlamlı Genler	Adet	Toplam Adet
Egzersiz Yapan, Dişi Bireyler (4 Gün Yaş, 20 Gün Yaş)	<i>CG13531, CG14669, CG42732 (2 İsabets), CG9861, Cnb, Cyp6d4, Eip93F (2 İsabets), Ppn, px (2 İsabets), tna</i>	10	<i>CG11966, CG14322, CG15144, CG2680, CG34274, CG43729 (3 İsabets), CG5704, CG9134(2 İsabets), GluClalpha, kirre, msi, nord, Oatp74D, RhoGAP71E, rig (2 İsabets), Ubx</i>	16	26
Egzersiz Yapan, Erkek Bireyler (4 Gün Yaş, 20 Gün Yaş)	<i>bru-3, cact, CG44153, ec, Gug (2 İsabets)</i>	5	<i>A2bp1, CadN2, CG11658 (2 İsabets), CG15118, CG15322, CG43986, CG6465, CG6701, CG8067, etaTry, GEFmeso, mam (12 İsabets), mars, Pepck, rdgA, RN-tre, Snoo, Tie, Treh</i>	19	24
Egzersiz Yapmayan, Dişi Bireyler (4 Gün Yaş, 20 Gün Yaş)	<i>CG1636, CG17321, CG43367(5 İsabets), CG5873, CG9297, CG9426 (3 İsabets), CR43426, exd, foxo, hdc, pros(3 İsabets), Ptp99A, Ser, Sodh-1, ssp3,tmod</i>	16	<i>Aats-met, bnl, CG17646, CG17672 (2 İsabets), CG30497, CG42389, CG43373, CG43897, CG5873, CG8435 (2 İsabets), CG8927, comm3, Gef64C, kay, Lim1, mub, Rbp6, sbb, spz5, Traf4</i>	20	36
Egzersiz Yapmayan, Erkek Bireyler (4 Gün Yaş, 20 Gün Yaş)	<i>CG11723, CG1648, CG42732, DmsR-2, mRpS16, sli</i>	6	<i>CG12065, CG14980 (2 İsabets), CG2256, CG32264, CG3280, Gr63a, GstD8, ImpL2, Lkr (2 İsabets), Spn, Teh4 (4 İsabets), tRNA:S7:64D (3 İsabets), Ubi-p63E (2 İsabets)</i>	13	19

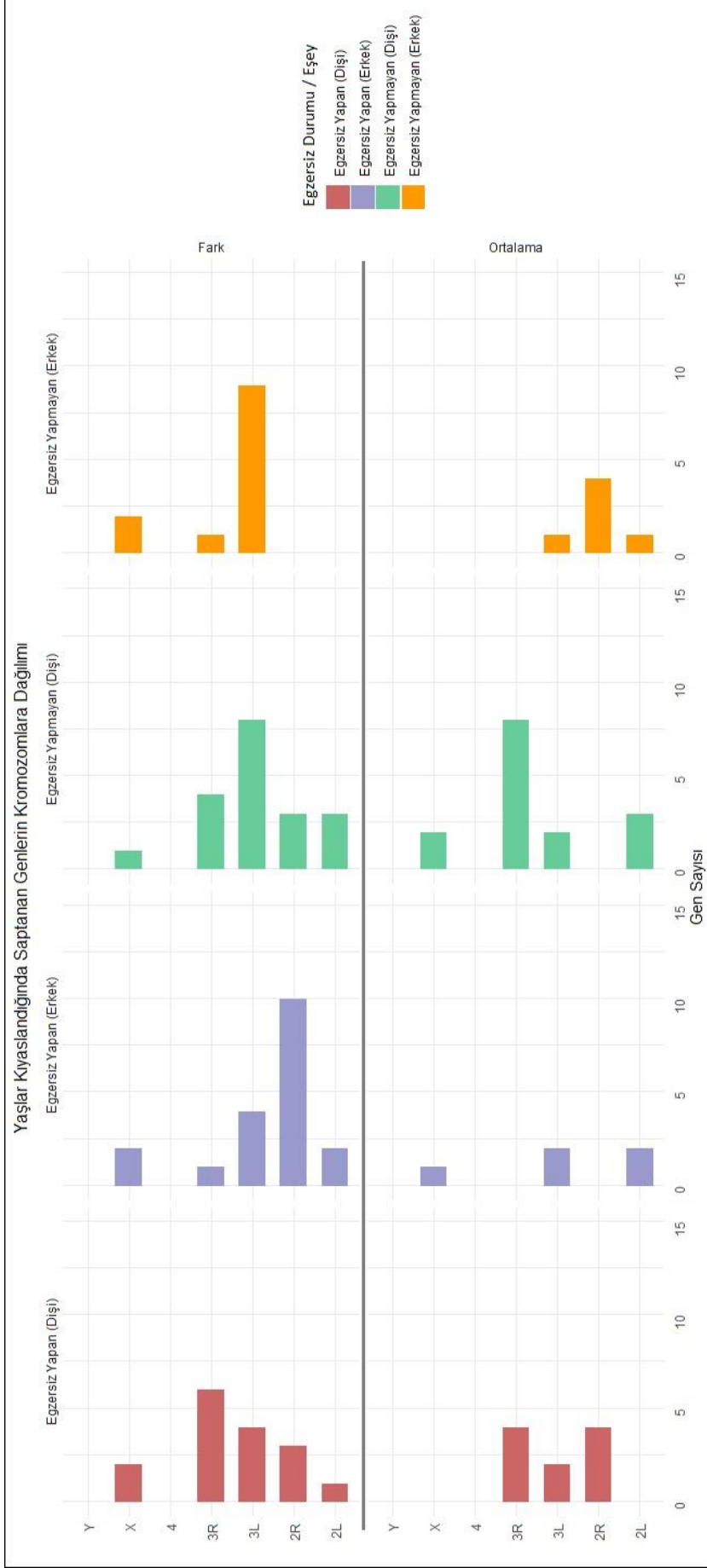
Şekil 4.11. – 4.16.'da yer alan grafikler Çizelge 4.4. ve 4.5'te işlev gösterdikleri sistemler ve GWAS'lar sonucunda dikkate alınan p değerlerine göre sınıflandırılmış olan aday genler ile varyantların kromozomlar ve gen bölgelerine dağılımını göstermektedir. Bu grafiklerde de Çizelge 4.5.'te olduğu gibi yapılan GWAS'ların sınıflandırılması şeklinde bir değerlendirme yer almaktadır. Şekil 4.11. – 4.13.'te bütün çevresel etmenler dikkate alınarak tüm GWAS'larda tespit edilen aday genlerin kromozomlara (2L, 2R, 3L, 3R, 4, X, Y) dağılımı yer almaktadır.



Şekil 4.11. 4 gün yaş grubunda yer alan bireyler için yapılan GWAS'larda saptanan genlerin egzersiz statüleri ve GWAS sonucunda dikkate alınan p değerlerine göre kromozomlara dağılımı

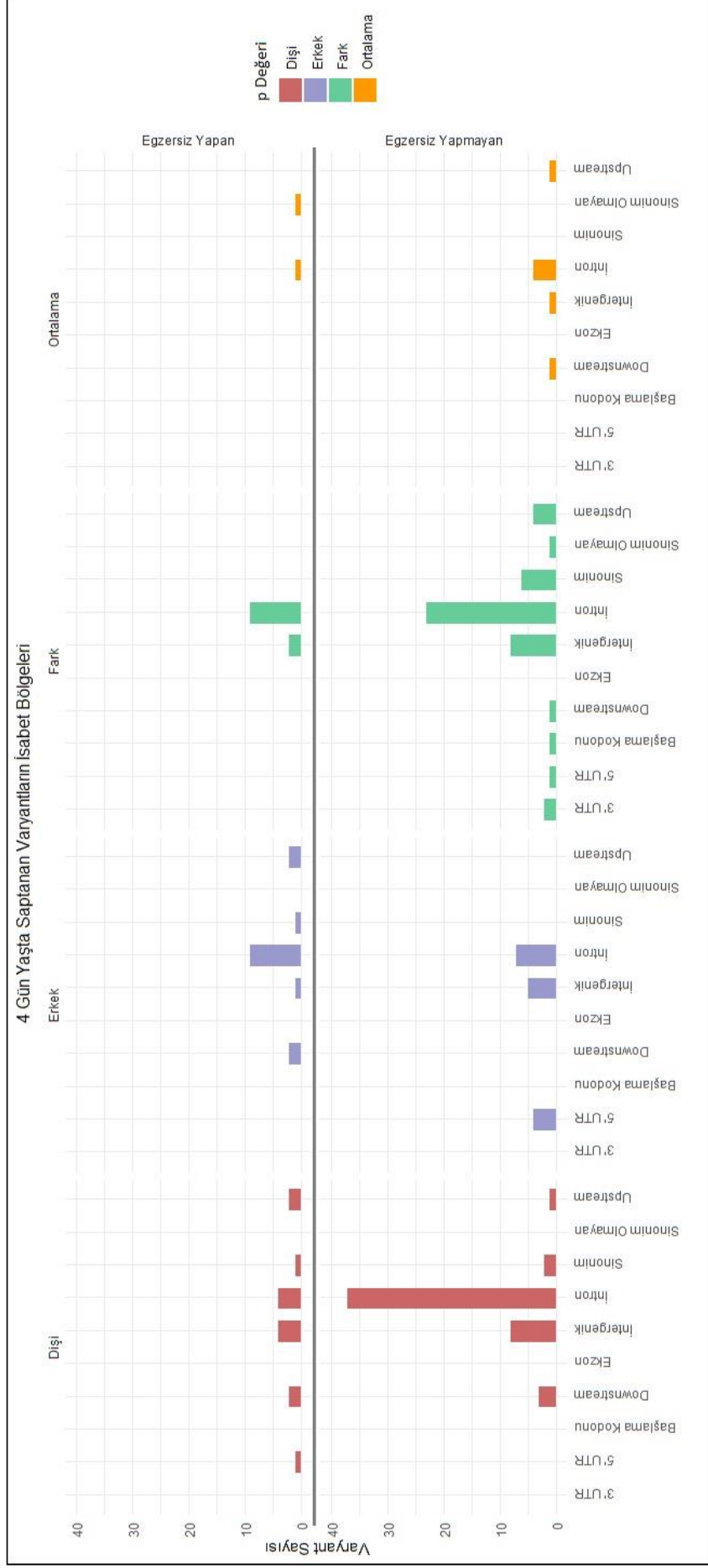


Şekil 4.12. 20 gün yaş grubunda yer alan bireyler için yapılan GWAS'larda saptanan genlerin egzersiz statüleri ve GWAS sonucunda dikkate alınan p değerlerine göre kromozomlara dağılımı

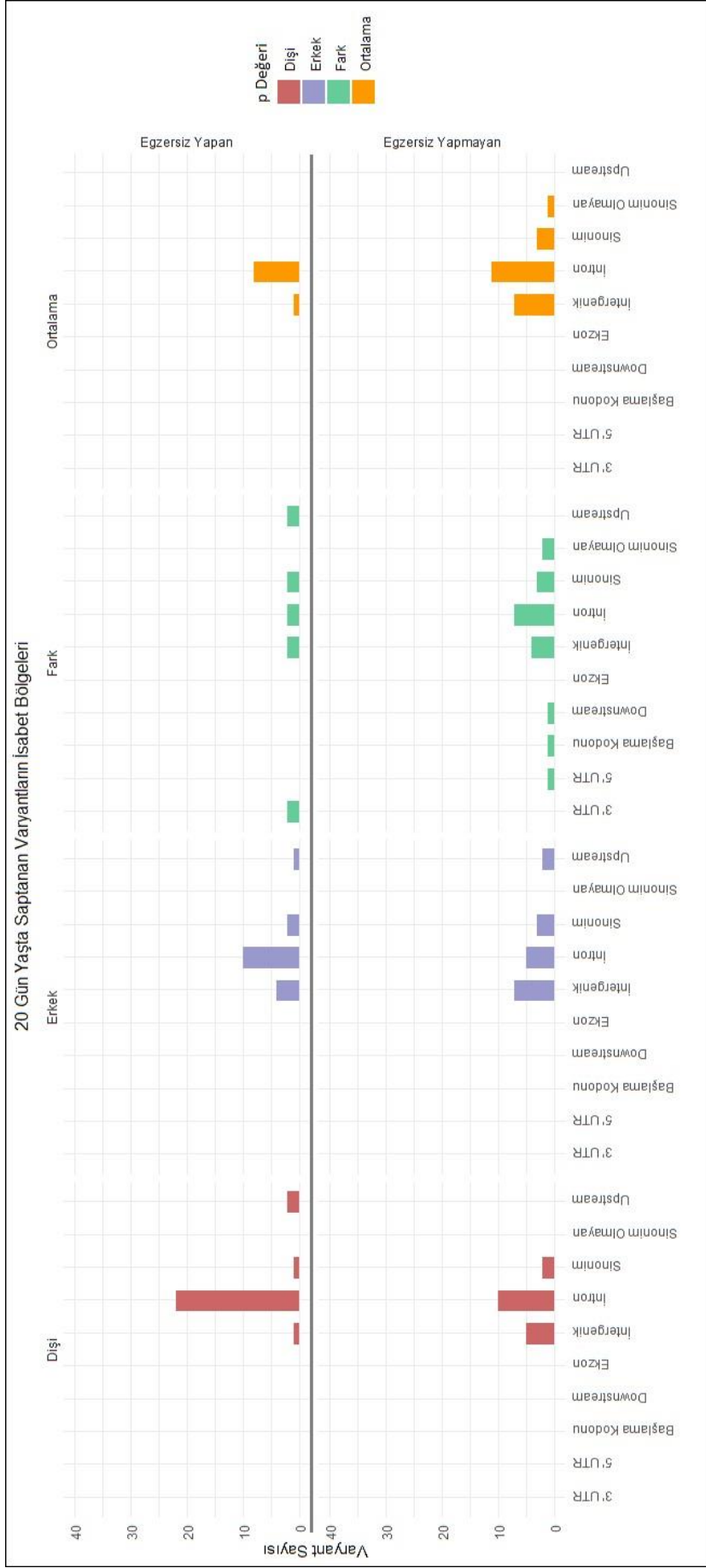


Şekil 4.13. Egzersiz statülerine göre yaş kıyaslaması yapılan GWAS'larda saptanan genlerin egzersiz statüleri, eşey ve GWAS sonucunda dikkate alınan p değerlerine göre kromozomlara dağılımı

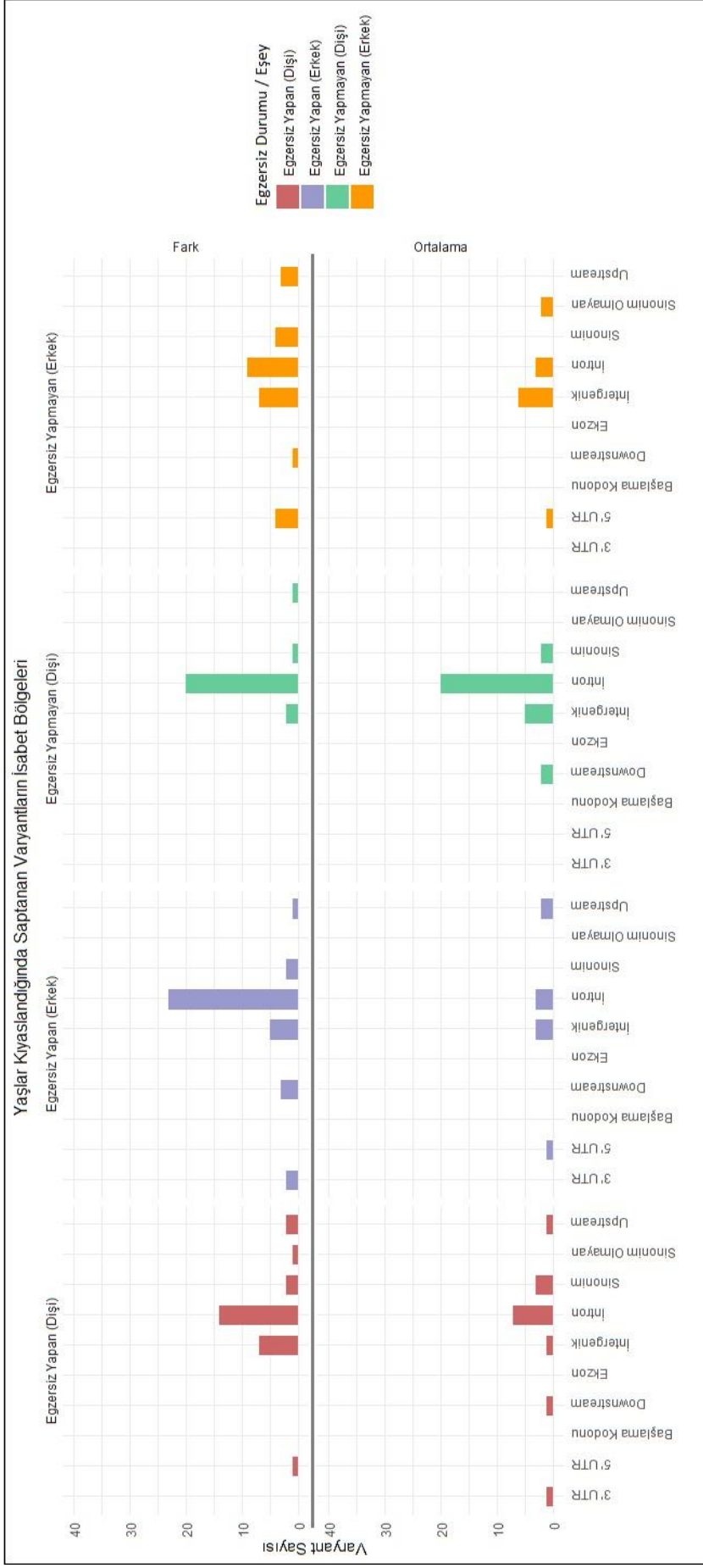
Şekil 4.14. – 4.16.'da ise tüm GWAS'larda saptanan varyantların gen bölgelerine dağılımı yer almaktadır. Grafiklerde gen bölgeleri; intron, downstream (aşağı yönlü), upstream (yukarı yönlü), 3'UTR, 5'UTR, intergenik bölge, başlama kodonu, ekzon ve ekzonda tespit edilen SNP'lerin protein ifadesinde neden olduğu sinonim ve sinonim olmayan değişimlere göre sınıflandırılmıştır. Bu bağlamda toplamda 479 varyant tespit edilmiştir, bu varyantların %55,95'i gende intron bölgesine isabet etmektedir. İtron bölgesinde olan bu değişimler genlerden ifade olan proteinlerin yapısını ve katlanmasını değil proteinlerin ifade düzeyini etkilemektedir. Tespit edilen varyantların yarısından fazlasının intron bölgesine denk gelmesi yapılan kontrol soyu ve mutant soyu çaprazları sonucu DGRP soylarında oluşan farkların sahip oldukları özgün genetik arka plan dolayısıyla oluştuğunu göstermektedir.



Şekil 4.14. 4 gün yaş grubunda yer alan bireyler için yapılan GWAS'larda saptanan varyantların egzersiz statüleri ve GWAS sonucunda dikkate alınan p değerlerine göre gen bölgelerine dağılımı



Şekil 4.15. 20 gün yaş grubunda yer alan bireyler için yapılan GWAS'larda saptanan varyantların egzersiz statüleri ve GWAS sonucunda dikkate alınan p değerlerine göre gen bölgelerine dağılımı

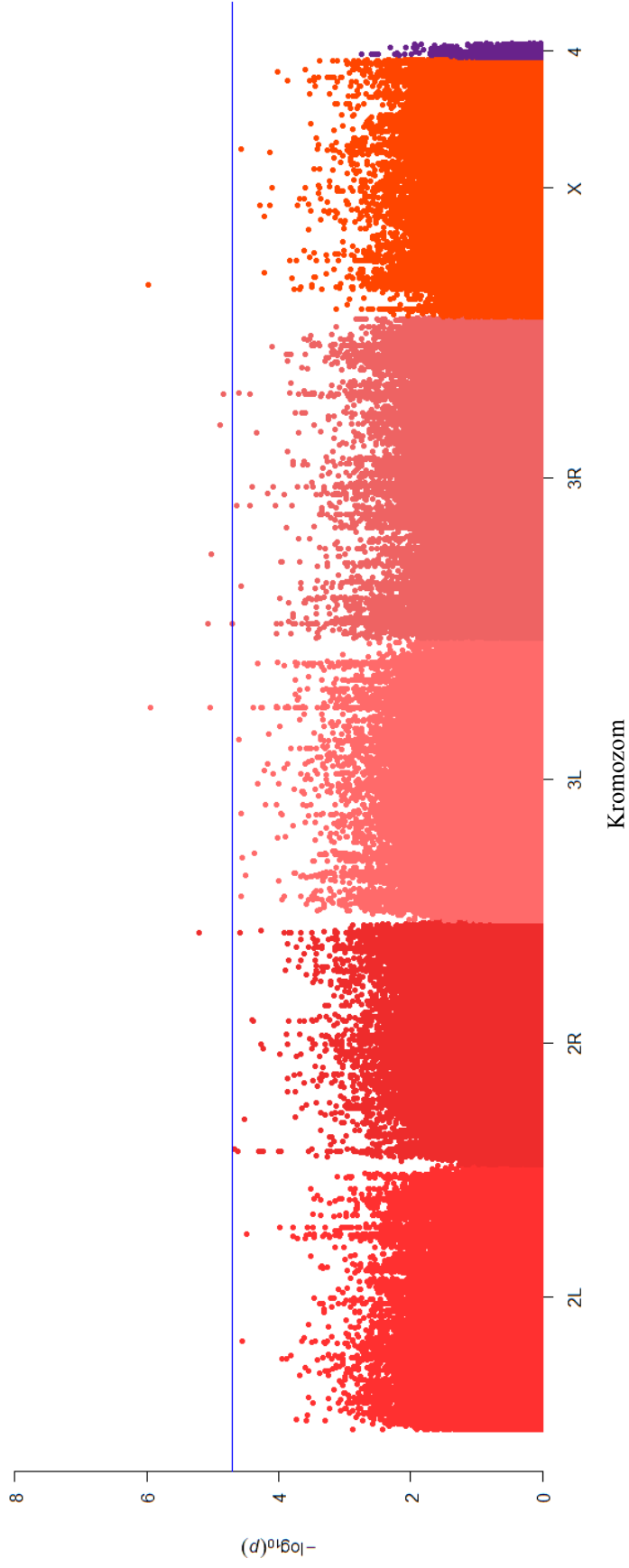


Şekil 4.16. Egzersiz statülerine göre yaş kıyaslaması yapılan GWAS'larda saptanan varyantların egzersiz statüleri, eşey ve GWAS sonucunda dikkate alınan p değerlerine göre gen bölgelerine dağılımı

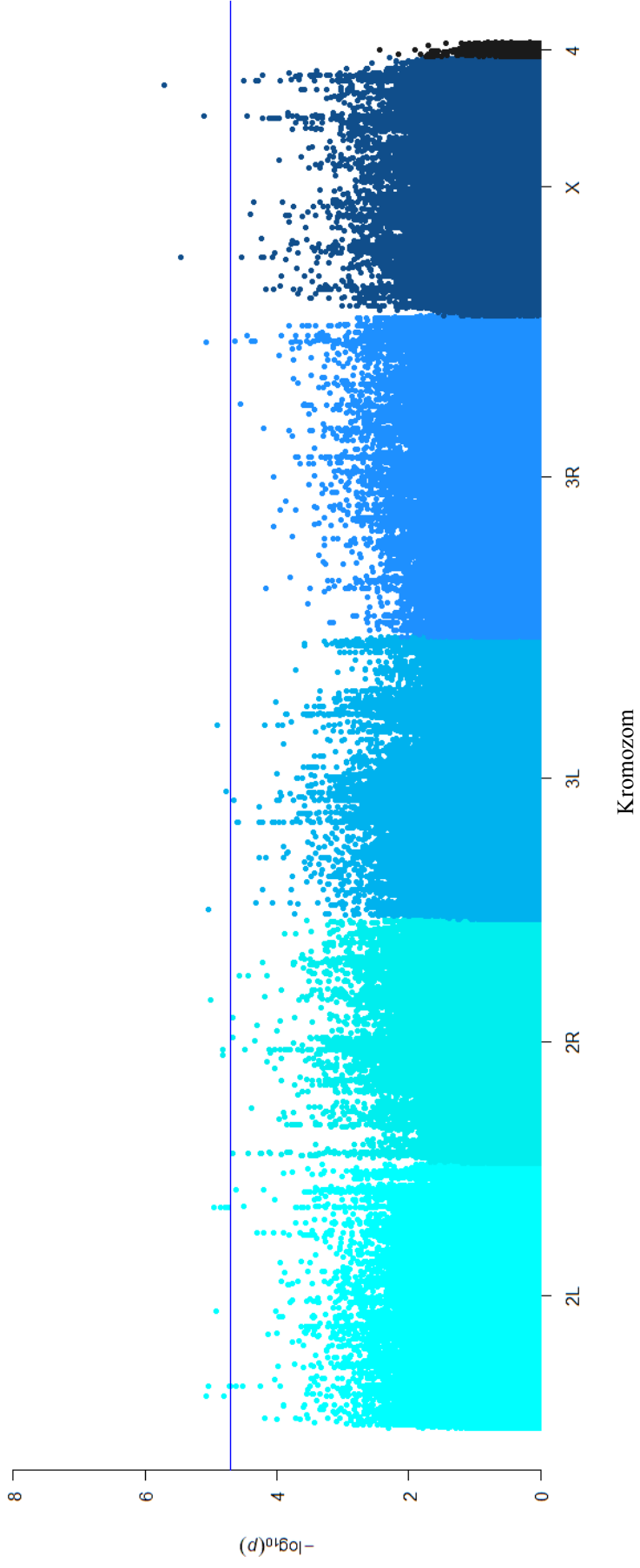
Tez kapsamında yapılan GWAS'ların temelde egzersiz statülerine eşeylerin kıyaslanmasına ve egzersiz statülerine göre yaş gruplarının kıyaslanmasına dayandığından daha önce de bahsedilmişti. Çizelge 4.4. ve 4.5.'te sınıflandırılan genler, Şekil 4.11. – 4.16.'da tespit edilen gen ve varyantların kromozomlara ve gen bölgelerine dağılımını veren grafikler bu temelde gerçekleştirilen 8 GWAS'ın tümünden tespit edilen aday genlere dayanmaktadır. Bu aday genlerin tamamının değerlendirilmesinin yanı sıra egzersiz statüsüne göre eşeylerin kendi içlerinde ve birbirleri arasında, egzersiz statüsüne göre yaş grupları ve eşeyler arasında ve egzersiz statüsüne göre eşey ve yaş değişkenleri bir arada değerlendirildiğinde gözlenen değişimlerin değerlendirilmesi gerekmektedir.

4.2.1. Egzersiz Statüsüne Göre Eşeylerin Kendi İçlerinde ve Birbirleri Arasında Gözlenen Değişimler

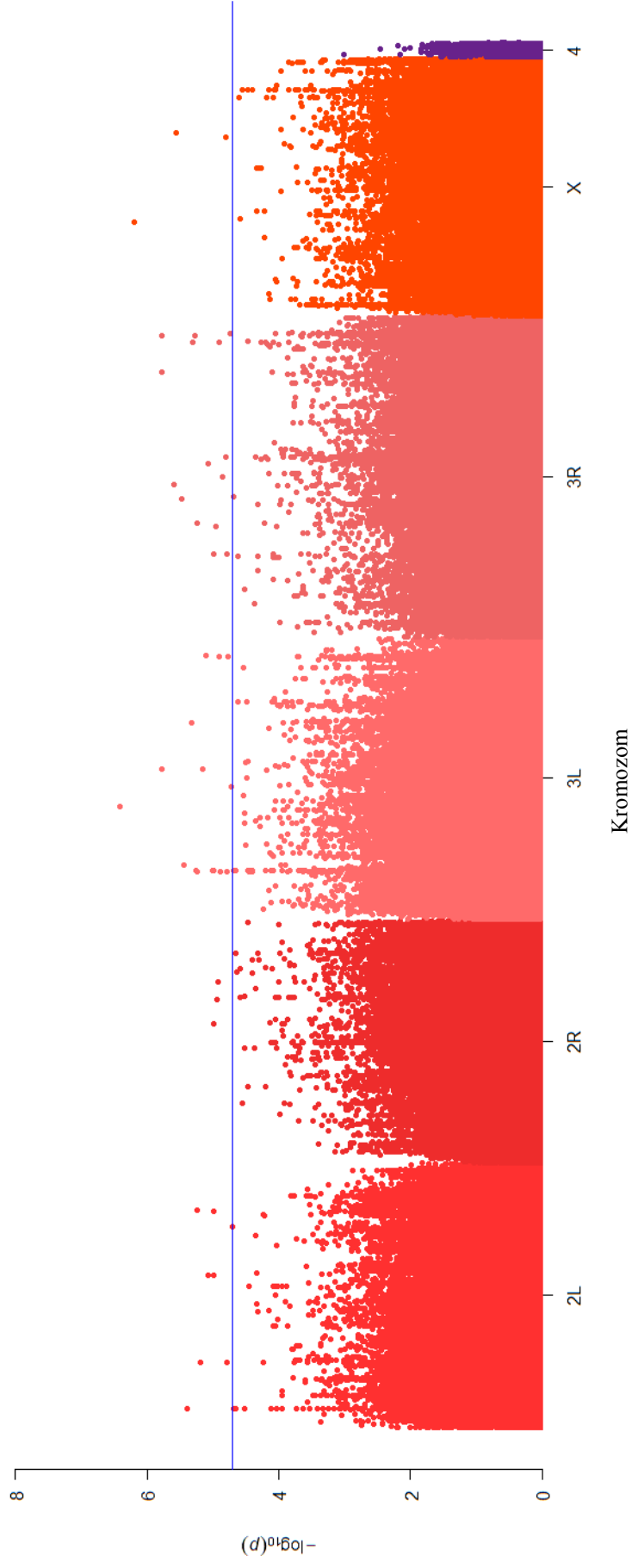
Şekil 4.3. – 4.10'da yer alan grafiklerde görüldüğü ve daha önce de bahsedildiği gibi DGRP soylarının mutant soy ve kontrol soyu çaprazları neticesinde oluşan farklılar DGRP soylarının birbirinden farklı genetik arka plana sahip olmalarından kaynaklıdır. Bu değişim grafiklerde de açıkça görülmektedir. Ancak bu değişimin yönü ve büyüklüğü egzersiz, yaş ve eşey çevresel faktörlerinden etkilenmekte ve farklı yanıtlar vermektedir. Bu bağlamda öncelikle egzersiz statüsüne göre eşeylerin kendi içlerinde ve birbirlerine göre gözlenen değişimleri incelenecektir. Yapılan tüm GWAS'lardan egzersiz statüsü bazında eşeylerin kıyaslanmış olduğu GWAS sonuçlarına ilişkin saptanan varyantların kromozomlara dağılımı Şekil 4.17. – 4.24.'te görülmektedir. Çizelge 4.6.'da egzersiz statüsü bazında dikkate alınan p değerleri ve yaş gruplarına göre tespit edilen aday genler ve işlev gördükleri sistemlere göre sınıflandırılması yapılmıştır. Bu çizelge baz alınarak egzersiz statüsü açısından eşeyler bazında gözlenen değişimler yaşlar arasındaki farka bakılmaksızın kıyaslanacaktır.



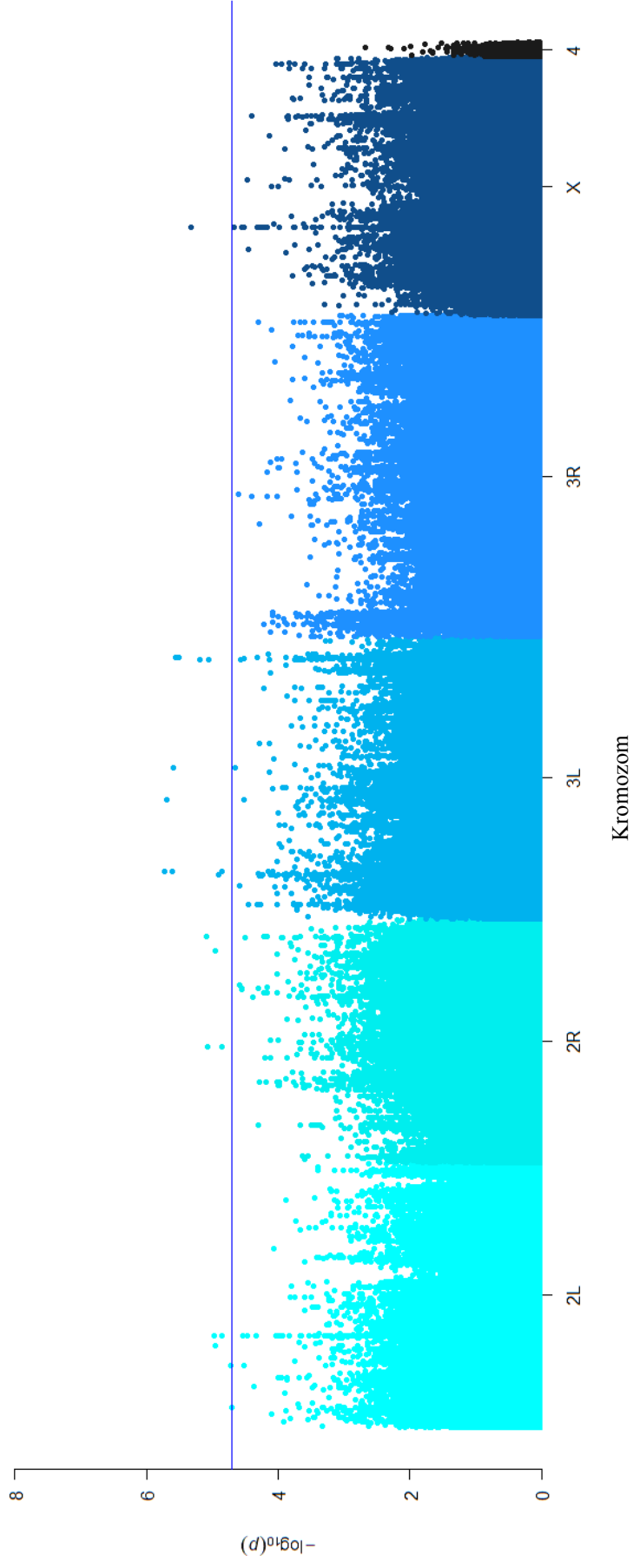
Şekil 4.17. 4 gün yaş egzersiz yapan dişi bireylere ait varyantların kromozomlara dağılımı



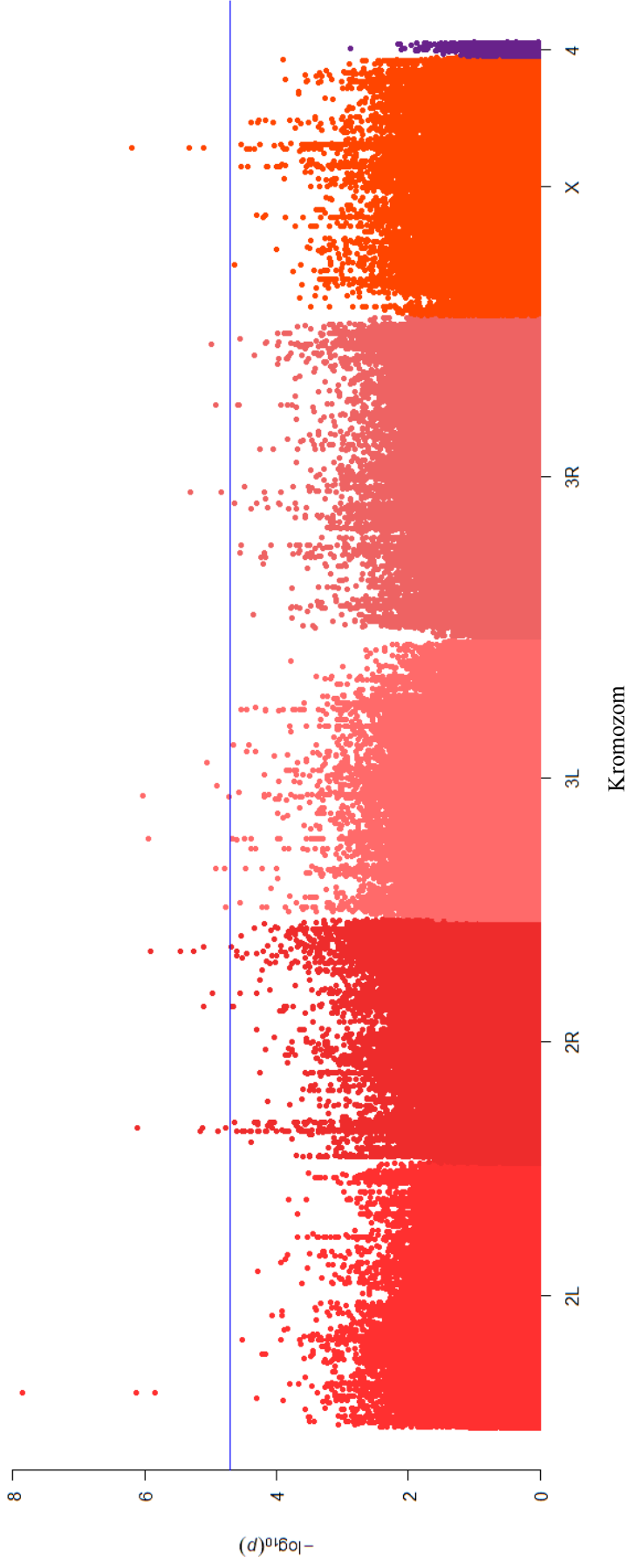
Şekil 4.18. 4 gün yaş egzersiz yapan erkek bireylere ait varyantların kromozomlara dağılımı



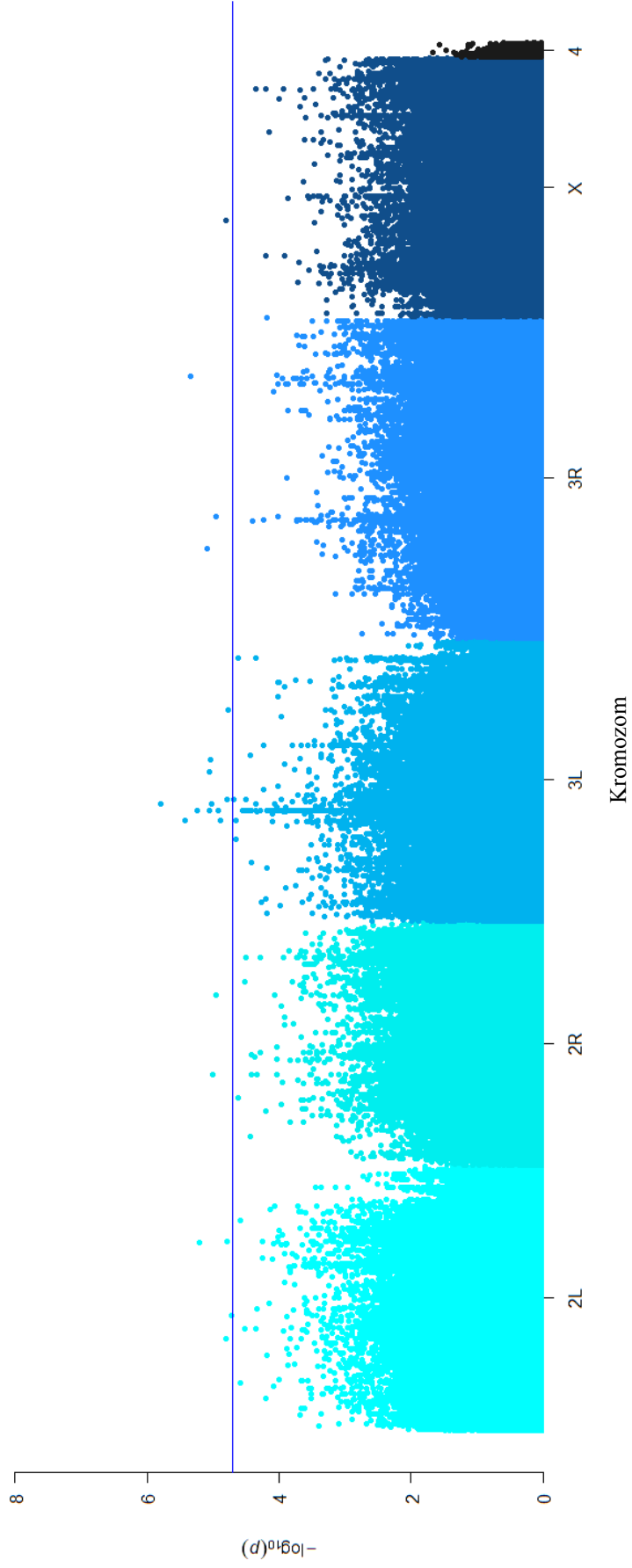
Şekil 4.19. 4 gün yaş egzersiz yapmayan dişi bireylerin ait varyantların kromozomlara dağılımı



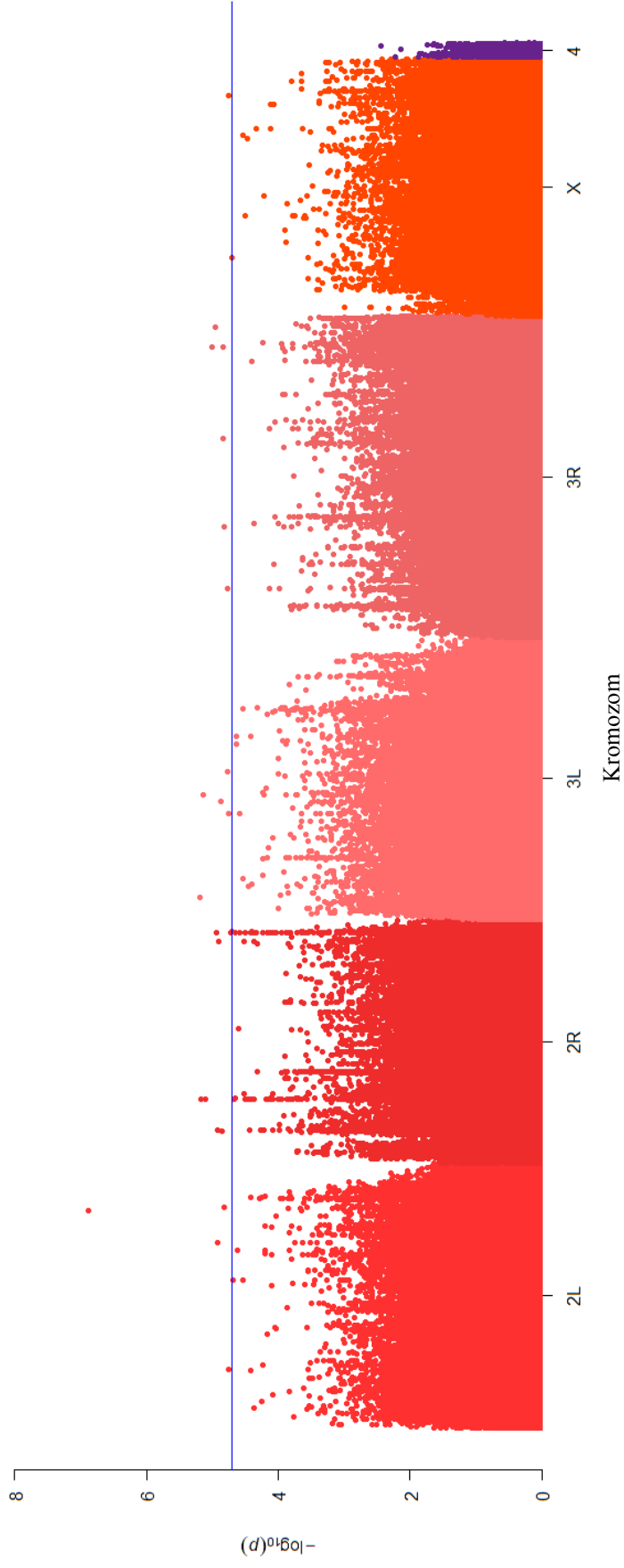
Şekil 4.20. 4 gün yaş egzersiz yapmayan erkek bireylere ait varyantların kromozomlara dağılımı



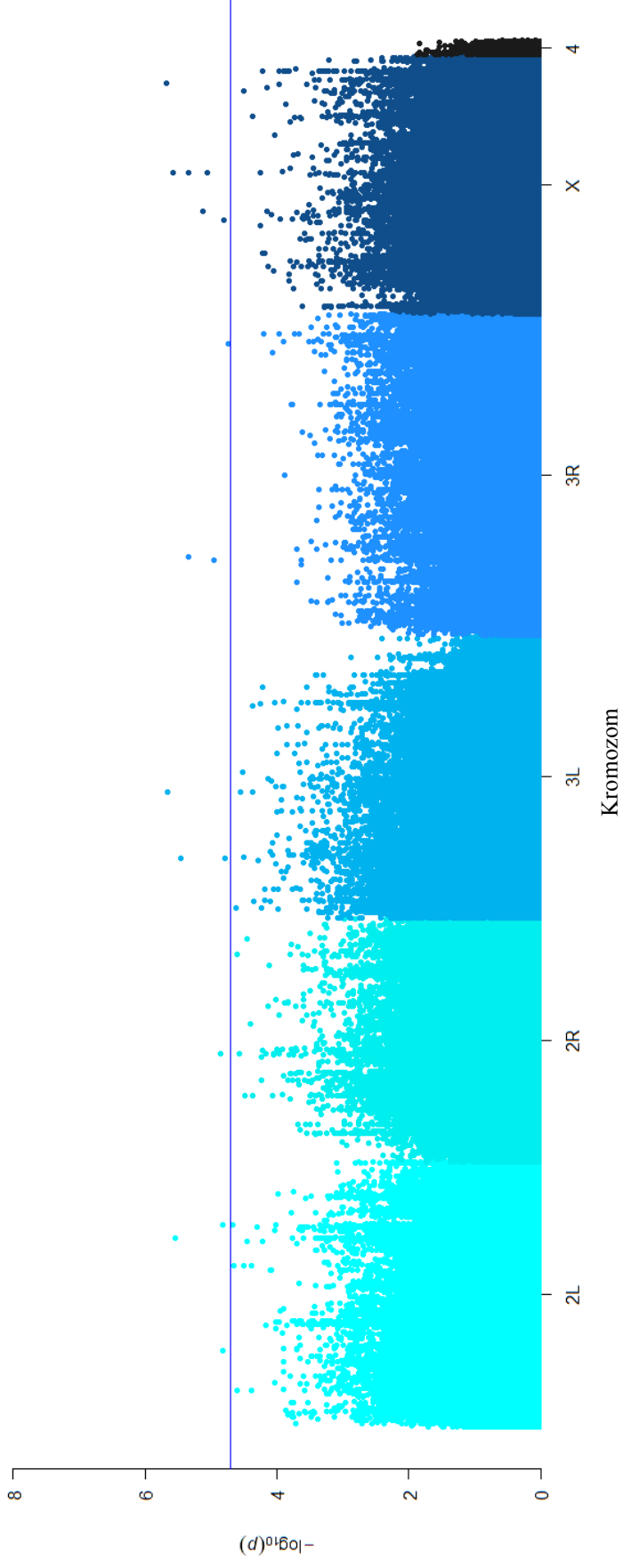
Şekil 4.21. 20 gün yaş egzersiz yapan dişi bireylere ait varyantların kromozomlara dağılımı



Şekil 4.22. 20 gün yaş egzersiz yapan erkek bireylere ait varyantların kromozomlara dağılımı



Şekil 4.23. 20 gün yaş egzersiz yapmayan dişi bireylere ait varyantların kromozomlara dağılımı



Şekil 4.24. 20 gün yaş egzersiz yapmayan erkek bireylere ait varyantların kromozomlara dağılımı

Egzersiz yapan dişi bireylerde *kirre, nord, bxd, hppy, NetA, pk, px, toc* genleri tespit edilmişken egzersiz yapmayan dişi bireylerde ise *bnl, exd, foxo, Gef64C, hdc, kay, pros, Ser, CG5873, lbl, Mmp2, sNPF* genleri tespit edilmiştir. Egzersiz yapan dişi bireylerde toplamda 8 gen, egzersiz yapmayan dişi bireylerde toplamda 12 gen tespit edilmiş olup bu genler arasında ortak olarak paylaşılan ortak gen bulunmamaktadır. Egzersiz yapan erkek bireylerde *for, gug, kay, mam, rg, sbb, Syt1, cact, fry, Prm, T48* genleri tespit edilmişken egzersiz yapmayan erkek bireylerde ise *Myo61F, SPoCk, cid, shep* genleri tespit edilmiştir. Egzersiz yapan erkek bireylerde toplamda 11 gen, egzersiz yapmayan erkek bireylerde ise toplamda 4 gen tespit edilmiş olup bu genler arasında ortak paylaşılan ortak gen bulunmamaktadır. Eşey kıyaslaması yapılmış GWAS'lar sonucunda dikkate alınan ortalama p değerinden gelen genler egzersiz statüsüne göre değerlendirildiğinde egzersiz yapan bireylerde *kay, dally, Egfr, hppy* genleri, egzersiz yapmayan bireylerde ise *Myo61F, SPoCk, heph, sNPF, trio* genleri tespit edilmiştir. Egzersiz yapan bireylerin ortalama p değerinden toplamda 4 gen tespit edilmiş olup bu genlerden *kay* egzersiz yapan erkek bireylerde ve egzersiz yapmayan dişi bireylerde de tespit edilmiş, *hppy* geninin ise egzersiz yapan dişi bireylerde tespit edilen genler arasında olduğu saptanmıştır. Egzersiz yapmayan bireylerin ortalama p değerinden ise toplamda 5 gen tespit edilmiş olup bu genlerden *Myo61F* ve *SPoCk* genleri egzersiz yapmayan erkek bireylerde de tespit edilmiş, *sNPF* geni ise egzersiz yapmayan dişi bireylerde tespit edilen genler arasında olduğu saptanmıştır. Fark p değeri dikkate alındığında saptanan genler incelendiğinde egzersiz yapan bireylerde *vn, dve, Dys, nvy* genleri, egzersiz yapmayan bireylerde ise *cher, chinmo, cyc, Dys, Egm, fru, IP3KI, Rac2, rg, bbg, kap3, Oamb* genleri tespit edilmiştir. Egzersiz yapan bireylerin fark p değerinden toplamda 4 gen, egzersiz yapmayan bireylerin fark p değerinden ise toplamda 12 gen tespit edilmiş olup bu genler arasından *Dys* geninin her iki egzersiz statüsünde de tespit edildiği saptanmıştır. Ayrıca egzersiz yapmayan bireylerin fark p değerinden tespit edilen *rg* geni aynı zamanda egzersiz yapan erkek bireylerde tespit edilen genler arasında da yer almaktadır.

Çizelge 4.6. Egzersiz statüsü bazında dikkate alınan p değerleri ve yaş gruplarına göre tespit edilen aday genler ve işlev aldıkları sistemlere göre sınıflandırılması

	p Değeri	Erken Yaş		Geç Yaş	
		Gen Adı	Yer Aldığı Sistem	Gen Adı	Yer Aldığı Sistem
Egzersiz Yapan	♀	<i>kirre</i>	Kas Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi	<i>bxl</i>	Kardiyovasküler Sistem, Solunum Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi
		<i>nord</i>	Sinir Sistemi	<i>hppy</i>	Sinir Sistemi
				<i>NetA</i>	Sinir Sistemi, Anatomik Yapı Gelişimi
				<i>pk</i>	Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi
				<i>px</i>	Solunum Sistemi, Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi
			<i>toc</i>	Anatomik Yapı Gelişimi	
	♂	<i>for</i>	Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket	<i>cact</i>	Sinir Sistemi, Anatomik Yapı Gelişimi
		<i>gug</i>	Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi	<i>fry</i>	Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi

Egzersiz Yapan (Devam)	♂	<i>kay</i>	Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi	<i>Prm</i>	Kas Sistemi, Anatomik Yapı Gelişimi
		<i>mam</i>	Kardiyovasküler Sistem, Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi	<i>T48</i>	Anatomik Yapı Gelişimi
		<i>rg</i>	Anatomik Yapı Gelişimi		
		<i>sbb</i>	Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi		
		<i>Syt1</i>	Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket		
	Ortalama	<i>kay</i>	Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi	<i>dally</i>	Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi
				<i>Egfr</i>	Kas Sistemi, Solunum Sistemi, Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi
				<i>hppy</i>	Sinir Sistemi

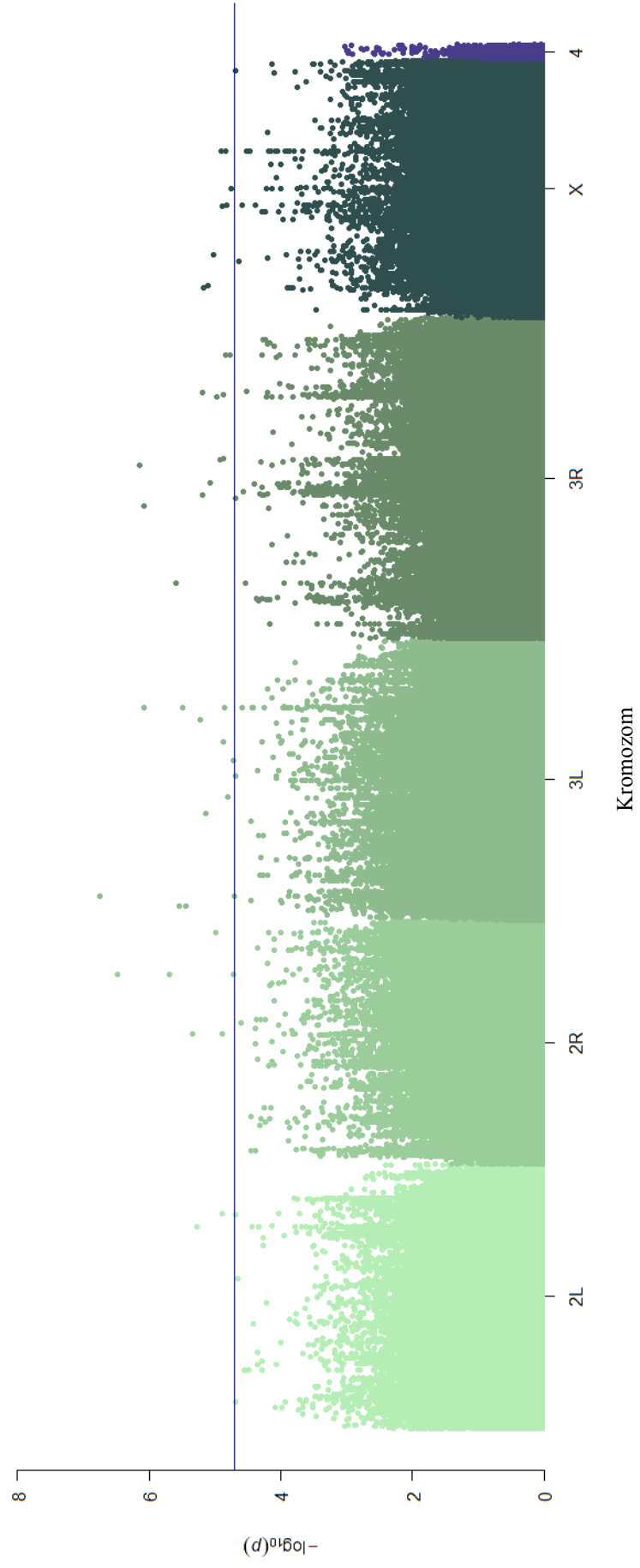
Egzersiz Yapan (Devam)	Fark	<i>vn</i>	Kas Sistemi, Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi	<i>dve</i>	Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi
				<i>Dys</i>	Kas Sistemi, Solunum Sistemi, Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi
				<i>nvy</i>	Kas Sistemi, Sinir Sistemi, Anatomik Yapı Gelişimi
Egzersiz Yapmayan	⊕	<i>bnl</i>	Solunum Sistemi, Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi	<i>lbl</i>	Kas Sistemi, Kardiyovasküler Sistem, Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi
		<i>exd</i>	Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi	<i>Mmp2</i>	Solunum Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi
		<i>foxo</i>	Solunum Sistemi, Anatomik Yapı Gelişimi	<i>sNPF</i>	Sinir Sistemi
		<i>Gef64C</i>	Solunum Sistemi, Sinir Sistemi, Anatomik Yapı Gelişimi		

Egzersiz Yapmayan (Devam)	♀	<i>hdc</i>	Solunum Sistemi, Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi		
		<i>kay</i>	Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi		
		<i>pros</i>	Sinir Sistemi, Anatomik Yapı Gelişimi		
		<i>Ser</i>	Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi		
		<i>CG5873</i>	Solunum Sistemi		
	♂	<i>Myo61F</i>	Anatomik Yapı Gelişimi	<i>cid</i>	Solunum Sistemi, Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi
		<i>SPoCk</i>	Kas Sistemi	<i>shep</i>	Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket
	Ortalama	<i>Myo61F</i>	Anatomik Yapı Gelişimi	<i>heph</i>	Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi
				<i>sNPF</i>	Sinir Sistemi
		<i>SPoCk</i>	Kas Sistemi	<i>trio</i>	Sinir Sistemi, Anatomik Yapı Gelişimi

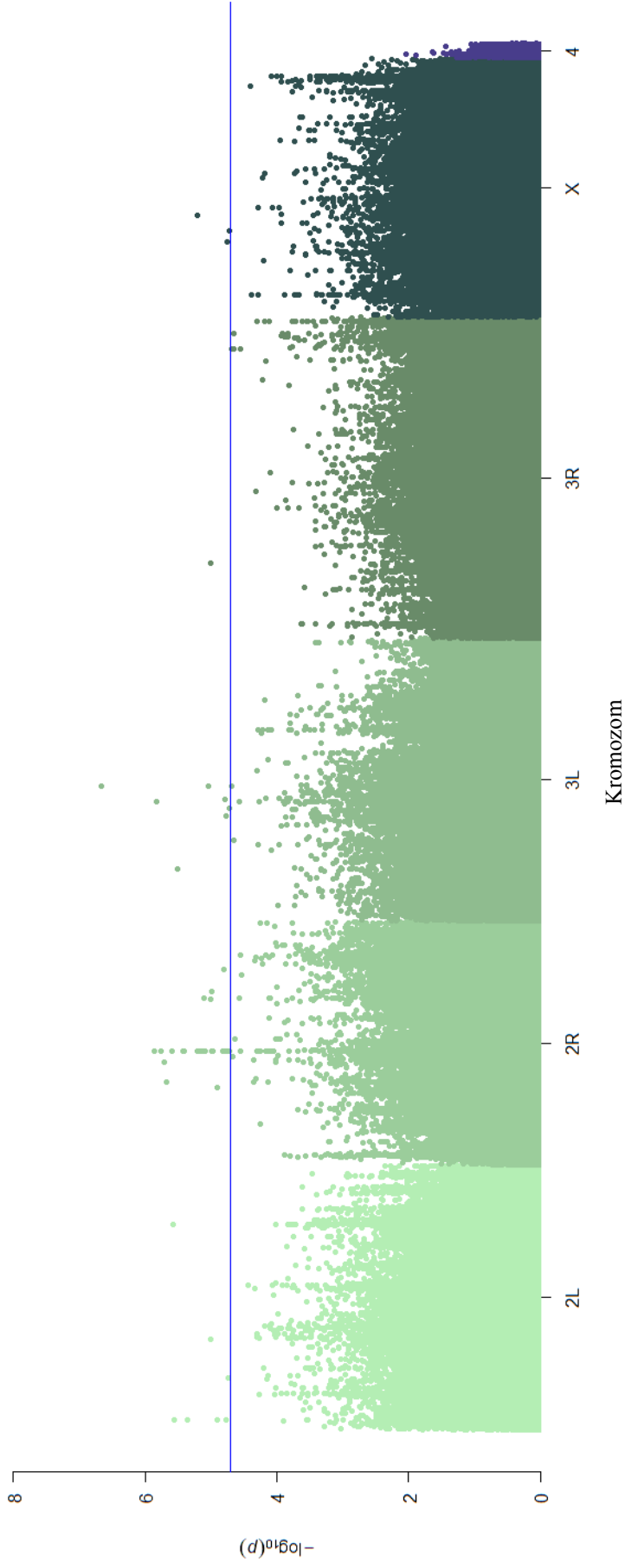
Egzersiz Yapmayan (Devam)	Fark	<i>cher</i>	Sinir Sistemi, Anatomik Yapı Gelişimi	<i>bbg</i>	Gelişim ve Hareket
		<i>chinmo</i>	Sinir Sistemi, Anatomik Yapı Gelişimi	<i>kap3</i>	Anatomik Yapı Gelişimi
		<i>cyc</i>	Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket	<i>Oamb</i>	Kas Sistemi
		<i>Dys</i>	Kas Sistemi, Solunum Sistemi, Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi		
		<i>Egm</i>	Solunum, Anatomik Yapı Gelişimi		
		<i>fru</i>	Kas Sistemi, Sinir Sistemi, Anatomik Yapı Gelişimi		
		<i>IP3K1</i>	Solunum Sistemi		
		<i>Rac2</i>	Sinir Sistemi, Kas Sistemi, Solunum Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi		
		<i>rg</i>	Anatomik Yapı Gelişimi		

4.2.2. Egzersiz Statüsüne Göre Yaş Grupları Arasında Eşeyler Bazında Gözlenen Değişimler

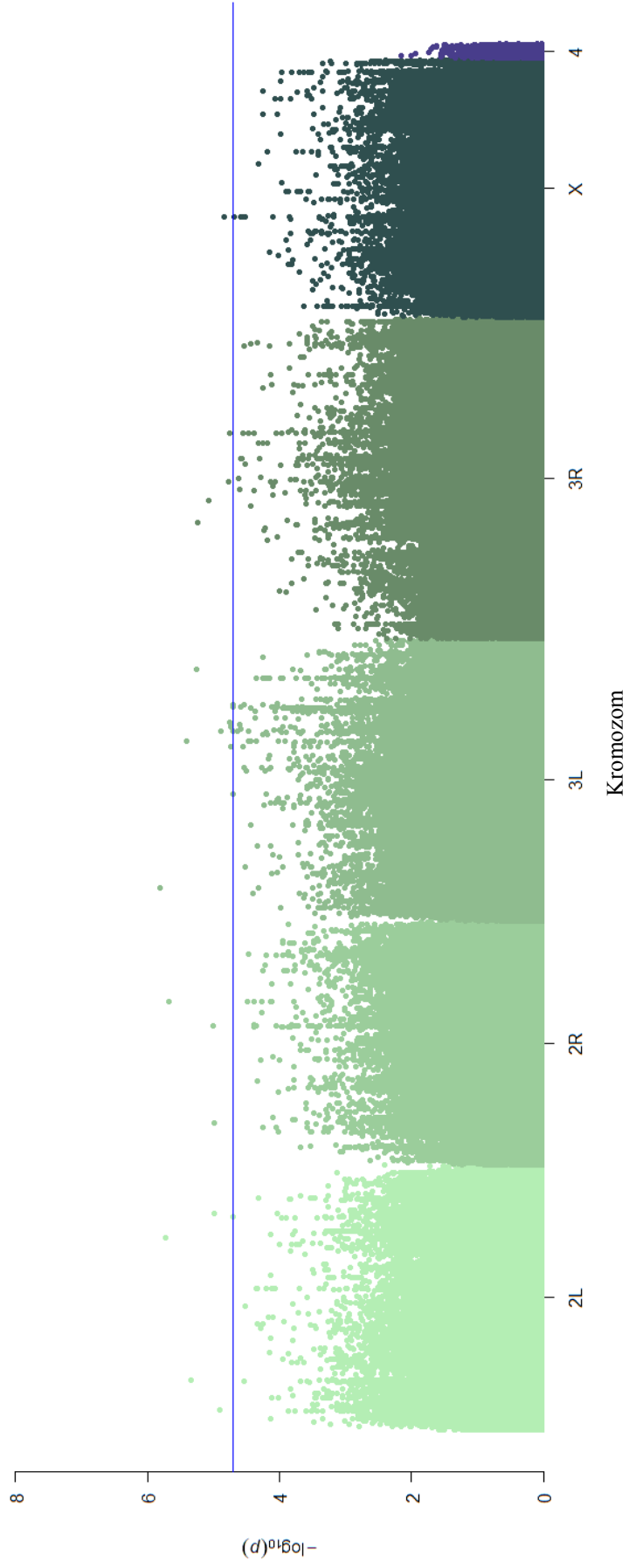
DGRP soylarının birbirinden farklı genetik arka plana sahip olmaları dolayısıyla egzersiz, yaş ve eşey çevresel faktörleri ile farklı yön ve büyüklükte yanıtlar verdiği bahsedilmişti. Bu bağlamda egzersiz statüsüne göre yaş grupları arasında eşeyler bazında gözlenen değişimler de incelenmelidir. Yapılan tüm GWAS'lardan egzersiz statüsü bazında yaş gruplarının kıyaslanmış olduğu GWAS sonuçlarına ilişkin saptanan varyantların kromozomlara dağılımı Şekil 4.25. – 4.28.'de görülmektedir. Çizelge 4.7.'de egzersiz statüsü ve eşey bazında yaş grupları kıyaslaması açısından dikkate alınan p değerlerine göre tespit edilen aday genler ve işlev aldıkları sistemlere göre sınıflandırılması yapılmıştır. Çizelge 4.7. ve Çizelge 4.6. baz alınarak egzersiz statüsü açısından yaş grupları arasında eşeyler bazında gözlenen değişimler kıyaslanacaktır. Öncelikle Çizelge 4.6. incelenecek olursa egzersiz yapan dişi bireylerde erken yaş grubunda *kirre* ve *nord* genleri tespit edilmişken geç yaş grubunda *bxl*, *hppy*, *NetA*, *pk*, *px*, *toc* genleri tespit edilmiştir. Egzersiz yapan dişi bireylerin erken yaş grubunda toplamda 2 gen, geç yaş grubundaki bireylerde toplamda 6 gen tespit edilmiş olup bu genler arasında ortak olarak paylaşılan gen bulunmamaktadır. Egzersiz yapan erkek bireylerin erken yaş grubunda *for*, *gug*, *kay*, *mam*, *rg*, *sbb*, *Syt1* genleri, geç yaş grubunda ise *cact*, *fry*, *Prm*, *T48* genleri tespit edilmiştir. Egzersiz yapan erkek bireylerin erken yaş grubunda toplamda 7 gen, geç yaş grubunda ise toplamda 4 gen tespit edilmiş olup bu genler arasında ortak olarak paylaşılan gen bulunmamaktadır. Egzersiz yapmayan dişi bireylerin erken yaş grubunda *bnl*, *exd*, *foxo*, *Gef64C*, *hdc*, *kay*, *pros*, *Ser*, *CG5873* genleri tespit edilmişken, geç yaş grubunda *lbl*, *Mmp2*, *sNPF* genleri tespit edilmiştir. Egzersiz yapmayan dişi bireylerin erken yaş grubunda toplamda 9 gen, geç yaş grubunda ise 2 gen tespit edilmiş olup bu genler arasında ortak olarak paylaşılan gen bulunmamaktadır. Egzersiz yapmayan erkek bireylerin erken yaş grubunda *Myo61F* ve *SPoCk* genleri, geç yaş grubunda ise *cid* ve *shep* genleri tespit edilmiştir. Egzersiz yapmayan erkek bireylerin her iki yaş grubunda da 2'şer gen tespit edilmiş olur bu genler arasında ortak olarak paylaşılan gen bulunmamaktadır.



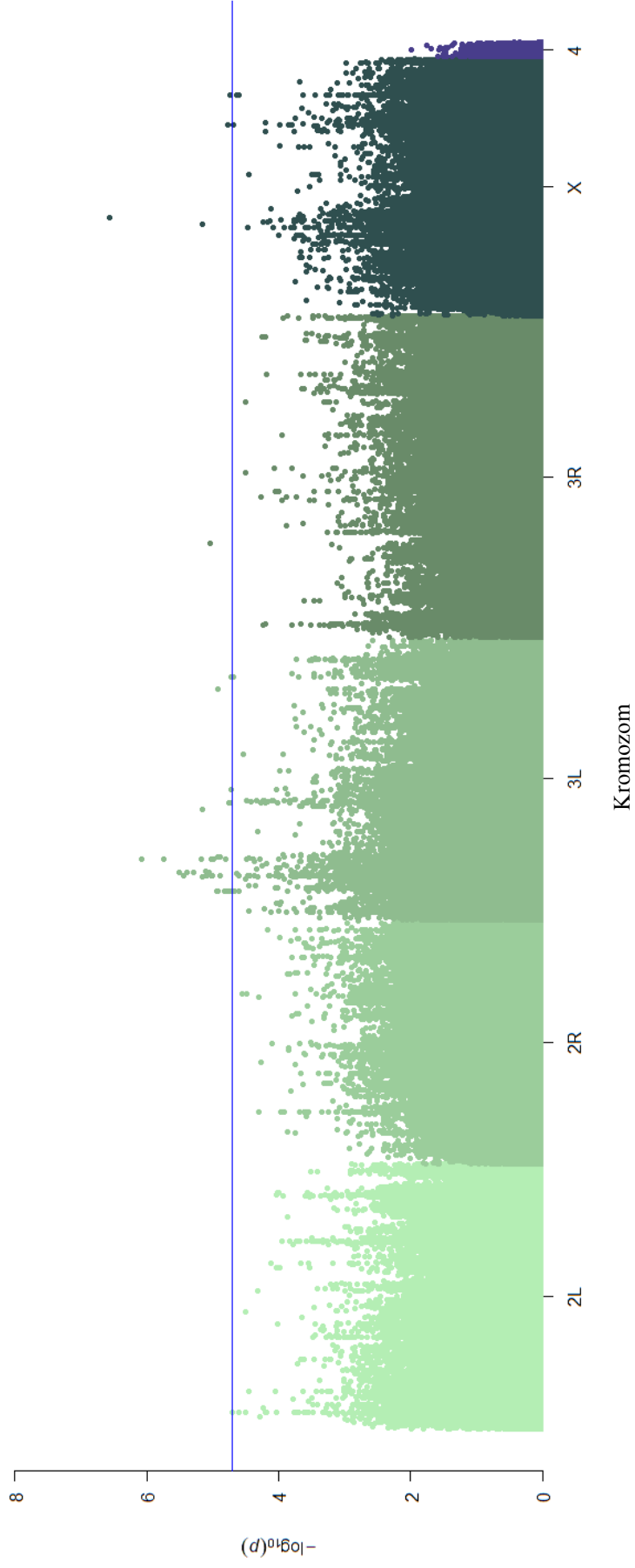
Şekil 4.25. Egzersiz yapan dişi bireylerde yaş grupları farklarına ait varyantların kromozomlara dağılımı



Şekil 4.26. Egzersiz yapan erkek bireylerde yaş grupları farklarına ait varyantların kromozomlara dağılımı



Şekil 4.27. Egzersiz yapmayan dişi bireylerde yaş grupları farklarına ait varyantların kromozomlara dağılımı



Şekil 4.28. Egzersiz yapmayan erkek bireylerde yaş grupları farklarına ait varyantların kromozomlara dağılımı

Çizelge 4.7. incelenecek olursa egzersiz yapan dişi bireylerin iki yaş grubu için ortak olan *Eip93F* ve *px* genleri tespit edilmiş olup, iki yaş grubunun farkından gelen genler ise *kirre*, *msi*, *nord*, *rig*, *Ubx* olarak tespit edilmiştir. Egzersiz yapan dişi bireyler için her iki yaş grubunda da ortak toplamda 2 gen, yaş grupları farkından gelen toplamda 5 gen tespit edilmiştir. Egzersiz yapan erkek bireylerin iki yaş grubu için ortak olan *cact*, *ec*, *Gug* genleri tespit edilmiş olup, iki yaş grubunun farkından gelen genler ise *CadN2*, *mam*, *Snoo* olarak tespit edilmiştir. Egzersiz yapan erkek bireyler için her iki yaş grubunda da ortak toplamda 3 gen, yaş grupları farkından gelen toplamda 3 gen tespit edilmiştir. Egzersiz yapmayan dişi bireylerin iki yaş grubu için ortak olan *CG5873*, *exd*, *foxo*, *hdc*, *pros*, *Ptp99A*, *Ser* genleri tespit edilmiş olup, iki yaş grubunun farkından gelen genler ise *bnl*, *comm3*, *CG5873*, *Gef64C*, *kay*, *Lim1*, *sbb*, *spz5*, *Traf4* olarak tespit edilmiştir. Egzersiz yapmayan dişi bireyler için her iki yaş grubunda da ortak toplamda 7 gen, yaş grupları farkından gelen toplamda 9 gen tespit edilmiş olup bu genler arasında *CG5873* ortak olarak paylaşılan gen olarak tespit edilmiştir. Egzersiz yapmayan erkek bireyler için her iki yaş grubu için ortak olan *sli* geni, iki yaş grubunun farkından gelen *Spn* geni tespit edilmiştir.

Çizelge 4.7. Egzersiz statüsü ve eşey bazında yaş grupları kıyaslaması açısından dikkate alınan p değerlerine göre tespit edilen aday genler ve işlev aldıkları sistemlere göre sınıflandırılması

	İki Yaş Grubu İçin Ortak Olan Genler		İki Yaş Grubunun Farkından Gelen Genler	
	Gen Adı	Yer Aldığı Sistem	Gen Adı	Yer Aldığı Sistem
Egzersiz Yapan Dişi	<i>Eip93F</i>	Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi	<i>kirre</i>	Kas Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi
	<i>px</i>	Solunum Sistemi, Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi	<i>msi</i>	Anatomik Yapı Gelişimi
			<i>nord</i>	Sinir Sistemi
			<i>rig</i>	Gelişim ve Hareket
			<i>Ubx</i>	Kardiyovasküler Sistem, Solunum Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi
Egzersiz Yapan Erkek	<i>cact</i>	Sinir Sistemi, Anatomik Yapı Gelişimi	<i>CadN2</i>	Sinir Sistemi, Anatomik Yapı Gelişimi
	<i>ec</i>	Anatomik Yapı Gelişimi	<i>mam</i>	Kardiyovasküler Sistem, Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi

Egzersiz Yapan Erkek (Devam)	<i>Gug</i>	Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi	<i>Snoo</i>	Sinir Sistemi, Anatomik Yapı Gelişimi
	<i>CG5873</i>	Solunum Sistemi	<i>bnl</i>	Solunum Sistemi, Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi
Egzersiz Yapmayan Dişi	<i>exd</i>	Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi	<i>comm3</i>	Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi
	<i>foxo</i>	Solunum Sistemi, Anatomik Yapı Gelişimi	<i>CG5873</i>	Solunum Sistemi
	<i>hdc</i>	Solunum Sistemi, Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi	<i>Gef64C</i>	Sinir Sistemi, Solunum Sistemi, Anatomik Yapı Gelişimi
	<i>pros</i>	Sinir Sistemi, Anatomik Yapı Gelişimi	<i>kay</i>	Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi
	<i>Ptp99A</i>	Sinir Sistemi, Anatomik Yapı Gelişimi	<i>Lim1</i>	Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi
	<i>Ser</i>	Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi	<i>sbb</i>	Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi

			<i>spz5</i>	Sinir Sistemi, Anatomik Yapı Gelişimi
			<i>Traf4</i>	Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi
Egzersiz Yapmayan Erkek	<i>sli</i>	Kardiyovasküler Sistem, Solunum Sistemi, Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi	<i>Spn</i>	Sinir Sistemi, Gelişim ve Hareket, Anatomik Yapı Gelişimi

4.2.3. Egzersiz Statüsüne Göre Eşey ve Yaş Değişkenleri Bir Arada Değerlendirildiğinde Gözlenen Değişimler

Egzersiz statüsüne göre eşey bazında ve yaş gruplarında eşey bazında gözlenen değişimler arasında bir de egzersiz statüsü açısından hem eşey hem de yaş değişkenlerinin bir arada değerlendirilmesi gerekmektedir. Yapılan bu değerlendirme Çizelge 4.6. üzerinden gerçekleştirilmiştir. Egzersiz yapan dişi bireylerin erken yaş grubunda *kirre* ve *nord* genleri tespit edilmiştir. Egzersiz yapan erkek bireylerin erken yaş grubunda ise *for*, *gug*, *kay*, *mam*, *rg*, *sbb*, *Syt1* genleri tespit edilmiştir. Egzersiz yapan dişi bireylerin erken yaş grubunda toplamda 2 gen, erkek bireylerde ise toplamda 7 gen tespit edilmiş olup bu genler arasında ortak olarak paylaşılan gen bulunmamaktadır. Egzersiz yapan bireylerin erken yaş grubunda ortalama p değerinden gelen yalnızca *kay* geni tespit edilmiş olup bu gen aynı zamanda egzersiz yapan erkek bireylerin erken yaş grubunda ve egzersiz yapmayan dişi bireylerin erken yaş grubunda da saptanmıştır. Egzersiz yapan bireylerin erken yaş grubunda fark p değerinden yalnızca *vn* geni tespit edilmiştir. Egzersiz yapmayan dişi bireylerin erken yaş grubunda *bnl*, *exd*, *foxo*, *Gef64C*, *hdc*, *kay*, *pros*, *Ser*, *CG5873* genleri tespit edilmiştir. Egzersiz yapmayan erkek bireylerin erken yaş grubunda ise *Myo61F* ve *SPoCk* genleri tespit edilmiştir. Egzersiz yapmayan dişi bireylerin erken yaş grubunda toplamda 9 gen, erkek bireylerde ise toplamda 2 gen tespit edilmiş olup bu

genler arasında ortak olarak paylaşılan gen bulunmamaktadır. Egzersiz yapmayan bireylerin erken yaş grubunda ortalama p değerinden *Myo61F* ve *SPoCk* genleri tespit edilmiş olup bu genler aynı zamanda egzersiz yapmayan erkek bireylerin erken yaş grubunda tespit edilen genlerle ortak olarak saptanmıştır. Egzersiz yapmayan bireylerin erken yaş grubunda fark p değerinden *cher*, *chinmo*, *cyc*, *Dys*, *Egm*, *fru*, *IP3KI*, *Rac2*, *rg* genleri tespit edilmiştir. Egzersiz yapmayan bireylerin erken yaş grubu fark p değerinden toplamda 9 gen tespit edilmiş olup *rg* geni egzersiz yapan erkek bireylerin erken yaş grubunda da ortak olarak saptanmıştır.

Egzersiz yapan dişi bireylerin geç yaş grubunda *bxd*, *hppy*, *NetA*, *pk*, *px*, *toc* genleri tespit edilmiştir. Egzersiz yapan erkek bireylerin geç yaş grubunda ise *cact*, *fry*, *Prm*, *T48* genleri tespit edilmiştir. Egzersiz yapan dişi geç yaş grubunda toplamda 6 gen, erkeklerde ise toplamda 4 gen tespit edilmiş olup bu genler arasında ortak bir gen saptanmamıştır. Egzersiz yapan bireylerin geç yaş grubunda ortalama p değerinden *dally*, *Egfr*, *hppy* genleri tespit edilmiştir. Egzersiz yapan bireylerin geç yaş grubunda toplamda 3 gen tespit edilmiş olup bu genlerden *hppy* aynı zamanda egzersiz yapan dişi bireylerin geç yaş grubunda da saptanmıştır. Egzersiz yapan bireylerin geç yaş grubunda fark p değerinden *dve*, *Dys*, *nvy* genleri tespit edilmiştir. Egzersiz yapan bireylerin geç yaş grubunda da toplamda 3 gen tespit edilmiş olup bu genlerden *Dys* geni aynı zamanda egzersiz yapmayan bireylerin erken yaş grubunda da saptanmıştır. Egzersiz yapmayan dişi bireylerin geç yaş grubunda *lbl*, *Mmp2*, *sNPF* genleri tespit edilmiştir. Egzersiz yapmayan erkek bireylerin geç yaş grubunda ise *cid* ve *shep* genleri tespit edilmiştir. Egzersiz yapmayan dişi bireylerin geç yaş grubunda toplamda 3 gen tespit edilmişken, erkek bireylerde ise toplamda 2 gen tespit edilmiş olup bu genler arasında herhangi bir ortak gen saptanmamıştır. Egzersiz yapmayan bireylerin geç yaş grubunda ortalama p değerinden *heph*, *sNPF*, *trio* genleri tespit edilmiştir. Bu grupta toplamda 3 gen tespit edilmiş olup bu genlerden *sNPF* aynı zamanda egzersiz yapmayan dişi bireylerin geç yaş grubunda da saptanmıştır. Egzersiz yapmayan bireylerin fark p değerinden *bbg*, *kap3*, *Oamb* genleri tespit edilmiş olup bu genler ve diğer gruplar arasında ortak bir gen saptanmamıştır.

4.2.4. GWAS'lar Sonucu Saptanan Aday Genlerin İnsan Ortologları ile İlişkilenen Hastalıklar

Yapılan tüm GWAS'lar sonucu saptanan toplamda 214 aday gen saptanmıştır. Bu aday genlerin insan ortologları DIOPT veri tabanı [12] aracılığı ile belirlenmiştir. Saptanan bu genlerin ilişkilendirildiği hastalıklar KOBAS veri tabanı [11] aracılığı ile analiz edilmiş olup, hastalıklar sistemlere göre sınıflandırılmıştır. İlişkilendirilen hastalıklar, hastalıkların ilişkilendirildiği insan genleri ve bu genlerin *Drosophila* ortologları, tespit edildikleri yaş gruplarına göre Ek-2'de yer alan çizelgede detaylı bir şekilde sınıflandırılmıştır. Ek-2'de yer alan çizelgede her renk ayrı bir sistemi temsil etmektedir. Solunum sistemine ilişkin 2, kas - iskelet sistemine ilişkin 3, kardiyovasküler sisteme ilişkin 14, anatomik yapı ve gelişimi etkileyen 4, sinir sistemine ilişkin 17, obezite ve diğer metabolik rahatsızlıklara ilişkin 18 hastalık saptanmıştır. Toplamda 58 hastalık tespit edilmiş olup bu hastalıklar 271 insan geniyle ilişkilenebilmektedir. Bu hastalıklardan yalnızca erken yaş grubunda tespit edilen *Drosophila* genleriyle ilişkilendirilen hastalıklardan solunum sistemiyle ilişkili 1, kardiyovasküler sistemle ilişkili 3, sinir sistemiyle ilişkili 3, obezite ve diğer metabolik rahatsızlıklarla ilişkilendirilen 7 hastalık olup toplamda 14 hastalık ilişkilendirilmiştir. *Drosophila*'da geç yaş grubunda tespit edilen genlerle ilişkili yalnızca bir hastalık ilişkilendirilmiş olup bu hastalık obezite ve diğer metabolik rahatsızlıklarla ilişkilidir. İnsan genleri ile ilişkilendirilmiş hastalıklara *Drosophila*'da tespit edilen genlerden hem erken hem de geç yaşta ilişkilendirilen toplamda 44 hastalık bulunmuştur. Bu hastalıklardan 2'si solunum sistemiyle, 3'ü kas – iskelet sistemiyle, 11'i kardiyovasküler sistemle, 4'ü anatomik yapı ve gelişimle, 14'ü sinir sistemiyle, 10'u obezite ve diğer metabolik rahatsızlıklarla ilişkili bulunmuştur.

Bu hastalıklar ile ilişkilendirilen insan ve *Drosophila* genlerine dair birkaç örnek anlatılacaktır, ayrıntılı tablo Ek-2'de bulunmaktadır. Öncelikle *Drosophila*'da yalnızca erken yaş grubu genleriyle ilişkilendirilmiş hastalıklara örnek verilecek olursa; kardiyovasküler sistem hastalıkları grubunda yer alan kardiyak hipertrofi ile GRIK2, JAG1, FGF1, SLC2A1 insan genleri ilişkili bulunmuş olup bu genlerin *Drosophila* ortologları, *Ir75d*, *Ser*, *Bnl*, *Glut1* genleridir. Sinir sistemi hastalıkları grubunda yer alan

majör depresif bozukluk kaynaklı anksiyete ile CREB5 ve DMD insan genleri ilişkili bulunmuş olup bu genlerin *Drosophila* ortologları *kay* ve *Dys* genleridir. PCBP3 insan geni obezite ve diğer metabolik rahatsızlıklar grubunda yer alan insülin direnci / yanıtı ile ilişkilendirilmiş olup bu genin *Drosophila* ortoloğu *mub* genidir. *Drosophila*'da yalnızca geç yaş grubu genleriyle ilişkilendirilmiş tek bir hastalık bulunmaktadır. Bu rahatsızlıkta obezite ve diğer metabolik rahatsızlıklar grubunda yer alan yeme bozuklukları olup bu hastalık ile HTR1D insan geni ilişkilendirilmiş olup bu genin *Drosophila* ortoloğu *Oamb* genidir.

Drosophila'da hem erken yaş hemde geç yaş grubu genleriyle ilişkilendirilmiş hastalıklara birkaç örnek verilecek olursa; solunum sistemi hastalıkları grubunda genel solunum hastalıklarıyla DNAH5, DNAH11, MMP1 insan genleri ilişkili bulunmuş olup bu genlerin *Drosophila* ortologları erken yaş grubunda saptanan *Dhc93AB* geni ve geç yaş grubunda saptanan *Dhc36C* ve *Mmp2* genleridir. MYH2, DMD, ATP2A1, HNRNPDL, LIMS2, CAPN3, FLNC, LMOD3, MYH7 genleri kas – iskelet sistemi hastalıkları grubunda genel kas hastalıklarıyla ilişkili bulunmuş olup bu genlerin *Drosophila* ortologları erken yaş grubunda saptanan *Dys*, *SPoCk*, *Rbp6*, *msi*, *cher*, *tmod* genleri ve geç yaş grubunda saptanan *Prm*, *Dys*, *Pk*, *CalpB* genleridir. Sinir sistemi hastalıkları grubunda yer alan epilepsi ile GRIN2A, GRIN2B, GRIN2D, PRICKLE1, PRICKLE2, NPR3, SCARB2, SLC2A1, FGF12 genleri ilişkili bulunmuş olup bu genlerin *Drosophila* ortologları erken yaş grubunda saptanan *Ir75d*, *ACXD*, *pes*, *Glut1*, *bnl* genleri ve geç yaş grubunda saptanan *pk* genidir. Tespit edilen *Drosophila* aday genlerinin insan ortologları aracılığı ile ilişkilendirilen tüm hastalıklar Ek-2'de bir şekilde sunulmaktadır.

5. TARTIŞMA

Drosophila melanogaster, Thomas Hunt Morgan ve meslektaşlarının ufuk açıcı keşiflerinden beri, yani 100 yılı aşkın bir süredir bilimsel araştırmalar kapsamında hemen her konuda model organizma olarak kullanılmaktadır. Bir model organizma olarak *Drosophila melanogaster*; insan ve fare gibi organizmalara kıyasla genomunun 10 kat daha küçük olması, kısa nesil aralıklarına sahip olması, laboratuvar ortamında çalışılmasının kolay ve ucuz olması dolayısıyla pek çok alanda çalışma avantajı sağlamaktadır. Bu özelliklerinin yanında belki de en önemli özelliği biyolojik süreçleri etkileyen genlerin evrimsel korunumu, insan hastalıklarıyla ilgili lokusların %75'inin ortolog olması, insan ve diğer organizmalarda bulunan genlerin etki ettikleri biyolojik süreç ve işlevler açısından homolog olmasıdır [3-5, 73, 95, 96]. *Drosophila*; yaşadığı çevrenin, çevresel etmenlerin ve sağladığı zengin genetik araçların manipülasyonlarının kolay olması dolayısıyla insan ve diğer memeli canlılarda çalışılması zor olan pek çok hastalık, gelişimsel süreç ve fizyolojik olguların incelenmesi açısından oldukça uygun bir model organizmadır [65]. *Drosophila* ile çalışılabilen konular birkaç örnekle sıralanacak olursa: hücre ve gelişim biyolojisi, nörobiyoloji, öğrenme, hafıza, uyku, davranış, stres direnci, metabolik özellikler, üreme verimliliği, ömür uzunluğu ve hatta son yıllarda egzersiz çalışmaları bunlardan bazılarıdır. Bunların yanı sıra *Drosophila* üzerinde modellenen birkaç insan hastalığına örnek: kardiyovasküler hastalıklar, mitokondriyal DNA bozukluklarından kaynaklı rahatsızlıklar (diyabet, kas dejenerasyonu gibi), nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer, Parkinson, Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) gibi) ve kanser olarak sıralanabilir [61, 95, 97-104]. Tezin odağında da yer alan egzersiz çalışmalarının *Drosophila melanogaster*'de modellenenilerden bahsetmeden önce insan çalışmalarına değinilecektir.

Fiziksel aktivite ve egzersizin son yıllarda insan vücudu üzerine olan faydaları egzersizle ilgilenen bilim insanları, sağlık ve spor uzmanları tarafından birçok hastalığın ve bozukluğun gelişimine karşı önemli bir savunma mekanizması olduğunu söylemelerinin yanı sıra sporcu yetiştirilmesi konusunda önemi dolayısıyla da üzerinde durulmaktadır. Günümüzde gelişen teknolojiye bağlı olarak sedanter yaşam tarzının yaygınlaşması ve istenilen zamanda kalorisi yüksek gıdalara erişim rahatlığı dolayısıyla fiziksel aktivite eksikliğinden kaynaklanan veya bu durumla ilişkili olan hipokinetik hastalıklar

yaygınlaşmıştır. Bunlar; obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve felçtir. Bahsedilen bu hastalıkların hepsi birbiri ile ilişkili olup bu hastalıkların kombinasyonu metabolik sendrom olarak tanımlanmaktadır. Metabolik sendrom ve hipokinetik hastalıkların yanı sıra fiziksel aktivitenin kişilerin mental sağlığı üzerinde de oldukça olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir [22, 28]. Yapılan düzenli fiziksel aktivite ve egzersiz sonucunda insan vücudu belli adaptasyonlar geliştirmekte ve bu adaptasyonlar hastalıklara karşı koruma ve kişisel refahın artışını sağlamaktadır. Egzersiz ile iskelet kasının kasılmasına bağlı olarak artan metabolik aktivite vücut homeostazını bozan (pertürbe eden) bir olgu olup, vücut bu bozulan dengeyi sağlamak için bütün sistemlerin entegre yanıtıyla homeostazı tekrar bazal seviyeye getirir. Yanıt oluşturan bu sistemler ve egzersizle ilişkisi “GENEL BİLGİLER” başlığında detaylı bir şekilde anlatılmış olup bunlar; enerji metabolizması, iskelet – kas sistemi, sinir sistemi, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistemdir. Elbette sistemlerin oluşturduğu bu fizyolojik yanıtların altında birçok hücresel, biyokimyasal ve moleküler yolak aktif hale gelmekte ve aynı zamanda bu yanıtların bir de genetik temeli bulunmaktadır. Bu genetik temelin açığa çıkarılması fiziksel inaktivite ve beslenme bozukluğu kaynaklı rahatsızlıkların ve metabolik hastalıkların henüz aydınlatılmamış genetik temelini anlaması, hastalıkların önlenmesi ile tedavisi açısından ve bu sistemlerin işleyişinde yer alan genlerin açığa çıkarılması açısından önem arz etmektedir [2, 33-35]. Farklı araştırma grupları tarafından bugüne kadar yapılan çalışmalarda pek çok polimorfizm, lokus ve aday gen tespit edilmiştir. Kardiyovasküler sistem, iskelet – kas sistemi, sinir sistemi ile ilişkilendirilen genlere ACE, ADRA2A, COL5A1, VDR, BDNF örnek verilebilir. Metabolik hastalıklardan obezite ve Tip 2 diyabetle ilişkili FTO, SLC2A2, ABCC8 ve KCNJ11 genleri örnek verilebilir [2, 34, 36, 37, 39, 43]. Bu sistemlerin yanı sıra enerji metabolizmasında görev alan AMPD1, ACSL1 ve HIF1A genleri, mitokondriyal biyogenez ve oksidatif metabolizma ile ilişkili Sirtuin gen ailesi üyeleri (SIRT1 – SIRT7), Sirtuin gen ailesinin ifadelerini regüle ettiği mitokondriyal biyogenezde yer alan CREB, CS ve PGC-1 α genleri örnek verilebilir [2, 34, 39]. Bahsi geçen tüm genler insanlarda egzersiz fiziolojisi kapsamında yapılmış çalışmalarda tespit edilmiş aday genlerin birkaç örneğidir. Bu bağlamda yapılan genetik çalışmalar gen ekspresyonu, kantitatif özellik lokusu (QTL), tekli nükleotit polimorfizmi (SNP) çalışmaları, tek genli ilişkilendirme analizleri, genom boyulu ilişkilendirme analizleri, epigenetik mekanizmalar üzerine yapılan çalışmalar ve metaanalizleri içermektedir. Ancak, bütün sistemleri pertürbe eden (homeostazı bozan) egzersize ilişkin genetik varyantları saptamak ve her bir geni tek

başına değerlendirmek böylesine karmaşık bir sistemde genotipin fenotip üzerindeki etkisini açıklamak için oldukça yetersizdir. Yapılmış olan çalışmalarda tek gen ve gen ilişkilendirme analizlerinin eksikliğinin yanında bu çalışmaların örneklem eksikliği nedeniyle yetersizliği de vurgulanmaktadır. Bu açıdan tüm genomu bir arada değerlendirmemizi sağlayan genom boyulu ilişkilendirme analizlerinin daha açıklayıcı ve kapsayıcı olacağı düşünülerek tez kapsamında egzersiz fiziolojisi açısından *srl* geni ile etkileşen diğer genlerin tespiti için epistatik genom boyulu ilişkilendirme analizi yaklaşımından faydalanılmıştır.

Enerji metabolizması ve mitokondriyal biyogenezle ilişkili genler arasında tespit edilmiş olan PGC-1 α geni (*Drosophila melanogaster spargel* geni insan ortoloğu) PGC1 gen ailesine ait bir gendir. PGC1 gen ailesi transkripsiyonel koaktivatörleri, mitokondriyal biyogenez ve metabolizmanın ana düzenleyicileri olarak tanımlanmaktadır [6, 62]. PGC1 gen ailesi yüksek metabolik gereksinimi olan dokularda glukoneogenez, adipogenez, miyogenez ve mitogenez gibi metabolik süreçlerde yer almasının yanı sıra çoğunlukla oksidatif homeostazın korunması ve enerji ihtiyacının karşılanması gereken durumlarda mitokondriyal biyogenez ve mitokondri aktivitesinde rol almaktadır. Bu bilgilerin yanı sıra son dönemde yapılan çalışmalarda bu genin görev aldığı bilinen süreçler dışında erken gelişim evlerinde de önemli role sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır. Omurgasız model organizmalar arasında PGC1 gen ailesi *Drosophila melanogaster* genomunda *spargel (srl)* adında tek bir gen ile ifade olmaktadır [6, 62-64]. Yapılan pek çok çalışma ve bu çalışmaların sonuçları ışığında *Drosophila*'daki genetik araçların pek çok metabolik ve fiziolojik süreçte yer alan transkripsiyon faktörü *srl* ve diğer genetik bileşenlerin çalışılması açısından uygun ve kullanışlı olduğu kanıtlanmıştır [6]. Bu bağlamda tezin odak geni olan *srl*'nin yer aldığı biyolojik süreçlerin aydınlatılması için yapılmış olan çalışmalarda mitokondriyal aktivite, biyogenez ve oksidatif fosforilasyondan sorumlu genleri regüle ettiği, ATP üretimini arttırmak için transkripsiyon faktörlerini aktive ettiği, insülin sinyalizasyonu, hücre büyümesi ve gelişimsel süreçlerde yer aldığı, imajinal diskten köken alan kanat ve bacak gelişiminde görev aldığı tespit edildiği görülmüştür [70]. Mitokondriyal biyogenez ve dopaminerjik nöron homeostazındaki rolünü araştırmak ve Parkinson hastalığını modellemek üzere *parkin* ifadesi azaltılmış sineklerde *srl*'nin ifadesinin arttırılmasıyla tırmanma performansında olan kusurların iyileştiği gözlenmiştir [71]. İfadesi

arttırıldığında *srl*'nin hareket kabiliyeti üzerine yaptığı olumlu etkilerin yanı sıra, egzersize karşı oluşturduğu yanıtların gözlenmesi açısından *spargel* ile yapılan başka bir egzersiz çalışmasında da kalp kası ve iskelet kasında ifade olması dolayısıyla negatif jeotaksis ve lokomotor aktivite üzerine etkili olduğu, bunların yanı sıra kalp ve kasta olan fizyolojik değişiklikleri düzenlemede rol aldığı tespit edilmiştir. Dolayısıyla tüm bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar *spargel*'in, açık bir şekilde egzersizle ilişkili genetik alt yapının bir parçası olarak görev aldığını göstermektedir [72]. Bu bağlamda tez kapsamında tırmanma becerisi fenotipik skorlama yöntemi olarak kullanılmış ve *srl* geninin egzersiz fizyolojisi yönünden etkileşim içerisinde olduğu genlerin (ve dolayısıyla karmaşık olan egzersiz fizyolojisine etki eden genlerin) saptanması hedeflenmiş ve bu hedefe ulaşılmıştır.

Tez kapsamında yukarıda da bahsedildiği üzere *srl* geninin egzersizle ilişkilendirilebilecek sistemler ve egzersizle ilişkili olduğu söylenmiş olup bu açıdan *srl* geninin etkileştiği diğer genleri tespit etmek amacıyla DGRP soyları kullanılmıştır. *srl* mutant soyu PBac(PB)*srl*[c05624] ve bu mutantın meydana getirildiği kontrol soyu (BL6326 – *w¹¹¹⁸*), mutant soy ve kontrol soyu arasındaki fenotipik ifadenin genomdan genoma nasıl değiştiğini saptamak amacıyla 105 DGRP soyu ile çaprazlanmış ve gerçekleştirilen çaprazlar sonucu elde edilen F₁ bireyleri üzerinden tırmanma becerisi ölçümleri yapılmıştır. Çaprazların yapılış şekli, soyların devamlılığı, egzersiz protokolü, fenotipik ölçümler ve bu ölçümler sonucu elde edilen verilerin varyans analiz modeli “GEREÇ ve YÖNTEMLER” kısmında ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Mutant soy (*srl*) ve kontrol soyu (*w¹¹¹⁸*) arasında gerçekleştirilen varyans analizi sonucu Çizelge 4.1.'de yer almakta olup soylar tüm çevresel (yaş, eşey, egzersiz) etmenlere göre değerlendirilmiş ve çevresel etmenlerin kendi içlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdiği görülmüştür. Deney kapsamında incelenen çevresel özellikler açısından sınıflandırılarak Çizelge 3.1.'de açık bir şekilde listelenen modeller çerçevesinde analiz edilmiştir. Toplamda 8 GWAS gerçekleştirilmiş ve analizler neticesinde elde edilen sonuçlarda $p < 10^{-5}$ değerine sahip SNP'lerin tespit edildiği aday genler seçilmiştir. Yapılan tüm GWAS'lar ile tespit edilen aday genler bir arada değerlendirilip *Drosophila melanogaster*'de görev aldıkları sistemlere göre sınıflandırılmaları yapılmış ve bu sınıflandırma gerçekleştirilmiş olan gen ontolojisi analizlerine ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülen ontolojik terimlere göre gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen

GWAS'lar sonucunda toplamda 214 *Drosophila* geni tespit edilmiştir. Biyoinformatik veri tabanları üzerinden yapılan analizler sonucunda egzersiz fizyolojisi ile ilişkilendirilebilecek olan sistemlere göre gerçekleştirilen sınıflandırmada 64 gen belirlenmiştir. Sınıflandırılan bu 64 gen içerisinde egzersiz fizyolojisine dair en dikkat çekici genler (ilişkilendikleri sistemler bağlamında) seçilmiş ve tartışılmıştır. Tespit edilen *Drosophila* genleri gen ontolojisi biyoinformatik veri tabanları incelendiğinde 882 farklı insan ortoloğuyla ilişkilendirilmiştir. Bu sayının bu kadar yüksek olmasının sebebi, evrimsel süreçte bazı genlerin duplikasyonlar, inversiyon ve insersiyon gibi süreçler dolayısıyla bölünmüş veya birleşmiş olmalarından kaynaklanmaktadır. Fortini ve arkadaşlarının 2000 yılında [105] ve Reiter ve arkadaşlarının ise 2001 [106] yılında yaptıkları çalışmalardan görüldüğü üzere bazı *Drosophila melanogaster* genleri birden fazla insan geni ile ortoloji gösterirken, bazı durumlarda birkaç insan geni tek bir *Drosophila melanogaster* geninin ortoloğu olabilmektedir.

Gerçekleştirilen analizler sonucunda tespit edilen genler yukarıda da bahsedildiği üzere ortoloji terimleri dikkate alınarak sistemlere göre sınıflandırılmış ve bu genler gerçekleştirilen GWAS modelleri kapsamında incelenen egzersiz statüsü, eşey ve yaş parametreleri açısından aşağıda tartışılmıştır.

Tezin odağında yer alan *srl* geni mutant soyu ve bu soyun oluşturulduğu kontrol soyunun tırmanma becerisi performansının DGRP soyları ile çaprazlanıp genomdan genoma etkilerinin nasıl değiştiğine bakılmadan önce mutant soy ve kontrol soyunun homozigot durumda egzersiz durumunun iki yaş grubu ve eşeylere göre nasıl değişiklik sergilediğini gözlemlemek amacıyla bir ön deney yapılmıştır. Tinkerhess ve arkadaşlarının [72] yapmış olduğu çalışmada *srl*'nin değişen ifadesinin özel olarak farklı yaş gruplarında çalışılmasa da uyguladıkları 3 haftalık egzersiz programında belli aralıklarla ölçülen tırmanma performansı yanıtları değerlendirilerek ilerleyen yaşlarda tırmanma becerisi performansına ve egzersize karşı geliştirilen adaptasyonlara etkisine bakılmış, *srl* ifadesi azaltılmış sinekler egzersiz yaptığında tırmanma performansında, yorgunluk zamanı gelişmesinde düşüş gerçekleştiği, egzersiz yapmayan kontrol grubu sineklerinde *srl* ifadesi arttırılmış olan soyda ise tırmanma performansının arttığı ve egzersize karşı geliştirilen adaptasyonların iyileştiği, ilerleyen yaşla *srl*'nin ifadesinin hem arttırılmış

hem de azaltılmış soylarında tırmanma performansının düştüğü tespit edilmiştir. Tez çalışmasında gerçekleştirilen ön deneyde de egzersiz yapmayan kontrol grubunda *srl* mutantının kontrol soyuna göre daha düşük performans gösterdiği ve ilerleyen yaşla bu performansın yine kontrol soyuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. (Şekil 4.1. A, B, C)

5.1. Egzersiz Yapan Dişi ve Erkek Bireylerinin Yaş Gruplarına Göre Kıyaslanması

5.1.1. Egzersiz Yapan Dişi Bireylerin Yaş Gruplarına Göre Kıyaslanması

Mutant soy ve kontrol soyunun 105 DGRP soyu ile yapılmış olan çaprazları neticesinde elde edilmiş olan egzersiz yapan dişi erken yaş bireylerinde DGRP soyları arası tırmanma becerisi performansı Şekil 4.7.'de yer alan grafiğe göre değerlendirildiğinde %60,95'inin (64 soy) mutant soy çaprazlarının kontrol soyu çaprazlarına göre daha düşük performans gösterdiği, %1,9'unda (2 soy) mutant soy ve kontrol soyu çaprazları arasında bir fark olmadığı, %37,15'inde (39 soy) ise mutant soy çaprazlarının kontrol soyu çaprazlarına göre daha yüksek performans gösterdiği gözlenmiş olup bu performans değişiklikleri her bir DGRP soyunun genetik arka planının farklı olması dolayısıyla birbiri içinde de çeşitlilik göstermektedir. Aynı karşılaştırma egzersiz yapan dişi geç yaş bireyleri için yapıldığında soyların %50,47'sinde (53 soy) mutant soyu çaprazlarının kontrol soyu çaprazlarına göre daha düşük performans gösterdiği, %5,7'sinde (6 soy) mutant soy ve kontrol soyu çaprazları arasında bir fark olmadığı, %43,83'ünde (46 soy) ise mutant soy çaprazlarının kontrol soyu çaprazlarına göre daha yüksek performans gösterdiği gözlenmiştir. (Şekil 4.7.) İki yaş grubuna ait tırmanma performansları kıyaslandığında erken yaşta da geç yaşta da benzer bir örüntü gözlenip mutant soyu çaprazlarının kontrol soyu çaprazlarına göre ağırlıklı olarak daha düşük performans gösterdiği ancak geç yaşta egzersize başlayan bireylerin erken yaşa kıyasla ilerleyen yaşla tırmanma performansının arttığı gözlemlenmiştir. Egzersiz yapan dişi erken yaş bireylerinde tespit edilen *kirre* geni kas gelişimi ve fizyolojisi üzerine etki etmektedir [107-110]. Egzersiz yapan dişi geç yaş bireylerinden tespit edilen genlere bakıldığında ise *px* geninin kanat anatomisi ve solunum sistemi morfolojisi üzerine etkili olup [111-114], *NetA* geni ise merkezi sinir sisteminde nöronların düzenlenmesini sağlamaktadır [115]. Egzersiz yapan dişi

bireylerde iki yaş grubunda da yer alan genler arasında *px* geni tespit edilmiş olup, analiz sonucunda iki yaş grubu arasında ki farktan kaynaklanan genler arasında ise *kirre* ve *nord* genleri yer almaktadır. *nord* geni beyinde ifade olması dolayısıyla sinir sistemine etki eden bir gen olup öğrenme ve hafızaya etkileri bulunmaktadır [116, 117]. Egzersiz yapan dişi bireylerin erken yaş grubunda tespit edilmiş olan genlerin biyoinformatik veri tabanları üzerinden gerçekleştirilen gen ontolojisi analizinden elde edilen sonuçlara göre ilişkilendikleri başlıca sistemler iskelet – kas sistemi ve sinir sistemi iken geç yaşta tespit edilen genlerin ilişkilendikleri başlıca sistemler kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, sinir sistemi, gelişim ve hareket, anatomik yapı gelişimi olup geç yaşta ilişkilendikleri sistemlerin özellikle gelişim ve anatomik yapı gelişimi gibi diğer sistemlere nazaran daha fazla genle ilişkili olan sistemler olması *svl* geninin mutasyona uğratılmış oluşu ve oluşan açığın ilerleyen yaşta telafi edilmesi için geliştirilmiş bir yanıt olduğu söylenebilir [111, 115, 118-120].

5.1.2. Egzersiz Yapan Erkek Bireylerin Yaş Gruplarına Göre Kıyaslanması

Şekil 4.8.'de yer alan grafik 105 DGRP soyunun mutant soy ve kontrol soyu çaprazlarından elde edilen egzersiz yapan erkek erken yaş bireylerinin tırmanma becerisi performansının soylara göre değişimleri değerlendirildiğinde mutant soy çaprazlarının kontrol soyu çaprazlarına göre %62,86'sının (66 soy) daha düşük performans gösterdiği, %3,81'inin (4 soy) aralarında bir fark olmadığı, %33,33'ünde (35 soy) ise mutant soy çaprazlarının kontrol soyu çaprazlarına göre daha yüksek performans gösterdiği gözlenmiştir. Bu kıyaslama egzersiz yapan erkek geç yaş bireyleri için yapıldığında ise mutant soy çaprazının kontrol soyu çaprazlarına göre %45,71'inde (48 soy) mutant soy çaprazlarının daha düşük performans gösterdiği, %1,9'unun (2 soy) aralarında bir farklılık olmadığı, %52,39'unda (55 soy) ise mutant soy çaprazlarının kontrol soyu çaprazlarına göre daha yüksek performans gösterdiği gözlenmiş, her iki yaş grubunda gözlenen bu performans değişiklikleri DGRP soylarının sahip olduğu genetik arka plan dolayısıyla kendi içerisinde de farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Egzersiz yapan erkek bireylerin yaş grupları kıyaslandığında gözlenen tırmanma becerisi performansı iki yaş grubunda da benzer örüntü sergileyip ağırlıklı mutant soyu çaprazlarının kontrol soyu çaprazlarına göre daha düşük performans gösterdiği ancak erken yaştan geç yaşa

gelindiğinde mutant soyu çaprazından gelen bireylerin performansının arttığı gözlenmiştir. Egzersiz yapan erkek erken yaş bireylerinden tespit edilen genlerden *gug* embriyogenez de organ gelişimi, segmentasyon ve kas gelişimi gibi süreçlere etki ederken, *sbb* geni de embriyogenez de rol almakta ve hatta bu safhada *gug* geniyle etkileşmektedir [121-124]. *kay* geni ise sinir sistemi gelişimine etki etmesinin yanı sıra nöromusküler kavşakta da rol oynamaktadır [125, 126]. Sinir sistemiyle etkileşen bir diğer gen ise *Syt1* olup nöromusküler kavşakta yer alan bir sinaptik vezikül proteini olarak sinaptik sinyal iletimini modüle etmektedir [127, 128]. Egzersiz yapan erkek geç yaş bireylerinden tespit edilen *fry* geni merkezi sinir sistemindeki değişimlere etki etmesinin yanı sıra hücre iskeleti oluşumunda rol oynayan bir genidir [129, 130]. *Prm* geni ise sadece omurgasızlarda bulunan bir kas proteinini kodlaması dolayısıyla oldukça önemli olup kas yapısına katılmasının yanında kas fonksiyonuna da etkisi olduğu düşünülmektedir [131-133]. Egzersiz yapan erkek bireylerde her iki yaş grubu kıyaslandığında her iki grupta da yer alan genler arasında *gug* geni tespit edilmiştir. İki yaş grubunu arasındaki farktan gelen genler arasında bulunan *CadN2* geni aksonların uzamasına etki etmesi dolayısıyla sinir sisteminde yer almakta, *mam* geni ise Notch sinyal yolağının bir transkripsiyonel koaktivatörünü kodlaması nedeniyle kardiyovasküler sistem gelişimine etki etmekte olup aynı zamanda bu gen egzersiz yapan erken yaş erkek bireylerinde de tespit edilmiştir [134-136]. Egzersiz yapan erkek bireylerin erken yaş grubunda tespit edilmiş genlerin biyoinformatik veri tabanları üzerinden gerçekleştirilen gen ontolojisi analizinden elde edilen sonuçlara göre ilişkilendikleri başlıca sistemler sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, gelişim ve hareket, anatomik yapı gelişimi ile ilgili iken geç yaşta tespit edilen genlerin ilişkilendikleri sistemler sinir sistemi, iskelet – kas sistemi, gelişim ve hareket, anatomik yapı gelişimi olup geç yaşta ilişkilendikleri sistemler arasında özellikle iskelet – kas sisteminin yer alması ve bunun yanında gelişim ve hareket, anatomik yapı gelişimi gibi sistemlerle ilişkili olan genlerin tespit edilmesi *srl* geninin mutasyona uğratılmış oluşu ile ortaya çıkan açığın ilerleyen yaşta telafi edilmesi için geliştirilmiş bir yanıt olduğu söylenebilir [137-139].

5.1.3. Egzersiz Yapan Bireylerin Yaş Grupları İçerisinde Eşeylere Göre Kıyaslanması

Egzersiz yapan erken yaş bireylerinin eşey kıyaslaması yapıldığında her iki eşeyde de yukarıda da bahsi geçen *kay* geni tespit edilmiş olup, iki eşeyin farkından ise *vn* geni tespit edilmiştir [125, 126]. *vn* geni akson yönleneşine etki etmesi dolayısıyla sinir sisteminde yer alan bir gen olmasının yanı sıra *Egfr* geni ile birlikte kanat oluşumu, bacak gelişimini etkilediği ve Notch sinyal yollarını da düzenlemesi nedeniyle iskelet – kas sistemiyle de ilişkili bulunmuştur [140, 141]. Egzersiz yapan geç yaş bireylerinin eşey kıyaslaması yapıldığında ise her iki eşey için ortak tespit edilen *dally* geninin de Notch sinyal yolunu etkileyen genler arasında yer aldığı ve eşey hücre öncüllerinin oluşumunda etkili olduğu bilinmektedir [142]. Tespit edilen *Egfr* geni ise yukarıda da bahsedildiği üzere *vn* geni ile etkileşimiyle birlikte kanat oluşumu, bacak gelişimine katkısının bilinmesiyle beraber bugüne kadar yapılmış olan pek çalışmada birden fazla sisteme etkisi dolayısıyla ve gelişim biyolojisinde ki yeri açısından tespit edilmiş oldukça önemli bir genidir [113, 140, 143, 144]. İki eşeyin farkından tespit edilen *Dys* geninin ise kalp kası fonksiyonuna, kas gelişimine ve nöromusküler kavşakta nörotransmitter salınımına etki ettiği bilinmektedir [145, 146]. Egzersiz yapan bireyler hem eşeyler hem de yaş grupları açısından kıyaslandığında yukarıda da Şekil 4.7. ve 4.8. grafiklerinde gösterilen yüzdelerle yapılmış olan kıyaslamaya göre her iki eşeyde de erken yaşta mutant soyu çaprazından gelen bireylerin kontrol soyu çaprazına göre daha düşük performans gösterdiği ancak ilerleyen yaşla mutant soyu çaprazından gelen bireylerin performansının arttığı iki eşey arasında bu örüntünün oldukça benzer olduğu gözlenmiştir. Bu bağlamda egzersiz yapıyor olma durumu her iki eşeye ait geç yaş bireylerinde performans artışına sebep olurken erken yaşta *srl* geninin heterozigot halde bulunmasından kaynaklanan kusurun ilişkilenen genler aracılığıyla giderilemediği yorumu yapılabilir.

5.2. Egzersiz Yapmayan Dişi ve Erkek Bireylerinin Yaş Gruplarına Göre Kıyaslanması

5.2.1. Egzersiz Yapmayan Dişi Bireylerin Yaş Gruplarına Göre Kıyaslanması

Mutant soy ve kontrol soyunun 105 DGRP soyu ile yapılmış olan çaprazları neticesinde elde edilmiş olan egzersiz yapmayan dişi erken yaş bireylerinde DGRP soyları arası tırmanma becerisi performansı Şekil 4.9.'de yer alan grafiğe göre değerlendirildiğinde %73,33'ünün (77 soy) mutant soy çaprazlarının kontrol soyu çaprazlarına göre daha düşük performans gösterdiği, %0,95'inde (1 soy) mutant soy ve kontrol soyu çaprazları arasında bir fark olmadığı, %25,72'sinde (27 soy) ise mutant soy çaprazlarının kontrol soyu çaprazlarına göre daha yüksek performans gösterdiği gözlenmiş olup bu performans değişiklikleri her bir DGRP soyunun genetik arka planının farklı olması dolayısıyla birbiri içinde de çeşitlilik göstermektedir. Aynı biçimde Şekil 4.9.'da yer alan grafiğe göre egzersiz yapmayan dişi bireylerin geç yaşta DGRP soyları arasında tırmanma becerisi performansı incelendiğinde soyların %49,52'sinde (52 soy) mutant soy çaprazlarının kontrol soyu çaprazlarına göre daha düşük performans gösterdiği, %0,95'inde (1 soy) mutant soy ve kontrol soyu çaprazları açısından bir fark olmadığı, %49,53'ünde (52 soy) ise mutant soy çaprazlarının kontrol soyu çaprazlarına göre daha yüksek tırmanma becerisi performansı gösterdiği gözlenmiştir. Egzersiz yapmayan dişi erken yaş bireylerinde tespit edilen genlerden *bnl* fibroblast büyüme faktörü kodlayan bir gen olup organ gelişiminde, açık trakeal sistem gelişiminde ve aynı zamanda beyinde kök hücre bölünmesinde katkı sağlamaktadır [147-149]. Tespit edilen bir diğer gen olan *foxo*'nun, *sir2* geni tarafından indüklenen mitokondriyal kusurların giderilmesini etkilediği yapılan ifade düzeyi çalışmalarında tespit edilmiş, ayrıca insülin/IGF ve TOR sinyalizasyonunda efektör bir görevi olup yaşlanmaya etki ettiği bildirilmiştir [150-152]. *pros* geni tarafından ifade edilen prospero protein dağılımı embriyonik sinir sistemi gelişimi sırasında dinamik olarak düzenlenirken aynı zamanda *pros* geni sinir sistemi gelişiminde yer alan genlerin ekspresyonunu düzenleyerek nöroblast hücre sayılarını da modüle etmektedir [153-155]. Egzersiz yapmayan dişi geç yaş bireylerinden tespit edilen genlerden *lbl* embriyonik dokuda hücre kimliklerini belirleyen transkripsiyon faktörlerinin ifadesine katkıda bulunmasının yanı sıra kalp ve kas hücre öncüllerinin

belirlenmesinde rol alıp ayrıca bu genin insan ortoloğu homeobox gen ailesinde yer alan LBX1 evrimsel olarak korunmuş bir gendir [156, 157]. Egzersiz yapmayan dişi bireylerin her iki yaş grubu da kıyaslandığında iki grupta da ortak olarak tespit edilen genlerden CG5873 kanat oluşumunda, kanat proteinlerinin çapraz bağlarının oluşumunu etkileyerek kanat oluşumu stabilizasyonunun sağlanmasına yardımcı olmaktadır [158]. Tespit edilen diğer bir gen *Ptp99A* bir transmembran reseptörü olan tirozin fosfatazi kodlar, bu reseptörün embriyonik nöromusküler sistemde akson yönlendirilmesinde yer aldığı yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir [159, 160]. Her iki yaş grubunun farkından tespit edilen *Lim1* bir homeobox geni olup kanat, bacak, anten gibi uzuvların yanı sıra göz ve hatta böbrek gelişimine etki etmekte, *spz5* ise *Drosophila*'da embriyonik gelişim ve doğuştan gelen bağışıklıkta rol oynayan Toll-1 reseptörünün ligandı olması dolayısıyla gelişimsel süreçlere etki etmektedir [161-166]. Bu genlerin yanında daha önce de bahsedilen *bnl* ve CG5873 genleri de tespit edilmiştir. Egzersiz yapmayan dişi bireylerin erken yaş grubunda tespit edilmiş genlerin biyoinformatik veri tabanları üzerinden gerçekleştirilen gen ontolojisi analizinden elde edilen sonuçlara göre ilişkilendikleri sistemler solunum sistemi, sinir sistemi, gelişim ve hareket, anatomik yapı gelişimi olup geç yaşta tespit edilen genlerin ilişkilendikleri sistemler ise iskelet – kas sistemi, kardiyovasküler sistem, sinir sistemi, solunum sistemi, gelişim ve hareket, anatomik yapı gelişimi sistemleridir. Her iki yaş grubunda da tespit edilen genlerin ilişkilendirildikleri sistemlerin bu denli kapsamlı olması bu genlerin görev aldıkları çeşitli yollardan kaynaklanmaktadır [167-177].

5.2.2. Egzersiz Yapmayan Erkek Bireylerin Yaş Gruplarına Göre Kıyaslanması

Şekil 4.10.'da yer alan grafiğe göre 105 DGRP soyunun mutant soy ve kontrol soyu çaprazlarından elde edilen egzersiz yapmayan erkek erken yaş bireylerinin tırmanma becerisi performansının soylara göre değişimleri değerlendirildiğinde mutant soy çaprazlarının kontrol soyu çaprazlarına göre %66,67'sinin (70 soy) daha düşük performans gösterdiği, %0,95'inin (1 soy) aralarında bir fark olmadığı, %32,38'inde (34 soy) ise mutant soy çaprazlarının kontrol soyu çaprazlarına göre daha yüksek performans gösterdiği gözlenmiştir. Bu kıyaslama egzersiz yapmayan erkek geç yaş bireyleri için yapıldığında ise mutant soy çaprazının kontrol soyu çaprazlarına göre %45,71'inde (48

soy) mutant soy çaprazlarının daha düşük performans gösterdiği, %4,76'sının (5 soy) aralarında bir farklılık olmadığı, %49,53'ünde (52 soy) ise mutant soy çaprazlarının kontrol soyu çaprazlarına göre daha yüksek performans gösterdiği gözlenmiş, her iki yaş grubunda gözlenen bu performans değişiklikleri DGRP soylarının sahip olduğu genetik arka plan dolayısıyla kendi içerisinde de farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Egzersiz yapmayan erkek bireylerin yaş grupları kıyaslandığında gözlenen tırmanma becerisi performansı iki yaş grubunda da benzer örüntü sergileyip mutant soyu çaprazlarının çoğunluğunun kontrol soyu çaprazlarına göre daha düşük performans gösterdiği ancak yaş ilerlediğinde mutant soyu çaprazından gelen bireylerin performansının arttığı gözlenmiştir. Egzersiz yapmayan erkek erken yaş bireylerinden tespit edilen genlerden *SPoCk*, hücrel kalsiyum homeostazının korunmasında rolü olan taşıyıcı ATPazları kodlaması dolayısıyla iskelet – kas sistemi üzerine etki etmektedir [178]. Egzersiz yapmayan erkek geç yaş bireylerinde tespit edilen *Drosophila*'da embriyo ve larva evrelerinde nöral gelişim ve metamorfoz sırasında nöronal yeniden düzenlemeyi modüle eden *shep* geni, yapılan çalışmalarda ifadesinin yokluğunda ergin ömür uzunluğunun kısaldığı, kanat gelişim kusurları olduğu ve ergin bireylerin koordinasyonu zayıf bir lokomotor davranış sergilediği söylenmiştir [179, 180]. Her iki yaş grubunda ortak olan tespit edilen *sli* geni dendritlerin gelişimine etki etmesi dolayısıyla sinir sistemi ile ilişkili olup bunun yanı sıra kalp gelişiminde kardiyak hücrelerde ifade olmakla birlikte, bu hücrelerin adhezyon sinyalizasyonuna etki etmektedir [181-184]. Egzersiz yapmayan erkek bireylerin iki yaş grubunun farkından gelen genlerden *spn* geninin ise beyindeki sinaptik mimariyi, fonksiyonu ve nöromusküler kavşak birleşimini düzenleyen bir transmembran molekülü olan nöreksin/nöroligin sinyalini düzenleyen bir proteini kodladığı bilinmektedir [185]. Biyoinformatik veri tabanları üzerinden gerçekleştirilen gen ontolojisi analizinden elde edilen sonuçlara göre egzersiz yapmayan erkek erken yaş bireylerinden tespit edilen genlerin ilişkilendikleri sistemler kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, anatomik yapı gelişimi ve iskelet – kas sistemi olup, geç yaşa gelindiğinde tespit edilen genler solunum sistemi, sinir sistemi, gelişim ve hareket, anatomik yapı gelişimi sistemleriyle ilişkilendirilmiştir [186-189]. Her iki yaşta da tespit edilen genlerin pek çok sistemle ilişkisinin kurulması aslında daha önce de söylenildiği üzere mitokondriyal biyogenez ve enerji metabolizmasında etki ettiği bilinen *srl* geninin kusurlu olması dolayısıyla pek çok sistemle ilişkilenen genler etkileşerek bu kusurun telafi edilmesi için rol aldığı yorumu yapılabilir.

5.2.3. Egzersiz Yapmayan Bireylerin Yaş Grupları İçerisinde Eşeylere Göre Kıyaslanması

Egzersiz yapmayan erken yaş bireylerinin eşey kıyaslaması yapıldığında her iki eşeyde de daha önce de bahsedilmiş olan *SPoCk* geni tespit edilmiştir. Eşey farklarından gelen tespit edilen genlerden *cher* kodladığı F-aktin çapraz bağlanma proteini dolayısıyla hücre iskeleti yapısına katılmasının yanı sıra bu genin mutantlarında motor nöron akson yönlendirmesinden sorumlu *Ten-m* genine etkisi ile motor nöron akson yönlendirmesinde kusurlara neden olduğu bilinmektedir [190, 191]. *Egm* geni ise oksidatif stres yanıtı ve lipid homeostazında yer alan bir mitokondriyal oksiredüktaz kodlar ve aktivitesinin ömür uzunluğu ile oksidatif stres toleransını etkilediği belirtilmektedir [192]. Eşey farklarından tespit edilen bir diğer gen *IP3KI* olup bu gen de oksidatif strese yanıt oluşturan bir proteini kodlar, oksidatif stres koşullarında bu genin ifadesinin artışı mitokondriyal membran potansiyelini arttırarak bu sürece etki etmektedir [193]. Egzersiz yapmayan geç yaş bireylerinde eşey kıyaslaması yapıldığında ise her iki eşeyde de ortak olarak tespit edilen *sNPF* geni nöropeptid hormon aktivitesi ve nöropeptid reseptör bağlanma aktivitesi sergiler. *sNPF* ifadesi seviyelerine etkisi ile beyin otofajisinde zayıflama gözlenip buna bağlı olarak hafıza bozukluğuna etki ettiği söylenmektedir [194]. *trio* hem Rac hem de RhoGTPaz aktive eden ve nöronal morfogenez için gerekli olan bir guanin nükleotit değişim faktörüdür. *trio* tarafından kodlanan ürün sinirsel ağ ve kas gelişimine etki etmektedir [195, 196]. Egzersiz yapmayan geç yaş bireylerinin eşey farkından gelen *Oamb* geni oktapamin reseptör aktivitesi sergiler. Sujkowski ve arkadaşlarının Haziran 2020’de [197] yayınlamış olduğu çalışmada bu genin ifadesinin azalmasına bağlı olarak egzersize karşı geliştirilen dayanıklılık, tırmanma hızı ve kalpte oluşan adaptasyonların düştüğü, buna bağlı olarak egzersize verilen yanıtları modüle eden bir gen olduğu söylenmiştir. Ayrıca *Drosophila* beynindeki nöronlarında koku alma sinyaline aracılık eden *Oamb* öğrenmeye de etki etmektedir [198]. Şekil 4.9. ve 4.10.’da yer alan grafikler her iki eşey ve yaş açısından değerlendirildiğinde iki eşeyde de erken yaştaki bireylerin mutant soy çaprazlarının kontrol soyu çaprazlarına göre daha düşük tırmanma becerisi performansı gösterdiği, bu performansın ilerleyen yaşla mutant soy lehine arttığı gözlenmiştir. Bu açıdan egzersiz yapılmadığında dahi, *srl* geninin enerji metabolizmasında yer alması ve diğer tüm sistemler üzerine etkisi nedeniyle oluşan kusurlar, tespit edilen genlerin ilişkilendirildiği sistemler ışığında; ilerleyen yaşta bu

kusurların giderilebildiği yorumu yapılabilir. Bu yorumun geçerliliğinin tespit edilebilmesi için daha ileri çalışmalar gerçekleştirilerek hem erken yaşta hem de geç yaşta tespit edilen aday genlerin validasyonlarının gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

5.3. Genel Değerlendirme

Egzersiz statüsü, yaş grupları ve eşeyler kıyaslandığında gerek *srl* geninin işlev gördüğü mitokondriyal biyogenez ve enerji metabolizmasının pek çok sistemin işleyişini etkilemesi gerekse egzersiz yapıyor olma durumunun tüm vücut homeostazını bozan bir olgu olması nedeniyle; tespit edilen genler egzersizle etkilenebilecek tüm sistemlerle ilişkilendirilmiştir. Tinkerhess ve arkadaşları tarafından yayımlanan çalışmada [72] *srl* ifadesi azaltılmış sinekler egzersiz yaptığında tırmanma performansında yorgunluk zamanı gelişmesinde düşüş gerçekleştiği, egzersiz yapmayan kontrol grubu sineklerinde *srl* ifadesi artırılmış olan soyda ise tırmanma performansının arttığı ve egzersize karşı geliştirilen adaptasyonların iyileştiği sonuçlarından bahsedilmiştir. Ancak mutant soy ve kontrol soyunun DGRP soyları ile çaprazları neticesinde önceden yapılmış olan çalışmalar ve tez kapsamında kullanılan mutant soyun sergilediği performansın aksi bir örüntü sergileyip tez kapsamında değerlendirilen fenotipler açısından değerlendirildiğinde erken yaşta hem egzersiz yapan hem de egzersiz yapmayan dişi ve erkek bireylerin tırmanma becerisi performansı kontrol soyu çaprazlarında daha yüksek olup, erken yaştan geç yaşa gelindiği durumda tam tersi bir örüntü gözlenmiştir. Yaşlar arası gözlenen bu örüntünün sebebi gen – gen etkileşimi ve her bir DGRP soyunun farklı genetik arka plana sahip olması nedeniyle mutant soy çaprazlarının ilerleyen yaşla birlikte tırmanma performansını arttırdığı yorumu yapılabilir. (Şekil 4.7., 4.8., 4.9., 4.10.) Yukarıda da tartışıldığı üzere bu örüntünün sebebi *srl* geninin heterozigot mutasyonunu taşıyan soylarda bu genin kusurlu veya eksik ifadesi nedeniyle oluşan durumların ilerleyen yaşta etkileşen diğer genlerle telafi edilmesiyle giderildiği söylenilebilir.

Drosophila melanogaster'in sahip olduğu genlerin insan hastalıklarıyla ilgili lokusların %75'ile ortolog olması dolayısıyla ve *Drosophila* ile yapılabilen çalışmaların diğer model organizmalarda çalışılması oldukça güç olan pek çok hastalığın modellenebileceğinden bahsedilmiştir. Tez kapsamında yapılan GWAS'lardan tespit

edilen $p < 10^{-5}$ değerine sahip 214 *Drosophila* geninin 882 insan ortoloğu olduğu DIOPT veri tabanı [12] aracılığıyla saptanmış bu genlerin KOBAS veri tabanı [11] aracılığı ile ilişkili oldukları insan hastalıkları ve süreçler saptanmıştır. Saptanan bu hastalıklar biyoinformatik veri tabanları üzerinden gerçekleştirilen gen ontolojisi analizinden elde edilen sonuçlara göre ilişkilendikleri sistemler doğrultusunda değerlendirilmiş ve Ek-2’de yer alan çizelgede ilişkilenen hastalıklar, hastalıklarla ilişkili insan genleri ve bu genlerin *Drosophila* ortologları ve tez deneyleri kapsamında ilişkilendikleri yaş gruplarına detaylı bir biçimde yer verilmiştir. Bu çizelgede yer alan hastalıkların birkaçı örneklendirilecek olursa, mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu bozukları, solunum hastalıkları, kas – iskelet sistemi hastalıkları, kas hastalıkları, dilate kardiyomyopati, kardiyak hipertrofi, kalp atış hızı, kas – iskelet sisteminin konjetinal malformasyonları, konjenital metabolizma bozuklukları, şizofreni, epilepsi, Parkinson hastalığı, bilişsel zayıflama (yaşa bağlı), multiple skleroz, endokrin ve metabolik hastalıklar, obezite, hipertansiyon ve tip 2 diyabet sayılabilir. Bu hastalıklarla ilişkisi kurulan insan genlerinin *Drosophila*’da tespit edilmiş olan ortologlarından bazıları ayrıca dikkat çekmektedir. Örneğin *Egm* geni oksidatif strese yanıt oluşturan bir gen olup bu genin insan ortologları da mitokondriyal yağ asidi oksidasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir. Tespit edilen *Prm* geni protein kas yapısına ve fonksiyonuna katılan, yalnızca omurgasızlarda bulunan bir kas proteinini kodlayan bir gen olup bu genin insan ortologları da kas hastalıklarıyla ilişkilendirilmiştir. Bugüne kadar dilate kardiyomyopatiyle ilişkilendirilmiş insan genlerinin *Drosophila* ortoloğu olan *Dys* geni kalp kası fonksiyonuna etki ettiğinin bilinmesi dolayısıyla dikkat çekici bir gendir. *Drosophila* beynindeki nöronlara etkisi dolayısıyla koku alma sinyaline aracılık ederek öğrenmeyi etkileyen *Oamb* geninin insan ortologları zihinsel ve davranışsal bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Hastalıklarla ilişkilendirilmiş genlere bir başka örnek ise sinir sistemine etkisi ve nöromusküler kavşakta rol oynadığı bilinen *kay* geni olup bu genin insan ortologları multiple skleroz hastalığı ile ilişkilendirilmiştir.

Biyoinformatik veri tabanları üzerinden gerçekleştirilen gen ontolojisi analizinden elde edilen sonuçlara göre sistemlerle ilişkilendirilen (Çizelge 4.4.) 64 genin, yalnızca *Oamb* geni hariç, ilk kez bu tez çalışması kapsamında egzersiz ve ilişkili süreçlerde etkili oldukları saptanmıştır. Tez yazım aşamasındayken Sujkowski ve arkadaşlarının [197] yayınlamış olduğu çalışmada *Oamb* geninin gerek egzersize karşı geliştirilen

adaptasyonlara gerekse egzersizin tırmanma becerisi performansına etkilerinin görülmesi ve ayrıca bu genin yapılmış olan tez çalışmasında da saptanmış olması epistatik GWAS temelinde gerçekleştirilmiş olan bu deneyin sonuçlarının ne kadar tutarlı ve doğru olduğunu göstermektedir. Bu bölümde de defalarca atıf yapılmış olan Tinkerhess ve arkadaşlarının [72] gerçekleştirmiş olduğu çalışma tezin odağında yer alan *srl* geninin egzersizle olan ilişkisini ortaya koyması ve teze ışık tutması açısından oldukça kıymetli olmasına rağmen yapılan bu çalışmada herhangi bir yaş ve eşey parametresinden bahsedilmemektedir. Ancak yapılmış olan tez çalışmasında egzersizle ilişkisi ortaya konulmuş ve mitokondriyal biyogenez gibi egzersiz olgusuna katkısı tartışılmaz olan *srl* geninin genomdan genoma egzersize oluşturduğu yanıtın nasıl değiştiği, her iki eşey ve iki farklı yaş grubu açısından çalışılmış olması nedeniyle oldukça özgündür. Egzersiz sonucunda değişen negatif jeotaksis davranışının incelenmesi ve tez kapsamında egzersiz programının gerçekleştirildiği cihazın tasarımına esin kaynağı olan ve tez çalışmasının fikri temelini oluşturmada faydalanılan Reed ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlanan çalışmasında yalnızca 4 DGRP soyu ile çalışılmıştır [80]. Gerçekleştirilen tez çalışması, 105 DGRP soyu ile çaprazlanan *srl* geni mutantından elde edilen F₁ soyuna ait bireylerin tırmanma performansı üzerine olan etkilerinin araştırıldığı epistatik GWAS yaklaşımının kullanıldığı ilk çalışma olma niteliğini taşımaktadır. Bu aşamadan sonra tez kapsamında egzersiz fiziolojisine ilişkin tespit edilmiş olan aday genlerin, veri tabanları aracılığı ile ilişkilendirildikleri egzersiz fiziolojisiyle bağlantısı olduğu düşünülen sistemlerle ilişkisinin validasyon deneyleri ile doğrulanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] J. A. Hawley, M. Hargreaves, M. J. Joyner, ve J. R. Zierath, "Integrative biology of exercise," *Cell*, vol. 159, no. 4, pp. 738-49, Nov 6 **2014**, doi: 10.1016/j.cell.2014.10.029.
- [2] M. Szalata, R. Słomski, Š. Balkó, ve I. Balkó, "Advances in athlete genomics in 2019," **2019**.
- [3] T. F. C. Mackay ve W. Huang, "Charting the genotype-phenotype map: lessons from the *Drosophila melanogaster* Genetic Reference Panel," *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, vol. 7, no. 1, Jan **2018**, doi: 10.1002/wdev.289.
- [4] R. Stephenson ve N. H. Metcalfe, "*Drosophila melanogaster*: a fly through its history and current use," *J R Coll Physicians Edinb*, vol. 43, no. 1, pp. 70-5, **2013**, doi: 10.4997/JRCPE.2013.116.
- [5] K. G. Hales, C. A. Korey, A. M. Larracuenta, ve D. M. Roberts, "Genetics on the Fly: A Primer on the *Drosophila* Model System," *Genetics*, vol. 201, no. 3, pp. 815-42, Nov **2015**, doi: 10.1534/genetics.115.183392.
- [6] S. Mukherjee, M. A. Basar, C. Davis, ve A. Duttaroy, "Emerging functional similarities and divergences between *Drosophila* Spargel/dPGC-1 and mammalian PGC-1 protein," *Frontiers in genetics*, vol. 5, p. 216, **2014**.
- [7] T. F. C. Mackay ve W. Huang. "*Drosophila* Genetic Reference Panel 2." <http://dgrp2.gnets.ncsu.edu> (Erişim Tarihi **2020**).
- [8] T. F. Mackay, ve ark. , "The *Drosophila melanogaster* genetic reference panel," *Nature*, vol. 482, no. 7384, pp. 173-178, **2012**.
- [9] S. T. Thibault, ve ark. , "A complementary transposon tool kit for *Drosophila melanogaster* using P and piggyBac," *Nat Genet*, vol. 36, no. 3, pp. 283-7, Mar **2004**, doi: 10.1038/ng1314.
- [10] L. S. Gramates, ve ark. , "FlyBase at 25: looking to the future," *Nucleic Acids Res*, vol. 45, no. D1, pp. D663-D671, Jan 4 **2017**, doi: 10.1093/nar/gkw1016.
- [11] C. Xie, ve ark. , "KOBAS 2.0: a web server for annotation and identification of enriched pathways and diseases," *Nucleic acids research*, vol. 39, no. suppl_2, pp. W316-W322, **2011**.
- [12] I. T. Flockhart, ve ark. , "FlyRNAi. org—the database of the *Drosophila* RNAi screening center: 2012 update," *Nucleic acids research*, vol. 40, no. D1, pp. D715-D719, **2012**.
- [13] S. Maere, K. Heymans, ve M. Kuiper, "BiNGO: a Cytoscape plugin to assess overrepresentation of gene ontology categories in biological networks," *Bioinformatics*, vol. 21, no. 16, pp. 3448-3449, **2005**.
- [14] K. E. P. Carl J. Caspersen, Gregory M. Christenson, "Physical Activity, Exercise, and Physical Fitness: Definitions and Distinctions for Health-Related Research," *Public Health Reports*, vol. 100, **1985**.
- [15] V. Martínez-Vizcaíno ve M. Sánchez-López, "Relationship between physical activity and physical fitness in children and adolescents," *Revista española de cardiología*, vol. 61, no. 2, pp. 108-111, **2008**.
- [16] D. Kirk, "Physical culture, physical education and relational analysis," *Sport, education and society*, vol. 4, no. 1, pp. 63-73, **1999**.
- [17] D. MacAuley, "A history of physical activity, health and medicine," *Journal of the Royal Society of Medicine*, vol. 87, no. 1, p. 32, **1994**.
- [18] K. Özer, *Fiziksel Uygunluk* (Nobel Yayınları, Ankara). **2013**

- [19] J. A. Calvo, ve ark. , "Muscle-specific expression of PPARgamma coactivator-1alpha improves exercise performance and increases peak oxygen uptake," *J Appl Physiol (1985)*, vol. 104, no. 5, pp. 1304-12, May **2008**, doi: 10.1152/jappphysiol.01231.2007.
- [20] F. Pitta, T. Troosters, V. Probst, M. Spruit, M. Decramer, ve R. Gosselink, "Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD," *European respiratory journal*, vol. 27, no. 5, pp. 1040-1055, **2006**.
- [21] D. L. S. Sharon A. Plowman, *Exercise Physiology for Health Fitness and Performance*. China: Lippincott Williams & Wilkins, **2013**.
- [22] S. E. Angela Clow, *Physical Activity and Mental Health* United States of America: Human Kinetics, **2014**.
- [23] Ö. Şenel, "Kuvvet ve Güç Kavramları Arasındaki Fark Üzerine Bir Değerlendirme," *Gazi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, vol. 4, no. 1, pp. 41-44, **1999**.
- [24] C. B. Corbin ve G. Le Masurier, *Fitness for life*. Human Kinetics, **2014**.
- [25] W. L. Haskell, H. J. Montoye, ve D. Orenstein, "Physical activity and exercise to achieve health-related physical fitness components," *Public health reports*, vol. 100, no. 2, p. 202, **1985**.
- [26] W. H. Organization, *Global recommendations on physical activity for health*. World Health Organization, **2010**.
- [27] N. Piazza, B. Gosangi, S. Devilla, R. Arking, ve R. Wessells, "Exercise-training in young Drosophila melanogaster reduces age-related decline in mobility and cardiac performance," *PLoS One*, vol. 4, no. 6, p. e5886, Jun 11 **2009**, doi: 10.1371/journal.pone.0005886.
- [28] A. L. Gibson, D. Wagner, ve V. Heyward, *Advanced Fitness Assessment and Exercise Prescription, 8E*. Human kinetics, **2018**.
- [29] T. Ogawa, ve ark. , "Effects of aging, sex, and physical training on cardiovascular responses to exercise," *Circulation*, vol. 86, no. 2, pp. 494-503, **1992**.
- [30] S. K. Powers ve E. T. Howley, *Exercise physiology: Theory and application to fitness and performance*. McGraw-Hill New York, NY, **2007**.
- [31] G. Sönmez, "Egzersiz ve Spor Fizyolojisi," *Ankara Ata Ofset Matbaacılık*, vol. 23, **2002**.
- [32] E. N. Marieb ve K. Hoehn, *Human Anatomy & Physiology*. Pearson education, **2007**.
- [33] S. Boskovic, ve ark. , "Characterization of zebrafish (Danio rerio) muscle ankyrin repeat proteins reveals their conserved response to endurance exercise," *PloS one*, vol. 13, no. 9, **2018**.
- [34] J. Pomeroy, A. M. Söderberg, ve P. W. Franks, "Gene-lifestyle interactions and their consequences on human health," in *Genetics and Sports*, vol. 54: Karger Publishers, **2009**, pp. 110-135.
- [35] I. V. de Sousa Neto, ve ark. , "Proteomic changes in skeletal muscle of aged rats in response to resistance training," *Cell Biochemistry and Function*, **2019**.
- [36] M. A. Sarzynski, ve ark. , "Advances in Exercise, Fitness, and Performance Genomics in 2015," *Medicine and science in sports and exercise*, vol. 48, no. 10, pp. 1906-1916, **2016**.
- [37] X. Lin, C. B. Eaton, J. E. Manson, ve S. Liu, "The genetics of physical activity," *Current cardiology reports*, vol. 19, no. 12, p. 119, **2017**.
- [38] M. Rasmussen, J. R. Zierath, ve R. Barrès, "Dynamic epigenetic responses to muscle contraction," *Drug discovery today*, vol. 19, no. 7, pp. 1010-1014, **2014**.

- [39] C. M. Di Liegro, G. Schiera, P. Proia, ve I. Di Liegro, "Physical Activity and Brain Health," *Genes*, vol. 10, no. 9, p. 720, **2019**.
- [40] K. Vargas-Ortiz, V. Pérez-Vázquez, ve M. H. Macías-Cervantes, "Exercise and Sirtuins: A Way to Mitochondrial Health in Skeletal Muscle," *International journal of molecular sciences*, vol. 20, no. 11, p. 2717, **2019**.
- [41] K. Laboratories. "Apelin Signaling Pathway." Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. https://www.kegg.jp/kegg-bin/highlight_pathway?scale=1.0&map=hsa04371&keyword=pgc1 (Erişim Tarihi **2020**).
- [42] T. Ehlert, P. Simon, ve D. A. Moser, "Epigenetics in sports," *Sports medicine*, vol. 43, no. 2, pp. 93-110, **2013**.
- [43] S. M. Roth, ve ark. , "Advances in exercise, fitness, and performance genomics in 2011," *Medicine and science in sports and exercise*, vol. 44, no. 5, p. 809, **2012**.
- [44] W. Bottje, "Mitochondrial Physiology," in *Sturkie's Avian Physiology*, **2015**, pp. 39-51.
- [45] C. Ploumi, I. Daskalaki, ve N. Tavernarakis, "Mitochondrial biogenesis and clearance: a balancing act," *The FEBS journal*, vol. 284, no. 2, pp. 183-195, **2017**.
- [46] M. W. Gray, "Mitochondria," in *Brenner's Encyclopedia of Genetics*, **2013**, pp. 430-432.
- [47] I. E. Scheffler, *Mitochondria*. John Wiley & Sons, **2011**.
- [48] R. C. Scarpulla, "Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function," *Physiol Rev*, vol. 88, no. 2, pp. 611-38, Apr **2008**, doi: 10.1152/physrev.00025.2007.
- [49] J. C. Drake, R. J. Wilson, ve Z. Yan, "Molecular mechanisms for mitochondrial adaptation to exercise training in skeletal muscle," *The FASEB Journal*, vol. 30, no. 1, pp. 13-22, **2016**.
- [50] A. Tzagoloff ve C. L. Dieckmann, "Nuclear Genes Involved in Mitochondrial Function and Biogenesis," in *Encyclopedia of Biological Chemistry*, **2013**, pp. 306-309.
- [51] T. Wenz, "Regulation of mitochondrial biogenesis and PGC-1 α under cellular stress," *Mitochondrion*, vol. 13, no. 2, pp. 134-142, **2013**.
- [52] F. R. Jornayvaz ve G. I. Shulman, "Regulation of mitochondrial biogenesis," *Essays Biochem*, vol. 47, pp. 69-84, **2010**, doi: 10.1042/bse0470069.
- [53] D. A. Hood, G. Ugucioni, A. Vainshtein, ve D. D'Souza, "Mechanisms of exercise-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle: implications for health and disease," *Compr Physiol*, vol. 1, no. 3, pp. 1119-34, Jul **2011**, doi: 10.1002/cphy.c100074.
- [54] M. B. N. P. N. F. Symposium, *Mitochondrial Biology: New Perspectives*. John Wiley & Sons, **2007**.
- [55] W. J. Smiles ve D. M. Camera, "More than mitochondrial biogenesis: alternative roles of PGC-1 α in exercise adaptation," *The Journal of physiology*, vol. 593, no. Pt 9, p. 2115, **2015**.
- [56] H. Islam, B. A. Edgett, ve B. J. Gurd, "Coordination of mitochondrial biogenesis by PGC-1 α in human skeletal muscle: A re-evaluation," *Metabolism*, vol. 79, pp. 42-51, Feb **2018**, doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.001.
- [57] I. I. Peter J. Adhihetty, Anna-Maria Joseph, Vladimir Ljubicic, David A. Hood, "Plasticity of skeletal muscle mitochondria in response to contractile activity," *Experimental Physiology*, **2003**, doi: 10.1113.

- [58] A. P. Rolo, A. P. Gomes, ve C. M. Palmeira, "Regulation of mitochondrial biogenesis in metabolic syndrome," *Current drug targets*, vol. 12, no. 6, pp. 872-878, **2011**.
- [59] M. W. Gray, "Mitochondrial Mutants," in *Brenner's Encyclopedia of Genetics*, **2013**, pp. 446-447.
- [60] V. A. Andrade-Souza, ve ark. , "Exercise twice-a-day potentiates markers of mitochondrial biogenesis in men," *The FASEB Journal*, vol. 34, no. 1, pp. 1602-1619, **2020**.
- [61] Z. Chen, F. Zhang, ve H. Xu, "Human mitochondrial DNA diseases and Drosophila models," *Journal of Genetics and Genomics*, **2019**.
- [62] J. George ve H. T. Jacobs, "Minimal effects of spargel (PGC-1) overexpression in a Drosophila mitochondrial disease model," *Biology open*, vol. 8, no. 7, p. bio042135, **2019**.
- [63] J. George ve H. T. Jacobs, "Germline knockdown of spargel (PGC-1) produces embryonic lethality in Drosophila," *Mitochondrion*, vol. 49, pp. 189-199, **2019**.
- [64] B. Gershman, O. Puig, L. Hang, R. M. Peitzsch, M. Tatar, ve R. S. Garofalo, "High-resolution dynamics of the transcriptional response to nutrition in Drosophila: a key role for dFOXO," *Physiol Genomics*, vol. 29, no. 1, pp. 24-34, Mar 14 **2007**, doi: 10.1152/physiolgenomics.00061.2006.
- [65] M. A. Basar, K. Williamson, S. D. Roy, D. S. Finger, E. T. Ables, ve A. Duttaroy, "Spargel/dPGC-1 is essential for oogenesis and nutrient-mediated ovarian growth in Drosophila," *Developmental biology*, vol. 454, no. 2, pp. 97-107, **2019**.
- [66] S. K. Tiefenbock, C. Baltzer, N. A. Egli, ve C. Frei, "The Drosophila PGC-1 homologue Spargel coordinates mitochondrial activity to insulin signalling," *EMBO J*, vol. 29, no. 1, pp. 171-83, Jan 6 **2010**, doi: 10.1038/emboj.2009.330.
- [67] J. Lin, C. Handschin, ve B. M. Spiegelman, "Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators," *Cell Metab*, vol. 1, no. 6, pp. 361-70, Jun **2005**, doi: 10.1016/j.cmet.2005.05.004.
- [68] S. Mukherjee ve A. Duttaroy, "Spargel/dPGC-1 is a new downstream effector in the insulin-TOR signaling pathway in Drosophila," *Genetics*, vol. 195, no. 2, pp. 433-441, **2013**.
- [69] C. Baltzer, S. K. Tiefenbock, M. Marti, ve C. Frei, "Nutrition controls mitochondrial biogenesis in the Drosophila adipose tissue through Delg and cyclin D/Cdk4," *PLoS One*, vol. 4, no. 9, p. e6935, Sep 9 **2009**, doi: 10.1371/journal.pone.0006935.
- [70] M. C. Guida, ve ark. , "Intergenerational inheritance of high fat diet-induced cardiac lipotoxicity in Drosophila," *Nature communications*, vol. 10, no. 1, pp. 1-14, **2019**.
- [71] C.-H. Ng, ve ark. , "Genetic or pharmacological activation of the Drosophila PGC-1 α ortholog spargel rescues the disease phenotypes of genetic models of Parkinson's disease," *Neurobiology of aging*, vol. 55, pp. 33-37, **2017**.
- [72] M. J. Tinkerhess, ve ark. , "The Drosophila PGC-1 α homolog spargel modulates the physiological effects of endurance exercise," *PLoS One*, vol. 7, no. 2, p. e31633, **2012**, doi: 10.1371/journal.pone.0031633.
- [73] T. F. Mackay, "The genetic architecture of quantitative traits: lessons from Drosophila," *Current opinion in genetics & development*, vol. 14, no. 3, pp. 253-257, **2004**.
- [74] T. F. Mackay, "Quantitative trait loci in Drosophila," *Nature Reviews Genetics*, vol. 2, no. 1, pp. 11-20, **2001**.

- [75] P. M. Visscher, M. A. Brown, M. I. McCarthy, ve J. Yang, "Five years of GWAS discovery," *The American Journal of Human Genetics*, vol. 90, no. 1, pp. 7-24, **2012**.
- [76] G. Gibson, *A Primer of Human Genetics*. Sinauer, **2015**.
- [77] P. M. Visscher, ve ark. , "10 years of GWAS discovery: biology, function, and translation," *The American Journal of Human Genetics*, vol. 101, no. 1, pp. 5-22, **2017**.
- [78] G. Gibson ve I. Dworkin, "Uncovering cryptic genetic variation," *Nat Rev Genet*, vol. 5, no. 9, pp. 681-90, Sep **2004**, doi: 10.1038/nrg1426.
- [79] W. Huang, ve ark. , "Natural variation in genome architecture among 205 *Drosophila melanogaster* Genetic Reference Panel lines," *Genome research*, vol. 24, no. 7, pp. 1193-1208, **2014**.
- [80] S. Mendez, ve ark. , "The TreadWheel: A Novel Apparatus to Measure Genetic Variation in Response to Gently Induced Exercise for *Drosophila*," *PLoS One*, vol. 11, no. 10, p. e0164706, **2016**, doi: 10.1371/journal.pone.0164706.
- [81] M. J. Tinkerhess, S. Ginzberg, N. Piazza, ve R. J. Wessells, "Endurance training protocol and longitudinal performance assays for *Drosophila melanogaster*," *J Vis Exp*, no. 61, Mar 26 **2012**, doi: 10.3791/3786.
- [82] D. T. Wen, L. Zheng, L. Ni, H. Wang, Y. Feng, ve M. Zhang, "The expression of CG9940 affects the adaptation of cardiac function, mobility, and lifespan to exercise in aging *Drosophila*," *Exp Gerontol*, vol. 83, pp. 6-14, Oct **2016**, doi: 10.1016/j.exger.2016.07.006.
- [83] L. P. Watanabe ve N. C. Riddle, "New opportunities: *Drosophila* as a model system for exercise research," *Journal of Applied Physiology*, vol. 127, no. 2, pp. 482-490, **2019**.
- [84] P. O. G. Therese A. Markow, *Drosophila*. Netherlands: Academic Press - Elsevier, **2006**, p. 254.
- [85] K. E. Lowman, B. J. Wyatt, O. P. Cunneely, ve L. K. Reed, "The TreadWheel: Interval Training Protocol for Gently Induced Exercise in *Drosophila melanogaster*," *J Vis Exp*, no. 136, Jun 8 **2018**, doi: 10.3791/57788.
- [86] L. Zheng, Y. Feng, D. T. Wen, H. Wang, ve X. S. Wu, "Fatiguing exercise initiated later in life reduces incidence of fibrillation and improves sleep quality in *Drosophila*," *Age (Dordr)*, vol. 37, no. 4, p. 9816, Aug **2015**, doi: 10.1007/s11357-015-9816-7.
- [87] B. B. Alyson Sujkowski, Kylie Carpenter, Robert Arking, Robert J Wessells, "Endurance exercise and selective breeding for longevity extend *Drosophila* healthspan by overlapping mechanisms," *Aging*, **2015**, doi: 10.18632.
- [88] N. C. Riddle, "*Drosophila melanogaster*, a new model for exercise research," *Acta Physiologica*, p. e13352, **2019**.
- [89] M. Ashburner, *Drosophila. A laboratory handbook*. Cold spring harbor laboratory press, **1989**.
- [90] K. Rakshit, R. Wambua, T. M. Giebultowicz, ve J. M. Giebultowicz, "Effects of exercise on circadian rhythms and mobility in aging *Drosophila melanogaster*," *Exp Gerontol*, vol. 48, no. 11, pp. 1260-5, Nov **2013**, doi: 10.1016/j.exger.2013.07.013.
- [91] L. Zheng, Q. F. Li, L. Ni, H. Wang, X. C. Ruan, ve X. S. Wu, "Lifetime regular exercise affects the incident of different arrhythmias and improves organismal health in aging female *Drosophila melanogaster*," *Biogerontology*, vol. 18, no. 1, pp. 97-108, Feb **2017**, doi: 10.1007/s10522-016-9665-5.

- [92] J. W. Gargano, I. Martin, P. Bhandari, ve M. S. Grotewiel, "Rapid iterative negative geotaxis (RING): a new method for assessing age-related locomotor decline in *Drosophila*," *Exp Gerontol*, vol. 40, no. 5, pp. 386-95, May **2005**, doi: 10.1016/j.exger.2005.02.005.
- [93] B. Bazzell, S. Ginzberg, L. Healy, ve R. J. Wessells, "Dietary composition regulates *Drosophila* mobility and cardiac physiology," *J Exp Biol*, vol. 216, no. Pt 5, pp. 859-68, Mar 1 **2013**, doi: 10.1242/jeb.078758.
- [94] *RStudio: Integrated Development Environment for R*. (2015). RStudio, Inc. Accessed: 2020. [Online]. Available: <http://www.rstudio.com/>
- [95] C. Oriel ve P. Lasko, "Recent developments in using *Drosophila* as a model for human genetic disease," *International journal of molecular sciences*, vol. 19, no. 7, p. 2041, **2018**.
- [96] C. Y. Chow ve L. T. Reiter, "Etiology of human genetic disease on the fly," *Trends in Genetics*, vol. 33, no. 6, pp. 391-398, **2017**.
- [97] H. J. Bellen, M. F. Wangler, ve S. Yamamoto, "The fruit fly at the interface of diagnosis and pathogenic mechanisms of rare and common human diseases," *Human Molecular Genetics*, vol. 28, no. R2, pp. R207-R214, **2019**.
- [98] A. C. Blice-Baum, M. C. Guida, P. S. Hartley, P. D. Adams, R. Bodmer, ve A. Cammarato, "As time flies by: Investigating cardiac aging in the short-lived *Drosophila* model," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, vol. 1865, no. 7, pp. 1831-1844, **2019**.
- [99] H. Richardson ve S. Kumar, "Death to flies: *Drosophila* as a model system to study programmed cell death," *Journal of immunological methods*, vol. 265, no. 1-2, pp. 21-38, **2002**.
- [100] J. B. Lusk, V. Y. Lam, ve N. S. Tolwinski, "Epidermal growth factor pathway signaling in *Drosophila* embryogenesis: tools for understanding cancer," *Cancers*, vol. 9, no. 2, p. 16, **2017**.
- [101] S. Srivastav, S. K. Singh, A. K. Yadav, ve S. Srikrishna, "Folic acid supplementation ameliorates oxidative stress, metabolic functions and developmental anomalies in a novel fly model of Parkinson's disease," *Neurochemical research*, vol. 40, no. 7, pp. 1350-1359, **2015**.
- [102] L. McGurk, A. Berson, ve N. M. Bonini, "*Drosophila* as an In Vivo Model for Human Neurodegenerative Disease," *Genetics*, vol. 201, no. 2, pp. 377-402, Oct **2015**, doi: 10.1534/genetics.115.179457.
- [103] S. J. Cha, H.-A. Do, H.-J. Choi, M. Lee, ve K. Kim, "The *Drosophila* Model: Exploring Novel Therapeutic Compounds against Neurodegenerative Diseases," *Antioxidants*, vol. 8, no. 12, p. 623, **2019**.
- [104] Z. Mirzoyan, M. Sollazzo, M. Allocca, A. M. Valenza, D. Grifoni, ve P. Bellosta, "*Drosophila melanogaster*: A model organism to study cancer," *Frontiers in Genetics*, vol. 10, p. 51, **2019**.
- [105] M. E. Fortini, M. P. Skupski, M. S. Boguski, ve I. K. Hariharan, "A survey of human disease gene counterparts in the *Drosophila* genome," *The Journal of cell biology*, vol. 150, no. 2, pp. F23-F30, **2000**.
- [106] L. T. Reiter, L. Potocki, S. Chien, M. Gribskov, ve E. Bier, "A systematic analysis of human disease-associated gene sequences in *Drosophila melanogaster*," *Genome research*, vol. 11, no. 6, pp. 1114-1125, **2001**.
- [107] J. H. Kim, ve ark. , "Mechanical tension drives cell membrane fusion," *Developmental cell*, vol. 32, no. 5, pp. 561-573, **2015**.

- [108] M. Drechsler, H. Meyer, A. C. Wilmes, ve A. Paululat, "APC/CFzr regulates cardiac and myoblast cell numbers, and plays a crucial role during myoblast fusion," *Journal of cell science*, vol. 131, no. 14, **2018**.
- [109] M. Strünkelnberg, ve ark. , "rst and its paralogue kirre act redundantly during embryonic muscle development in *Drosophila*," *Development*, vol. 128, no. 21, pp. 4229-4239, **2001**.
- [110] L. Susic-Jung, C. Hornbruch-Freitag, J. Kuckwa, K.-H. Rexer, U. Lammel, ve R. Renkawitz-Pohl, "Multinucleated smooth muscles and mononucleated as well as multinucleated striated muscles develop during establishment of the male reproductive organs of *Drosophila melanogaster*," *Developmental biology*, vol. 370, no. 1, pp. 86-97, **2012**.
- [111] H. Matakatsu, R. Tadokoro, S. Gamo, ve S. Hayashi, "Repression of the wing vein development in *Drosophila* by the nuclear matrix protein plexus," *Development*, vol. 126, no. 23, pp. 5207-5216, **1999**.
- [112] N. Figeac, T. Jagla, R. Aradhya, J. P. Da Ponte, ve K. Jagla, "*Drosophila* adult muscle precursors form a network of interconnected cells and are specified by the rhomboid-triggered EGF pathway," *Development*, vol. 137, no. 12, pp. 1965-1973, **2010**.
- [113] C. Cela ve M. Llimargas, "Egfr is essential for maintaining epithelial integrity during tracheal remodelling in *Drosophila*," *Development*, vol. 133, no. 16, pp. 3115-3125, **2006**.
- [114] V. Brodu ve J. Casanova, "The RhoGAP crossveinless-c links trachealess and EGFR signaling to cell shape remodeling in *Drosophila* tracheal invagination," *Genes & development*, vol. 20, no. 13, pp. 1817-1828, **2006**.
- [115] M. Brankatschk ve B. J. Dickson, "Netrins guide *Drosophila* commissural axons at short range," *Nature neuroscience*, vol. 9, no. 2, pp. 188-194, **2006**.
- [116] M. Butzlaff, ve ark. , "Impaired retrograde transport by the Dynein/Dynactin complex contributes to Tau-induced toxicity," *Human molecular genetics*, vol. 24, no. 13, pp. 3623-3637, **2015**.
- [117] A. C. Edwards, L. Zwarts, A. Yamamoto, P. Callaerts, ve T. F. Mackay, "Mutations in many genes affect aggressive behavior in *Drosophila melanogaster*," *BMC biology*, vol. 7, no. 1, p. 29, **2009**.
- [118] Y. Koca, B. E. Housden, W. J. Gault, S. J. Bray, ve M. Mlodzik, "Notch signaling coordinates ommatidial rotation in the *Drosophila* eye via transcriptional regulation of the EGF-Receptor ligand Argos," *Scientific reports*, vol. 9, no. 1, pp. 1-13, **2019**.
- [119] J. Zirin, J. Nieuwenhuis, A. Samsonova, R. Tao, ve N. Perrimon, "Regulators of autophagosome formation in *Drosophila* muscles," *PLoS Genet*, vol. 11, no. 2, p. e1005006, **2015**.
- [120] V. Mirouse, B. Dastugue, ve J. L. Couderc, "The *Drosophila* Toucan protein is a new mitotic microtubule-associated protein required for spindle microtubule stability," *Genes to Cells*, vol. 10, no. 1, pp. 37-46, **2005**.
- [121] K. C. Dobi, M. S. Halfon, ve M. K. Baylies, "Whole-genome analysis of muscle founder cells implicates the chromatin regulator Sin3A in muscle identity," *Cell reports*, vol. 8, no. 3, pp. 858-870, **2014**.
- [122] A. Erkner, ve ark. , "Grunge, related to human Atrophin-like proteins, has multiple functions in *Drosophila* development," *Development*, vol. 129, no. 5, pp. 1119-1129, **2002**.

- [123] F. Crona, ve ark. , "The Brakeless co-regulator can directly activate and repress transcription in early *Drosophila* embryos," *Developmental biology*, vol. 407, no. 1, pp. 173-181, **2015**.
- [124] F. Crona, B. Singla, ve M. Mannervik, "Gene expression profiling of brakeless mutant *Drosophila* embryos," *Data in brief*, vol. 5, pp. 134-137, **2015**.
- [125] A. L. Franciscovich, A. V. Mortimer, A. A. Freeman, J. Gu, ve S. Sanyal, "Overexpression screen in *Drosophila* identifies neuronal roles of GSK-3 β /shaggy as a regulator of AP-1-dependent developmental plasticity," *Genetics*, vol. 180, no. 4, pp. 2057-2071, **2008**.
- [126] J. Ling, R. Dubruille, ve P. Emery, "KAYAK- α modulates circadian transcriptional feedback loops in *Drosophila* pacemaker neurons," *Journal of Neuroscience*, vol. 32, no. 47, pp. 16959-16970, **2012**.
- [127] M. C. Shields, ve ark. , "Drosophila studies support a role for a presynaptic synaptotagmin mutation in a human congenital myasthenic syndrome," *PloS one*, vol. 12, no. 9, p. e0184817, **2017**.
- [128] M. R. Bowers ve N. E. Reist, "The C2A domain of synaptotagmin is an essential component of the calcium sensor for synaptic transmission," *PloS one*, vol. 15, no. 2, p. e0228348, **2020**.
- [129] J. C. Coutinho-Budd, A. E. Sheehan, ve M. R. Freeman, "The secreted neurotrophin Spätzle 3 promotes glial morphogenesis and supports neuronal survival and function," *Genes & development*, vol. 31, no. 20, pp. 2023-2038, **2017**.
- [130] A. Hassan, ve ark. , "An RNAi screen identifies new genes required for normal morphogenesis of larval chordotonal organs," *G3: Genes, Genomes, Genetics*, vol. 8, no. 6, pp. 1871-1884, **2018**.
- [131] Y. Hao, ve ark. , "Passive stiffness in *Drosophila* indirect flight muscle reduced by disrupting paramyosin phosphorylation, but not by embryonic myosin S2 hinge substitution," *Biophysical Journal*, vol. 91, no. 12, pp. 4500-4506, **2006**.
- [132] R. Marco-Ferreres, J. Vivar, J. J. Arredondo, F. Portillo, ve M. Cervera, "Cooperation between enhancers modulates quantitative expression from the *Drosophila* Paramyosin/miniparamyosin gene in different muscle types," *Mechanisms of development*, vol. 122, no. 5, pp. 681-694, **2005**.
- [133] M. Sarov, ve ark. , "A genome-wide resource for the analysis of protein localisation in *Drosophila*," *Elife*, vol. 5, p. e12068, **2016**.
- [134] S. Prakash, J. C. Caldwell, D. F. Eberl, ve T. R. Clandinin, "Drosophila N-cadherin mediates an attractive interaction between photoreceptor axons and their targets," *Nature neuroscience*, vol. 8, no. 4, pp. 443-450, **2005**.
- [135] A. J. Schuldt ve A. H. Brand, "Mastermind acts downstream of notch to specify neuronal cell fates in the *Drosophila* central nervous system," *Developmental biology*, vol. 205, no. 2, pp. 287-295, **1999**.
- [136] S. Albrecht, S. Wang, A. Holz, A. Bergter, ve A. Paululat, "The ADAM metalloprotease Kuzbanian is crucial for proper heart formation in *Drosophila melanogaster*," *Mechanisms of development*, vol. 123, no. 5, pp. 372-387, **2006**.
- [137] C. Bolatto, S. Chifflet, A. Megighian, ve R. Cantera, "Synaptic activity modifies the levels of Dorsal and Cactus at the neuromuscular junction of *Drosophila*," *Journal of neurobiology*, vol. 54, no. 3, pp. 525-536, **2003**.
- [138] S. T. Ahmad, S. T. Sweeney, J.-A. Lee, N. T. Sweeney, ve F.-B. Gao, "Genetic screen identifies serpin5 as a regulator of the toll pathway and CHMP2B toxicity associated with frontotemporal dementia," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 106, no. 29, pp. 12168-12173, **2009**.

- [139] S. Urbansky, P. G. Avalos, M. Wosch, ve S. Lemke, "Folded gastrulation and T48 drive the evolution of coordinated mesoderm internalization in flies," *Elife*, vol. 5, p. e18318, **2016**.
- [140] M. Galindo, S. Bishop, ve J. Couso, "Dynamic EGFR-Ras signalling in Drosophila leg development," *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*, vol. 233, no. 4, pp. 1496-1508, **2005**.
- [141] J. P. Butchar, ve ark. , "New negative feedback regulators of Egfr signaling in Drosophila," *Genetics*, vol. 191, no. 4, pp. 1213-1226, **2012**.
- [142] S. Zhao, C. Wu, Z. Gao, X. Li, Z. Guo, ve Z. Wang, "Notch signaling governs the expression of glypican Dally to define the stem cell niche," *Biology open*, vol. 9, no. 1, **2020**.
- [143] A. Orian, ve ark. , "A Myc–Groucho complex integrates EGF and Notch signaling to regulate neural development," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 104, no. 40, pp. 15771-15776, **2007**.
- [144] C. Cabernard ve M. Affolter, "Distinct roles for two receptor tyrosine kinases in epithelial branching morphogenesis in Drosophila," *Developmental cell*, vol. 9, no. 6, pp. 831-842, **2005**.
- [145] G. S. Pilgram, S. Potikanond, M. C. van der Plas, L. G. Fradkin, ve J. N. Noordermeer, "The RhoGAP crossveinless-c interacts with Dystrophin and is required for synaptic homeostasis at the Drosophila neuromuscular junction," *Journal of Neuroscience*, vol. 31, no. 2, pp. 492-500, **2011**.
- [146] O. Taghli-Lamalle, K. Jagla, J. S. Chamberlain, ve R. Bodmer, "Mechanical and non-mechanical functions of Dystrophin can prevent cardiac abnormalities in Drosophila," *Experimental gerontology*, vol. 49, pp. 26-34, **2014**.
- [147] Y. Park, ve ark. , "Drosophila perlecan modulates FGF and hedgehog signals to activate neural stem cell division," *Developmental biology*, vol. 253, no. 2, pp. 247-257, **2003**.
- [148] L. Du, A. Sohr, G. Yan, ve S. Roy, "Feedback regulation of cytoneme-mediated transport shapes a tissue-specific FGF morphogen gradient," *Elife*, vol. 7, p. e38137, **2018**.
- [149] E. Butí, D. Mesquita, ve S. J. Araújo, "Hedgehog is a positive regulator of FGF signalling during embryonic tracheal cell migration," *PloS one*, vol. 9, no. 3, p. e92682, **2014**.
- [150] H. Bai, P. Kang, A. M. Hernandez, ve M. Tatar, "Activin signaling targeted by insulin/dFOXO regulates aging and muscle proteostasis in Drosophila," *PLoS Genet*, vol. 9, no. 11, p. e1003941, **2013**.
- [151] P. Kakanj, ve ark. , "Insulin and TOR signal in parallel through FOXO and S6K to promote epithelial wound healing," *Nature communications*, vol. 7, no. 1, pp. 1-16, **2016**.
- [152] H. Koh, H. Kim, M. J. Kim, J. Park, H.-J. Lee, ve J. Chung, "Silent information regulator 2 (Sir2) and Forkhead box O (FOXO) complement mitochondrial dysfunction and dopaminergic neuron loss in Drosophila PTEN-induced kinase 1 (PINK1) null mutant," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 287, no. 16, pp. 12750-12758, **2012**.
- [153] Q. Chu-Lagraff, D. M. Wright, L. K. McNeil, ve C. Q. Doe, "The prospero gene encodes a divergent homeodomain protein that controls neuronal identity in Drosophila," *Development*, vol. 113, no. Supplement 2, pp. 79-85, **1991**.
- [154] Z. Demidenko, P. Badenhorst, T. Jones, X. Bi, ve M. A. Mortin, "Regulated nuclear export of the homeodomain transcription factor Prospero," *Development*, vol. 128, no. 8, pp. 1359-1367, **2001**.

- [155] K. Kato, M. Orihara-Ono, ve T. Awasaki, "Multiple lineages enable robust development of the neuropil-glia architecture in adult *Drosophila*," *Development*, vol. 147, no. 5, **2020**.
- [156] G. Junion, L. Bataillé, T. Jagla, J. P. Da Ponte, R. Tapin, ve K. Jagla, "Genome-wide view of cell fate specification: ladybird acts at multiple levels during diversification of muscle and heart precursors," *Genes & development*, vol. 21, no. 23, pp. 3163-3180, **2007**.
- [157] T. Maqbool, ve ark. , "Shaping leg muscles in *Drosophila*: role of ladybird, a conserved regulator of appendicular myogenesis," *PloS one*, vol. 1, no. 1, p. e122, **2006**.
- [158] T. R. Hurd, F.-X. Liang, ve R. Lehmann, "Curly encodes dual oxidase, which acts with heme peroxidase Curly Su to shape the adult *Drosophila* wing," *PLoS genetics*, vol. 11, no. 11, p. e1005625, **2015**.
- [159] C. Desai ve J. Purdy, "The neural receptor protein tyrosine phosphatase DPTP69D is required during periods of axon outgrowth in *Drosophila*," *Genetics*, vol. 164, no. 2, pp. 575-588, **2003**.
- [160] M. Kurusu ve K. Zinn, "Receptor tyrosine phosphatases regulate birth order-dependent axonal fasciculation and midline repulsion during development of the *Drosophila* mushroom body," *Molecular and Cellular Neuroscience*, vol. 38, no. 1, pp. 53-65, **2008**.
- [161] S. Nonaka, ve ark. , "Characterization of Spz5 as a novel ligand for *Drosophila* Toll-1 receptor," *Biochemical and biophysical research communications*, vol. 506, no. 3, pp. 510-515, **2018**.
- [162] S. Ulian-Benitez, ve ark. , "Kek-6: a truncated-Trk-like receptor for *Drosophila* neurotrophin 2 regulates structural synaptic plasticity," *PLoS genetics*, vol. 13, no. 8, p. e1006968, **2017**.
- [163] N. A. Hukriede, ve ark. , "Conserved requirement of Lim1 function for cell movements during gastrulation," *Developmental cell*, vol. 4, no. 1, pp. 83-94, **2003**.
- [164] T. Fujii, J. G. Pichel, M. Taira, R. Toyama, I. B. Dawid, ve H. Westphal, "Expression patterns of the murine LIM class homeobox gene *lim1* in the developing brain and excretory system," *Developmental dynamics*, vol. 199, no. 1, pp. 73-83, **1994**.
- [165] J. I. Pueyo, M. I. Galindo, S. A. Bishop, ve J. P. Couso, "Proximal-distal leg development in *Drosophila* requires the apterous gene and the *Lim1* homologue *dlim1*," *Development*, vol. 127, no. 24, pp. 5391-5402, **2000**.
- [166] T. Tsuji, A. Sato, I. Hiratani, M. Taira, K. Saigo, ve T. Kojima, "Requirements of *Lim1*, a *Drosophila* LIM-homeobox gene, for normal leg and antennal development," *Development*, vol. 127, no. 20, pp. 4315-4323, **2000**.
- [167] A. L. Bryantsev, ve ark. , "Extradenticle and homothorax control adult muscle fiber identity in *Drosophila*," *Developmental cell*, vol. 23, no. 3, pp. 664-673, **2012**.
- [168] T. Nagao, K. Endo, H. Kawauchi, U. Walldorf, ve K. Furukubo-Tokunaga, "Patterning defects in the primary axonal scaffolds caused by the mutations of the extradenticle and homothorax genes in the embryonic *Drosophila* brain," *Development genes and evolution*, vol. 210, no. 6, pp. 289-299, **2000**.
- [169] G. Wang, L. Gutzwiller, D. Li-Kroeger, ve B. Gebelein, "A Hox complex activates and potentiates the Epidermal Growth Factor signaling pathway to specify *Drosophila* oenocytes," *PLoS genetics*, vol. 13, no. 7, p. e1006910, **2017**.

- [170] Q. Wang, M. Uhlirova, ve D. Bohmann, "Spatial restriction of FGF signaling by a matrix metalloprotease controls branching morphogenesis," *Developmental cell*, vol. 18, no. 1, pp. 157-164, **2010**.
- [171] Y. Pan, H. Alégot, C. Rauskolb, ve K. D. Irvine, "The dynamics of hippo signaling during *Drosophila* wing development," *Development*, vol. 145, no. 20, **2018**.
- [172] N. Loncle ve D. W. Williams, "An interaction screen identifies headcase as a regulator of large-scale pruning," *Journal of Neuroscience*, vol. 32, no. 48, pp. 17086-17096, **2012**.
- [173] A. Avet-Rochex, ve ark. , "Unkempt is negatively regulated by mTOR and uncouples neuronal differentiation from growth control," *PLoS Genet*, vol. 10, no. 9, p. e1004624, **2014**.
- [174] P. Steneberg, C. Englund, J. Kronhamn, T. A. Weaver, ve C. Samakovlis, "Translational readthrough in the *hdc* mRNA generates a novel branching inhibitor in the *Drosophila* trachea," *Genes & development*, vol. 12, no. 7, pp. 956-967, **1998**.
- [175] G. J. Bashaw, H. Hu, C. D. Nobes, ve C. S. Goodman, "A novel Dbl family RhoGEF promotes Rho-dependent axon attraction to the central nervous system midline in *Drosophila* and overcomes Robo repulsion," *The Journal of cell biology*, vol. 155, no. 7, pp. 1117-1122, **2001**.
- [176] L. Greenberg ve V. Hatini, "Systematic expression and loss-of-function analysis defines spatially restricted requirements for *Drosophila* RhoGEFs and RhoGAPs in leg morphogenesis," *Mechanisms of development*, vol. 128, no. 1-2, pp. 5-17, **2011**.
- [177] S. Simões, ve ark. , "Compartmentalisation of Rho regulators directs cell invagination during tissue morphogenesis," *Development*, vol. 133, no. 21, pp. 4257-4267, **2006**.
- [178] T. D. Southall, ve ark. , "Novel subcellular locations and functions for secretory pathway $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ -ATPases," *Physiological genomics*, vol. 26, no. 1, pp. 35-45, **2006**.
- [179] D. Chen, C. Qu, S. M. Bjorum, K. M. Beckingham, ve R. S. Hewes, "Neuronal remodeling during metamorphosis is regulated by the alan shepard (*shep*) gene in *Drosophila melanogaster*," *Genetics*, vol. 197, no. 4, pp. 1267-1283, **2014**.
- [180] D. Chen, R. K. Dale, ve E. P. Lei, "*Shep* regulates *Drosophila* neuronal remodeling by controlling transcription of its chromatin targets," *Development*, vol. 145, no. 1, **2018**.
- [181] E. Santiago-Martínez, N. H. Soplop, ve S. G. Kramer, "Lateral positioning at the dorsal midline: Slit and Roundabout receptors guide *Drosophila* heart cell migration," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 103, no. 33, pp. 12441-12446, **2006**.
- [182] L. Qian, J. Liu, ve R. Bodmer, "Slit and Robo control cardiac cell polarity and morphogenesis," *Current biology*, vol. 15, no. 24, pp. 2271-2278, **2005**.
- [183] E. Ordan, M. Brankatschk, B. Dickson, F. Schnorrer, ve T. Volk, "Slit cleavage is essential for producing an active, stable, non-diffusible short-range signal that guides muscle migration," *Development*, vol. 142, no. 8, pp. 1431-1436, **2015**.
- [184] A. MacMullin ve J. R. Jacobs, "Slit coordinates cardiac morphogenesis in *Drosophila*," *Developmental biology*, vol. 293, no. 1, pp. 154-164, **2006**.
- [185] K. Muhammad, ve ark. , "Presynaptic spinophilin tunes neurexin signalling to control active zone architecture and function," *Nature communications*, vol. 6, no. 1, pp. 1-15, **2015**.

- [186] T. Okumura, ve ark. , "Class I myosins have overlapping and specialized functions in left-right asymmetric development in *Drosophila*," *Genetics*, vol. 199, no. 4, pp. 1183-1199, **2015**.
- [187] G. Lebreton, ve ark. , "Molecular to organismal chirality is induced by the conserved myosin 1D," *Science*, vol. 362, no. 6417, pp. 949-952, **2018**.
- [188] G. Zhao, A. Oztan, Y. Ye, ve T. L. Schwarz, "Kinetochore proteins have a post-mitotic function in neurodevelopment," *Developmental cell*, vol. 48, no. 6, pp. 873-882. e4, **2019**.
- [189] S. J. Mathew, M. Rembold, ve M. Leptin, "Role for Traf4 in polarizing adherens junctions as a prerequisite for efficient cell shape changes," *Molecular and cellular biology*, vol. 31, no. 24, pp. 4978-4993, **2011**.
- [190] D. Krueger, T. Quinkler, S. A. Mortensen, C. Sachse, ve S. De Renzis, "Cross-linker-mediated regulation of actin network organization controls tissue morphogenesis," *Journal of Cell Biology*, vol. 218, no. 8, pp. 2743-2761, **2019**.
- [191] L. Zheng, ve ark. , "Drosophila Ten-m and filamin affect motor neuron growth cone guidance," *PloS one*, vol. 6, no. 8, p. e22956, **2011**.
- [192] P. Mourikis, G. D. Hurlbut, ve S. Artavanis-Tsakonas, "Enigma, a mitochondrial protein affecting lifespan and oxidative stress response in *Drosophila*," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 103, no. 5, pp. 1307-1312, **2006**.
- [193] S. Terhzaz, ve ark. , "Cell-specific inositol 1, 4, 5 trisphosphate 3-kinase mediates epithelial cell apoptosis in response to oxidative stress in *Drosophila*," *Cellular signalling*, vol. 22, no. 5, pp. 737-748, **2010**.
- [194] A. Bhukel, ve ark. , "Autophagy within the mushroom body protects from synapse aging in a non-cell autonomous manner," *Nature communications*, vol. 10, no. 1, pp. 1-13, **2019**.
- [195] R. Kannan, ve ark. , "The Abl pathway bifurcates to balance Enabled and Rac signaling in axon patterning in *Drosophila*," *Development*, vol. 144, no. 3, pp. 487-498, **2017**.
- [196] R. W. Ball, ve ark. , "Retrograde BMP signaling controls synaptic growth at the NMJ by regulating trio expression in motor neurons," *Neuron*, vol. 66, no. 4, pp. 536-549, **2010**.
- [197] A. Sujkowski, A. Gretzinger, N. Soave, S. V. Todi, ve R. Wessells, "Alpha-and beta-adrenergic octopamine receptors in muscle and heart are required for *Drosophila* exercise adaptations," *PLoS Genetics*, vol. 16, no. 6, p. e1008778, **2020**.
- [198] Y.-C. Kim, H.-G. Lee, J. Lim, ve K.-A. Han, "Appetitive learning requires the alpha1-like octopamine receptor OAMB in the *Drosophila* mushroom body neurons," *Journal of Neuroscience*, vol. 33, no. 4, pp. 1672-1677, **2013**.

EKLER

Ek-1 Özet İstatistikler

Ek-1.1. Kontrol Soyu x DGRP Soyu çaprazlarına ait soyların tırmanma becerisi performansı skorlarının özet istatistikleri

DGRP Soyu	Eşey	Egzersiz Durumu	Yaş	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	+/- Güven Aralığı(%95)
105	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	2,2	1,079215	0,182421	0,370723
105	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,741935	1,482515	0,266267	0,543791
105	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	24	2	0	0	0
105	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	3,146341	1,589984	0,248314	0,501861
105	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	2,171429	1,360919	0,230037	0,467492
105	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	3	1,563472	0,295468	0,606251
105	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	2,404255	0,711996	0,103855	0,20905
105	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	3,5	1,347989	0,207999	0,420063
129	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	2,833333	1,533158	0,279915	0,572491
129	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	27	1,592593	0,572394	0,110157	0,226432
129	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	48	2,1875	1,065039	0,153725	0,309255
129	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	2,225	0,891196	0,140911	0,285018
129	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	29	3,206897	1,145778	0,212766	0,435831
129	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	2,724138	1,306483	0,242608	0,496959
129	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	2,733333	1,250454	0,186407	0,375678
129	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,772727	1,178561	0,177675	0,358315
138	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	2,066667	0,907187	0,165629	0,338749
138	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	25	2,72	1,173314	0,234663	0,48432
138	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	18	2	0	0	0
138	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2	0,755929	0,115278	0,232641
138	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	2,233333	0,85836	0,156714	0,320517
138	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,375	1,211504	0,214166	0,436794
138	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	42	1,714286	0,596155	0,091989	0,185775
138	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	26	2	0	0	0
142	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	1,354839	0,608188	0,109234	0,223085
142	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	1,931034	0,593479	0,110206	0,225747
142	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	41	2,121951	0,748168	0,116844	0,236151
142	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	29	2	0	0	0
142	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	37	2,216216	1,057648	0,173876	0,352637
142	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,3125	1,255632	0,221967	0,452704
142	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	50	2,14	0,969115	0,137054	0,275419
142	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	2,25641	0,88013	0,140934	0,285305
149	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	28	3,071429	1,38587	0,261905	0,537384
149	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	18	2	0	0	0
149	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	1,976744	0,830616	0,126668	0,255626
149	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	35	2,257143	0,657216	0,111109	0,225762
149	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	2,090909	0,947485	0,164936	0,335963

149	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,848485	1,39466	0,242779	0,494525
149	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	42	2,047619	0,882137	0,136117	0,274893
149	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	27	2,111111	0,320256	0,061633	0,126689
158	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	27	1,444444	0,800641	0,154083	0,316723
158	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,7	1,316998	0,24045	0,491775
158	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	38	1,736842	0,60109	0,09751	0,197573
158	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	27	2	0	0	0
158	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,735294	1,399325	0,239982	0,488248
158	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,25	1,218142	0,215339	0,439187
158	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	40	2,175	0,843907	0,133433	0,269895
158	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	2,333333	0,92932	0,138535	0,279199
161	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	25	2	0	0	0
161	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,939394	1,344884	0,234114	0,476875
161	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	39	2,179487	0,756439	0,121127	0,245209
161	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	37	2,27027	0,838274	0,137811	0,279494
161	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	2,514286	1,039554	0,175717	0,357099
161	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,264706	1,162777	0,199415	0,405712
161	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	33	2	0	0	0
161	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	2,225	0,76753	0,121357	0,245468
176	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	1,633333	0,668675	0,122083	0,249687
176	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	15	2	0	0	0
176	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	1,636364	0,574291	0,086578	0,1746
176	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	27	2,148148	0,362014	0,06967	0,143208
176	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	38	2,473684	1,428226	0,231689	0,469446
176	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,40625	1,266424	0,223874	0,456595
176	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	1,382979	0,609818	0,088951	0,179049
176	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	1,666667	0,639602	0,095346	0,192158
177	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,823529	1,424261	0,244259	0,496948
177	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	3,193548	1,470133	0,264044	0,539249
177	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	48	2,3125	1,307202	0,188678	0,379572
177	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	28	2,285714	0,460044	0,08694	0,178386
177	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	2,657143	1,235334	0,20881	0,424352
177	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,8	1,186127	0,216556	0,442907
177	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	42	1,761905	0,65554	0,101152	0,204281
177	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	28	2	0	0	0
181	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	2,151515	0,97215	0,16923	0,344709
181	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,709677	1,295982	0,232765	0,47537
181	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	41	2,926829	1,1487	0,179397	0,362575
181	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	3,097561	1,220755	0,19065	0,385318
181	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,794118	1,572094	0,269612	0,54853
181	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	3,030303	1,211529	0,2109	0,42959
181	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	2,326087	0,895776	0,132075	0,266013
181	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,976744	1,101695	0,168007	0,339052
208	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,117647	1,037617	0,17795	0,362042
208	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	17	2	0	0	0

208	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	21	2	0	0	0
208	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	1,74359	0,677377	0,108467	0,21958
208	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	22	2	0	0	0
208	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	19	2	0	0	0
208	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	40	2,25	0,742484	0,117397	0,237458
208	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,365854	0,942234	0,147152	0,297406
21	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	2,484848	1,349102	0,234848	0,478371
21	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	2,827586	1,559967	0,289679	0,59338
21	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	1,844444	0,975974	0,14549	0,293215
21	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,837209	1,478903	0,225531	0,455139
21	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	2,212121	1,111237	0,193442	0,394028
21	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	3,294118	1,605472	0,275336	0,560176
21	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	41	1,780488	0,61287	0,095714	0,193446
21	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	3,395349	1,275026	0,19444	0,392395
228	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,78125	0,659148	0,116522	0,237648
228	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	15	2,733333	1,222799	0,315725	0,677164
228	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	1,744186	0,620791	0,09467	0,191051
228	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	24	2	0	0	0
228	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	2,84375	1,505032	0,266055	0,542622
228	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	2,862069	1,328913	0,246773	0,505491
228	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	3,086957	1,207865	0,17809	0,358692
228	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,813953	1,05234	0,16048	0,323862
235	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	18	2	0	0	0
235	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	24	3,208333	1,178767	0,240615	0,49775
235	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	29	2	0	0	0
235	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	38	2,578947	1,244047	0,201811	0,408908
235	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	3,027778	1,539687	0,256614	0,520955
235	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	1,655172	0,720905	0,133869	0,274218
235	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	42	2,309524	0,64347	0,09929	0,200519
235	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	37	2,324324	0,9444	0,155258	0,314879
239	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	1	0	0	0
239	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,419355	1,455431	0,261403	0,533856
239	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	1,26087	0,443961	0,065458	0,13184
239	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	38	2,184211	0,691855	0,112234	0,227407
239	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	25	2	0	0	0
239	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,258065	1,210172	0,217353	0,443895
239	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	40	1,725	0,598609	0,094648	0,191445
239	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,790698	1,145553	0,174695	0,352549
256	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	1,628571	0,546955	0,092452	0,187886
256	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,515152	1,460334	0,254212	0,517812
256	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	49	2,081633	1,304427	0,186347	0,374675
256	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	38	2,289474	0,693908	0,112567	0,228082
256	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,529412	1,236694	0,212091	0,431503
256	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,59375	1,266424	0,223874	0,456595
256	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	2,2	0,894427	0,133333	0,268716

256	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,238095	0,957882	0,147804	0,298497
287	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	1,4	0,563242	0,102833	0,210318
287	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	3,724138	1,306483	0,242608	0,496959
287	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	1,244444	0,48409	0,072164	0,145437
287	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	38	2,947368	1,354619	0,219748	0,445252
287	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	17	2	0	0	0
287	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,870968	1,543631	0,277244	0,566208
287	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	31	2,451613	0,767624	0,137869	0,281567
287	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	37	2,432432	0,898781	0,147759	0,299669
303	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	1,388889	0,598941	0,099823	0,202652
303	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	35	3,314286	1,409452	0,238241	0,484164
303	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	1,744681	0,569824	0,083117	0,167307
303	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	3,159091	1,379976	0,208039	0,419551
303	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	24	2,166667	1,0495	0,214228	0,443165
303	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,848485	1,460334	0,254212	0,517812
303	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	1,673913	0,700931	0,103347	0,208151
303	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	36	2,277778	0,848902	0,141484	0,287227
304	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	2,727273	1,206045	0,209946	0,427645
304	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,969697	1,446652	0,25183	0,512961
304	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	42	2,238095	0,820753	0,126645	0,255765
304	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,744186	1,415779	0,215904	0,435712
304	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	27	3	1,240347	0,238705	0,490665
304	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,46875	1,413857	0,249937	0,50975
304	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	2,765957	1,18345	0,172624	0,347474
304	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,295455	0,904242	0,13632	0,274915
306	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	1,212121	0,415149	0,072268	0,147205
306	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,272727	1,153059	0,200722	0,408857
306	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	1,26087	0,443961	0,065458	0,13184
306	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,166667	0,823931	0,127135	0,256755
306	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	1,382353	0,603761	0,103544	0,210662
306	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,878788	1,452532	0,252853	0,515045
306	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	1,744681	0,641604	0,093588	0,188382
306	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	3,604651	1,347653	0,205515	0,414746
307	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	23	2	0	0	0
307	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,935484	1,569193	0,281835	0,575585
307	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	48	1,5625	0,681246	0,098329	0,197813
307	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,697674	1,389328	0,211871	0,427572
307	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	2,28125	0,92403	0,163347	0,333148
307	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	27	2,37037	1,418237	0,27294	0,561036
307	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	2,531915	1,332716	0,194397	0,3913
307	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	2,15	0,863802	0,136579	0,276257
309	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	37	2,378378	1,25502	0,206324	0,418444
309	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,823529	1,381053	0,236849	0,481872
309	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	3,217391	1,153026	0,170004	0,342406
309	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	3,372093	1,464228	0,223293	0,450623

309	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	2,870968	1,203936	0,216233	0,441607
309	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	3,03125	1,555103	0,274906	0,560675
309	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	41	2,317073	0,788639	0,123165	0,248925
309	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,619048	1,324302	0,204344	0,412681
31	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	1,636364	0,548759	0,095527	0,194581
31	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	27	1,555556	0,697982	0,134327	0,276113
31	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	51	1,647059	0,594089	0,083189	0,16709
31	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	1,769231	0,583165	0,093381	0,18904
31	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	17	2	0	0	0
31	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	1,7	0,595963	0,108808	0,222536
31	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	1,531915	0,545777	0,07961	0,160246
31	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	1,634146	0,536474	0,083783	0,169332
310	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	12	2	0	0	0
310	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,84375	1,272776	0,224997	0,458885
310	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	32	2,15625	0,368902	0,065213	0,133003
310	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	25	2	0	0	0
310	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,823529	1,166985	0,200136	0,40718
310	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,870968	1,408118	0,252905	0,516502
310	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	3,181818	1,186606	0,178888	0,360761
310	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	30	2	0	0	0
313	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,205882	0,913847	0,156723	0,318856
313	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	24	2	0	0	0
313	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	41	2,073171	0,75466	0,117858	0,2382
313	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	3,159091	1,160256	0,174915	0,35275
313	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	28	1,678571	0,475595	0,089879	0,184416
313	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,84375	1,461536	0,258366	0,52694
313	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	2,152174	0,787891	0,116168	0,233975
313	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	47	2,723404	1,192406	0,17393	0,350103
315	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	29	2,172414	1,136064	0,210962	0,432135
315	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,575758	1,541718	0,268379	0,546669
315	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	1,727273	0,694284	0,104667	0,211081
315	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,976744	1,318158	0,201017	0,405669
315	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	2,444444	1,252299	0,208717	0,423717
315	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	2,892857	1,474205	0,278599	0,571637
315	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	25	2	0	0	0
315	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	2,102564	0,753758	0,120698	0,24434
317	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	1,428571	0,502096	0,08487	0,172476
317	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	3,5	1,332615	0,243301	0,497607
317	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	35	2	0	0	0
317	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	3,219512	1,294453	0,20216	0,40858
317	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	2,121212	0,96039	0,167182	0,340539
317	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	27	3,407407	1,3376	0,257421	0,529137
317	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	2,586957	1,391659	0,205189	0,413272
317	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	3,181818	1,334214	0,20114	0,405638
318	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	24	1,541667	0,658005	0,134315	0,277851

318	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,764706	1,518748	0,260463	0,529916
318	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	39	2,153846	0,812354	0,130081	0,263335
318	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	3,488889	1,290212	0,192333	0,387623
318	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	2,272727	1,442063	0,251031	0,511333
318	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	3,206897	1,145778	0,212766	0,435831
318	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	36	2,222222	0,796819	0,132803	0,269605
318	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	3,214286	1,279019	0,197357	0,39857
32	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,235294	0,780785	0,133904	0,272429
32	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,933333	1,33735	0,244166	0,499375
32	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	36	2	0	0	0
32	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	29	2	0	0	0
32	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	37	1,675676	0,579945	0,095342	0,193363
32	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,875	1,263635	0,223381	0,455589
32	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	1,318182	0,471155	0,071029	0,143244
32	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	31	2,516129	0,926318	0,166372	0,339776
320	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,294118	0,871412	0,149446	0,30405
320	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	3,233333	1,454679	0,265587	0,543186
320	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	49	2,122449	1,033454	0,147636	0,296843
320	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	2,822222	1,319244	0,196661	0,396345
320	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	2,375	0,941858	0,166499	0,339576
320	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,0625	0,840027	0,148497	0,302862
320	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	26	2	0	0	0
320	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	36	2,361111	0,798312	0,133052	0,27011
321	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	28	2,25	0,700529	0,132388	0,271637
321	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	24	1,875	0,536697	0,109553	0,226627
321	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	30	2,233333	0,430183	0,07854	0,160633
321	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,772727	1,460545	0,220185	0,444046
321	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	2,064516	0,813858	0,146173	0,298526
321	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,548387	1,410407	0,253317	0,517341
321	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	38	2,315789	1,016227	0,164854	0,334025
321	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	3,1	1,373747	0,217208	0,439345
324	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	1	0	0	0
324	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,242424	1,658883	0,288775	0,588214
324	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	1,478261	0,657914	0,097004	0,195376
324	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	30	2,8	1,297212	0,236837	0,484387
324	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	1,888889	1,389302	0,23155	0,470072
324	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,612903	1,498386	0,269118	0,549613
324	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	2	0,988826	0,145795	0,293645
324	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,72093	1,452839	0,221556	0,447118
338	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	1	0	0	0
338	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	1,666667	0,711159	0,129839	0,265551
338	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	40	1	0	0	0
338	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	1,775	0,697523	0,110288	0,223079
338	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	1,322581	0,540808	0,097132	0,19837
338	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,1	1,09387	0,199712	0,408458

338	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	1,717391	0,688413	0,101501	0,204434
338	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,243902	0,79939	0,124844	0,252319
348	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	1,645161	0,660726	0,11867	0,242356
348	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	27	2,296296	0,823446	0,158472	0,325744
348	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	28	2	0	0	0
348	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,904762	1,358075	0,209555	0,423206
348	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	3,027778	1,403793	0,233966	0,474975
348	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	3,258065	1,548499	0,278119	0,567994
348	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	38	1,973684	0,636156	0,103198	0,209099
348	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	3,155556	1,476414	0,220091	0,443564
350	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	1,617647	0,603761	0,103544	0,210662
350	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,1875	1,176038	0,207896	0,424007
350	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	49	1,693878	0,652051	0,09315	0,187291
350	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	1,697674	0,637513	0,09722	0,196198
350	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	21	2	0	0	0
350	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,363636	1,387853	0,241594	0,492111
350	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	23	2	0	0	0
350	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	1,414634	0,590576	0,092233	0,186409
352	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	1,444444	0,734631	0,122438	0,248563
352	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	1,413793	0,732766	0,136071	0,278729
352	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	41	1	0	0	0
352	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	1,953488	1,090074	0,166235	0,335475
352	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	2,133333	1,224276	0,223521	0,457152
352	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	25	2,08	1,525341	0,305068	0,62963
352	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	48	1,833333	0,663111	0,095712	0,192547
352	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	34	1,647059	0,645842	0,110761	0,225345
354	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,5	0,567962	0,100402	0,204772
354	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	1,677419	0,475191	0,085347	0,174301
354	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	48	2,0625	1,227456	0,177168	0,356416
354	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	24	2	0	0	0
354	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	21	2	0	0	0
354	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	27	2,259259	0,712125	0,137049	0,281707
354	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	33	2	0	0	0
354	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	2,05	0,845804	0,133733	0,270501
356	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	2	0,816497	0,146647	0,299493
356	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	14	2,714286	1,382783	0,369564	0,798395
356	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	2,046512	1,090074	0,166235	0,335475
356	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,488372	1,260614	0,192242	0,38796
356	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	2,322581	0,701764	0,126041	0,257409
356	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	26	2,846154	1,255143	0,246154	0,506963
356	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	1,866667	0,694131	0,103475	0,20854
356	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,780488	1,274994	0,199121	0,402438
357	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	2,15625	0,883883	0,15625	0,318674
357	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	2,068966	0,961065	0,178465	0,365569
357	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	2,363636	1,259216	0,189834	0,382837

357	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,581395	1,238904	0,188931	0,381278
357	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,941176	1,27781	0,219143	0,445849
357	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	24	3,166667	1,239448	0,253001	0,523373
357	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	42	2,880952	1,151931	0,177747	0,358967
357	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	28	3,571429	1,317365	0,248959	0,510821
358	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	1,645161	0,550659	0,098901	0,201984
358	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,823529	1,313579	0,225277	0,458329
358	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	24	2	0	0	0
358	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,930233	1,242029	0,189408	0,38224
358	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,382353	0,95393	0,163598	0,332842
358	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,766667	1,072648	0,195838	0,400534
358	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	41	2,341463	0,964618	0,150648	0,304471
358	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	2,358974	0,842527	0,134912	0,273116
359	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,90625	0,588019	0,103948	0,212003
359	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	16	2	0	0	0
359	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	2,232558	0,921624	0,140546	0,283634
359	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	28	2	0	0	0
359	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	2,114286	1,05081	0,177619	0,360966
359	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	19	2	0	0	0
359	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	50	2,4	1,370238	0,193781	0,389417
359	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	2,15	0,948683	0,15	0,303404
360	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	24	1,666667	0,481543	0,098295	0,203338
360	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	2,285714	0,854493	0,161484	0,331338
360	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	42	2,119048	0,632547	0,097604	0,197116
360	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	3,166667	1,305087	0,201379	0,406694
360	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	2,366667	0,808717	0,147651	0,30198
360	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	25	2,24	0,522813	0,104563	0,215807
360	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	25	2	0	0	0
360	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	3	1,154701	0,17609	0,355364
362	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	28	2,392857	0,916486	0,1732	0,355376
362	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,8125	1,255632	0,221967	0,452704
362	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	41	2,097561	0,800152	0,124963	0,252559
362	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	3,022727	1,372295	0,206881	0,417216
362	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	2,30303	0,769937	0,134029	0,273008
362	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	3,724138	1,411599	0,262127	0,536943
362	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	28	2	0	0	0
362	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	2,977778	1,356615	0,202232	0,407572
367	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	22	2	0	0	0
367	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,677419	1,375672	0,247078	0,504601
367	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	28	2	0	0	0
367	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	35	3,428571	1,312513	0,221855	0,450864
367	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	2,277778	0,81455	0,135758	0,275604
367	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	1,964286	0,744468	0,140691	0,288675
367	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	2,181818	0,814769	0,122831	0,247712
367	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	2,846154	1,181846	0,189247	0,38311

370	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	29	1,586207	0,568032	0,105481	0,216068
370	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,5	1,64611	0,290994	0,593486
370	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	39	2	0	0	0
370	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	1,575	0,675107	0,106744	0,21591
370	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	2,057143	1,027357	0,173655	0,352909
370	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	1,833333	1,085431	0,198172	0,405307
370	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	49	1,489796	0,649437	0,092777	0,18654
370	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	2,177778	1,072145	0,159826	0,322108
371	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	29	1,137931	0,441114	0,081913	0,167791
371	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	36	2	1,473577	0,245596	0,498587
371	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	51	2,078431	1,016723	0,14237	0,285958
371	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	2,733333	1,436536	0,214146	0,431583
371	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,5	0,672022	0,118798	0,24229
371	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,84375	1,648252	0,291372	0,594258
371	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	2,404255	1,19163	0,173817	0,349876
371	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	3,325581	1,340237	0,204384	0,412464
379	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	2,194444	1,305361	0,21756	0,441671
379	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,387097	1,174093	0,210873	0,430661
379	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	41	2,195122	0,843194	0,131685	0,266145
379	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	38	1,842105	0,855074	0,138711	0,281056
379	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	29	2,034483	0,778403	0,144546	0,296089
379	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,3	1,207734	0,220501	0,450975
379	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	2,717391	1,148197	0,169292	0,340973
379	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	2,307692	1,173251	0,187871	0,380324
38	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	1,612903	0,615219	0,110497	0,225664
38	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	1,655172	0,669534	0,124329	0,254677
38	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	50	2,12	1,042759	0,147468	0,296349
38	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	1,659091	0,607824	0,091633	0,184795
38	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	19	2	0	0	0
38	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	1,655172	0,552647	0,102624	0,210216
38	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	48	1,729167	0,573885	0,082833	0,166639
38	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	38	2,289474	0,983867	0,159604	0,323389
380	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	1,676471	0,684043	0,117312	0,238674
380	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	1,612903	0,558416	0,100294	0,204828
380	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	1,659091	0,607824	0,091633	0,184795
380	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	38	1,763158	0,541979	0,087921	0,178144
380	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	1,416667	0,5	0,083333	0,169176
380	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	27	1,925926	0,67516	0,129935	0,267084
380	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	40	1,725	0,554122	0,087614	0,177217
380	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	2,125	0,852974	0,134867	0,272794
381	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,147059	1,158169	0,198624	0,404104
381	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,735294	1,46285	0,250877	0,510412
381	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	50	1,96	1,211509	0,171333	0,344307
381	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,463415	0,977179	0,15261	0,308436
381	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	2,71875	1,41955	0,250943	0,511802

381	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2	1,154701	0,19803	0,402894
381	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	49	2,142857	1,172604	0,167515	0,336811
381	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	2,4	1,156012	0,172328	0,347304
383	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	17	2	0	0	0
383	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,433333	0,8172	0,1492	0,305148
383	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	2,148936	0,908384	0,132501	0,266712
383	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	2,866667	1,235829	0,184226	0,371284
383	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	2,363636	0,895062	0,15581	0,317375
383	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	3,466667	1,332183	0,243222	0,497445
383	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	48	2,395833	0,79197	0,114311	0,229964
383	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	3,488372	1,241583	0,18934	0,382103
399	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	18	2	0	0	0
399	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	26	2,5	0,761577	0,149358	0,307608
399	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	28	2	0	0	0
399	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	3,261905	1,230893	0,189931	0,383573
399	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	25	2,48	0,653197	0,130639	0,269627
399	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	26	2,846154	1,007663	0,197619	0,407004
399	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	2,404255	0,711996	0,103855	0,20905
399	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	3,634146	1,178051	0,183981	0,371839
409	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	2,181818	1,356801	0,236189	0,481101
409	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	1,178571	0,475595	0,089879	0,184416
409	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	41	2	0,74162	0,115822	0,234084
409	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,95122	1,448296	0,226186	0,457139
409	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,75	0,622171	0,109985	0,224317
409	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,677419	1,275071	0,22901	0,4677
409	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	2,326087	1,193582	0,175984	0,35445
409	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	49	2,326531	0,89879	0,128399	0,258163
437	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	1,545455	0,50565	0,088022	0,179296
437	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,411765	1,519921	0,260664	0,530326
437	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	1,72093	0,629648	0,09602	0,193777
437	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,659091	1,18013	0,177911	0,358792
437	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	2,805556	1,116613	0,186102	0,377808
437	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	2,285714	0,809991	0,153074	0,314082
437	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	49	3,142857	1,172604	0,167515	0,336811
437	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	2,955556	1,166883	0,173949	0,35057
440	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	2,25	1,45912	0,257938	0,526069
440	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,264706	1,420815	0,243668	0,495746
440	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	1,511628	0,735886	0,112222	0,226472
440	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,418605	1,051814	0,1604	0,323701
440	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	1,606061	0,74747	0,130118	0,265042
440	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,709677	1,69693	0,304778	0,622439
440	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	49	2,204082	0,93496	0,133566	0,268552
440	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,341463	0,911311	0,142323	0,287645
441	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	37	1,324324	0,529888	0,087113	0,176673
441	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	2,241379	1,683007	0,312527	0,640182

441	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	1	0	0	0
441	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,295455	0,823479	0,124144	0,250361
441	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	1,828571	1,042782	0,176262	0,358208
441	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	2,142857	0,931518	0,17604	0,361205
441	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	1,863636	0,734243	0,110691	0,22323
441	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	35	2,428571	0,884032	0,149429	0,303676
45	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	37	2,459459	1,556253	0,255846	0,51888
45	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	3,676471	1,450613	0,248778	0,506143
45	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	42	1,357143	0,576847	0,089009	0,179758
45	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	27	2	0	0	0
45	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	3,117647	1,57181	0,269563	0,548431
45	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	3,548387	1,337627	0,240245	0,490646
45	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	49	2,183673	0,928113	0,132588	0,266585
45	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,604651	1,43327	0,218572	0,441095
461	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	1,916667	1,42177	0,236962	0,481058
461	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	27	1,777778	0,640513	0,123267	0,253378
461	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	42	1,285714	0,635752	0,098099	0,198114
461	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	3,166667	1,124379	0,173495	0,350381
461	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	2,25	1,273353	0,212226	0,430841
461	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,46875	1,269604	0,224436	0,457741
461	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	1,755556	0,98062	0,146182	0,294611
461	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	38	2,210526	0,905177	0,146839	0,297524
48	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	25	2	0	0	0
48	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	27	1,703704	0,608581	0,117121	0,240746
48	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	49	2,204082	1,172241	0,167463	0,336707
48	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	2,125	0,852974	0,134867	0,272794
48	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	1,8	0,664364	0,121296	0,248078
48	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	2,107143	0,831745	0,157185	0,322517
48	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	1,782609	0,663762	0,097866	0,197113
48	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,325581	0,969068	0,147781	0,298235
492	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	37	1,351351	0,538321	0,088499	0,179485
492	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	1,441176	0,746352	0,127998	0,260414
492	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	49	1,489796	0,680761	0,097252	0,195537
492	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	1,622222	0,613814	0,091502	0,18441
492	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,882353	1,094468	0,1877	0,381878
492	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	27	1,37037	0,791695	0,152362	0,313184
492	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	2,191489	0,741277	0,108126	0,217647
492	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,5	0,83374	0,128649	0,259812
505	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	1,258065	0,575485	0,10336	0,21109
505	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,764706	1,457662	0,249987	0,508602
505	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	1,465116	0,735133	0,112107	0,226241
505	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,674419	1,322352	0,201657	0,40696
505	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	3,029412	1,141113	0,195699	0,398153
505	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,354839	1,226061	0,220207	0,449723
505	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	41	2,04878	0,835201	0,130437	0,263622

505	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,272727	1,245711	0,187798	0,378731
509	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	37	2,189189	1,391199	0,228712	0,463849
509	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,354839	0,984831	0,176881	0,361239
509	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	50	2,26	1,225744	0,173346	0,348353
509	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	3,073171	1,385465	0,216373	0,437307
509	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	39	2,74359	1,445828	0,231518	0,468683
509	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	3	1,610153	0,30429	0,624352
509	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	41	2,512195	0,869539	0,135799	0,27446
509	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,886364	1,242951	0,187382	0,377891
513	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	1,735294	0,511019	0,087639	0,178303
513	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,3	1,342925	0,245183	0,501457
513	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	1,772727	0,642076	0,096797	0,195209
513	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,162791	1,089566	0,166157	0,335319
513	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,71875	0,581121	0,102729	0,209516
513	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,606061	1,344884	0,234114	0,476875
513	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	48	1,791667	0,581939	0,083996	0,168977
513	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	37	2,243243	0,796011	0,130863	0,265403
535	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	23	1,652174	0,486985	0,101543	0,210588
535	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	1,533333	0,730297	0,133333	0,272697
535	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	24	2	0	0	0
535	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	2,461538	1,314817	0,210539	0,426215
535	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,375	0,491869	0,086951	0,177338
535	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	2,758621	1,527256	0,283604	0,580937
535	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	39	1,564103	0,502356	0,080441	0,162845
535	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	2,175	0,98417	0,155611	0,314753
551	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	2,454545	1,063335	0,185103	0,377042
551	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,424242	1,323591	0,230408	0,469325
551	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	49	2,306122	0,983279	0,140468	0,282431
551	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	37	2,567568	0,898781	0,147759	0,299669
551	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	1,393939	0,658568	0,114642	0,233518
551	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,941176	1,324391	0,227131	0,462102
551	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	48	2,125	1,044234	0,150722	0,303214
551	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,659091	0,887725	0,13383	0,269893
555	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	1,483871	0,569852	0,102348	0,209023
555	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,393939	1,248484	0,217333	0,442693
555	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	39	1,589744	0,677377	0,108467	0,21958
555	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	2,333333	0,805682	0,129012	0,261172
555	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	1,823529	0,575804	0,09875	0,200908
555	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	21	2	0	0	0
555	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	50	2,24	1,116847	0,157946	0,317404
555	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,146341	0,853258	0,133256	0,269321
559	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,058824	0,885615	0,151882	0,309006
559	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,411765	1,499851	0,257222	0,523323
559	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	2,195652	0,833188	0,122847	0,247426
559	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	3,155556	1,1862	0,176828	0,356374

559	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	2,742857	0,950011	0,160581	0,32634
559	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,484848	1,253027	0,218124	0,444304
559	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	50	2,34	0,871546	0,123255	0,247691
559	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,634146	0,798627	0,124725	0,252078
563	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	21	2	0	0	0
563	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	2,137931	0,953345	0,177032	0,362633
563	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	49	1,77551	0,586846	0,083835	0,168562
563	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	38	2,105263	0,923843	0,149867	0,303659
563	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,71875	0,634206	0,112113	0,228656
563	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,363636	1,025249	0,178473	0,363538
563	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	1,76087	0,638915	0,094203	0,189734
563	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,325581	0,918615	0,140087	0,282708
566	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	27	1,555556	0,50637	0,097451	0,200313
566	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	1,633333	0,668675	0,122083	0,249687
566	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	48	1,604167	0,573885	0,082833	0,166639
566	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	1,5	0,594692	0,091763	0,185319
566	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	1,705882	0,578892	0,099279	0,201985
566	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,125	1,157026	0,204535	0,417152
566	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	48	1,75	0,668437	0,096481	0,194094
566	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,325581	1,375308	0,209733	0,423257
584	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	2,555556	1,252299	0,208717	0,423717
584	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,735294	1,21378	0,208162	0,423508
584	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	2,391304	0,881369	0,129951	0,261734
584	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,292683	0,901219	0,140747	0,28446
584	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	2,666667	1,264911	0,210819	0,427984
584	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	27	2,703704	1,409168	0,271195	0,557448
584	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	2,674419	0,837255	0,12768	0,257669
584	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,97561	1,491439	0,232924	0,470756
589	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	25	1,28	0,613732	0,122746	0,253336
589	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,580645	1,455431	0,261403	0,533856
589	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	1,543478	0,721311	0,106352	0,214203
589	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	26	2	0	0	0
589	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	2,8	1,030567	0,188155	0,38482
589	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,125	1,4085	0,24899	0,507818
589	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	2,674419	1,285837	0,196088	0,395722
589	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,75	1,331637	0,200752	0,404855
59	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	2,388889	1,358103	0,226351	0,459516
59	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	3,1	1,373392	0,250746	0,512833
59	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	1,772727	0,642076	0,096797	0,195209
59	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	3,113636	1,125103	0,169616	0,342063
59	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	2,575758	1,47966	0,257576	0,524665
59	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	3,096774	1,491193	0,267826	0,546974
59	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	2,136364	0,765261	0,115367	0,23266
59	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	30	2,233333	1,135124	0,207244	0,423862
639	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,470588	1,375881	0,235962	0,480068

639	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,588235	1,635175	0,28043	0,570539
639	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	1,488889	0,694858	0,103583	0,208759
639	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	35	2,171429	0,923093	0,156031	0,317094
639	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	2,457143	1,268228	0,21437	0,435652
639	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,34375	1,405275	0,24842	0,506656
639	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	42	2,666667	1,202977	0,185623	0,374874
639	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	37	2,324324	0,914514	0,150345	0,304914
642	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,53125	0,671271	0,118665	0,242019
642	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	2,714286	1,3012	0,245904	0,504553
642	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	1,55814	0,547824	0,083542	0,168595
642	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,902439	1,135889	0,177396	0,358531
642	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	29	2,068966	0,883622	0,164085	0,336112
642	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	26	2,692308	1,59422	0,312652	0,64392
642	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	2,23913	1,036764	0,152862	0,307881
642	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	3,047619	1,324302	0,204344	0,412681
646	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	37	2,216216	1,20497	0,198096	0,401757
646	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	1,571429	0,503953	0,095238	0,195412
646	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	39	2,102564	0,940181	0,150549	0,304771
646	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	26	2	0	0	0
646	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,84375	0,677251	0,119722	0,244175
646	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,176471	1,336449	0,229199	0,466309
646	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	48	1,791667	0,68287	0,098564	0,198285
646	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	46	2,282609	1,088588	0,160504	0,323271
703	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,764706	1,256711	0,215524	0,438487
703	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2	0,787839	0,143839	0,294184
703	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	2,409091	0,897495	0,135302	0,272863
703	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	2,615385	1,425619	0,228282	0,462132
703	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	17	2	0	0	0
703	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	18	2	0	0	0
703	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	41	2,170732	1,243029	0,194129	0,392348
703	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	36	1,527778	0,559904	0,093317	0,189444
705	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	1,606061	0,555619	0,096721	0,197014
705	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	26	1,538462	0,508391	0,099704	0,205344
705	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	41	1,780488	0,61287	0,095714	0,193446
705	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	22	2	0	0	0
705	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	1,666667	0,660895	0,120662	0,246782
705	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,129032	1,087564	0,195332	0,398922
705	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	1,622222	0,683869	0,101945	0,205457
705	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	2,155556	1,147241	0,171021	0,344669
707	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	24	1,916667	0,50361	0,102799	0,212656
707	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	2,107143	0,737327	0,139342	0,285905
707	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	1,76087	0,524289	0,077302	0,155695
707	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,95122	1,283574	0,200461	0,405146
707	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	3,314286	1,278129	0,216043	0,439053
707	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	21	2	0	0	0

707	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	49	2,632653	1,253227	0,179032	0,359969
707	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	3,27907	1,333195	0,20331	0,410297
712	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	2,5	1,298351	0,216392	0,439299
712	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,387097	1,308368	0,23499	0,479913
712	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	40	2	0,5547	0,087706	0,177402
712	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	3,119048	1,4177	0,218756	0,441786
712	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	1,757576	0,560708	0,097607	0,198819
712	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	19	2	0	0	0
712	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	28	2	0	0	0
712	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	38	2,289474	0,835299	0,135503	0,274556
721	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	21	2	0	0	0
721	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	22	2,090909	0,294245	0,062733	0,130461
721	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	40	2,8	1,181047	0,18674	0,377717
721	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	2,282051	0,793019	0,126985	0,257067
721	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	25	2,16	0,374166	0,074833	0,154448
721	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	24	2,083333	0,775532	0,158305	0,327478
721	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	40	2,3	0,939176	0,148497	0,300363
721	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	2,95	1,197219	0,189297	0,382889
727	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	37	2,216216	1,108932	0,182307	0,369736
727	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,323529	1,296162	0,22229	0,452252
727	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	2,108696	0,900081	0,13271	0,267291
727	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	36	2,111111	0,8873	0,147883	0,300219
727	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	1,514286	0,658493	0,111306	0,2262
727	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	1,62069	0,676852	0,125688	0,257461
727	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	1,622222	0,613814	0,091502	0,18441
727	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	1,5	0,590624	0,08904	0,179566
73	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	26	1	0	0	0
73	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	1,689655	0,603765	0,112116	0,22966
73	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	41	1,560976	0,593666	0,092715	0,187384
73	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	36	1,388889	0,494413	0,082402	0,167285
73	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	1,428571	0,654654	0,110657	0,224881
73	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	19	2	0	0	0
73	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	1,565217	0,65497	0,09657	0,194502
73	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	46	1,543478	0,50361	0,074253	0,149554
757	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	1,516129	0,508001	0,09124	0,186336
757	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,066667	0,583292	0,106494	0,217805
757	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	1,477273	0,590177	0,088973	0,17943
757	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	37	2,027027	0,644915	0,106023	0,215026
757	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,71875	0,634206	0,112113	0,228656
757	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	27	1,962963	0,854017	0,164356	0,337838
757	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	2,255814	0,847771	0,129284	0,260905
757	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,380952	1,305754	0,201482	0,406902
761	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	1,676471	0,684043	0,117312	0,238674
761	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	23	2	0	0	0
761	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	2,177778	0,911764	0,135918	0,273924

761	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	25	2	0	0	0
761	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	1,8	0,664364	0,121296	0,248078
761	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	1,709677	0,642575	0,11541	0,235699
761	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	1,617021	0,738777	0,107762	0,216913
761	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	1,452381	0,503761	0,077732	0,156983
774	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	2,090909	0,84275	0,146704	0,298826
774	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,666667	1,47196	0,256235	0,521934
774	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	2,404255	1,34584	0,196311	0,395153
774	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,261905	0,989198	0,152637	0,308256
774	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	23	3,347826	1,433644	0,298936	0,619954
774	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,352941	1,432995	0,245757	0,499996
774	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	51	2,019608	0,905322	0,12677	0,254626
774	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,255814	0,953515	0,14541	0,293449
776	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	1,515152	0,565752	0,098485	0,200607
776	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	2,178571	0,904866	0,171004	0,350871
776	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	50	1,48	0,543609	0,076878	0,154492
776	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,840909	1,379976	0,208039	0,419551
776	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	29	1,448276	0,631676	0,117299	0,240277
776	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,30303	0,683961	0,119062	0,242522
776	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	37	1,432432	0,647239	0,106406	0,2158
776	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	2,311111	0,792643	0,11816	0,238136
786	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	25	1,64	0,568624	0,113725	0,234716
786	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	1,517241	0,633623	0,117661	0,241017
786	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	1,755556	0,528959	0,078853	0,158917
786	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	2,282051	0,887003	0,142034	0,287533
786	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	29	1,62069	0,621852	0,115475	0,23654
786	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,15625	0,846601	0,149659	0,305232
786	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	42	1,666667	0,477119	0,073621	0,148681
786	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,073171	1,08144	0,168893	0,341345
790	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	1	0	0	0
790	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	1,607143	0,685257	0,129501	0,265715
790	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	31	2	0	0	0
790	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	2,4	0,871191	0,137747	0,278621
790	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	1,676471	0,53488	0,091731	0,186628
790	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,65625	1,26004	0,222746	0,454293
790	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	1,595745	0,577083	0,084176	0,169438
790	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,613636	0,945391	0,142523	0,287425
799	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	2,181818	0,846114	0,14729	0,300019
799	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,470588	1,397732	0,239709	0,487692
799	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	1,680851	0,629229	0,091783	0,184749
799	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,560976	1,397297	0,218221	0,441041
799	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	1,882353	0,685994	0,117647	0,239355
799	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,647059	1,177629	0,201962	0,410894
799	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	2,395349	0,876669	0,133691	0,269799
799	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	29	2,137931	1,156477	0,214752	0,4399

802	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	1,666667	0,676123	0,112687	0,228767
802	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	27	2,037037	0,587137	0,112994	0,232263
802	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	27	2	0	0	0
802	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,348837	0,896653	0,136738	0,275949
802	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	1,806452	0,654184	0,117495	0,239957
802	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	35	2,742857	1,244821	0,210413	0,427611
802	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	2,232558	0,811736	0,123789	0,249815
802	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	46	2,869565	0,805776	0,118805	0,239286
804	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	37	2,081081	1,361747	0,22387	0,454029
804	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,69697	1,590693	0,276904	0,564035
804	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	49	2,142857	1,118034	0,159719	0,321137
804	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,886364	1,41776	0,213735	0,431038
804	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	1,742857	0,505433	0,085434	0,173622
804	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,5625	1,134147	0,200491	0,408904
804	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	1,688889	0,633254	0,0944	0,19025
804	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	38	2,210526	0,874809	0,141913	0,287543
808	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	20	2	0	0	0
808	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,272727	1,068665	0,186031	0,378932
808	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	50	2,28	0,969746	0,137143	0,275599
808	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,302326	1,205837	0,183888	0,371102
808	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	1,677419	0,599283	0,107634	0,219819
808	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,647059	1,252449	0,214793	0,437
808	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	23	2	0	0	0
808	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	26	2	0	0	0
810	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	1,645161	0,838586	0,150614	0,307596
810	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,333333	1,241639	0,216142	0,440266
810	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	40	1,85	0,662164	0,104697	0,21177
810	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	37	2,189189	0,84452	0,138838	0,281577
810	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	21	2	0	0	0
810	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,709677	1,188656	0,213489	0,436003
810	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	2,170213	0,760982	0,111001	0,223433
810	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	3,04878	1,24401	0,194282	0,392658
818	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	21	2,238095	0,436436	0,095238	0,198663
818	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	1,965517	0,56586	0,105077	0,215241
818	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	2,869565	1,045811	0,154196	0,310567
818	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	38	2,342105	0,780724	0,12665	0,256618
818	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	1,741935	0,630753	0,113287	0,231362
818	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	21	2	0	0	0
818	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	2,363636	0,749912	0,113053	0,227994
818	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,590909	1,206922	0,18195	0,366938
820	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	37	1,594595	0,497743	0,081828	0,165956
820	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	1,75	0,567962	0,100402	0,204772
820	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	2,295455	1,024798	0,154494	0,311567
820	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	1,609756	0,627616	0,098017	0,1981
820	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	27	1,703704	0,465322	0,089551	0,184075

820	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	24	1,666667	0,481543	0,098295	0,203338
820	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	28	2	0	0	0
820	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,325581	1,040168	0,158624	0,320116
822	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	25	2	0	0	0
822	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,258065	0,728823	0,1309	0,267334
822	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	2,148936	0,859189	0,125326	0,252267
822	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,404762	1,269905	0,195951	0,39573
822	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	24	1,666667	0,56466	0,115261	0,238435
822	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	20	1,7	0,571241	0,127733	0,267349
822	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	49	1,693878	0,584668	0,083524	0,167936
822	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	1,820513	0,643665	0,103069	0,208652
843	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	26	2	0	0	0
843	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,34375	0,865443	0,15299	0,312026
843	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	2,276596	0,877301	0,127968	0,257585
843	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	36	2,027778	0,774084	0,129014	0,261912
843	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	21	2	0	0	0
843	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,6875	1,255632	0,221967	0,452704
843	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	28	2	0	0	0
843	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,232558	1,151339	0,175578	0,35433
850	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	29	2,172414	0,966177	0,179415	0,367514
850	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	2,571429	1,259882	0,238095	0,488531
850	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	2,466667	0,868646	0,12949	0,26097
850	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,976744	1,353802	0,206453	0,416639
850	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	2,2	0,761124	0,138962	0,284209
850	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,735294	1,162777	0,199415	0,405712
850	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	49	2,265306	0,729598	0,104228	0,209565
850	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	2,733333	1,286291	0,191749	0,386445
861	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2	0,778499	0,133511	0,271631
861	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	1,724138	0,648986	0,120514	0,246861
861	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	42	1,833333	0,659514	0,101765	0,205519
861	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,214286	0,950884	0,146725	0,296316
861	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	20	2	0	0	0
861	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	2,357143	0,869835	0,164383	0,337287
861	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	37	2,432432	0,834684	0,137221	0,278297
861	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,292683	0,980915	0,153193	0,309615
890	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	29	1,586207	0,682288	0,126698	0,259529
890	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	18	2	0	0	0
890	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	41	1,585366	0,546608	0,085366	0,172531
890	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	26	2	0	0	0
890	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	1,645161	0,709384	0,127409	0,260204
890	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	1,516129	0,508001	0,09124	0,186336
890	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	39	1,794872	0,614709	0,098432	0,199266
890	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	1,609756	0,586432	0,091585	0,185101
892	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	2,1875	0,997982	0,17642	0,359811
892	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,69697	1,286586	0,223966	0,456203

892	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	2,765957	1,338604	0,195255	0,393029
892	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	3,045455	1,199894	0,180891	0,364801
892	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,96875	0,822442	0,145389	0,296522
892	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,59375	1,499664	0,265106	0,540687
892	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	2,276596	0,852162	0,124301	0,250204
892	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	1,95	0,845804	0,133733	0,270501
897	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	2,166667	1,276155	0,212692	0,431789
897	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	2,25	1,142609	0,215933	0,443058
897	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	1,772727	0,710834	0,107162	0,216113
897	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	36	2,111111	0,820375	0,136729	0,277575
897	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	15	2	0	0	0
897	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,78125	1,337653	0,236466	0,482275
897	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	1,818182	0,620305	0,093514	0,18859
897	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	26	3	1,385641	0,271746	0,559672
900	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,625	0,659912	0,116657	0,237924
900	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	27	1,814815	0,622466	0,119794	0,246239
900	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	23	2,086957	0,733178	0,152878	0,31705
900	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,190476	1,109561	0,171209	0,345764
900	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	2,371429	1,238731	0,209384	0,425519
900	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	2,310345	1,003688	0,18638	0,381782
900	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	2,790698	1,264123	0,192777	0,38904
900	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	2,475	0,960435	0,151858	0,307162
91	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	25	2	0	0	0
91	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	3	1,414214	0,254	0,518738
91	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	28	2	0	0	0
91	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,731707	1,304308	0,203699	0,41169
91	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	28	2,321429	0,611832	0,115625	0,237244
91	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	3,59375	1,316383	0,232706	0,474607
91	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	49	2,959184	1,274088	0,182013	0,365961
91	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	3,046512	1,252683	0,191032	0,385519
93	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	27	2,296296	0,608581	0,117121	0,240746
93	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,129032	0,805892	0,144743	0,295604
93	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	31	2	0	0	0
93	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	38	2,210526	0,874809	0,141913	0,287543
93	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,205882	1,066839	0,182961	0,372238
93	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,352941	1,345753	0,230795	0,469555
93	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	2,2	1,159937	0,172913	0,348484
93	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,511628	1,437128	0,21916	0,442283

Ek-1.2. Mutant Soyu x DGRP Soyu çaprazlarına ait soyların tırmanma becerisi performansı skorlarının özet istatistikleri

DGRP Soyu	Eşey	Egzersiz Durumu	Yaş	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	+/- Güven Aralığı(%95)
105	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	37	2,297297	1,351231	0,222141	0,450523
105	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,939394	1,412874	0,24595	0,500983
105	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	33	2	0	0	0
105	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	36	2,138889	0,899294	0,149882	0,304277
105	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	2,444444	0,969372	0,161562	0,327988
105	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,969697	1,468095	0,255563	0,520564
105	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	35	2	0	0	0
105	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,818182	1,225176	0,184702	0,372488
129	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	2,78125	1,237437	0,21875	0,446144
129	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	3,352941	1,432995	0,245757	0,499996
129	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	50	2,92	1,084962	0,153437	0,308343
129	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,72093	1,201697	0,183257	0,369828
129	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	3,30303	1,286586	0,223966	0,456203
129	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	3,65625	1,003522	0,177399	0,361808
129	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	48	2,3125	0,511828	0,073876	0,148619
129	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	3,125	1,113726	0,176095	0,356187
138	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	29	1,758621	0,576639	0,107079	0,219342
138	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,470588	1,375881	0,235962	0,480068
138	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	30	2	0	0	0
138	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	1,948718	0,825537	0,132192	0,267608
138	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	21	2	0	0	0
138	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	27	2,296296	0,992852	0,191074	0,392759
138	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	29	2	0	0	0
138	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,261905	1,250552	0,192964	0,389699
142	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	1,451613	0,505879	0,090859	0,185558
142	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,46875	1,367465	0,241736	0,493024
142	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	1,468085	0,584252	0,085222	0,171543
142	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	1,761905	0,65554	0,101152	0,204281
142	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	26	2	0	0	0
142	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,1875	1,306004	0,230871	0,470864
142	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	30	2	0	0	0
142	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	38	2,026316	0,853826	0,138509	0,280646
149	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	29	2,310345	0,967451	0,179651	0,367999
149	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	3,096774	1,491193	0,267826	0,546974
149	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	42	1,571429	0,50087	0,077286	0,156082
149	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,833333	1,606643	0,24791	0,500665
149	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	21	1,952381	0,218218	0,047619	0,099332
149	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	3,176471	1,217812	0,208853	0,424915
149	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	1,666667	0,564076	0,084087	0,169467
149	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	2,175	0,812956	0,12854	0,259996

158	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	2,333333	0,956183	0,159364	0,323526
158	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,5	1,391217	0,245935	0,501587
158	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	25	2	0	0	0
158	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,071429	0,894232	0,137983	0,278662
158	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	24	2	0	0	0
158	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,645161	1,226061	0,220207	0,449723
158	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	36	2	0	0	0
158	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	26	2	0	0	0
161	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,705882	1,360245	0,23328	0,474612
161	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	3,580645	1,232185	0,221307	0,451969
161	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	42	2,97619	1,27811	0,197217	0,398287
161	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	3,435897	1,209499	0,193675	0,392074
161	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	2,757576	1,4368	0,250115	0,509467
161	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	3,090909	1,208399	0,210355	0,42848
161	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	2,511628	0,882963	0,134651	0,271736
161	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	2,775	1,187272	0,187724	0,379708
176	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	28	1,678571	0,547964	0,103555	0,212478
176	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,83871	1,213721	0,217991	0,445196
176	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	1,577778	0,543093	0,080959	0,163163
176	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,395349	1,275026	0,19444	0,392395
176	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	22	2	0	0	0
176	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,677419	1,13687	0,204188	0,417007
176	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	36	2	0	0	0
176	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	26	2	0	0	0
177	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	2,5	1,545023	0,273124	0,55704
177	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,727273	1,442063	0,251031	0,511333
177	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	1,72093	0,548833	0,083696	0,168906
177	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	37	2,108108	0,87508	0,143862	0,291766
177	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,941176	1,042758	0,178832	0,363835
177	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,242424	0,902438	0,157094	0,319991
177	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	29	2	0	0	0
177	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	24	2	0	0	0
181	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	28	2,428571	0,634126	0,119839	0,245889
181	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	3,375	1,431219	0,253006	0,516009
181	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	2,465116	0,797282	0,121584	0,245367
181	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	3,395349	1,365206	0,208192	0,420148
181	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	2,878788	1,243925	0,216539	0,441076
181	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	3,3125	1,378112	0,243618	0,496862
181	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	3,622222	1,19257	0,177778	0,358288
181	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	3,076923	1,264591	0,202497	0,409933
208	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	26	2,384615	0,982931	0,192769	0,397015
208	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	3,09375	1,747983	0,309003	0,630215
208	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	22	2	0	0	0
208	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	27	2	0	0	0
208	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	18	2	0	0	0

208	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	3,068966	1,624171	0,301601	0,617802
208	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	34	1,735294	0,567227	0,097279	0,197915
208	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	3	1,339728	0,21183	0,428466
21	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	20	2	0	0	0
21	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,529412	1,461326	0,250615	0,509881
21	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	1,622222	0,575598	0,085805	0,172929
21	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	38	1,657895	0,627148	0,101737	0,206138
21	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	27	2,074074	0,828619	0,159468	0,327791
21	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	1,766667	0,971431	0,177358	0,362738
21	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	1,622222	0,683869	0,101945	0,205457
21	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	38	2,105263	0,831458	0,13488	0,273294
228	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	29	1,655172	0,613879	0,113994	0,233507
228	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	19	2	0	0	0
228	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	1,772727	0,677328	0,102111	0,205927
228	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	30	2	0	0	0
228	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	15	2	0	0	0
228	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,806452	1,077632	0,193548	0,395279
228	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	26	2	0	0	0
228	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	2,45	0,904405	0,142999	0,289243
235	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	27	1,62963	0,629294	0,121108	0,248941
235	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,066667	1,014833	0,185282	0,378945
235	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	1,659091	0,644951	0,09723	0,196083
235	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,837209	1,34395	0,20495	0,413607
235	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,264706	0,931237	0,159706	0,324924
235	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	2,793103	1,398451	0,259686	0,531942
235	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	2,170213	1,028277	0,14999	0,301914
235	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	35	2,342857	0,937546	0,158474	0,322058
239	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,6875	0,592289	0,104703	0,213543
239	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,454545	1,252271	0,217992	0,444036
239	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	1,488372	0,505781	0,077131	0,155656
239	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	27	2	0	0	0
239	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	28	1,714286	0,534522	0,101015	0,207266
239	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,633333	1,299425	0,237241	0,485213
239	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	41	1,560976	0,549945	0,085887	0,173584
239	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,317073	0,933783	0,145832	0,294738
256	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	27	1,814815	0,622466	0,119794	0,246239
256	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,727273	1,329303	0,231402	0,47135
256	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	38	2,131579	0,811107	0,131579	0,266604
256	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	26	2	0	0	0
256	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	2,375	0,832796	0,147219	0,300255
256	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,735294	1,503709	0,257884	0,524669
256	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	27	2	0	0	0
256	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,363636	1,295626	0,195323	0,393906
287	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	1,484848	0,565752	0,098485	0,200607
287	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	27	1,592593	0,572394	0,110157	0,226432

287	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	1,711111	0,661342	0,098587	0,198689
287	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	26	2	0	0	0
287	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	25	2,16	0,746101	0,14922	0,307975
287	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	3,5	1,503083	0,284056	0,582835
287	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	39	2,025641	0,777553	0,124508	0,252053
287	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	3,275	1,260596	0,199318	0,403158
303	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	1,69697	0,636634	0,110824	0,225741
303	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	2,321429	0,772374	0,145965	0,299495
303	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	33	2	0	0	0
303	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	38	2,263158	0,860051	0,139519	0,282692
303	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	19	2	0	0	0
303	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	3,030303	1,237054	0,215343	0,43864
303	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	48	2,020833	0,910683	0,131446	0,264435
303	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	35	2,171429	0,923093	0,156031	0,317094
304	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,34375	0,545325	0,096401	0,196611
304	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	3,225806	1,430843	0,256987	0,524837
304	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	42	1,666667	0,570266	0,087994	0,177707
304	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,268293	1,516977	0,236912	0,478817
304	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	2,7	1,149213	0,209817	0,429123
304	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	26	3,307692	1,4634	0,286996	0,59108
304	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	32	2	0	0	0
304	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,809524	1,329553	0,205155	0,414318
306	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	37	1,459459	0,505228	0,083059	0,168451
306	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	21	2	0	0	0
306	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	36	2	0	0	0
306	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,372093	0,900351	0,137302	0,277087
306	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	2,34375	0,745281	0,131748	0,268702
306	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,636364	1,220097	0,212392	0,432628
306	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	2,488372	0,702787	0,107174	0,216286
306	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,372093	0,926418	0,141277	0,285109
307	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	1,333333	0,479463	0,087538	0,179035
307	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,727273	1,2568	0,218781	0,445642
307	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	42	1,97619	0,869205	0,134121	0,270863
307	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,659091	1,160256	0,174915	0,35275
307	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	27	2,222222	0,891556	0,17158	0,352688
307	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,3125	0,997982	0,17642	0,359811
307	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	34	2	0	0	0
307	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	2,5	0,816497	0,129099	0,261128
309	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	1,8	0,610257	0,111417	0,227874
309	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	3,470588	1,134455	0,194557	0,39583
309	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	2,272727	0,788394	0,118855	0,239694
309	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	3,272727	1,148581	0,173155	0,349201
309	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	1,909091	0,630656	0,109783	0,223621
309	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	3,333333	1,314978	0,228908	0,466271
309	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	2,318182	0,909197	0,137067	0,276421

309	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	3,022727	1,045225	0,157574	0,317777
31	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	24	2	0	0	0
31	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,3125	0,997982	0,17642	0,359811
31	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	1,772727	0,604773	0,091173	0,183868
31	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	30	2	0	0	0
31	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,411765	1,437963	0,246609	0,501729
31	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,848485	1,277723	0,222423	0,453061
31	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	29	2	0	0	0
31	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,813953	1,367232	0,208501	0,420772
310	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,9375	0,913607	0,161504	0,32939
310	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,6	1,610312	0,294001	0,6013
310	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	31	1,967742	0,179605	0,032258	0,06588
310	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	2,8	1,272078	0,18963	0,382174
310	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	21	2	0	0	0
310	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	26	1,692308	0,617688	0,121139	0,24949
310	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	35	2,142857	0,772424	0,130563	0,265337
310	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	2,4	1,354953	0,214237	0,433335
313	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	3,225806	1,627056	0,292228	0,596809
313	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	3,392857	1,547741	0,292496	0,600151
313	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	2,152174	0,94204	0,138896	0,279751
313	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	3,860465	1,355437	0,206702	0,417142
313	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	2,21875	0,79248	0,140092	0,285719
313	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,8125	1,255632	0,221967	0,452704
313	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	39	2,564103	1,293605	0,207143	0,419338
313	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	3,825	1,129727	0,178625	0,361304
315	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	2,638889	1,290687	0,215115	0,436706
315	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	3,882353	1,409163	0,241669	0,49168
315	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	37	1,756757	0,596537	0,09807	0,198895
315	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	3,9	1,236206	0,195461	0,395358
315	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	29	2,344828	0,856732	0,159091	0,325884
315	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	3,363636	1,387853	0,241594	0,492111
315	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	1,674419	0,606352	0,092468	0,186608
315	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	3,232558	1,37732	0,210039	0,423876
317	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	1,558824	0,560907	0,096195	0,19571
317	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	3,151515	1,37207	0,238847	0,486515
317	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	2,727273	1,387044	0,209105	0,4217
317	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	2,25	0,926809	0,146541	0,296408
317	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	2,030303	0,883348	0,153771	0,313221
317	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	3,064516	1,364685	0,245105	0,500571
317	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	2,130435	0,909425	0,134087	0,270066
317	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	3,181818	1,186606	0,178888	0,360761
318	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	1,5	0,572351	0,104497	0,21372
318	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	3,575758	1,658883	0,288775	0,588214
318	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	41	2,097561	0,800152	0,124963	0,252559
318	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	35	4,542857	0,70054	0,118413	0,240644

318	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	2,225806	0,844972	0,151762	0,309938
318	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	3,484848	1,416889	0,246649	0,502407
318	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	2,133333	0,842075	0,125529	0,252987
318	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	3,4	1,436536	0,214146	0,431583
32	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	28	2,035714	0,838082	0,158383	0,324974
32	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	3,137931	1,355521	0,251714	0,515613
32	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	1,782609	0,593035	0,087438	0,17611
32	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,25	1,259845	0,189929	0,383028
32	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,6875	0,692704	0,122454	0,249746
32	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,09375	1,058281	0,18708	0,381551
32	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	2,12766	1,190853	0,173704	0,349648
32	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,534884	1,241137	0,189272	0,381966
320	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	1,617647	0,652023	0,111821	0,227501
320	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	3,121212	1,515701	0,26385	0,537444
320	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	29	2,137931	0,350931	0,065166	0,133487
320	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	3,318182	1,410471	0,212637	0,428822
320	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	2,4375	0,948258	0,16763	0,341884
320	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,266667	0,980265	0,178971	0,366037
320	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	2,636364	1,143046	0,172321	0,347518
320	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	3,142857	1,159719	0,178948	0,361394
321	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	23	2	0	0	0
321	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	3,060606	1,39058	0,242069	0,493078
321	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	26	2	0	0	0
321	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,659091	1,396727	0,210564	0,424644
321	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	1,645161	0,709384	0,127409	0,260204
321	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	3,466667	1,407696	0,257009	0,525642
321	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	30	1,8	0,664364	0,121296	0,248078
321	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	3,2	1,304823	0,206311	0,417303
324	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	19	2	0	0	0
324	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,266667	0,980265	0,178971	0,366037
324	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	32	2	0	0	0
324	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	2,244444	1,208973	0,180223	0,363216
324	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	20	2	0	0	0
324	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,580645	1,176837	0,211366	0,431667
324	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	1,608696	0,576513	0,085002	0,171203
324	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,04878	0,804712	0,125675	0,253998
338	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,75	0,508001	0,089803	0,183154
338	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,969697	1,402784	0,244193	0,497406
338	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	34	2	0	0	0
338	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,97619	1,136707	0,175398	0,354223
338	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	19	2	0	0	0
338	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	27	2,851852	1,199478	0,23084	0,474498
338	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	42	1,714286	0,45723	0,070552	0,142483
338	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	2,358974	1,224469	0,196072	0,396927
348	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	2,3	0,915386	0,167126	0,341811

348	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	3,515152	1,679308	0,29233	0,595457
348	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	40	2,15	0,863802	0,136579	0,276257
348	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	3,733333	1,513575	0,22563	0,454728
348	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	2,828571	1,271537	0,214929	0,436788
348	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	3,818182	1,590097	0,2768	0,563824
348	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	3,088889	1,239909	0,184835	0,37251
348	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	3,44186	1,435972	0,218984	0,441927
350	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	1,322581	0,540808	0,097132	0,19837
350	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,69697	1,07485	0,187107	0,381125
350	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	49	1,734694	0,446071	0,063724	0,128127
350	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,380952	0,794873	0,122652	0,2477
350	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	1,733333	0,52083	0,09509	0,194481
350	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	2,275862	0,959782	0,178227	0,365082
350	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	1,755556	0,645106	0,096167	0,193811
350	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	26	2	0	0	0
352	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	1,277778	0,454257	0,075709	0,153698
352	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,28125	1,023415	0,180916	0,368981
352	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	50	1,74	0,632778	0,089488	0,179834
352	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	2,275	0,960435	0,151858	0,307162
352	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,5625	0,564401	0,099773	0,203488
352	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,433333	0,971431	0,177358	0,362738
352	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	38	1,684211	0,701553	0,113807	0,230595
352	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,162791	0,897887	0,136927	0,276329
354	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	22	2	0	0	0
354	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	1,758621	0,635563	0,118021	0,241755
354	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	36	2,25	0,439155	0,073193	0,148589
354	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,190476	0,633923	0,097816	0,197544
354	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	2,393939	1,028937	0,179115	0,364845
354	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,46875	1,163542	0,205687	0,419502
354	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	2,133333	0,786245	0,117207	0,236214
354	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	2,25	0,808608	0,127852	0,258605
356	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	2,5	1,46385	0,243975	0,495296
356	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	3,352941	1,667558	0,285984	0,581838
356	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	42	1,761905	0,617213	0,095238	0,192337
356	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	3,139535	1,355437	0,206702	0,417142
356	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	2,393939	0,899284	0,156545	0,318872
356	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	3,5	1,344043	0,237595	0,484579
356	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	41	2,170732	0,83374	0,130208	0,263161
356	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	3,272727	1,40371	0,211617	0,426767
357	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	28	1,714286	0,658682	0,124479	0,25541
357	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	3,129032	1,335214	0,239811	0,48976
357	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	38	2,210526	0,843349	0,136809	0,277202
357	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	3,068182	1,404275	0,211702	0,426939
357	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	26	1,730769	0,533494	0,104627	0,215483
357	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	3,129032	1,543631	0,277244	0,566208

357	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	2,090909	0,80169	0,120859	0,243736
357	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,930233	1,242029	0,189408	0,38224
358	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	1,529412	0,563285	0,096603	0,19654
358	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	1,642857	0,621485	0,11745	0,240987
358	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	50	1,72	0,536048	0,075809	0,152343
358	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,02439	0,790184	0,123406	0,249413
358	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,625	0,659912	0,116657	0,237924
358	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,166667	0,912871	0,166667	0,340872
358	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	1,744186	0,658028	0,100348	0,202511
358	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	2,358974	0,931529	0,149164	0,301967
359	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	18	2	0	0	0
359	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,53125	1,294763	0,228884	0,466812
359	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	38	2,315789	0,739074	0,119894	0,242928
359	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	38	2,052632	0,92845	0,150615	0,305174
359	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	28	2,285714	0,93718	0,17711	0,363401
359	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,28125	0,851351	0,150499	0,306945
359	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	28	2	0	0	0
359	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	2,282051	0,723614	0,115871	0,234568
360	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	2,333333	0,758098	0,138409	0,283078
360	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	3,205882	1,493002	0,256048	0,520933
360	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	39	1,692308	0,655095	0,104899	0,212357
360	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	3,282051	1,336703	0,214044	0,433309
360	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	20	2	0	0	0
360	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,848485	1,277723	0,222423	0,453061
360	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	26	2	0	0	0
360	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	3	1,112697	0,169685	0,342438
362	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	1,787879	0,599874	0,104425	0,212706
362	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,774194	1,175009	0,211038	0,430997
362	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	2,159091	0,745317	0,112361	0,226597
362	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,097561	0,800152	0,124963	0,252559
362	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	17	2	0	0	0
362	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	2,931034	1,162849	0,215936	0,442324
362	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	2,434783	0,834058	0,122975	0,247685
362	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	38	2,131579	0,622595	0,100998	0,204642
367	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	1,83871	0,687836	0,123539	0,2523
367	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	3,16129	1,267459	0,227642	0,464908
367	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	42	2,119048	0,889022	0,137179	0,277039
367	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	3,348837	1,378124	0,210162	0,424124
367	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	1,771429	0,598317	0,101134	0,205529
367	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	3,176471	1,466197	0,251451	0,51158
367	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	30	2	0	0	0
367	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	3,073171	1,50649	0,235274	0,475507
370	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	26	1,5	0,509902	0,1	0,205954
370	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	23	2,130435	0,34435	0,071802	0,148908
370	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	49	1,612245	0,570684	0,081526	0,16392

370	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,738095	1,105629	0,170602	0,344538
370	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	21	2	0	0	0
370	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,6875	0,965117	0,17061	0,347962
370	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	1,666667	0,639602	0,095346	0,192158
370	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	38	2,236842	0,786171	0,127534	0,258408
371	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	1,727273	0,6742	0,117363	0,239061
371	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	3,030303	1,357499	0,23631	0,481348
371	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	1,72093	0,548833	0,083696	0,168906
371	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,545455	1,247407	0,188054	0,379247
371	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	29	1,931034	0,752664	0,139766	0,286298
371	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,83871	1,416493	0,25441	0,519574
371	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	2,27907	0,766115	0,116831	0,235775
371	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	2,911111	1,362188	0,203063	0,409247
379	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,875	0,609071	0,10767	0,219594
379	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,852941	1,479811	0,253785	0,51633
379	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	35	2,2	0,40584	0,068599	0,139411
379	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,795455	1,249736	0,188405	0,379954
379	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	2	0,672022	0,118798	0,24229
379	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,78125	1,184153	0,209331	0,426933
379	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	2,777778	1,24113	0,185017	0,372877
379	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,404762	0,912235	0,140761	0,284272
38	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	1,566667	0,626062	0,114303	0,233776
38	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	20	2,1	0,307794	0,068825	0,144052
38	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	1,522727	0,590177	0,088973	0,17943
38	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	2,333333	0,868554	0,13908	0,281553
38	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	23	2	0	0	0
38	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,3	1,342925	0,245183	0,501457
38	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	39	2,076923	0,807355	0,12928	0,261714
38	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	2,475	0,784056	0,12397	0,250753
380	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	27	2	0	0	0
380	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	26	1,576923	0,702742	0,137819	0,283844
380	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	2,093023	0,750046	0,114381	0,23083
380	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	25	2,36	0,81035	0,16207	0,334496
380	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	20	2	0	0	0
380	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	1,678571	0,475595	0,089879	0,184416
380	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	1,744186	0,53865	0,082143	0,165772
380	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	35	2,114286	0,932152	0,157562	0,320205
381	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,375	0,491869	0,086951	0,177338
381	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	1,59375	0,559918	0,09898	0,201872
381	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	42	1,738095	0,586828	0,09055	0,182868
381	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	3,088889	1,3284	0,198026	0,399096
381	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	18	2	0	0	0
381	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,83871	1,213721	0,217991	0,445196
381	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	2	0,889212	0,134054	0,270345
381	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,341463	0,794033	0,124007	0,250628

383	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	37	2,189189	1,10146	0,181079	0,367245
383	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	3,545455	1,252271	0,217992	0,444036
383	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	34	1,970588	0,171499	0,029412	0,059839
383	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	3,953488	1,174197	0,179063	0,361364
383	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	38	2,763158	1,422488	0,230758	0,46756
383	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	25	3,52	1,530795	0,306159	0,631881
383	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	2,272727	0,87241	0,131521	0,265237
383	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	3,595238	1,288969	0,198892	0,401671
399	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	37	2,27027	0,9324	0,153286	0,310878
399	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	3,121212	1,192623	0,207609	0,422886
399	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	30	2	0	0	0
399	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	3,219512	1,255233	0,196034	0,3962
399	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	20	2	0	0	0
399	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	3,606061	1,412874	0,24595	0,500983
399	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	31	2	0	0	0
399	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,863636	1,390849	0,209678	0,422857
409	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	2,027778	1,055221	0,17587	0,357036
409	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,133333	0,973204	0,177682	0,3634
409	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	2,111111	0,80403	0,119858	0,241557
409	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	3,272727	1,148581	0,173155	0,349201
409	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	1,694444	0,467177	0,077863	0,15807
409	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,69697	1,31065	0,228155	0,464736
409	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	27	1,777778	0,640513	0,123267	0,253378
409	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	3,55814	1,435972	0,218984	0,441927
437	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,6875	0,470929	0,083249	0,169788
437	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,8	1,517712	0,277095	0,566723
437	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	2,222222	0,876172	0,130612	0,263231
437	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,809524	1,109561	0,171209	0,345764
437	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	25	2	0	0	0
437	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,909091	1,465513	0,255113	0,519648
437	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	42	2,52381	0,772645	0,119222	0,240773
437	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	3,272727	1,370175	0,206562	0,416571
440	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	37	2,162162	0,833784	0,137073	0,277997
440	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,787879	1,430856	0,24908	0,507359
440	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	34	2	0	0	0
440	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	3,095238	1,164715	0,179719	0,362951
440	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,352941	0,949716	0,162875	0,331372
440	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,967742	1,303428	0,234103	0,478101
440	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	2,386364	0,969678	0,146184	0,294809
440	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,954545	1,199894	0,180891	0,364801
441	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	38	1,5	0,647239	0,104996	0,212742
441	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,235294	1,280597	0,219621	0,446821
441	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	1,711111	0,588612	0,087745	0,176839
441	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,119048	1,172913	0,180984	0,365506
441	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	20	2	0	0	0

441	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,484848	1,349102	0,234848	0,478371
441	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	1,613636	0,537691	0,08106	0,163473
441	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,333333	1,223084	0,188726	0,38114
45	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	37	2,432432	1,424791	0,234234	0,475049
45	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,147059	1,479811	0,253785	0,51633
45	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	27	2	0	0	0
45	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,181818	1,146739	0,172877	0,348641
45	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	38	2,263158	1,178277	0,191142	0,38729
45	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	3,548387	0,994609	0,178637	0,364826
45	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	42	1,714286	0,635752	0,098099	0,198114
45	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	35	2,085714	0,981338	0,165876	0,337102
461	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	29	2,137931	1,025536	0,190437	0,390093
461	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	3,848485	1,325736	0,230781	0,470086
461	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	2,090909	0,884444	0,133335	0,268896
461	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	3,55814	1,278063	0,194903	0,39333
461	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	25	2,24	0,879394	0,175879	0,362996
461	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	3,529412	1,30814	0,224344	0,456432
461	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	2,255814	0,819205	0,124928	0,252114
461	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	3,214286	1,279019	0,197357	0,39857
48	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	1,483871	0,625618	0,112364	0,229479
48	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,1875	0,965117	0,17061	0,347962
48	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	1,727273	0,58523	0,088227	0,177926
48	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	27	2	0	0	0
48	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	29	2,310345	0,890564	0,165374	0,338752
48	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	2,137931	0,915117	0,169933	0,348092
48	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	1,638298	0,528556	0,077098	0,15519
48	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,357143	0,878508	0,135557	0,273762
492	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	38	1,605263	0,547203	0,088768	0,179861
492	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	25	2	0	0	0
492	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	35	2	0	0	0
492	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	26	2	0	0	0
492	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	1,971429	0,663578	0,112165	0,227947
492	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,6	1,248447	0,227934	0,466178
492	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	49	2,142857	0,790569	0,112938	0,227078
492	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,452381	0,832346	0,128434	0,259377
505	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,71875	0,634206	0,112113	0,228656
505	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	3,558824	1,330099	0,22811	0,464093
505	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	39	2,333333	0,700877	0,11223	0,227198
505	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	3,72093	1,221349	0,186254	0,375876
505	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	18	2	0	0	0
505	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	3,066667	1,387961	0,253406	0,518273
505	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	1,680851	0,555854	0,08108	0,163205
505	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,428571	1,129275	0,174251	0,351907
509	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	1,878788	0,696311	0,121212	0,246901
509	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,882353	1,297193	0,222467	0,452612

509	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	1,772727	0,604773	0,091173	0,183868
509	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,902439	1,179086	0,184142	0,372165
509	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	1,8	0,632456	0,106904	0,217256
509	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,969697	1,468095	0,255563	0,520564
509	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	1,777778	0,559581	0,083417	0,168117
509	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,833333	1,247762	0,192534	0,38883
513	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	28	1,714286	0,460044	0,08694	0,178386
513	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,5625	1,293595	0,228677	0,466391
513	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	30	2	0	0	0
513	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	3,068182	1,208453	0,182181	0,367403
513	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	2,290323	0,739078	0,132742	0,271096
513	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,65625	1,207754	0,213503	0,435442
513	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	40	2,275	0,960435	0,151858	0,307162
513	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	37	2,837838	1,09325	0,179729	0,364508
535	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	15	2	0	0	0
535	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	3,37931	1,320546	0,245219	0,502309
535	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	26	2,538462	1,028816	0,201767	0,415548
535	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	38	3,578947	1,481992	0,240411	0,487119
535	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	22	1,818182	0,58849	0,125466	0,260922
535	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,666667	1,422318	0,259679	0,531102
535	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	26	1,730769	0,603834	0,118422	0,243894
535	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	37	3,135135	1,336707	0,219753	0,44568
551	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	1,636364	0,548759	0,095527	0,194581
551	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,1	0,994814	0,181627	0,37147
551	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	33	2	0	0	0
551	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,439024	0,776169	0,121217	0,244989
551	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	21	2	0	0	0
551	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	2,75	1,075829	0,203313	0,417163
551	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	2,204545	1,047245	0,157878	0,318392
551	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,804878	1,122932	0,175372	0,354441
555	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	26	2	0	0	0
555	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,9375	1,293595	0,228677	0,466391
555	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	30	2	0	0	0
555	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	3,380952	1,305754	0,201482	0,406902
555	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	29	2,241379	0,635563	0,118021	0,241755
555	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,84375	1,247174	0,220471	0,449654
555	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	29	2	0	0	0
555	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	3,431818	1,246348	0,187894	0,378924
559	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,59375	0,498991	0,08821	0,179905
559	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	22	2	0	0	0
559	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	33	2	0	0	0
559	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,214286	0,976198	0,150631	0,304205
559	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	1,828571	0,617667	0,104405	0,212176
559	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,875	1,099853	0,194428	0,396539
559	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	48	1,791667	0,713348	0,102963	0,207135

559	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	2,977778	1,196375	0,178345	0,359431
563	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	1,352941	0,485071	0,083189	0,169249
563	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,096774	0,907555	0,163002	0,332894
563	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	1,586957	0,540621	0,07971	0,160544
563	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	1,767442	0,718371	0,109551	0,221082
563	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	1,636364	0,603023	0,104973	0,213823
563	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	1,833333	0,647719	0,118257	0,241862
563	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	1,595745	0,577083	0,084176	0,169438
563	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,227273	1,29154	0,194707	0,392664
566	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	37	1,594595	0,497743	0,081828	0,165956
566	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	2,206897	0,901559	0,167415	0,342935
566	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	36	2	0	0	0
566	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,214286	1,000871	0,154438	0,311893
566	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	1,666667	0,606478	0,110727	0,226463
566	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,3125	0,820602	0,145063	0,295858
566	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	29	2	0	0	0
566	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,186047	1,006072	0,153425	0,309623
584	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	1,852941	0,657468	0,112755	0,229401
584	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	3,121212	1,473889	0,256571	0,522618
584	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	29	2	0	0	0
584	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	2,153846	0,844127	0,135169	0,273634
584	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	29	2,206897	0,818505	0,151993	0,311343
584	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	3,344828	1,173391	0,217893	0,446334
584	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	3,06383	1,050968	0,153299	0,308576
584	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,609756	0,996947	0,155697	0,314675
589	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	2,4375	0,948258	0,16763	0,341884
589	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	3,533333	1,279368	0,23358	0,477724
589	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	2,534884	0,854925	0,130375	0,263107
589	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	3,463415	1,39817	0,218357	0,441317
589	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	26	3	1,2	0,235339	0,48469
589	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	3,636364	1,453835	0,25308	0,515507
589	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	38	2,368421	1,125168	0,182526	0,369833
589	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	3,333333	1,262337	0,194783	0,393372
59	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,147059	1,018982	0,174754	0,35554
59	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,225806	1,086575	0,195155	0,398559
59	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	48	1,770833	0,515281	0,074374	0,149622
59	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	1,380952	0,622833	0,096105	0,194088
59	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,441176	1,049998	0,180073	0,366362
59	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	2,137931	0,7894	0,146588	0,300272
59	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	36	2,194444	0,855885	0,142648	0,28959
59	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,190476	0,862161	0,133034	0,268668
639	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	2,484848	0,833712	0,145131	0,295621
639	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	3,606061	1,248484	0,217333	0,442693
639	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	29	1,965517	0,185695	0,034483	0,070635
639	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	3,181818	1,206045	0,181818	0,366671

639	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	29	2,310345	0,890564	0,165374	0,338752
639	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,741935	1,23741	0,222245	0,453886
639	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	3,318182	1,094866	0,165057	0,33287
639	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,953488	1,174197	0,179063	0,361364
642	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	21	2	0	0	0
642	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	3,352941	1,432995	0,245757	0,499996
642	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	32	2	0	0	0
642	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	3,409091	1,369403	0,206445	0,416337
642	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	29	2,689655	1,137147	0,211163	0,432548
642	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	26	3,538462	1,420726	0,278627	0,573844
642	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	33	2	0	0	0
642	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,928571	1,368511	0,211166	0,426458
646	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	2,228571	0,972738	0,164423	0,334147
646	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	3,15625	1,37041	0,242257	0,494086
646	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	48	2,75	1,27996	0,184746	0,371662
646	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	3,209302	1,264123	0,192777	0,38904
646	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	1,666667	0,540062	0,094013	0,191498
646	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	2,275862	1,031523	0,191549	0,39237
646	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	1,733333	0,617914	0,092113	0,185642
646	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	2,2	0,757865	0,119829	0,242377
703	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	22	2	0	0	0
703	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,96875	1,379209	0,243812	0,497258
703	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	30	2	0	0	0
703	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,738095	1,326273	0,204648	0,413296
703	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	24	2	0	0	0
703	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,3	0,794377	0,145033	0,296625
703	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	25	2	0	0	0
703	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,697674	1,205837	0,183888	0,371102
705	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	25	2	0	0	0
705	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	1,896552	0,617878	0,114737	0,235028
705	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	1,829787	0,66982	0,097703	0,196666
705	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	28	2	0	0	0
705	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	27	1,666667	0,620174	0,119352	0,245333
705	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	2,655172	1,421163	0,263903	0,540582
705	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	1,772727	0,677328	0,102111	0,205927
705	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	2,6	1,268499	0,189097	0,381099
707	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	2,387097	0,803219	0,144262	0,294623
707	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	27	1,814815	0,557262	0,107245	0,220446
707	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	2,204545	0,764915	0,115315	0,232555
707	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	34	2,147059	0,783634	0,134392	0,273423
707	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	2,228571	0,770245	0,130195	0,264588
707	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	2,285714	0,809991	0,153074	0,314082
707	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	2,340426	0,759765	0,110823	0,223075
707	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,952381	0,961513	0,148365	0,299628
712	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	2,28125	0,958304	0,169406	0,345505

712	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,878788	1,192623	0,207609	0,422886
712	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	25	2	0	0	0
712	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,744186	1,071115	0,163343	0,32964
712	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,71875	0,634206	0,112113	0,228656
712	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	2,857143	1,112697	0,21028	0,431459
712	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	40	2,25	0,77625	0,122736	0,248257
712	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	35	2,371429	0,843163	0,142521	0,289637
721	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	1,566667	0,626062	0,114303	0,233776
721	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,352941	1,228015	0,210603	0,428475
721	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	30	2	0	0	0
721	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	2,205128	0,800641	0,128205	0,259538
721	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	29	2,310345	0,806379	0,149741	0,30673
721	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	27	2	0,784465	0,15097	0,310324
721	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	37	2,108108	0,393262	0,064652	0,13112
721	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,818182	1,166843	0,175908	0,354753
727	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	23	2	0	0	0
727	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,90625	1,201058	0,212319	0,433028
727	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	33	2	0	0	0
727	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	2,410256	0,818148	0,131008	0,265213
727	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,6875	0,592289	0,104703	0,213543
727	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,25	1,077632	0,1905	0,388528
727	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	1,772727	0,642076	0,096797	0,195209
727	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	2,25641	0,88013	0,140934	0,285305
73	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	1,4	0,498273	0,090972	0,186058
73	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,233333	1,222866	0,223264	0,456626
73	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	1,765957	0,597559	0,087163	0,17545
73	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	1,348837	0,482243	0,073541	0,148412
73	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	2,171429	0,923093	0,156031	0,317094
73	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,5	1,502686	0,26564	0,541776
73	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	1,844444	0,638021	0,095111	0,191683
73	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	1,609756	0,66626	0,104052	0,210298
757	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	1,612903	0,558416	0,100294	0,204828
757	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	2,275862	0,751026	0,139462	0,285675
757	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	39	2	0	0	0
757	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	2,275	1,198022	0,189424	0,383146
757	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	1,566667	0,626062	0,114303	0,233776
757	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,290323	0,972747	0,174711	0,356806
757	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	37	2,027027	0,897109	0,147484	0,299111
757	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	37	2,27027	0,76915	0,126447	0,256447
761	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	1,685714	0,471008	0,079615	0,161797
761	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	18	2	0	0	0
761	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	28	2	0	0	0
761	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,268293	0,775383	0,121095	0,244741
761	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	21	2	0	0	0
761	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,28125	1,14256	0,201978	0,411937

761	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	27	2	0	0	0
761	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,431818	1,336391	0,201469	0,4063
774	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	2,419355	0,885972	0,159125	0,324977
774	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,90625	1,088336	0,192392	0,392387
774	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	2,340909	0,963115	0,145195	0,292814
774	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,952381	1,267846	0,195633	0,395089
774	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,323529	1,006662	0,172641	0,351241
774	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,548387	1,206613	0,216714	0,442589
774	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	2,266667	0,80904	0,120605	0,243062
774	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	2,230769	0,809858	0,129681	0,262526
776	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	1,361111	0,487136	0,081189	0,164823
776	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,2	0,846901	0,154622	0,316238
776	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	29	2	0	0	0
776	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,333333	0,874201	0,134892	0,27242
776	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	27	2	0	0	0
776	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,5625	1,189673	0,210307	0,428923
776	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	29	2	0	0	0
776	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	2,866667	0,894427	0,133333	0,268716
786	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	1,676471	0,588814	0,100981	0,205447
786	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,3125	0,780302	0,137939	0,281329
786	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	27	2	0	0	0
786	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	2,933333	1,21356	0,180907	0,364594
786	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	24	2,5	1,14208	0,233126	0,482258
786	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,935484	1,388896	0,249453	0,509451
786	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	40	1,925	0,888314	0,140455	0,284097
786	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,666667	1,391028	0,21464	0,433475
790	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	1,382353	0,49327	0,084595	0,17211
790	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	23	2,043478	0,208514	0,043478	0,090168
790	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	1,55814	0,589686	0,089926	0,181479
790	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	1,756098	0,582258	0,090933	0,183783
790	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	2,09375	0,928383	0,164116	0,334718
790	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	1,548387	0,567962	0,102009	0,20833
790	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	1,568182	0,501056	0,075537	0,152335
790	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,511628	0,797976	0,12169	0,245581
799	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	2,457143	1,40048	0,236724	0,481082
799	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	3,117647	1,365477	0,234177	0,476437
799	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	2,282609	0,834347	0,123018	0,247771
799	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	3,088889	1,221441	0,182082	0,366962
799	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	36	3	1,242118	0,20702	0,420272
799	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	3,09375	1,227622	0,217015	0,442605
799	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	2,444444	0,840875	0,12535	0,252627
799	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	3,022727	1,19083	0,179524	0,362045
802	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	1,735294	0,567227	0,097279	0,197915
802	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,878788	1,53618	0,267415	0,544706
802	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	36	2	0	0	0

802	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,55814	1,368042	0,208624	0,421021
802	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	2,272727	0,839372	0,146116	0,297628
802	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,483871	0,889605	0,159778	0,32631
802	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	44	2,568182	0,949853	0,143196	0,288782
802	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,341463	0,938343	0,146545	0,296178
804	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	1,676471	0,588814	0,100981	0,205447
804	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	3	1,322876	0,230283	0,469071
804	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	1,76087	0,638915	0,094203	0,189734
804	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	45	2,8	1,140175	0,169967	0,342547
804	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	1,882353	0,685994	0,117647	0,239355
804	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,205882	0,97792	0,167712	0,341213
804	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	42	1,761905	0,576344	0,088932	0,179601
804	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,55814	0,907701	0,138423	0,279349
808	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	1,647059	0,543967	0,09329	0,189799
808	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,30303	0,683961	0,119062	0,242522
808	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	32	2	0	0	0
808	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	27	2	0	0	0
808	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	14	2	0	0	0
808	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	30	2,566667	0,85836	0,156714	0,320517
808	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	42	2,428571	0,91446	0,141104	0,284966
808	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,52381	0,833391	0,128595	0,259703
810	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	38	1,552632	0,645038	0,104639	0,212019
810	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,735294	1,309842	0,224636	0,457026
810	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	41	2,609756	1,242539	0,194052	0,392194
810	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	3,142857	1,0258	0,158284	0,319662
810	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	2,40625	0,837021	0,147966	0,301778
810	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	28	2,5	0,922958	0,174423	0,357886
810	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	40	2,425	0,812956	0,12854	0,259996
810	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,627907	1,024073	0,15617	0,315163
818	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	2	0,970143	0,163984	0,333256
818	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,90625	1,253624	0,221611	0,45198
818	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	2,4	1,00905	0,15042	0,303152
818	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,365854	1,018727	0,159098	0,32155
818	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	2,366667	0,76489	0,139649	0,285615
818	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,322581	1,194071	0,214462	0,437989
818	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	2,630435	0,826201	0,121817	0,245352
818	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,738095	1,344538	0,207467	0,418987
820	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	35	1,6	0,553066	0,093485	0,189985
820	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,290323	0,82436	0,148059	0,302378
820	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	33	2	0	0	0
820	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	2,829268	1,159794	0,181129	0,366076
820	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	23	2	0	0	0
820	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,375	0,975506	0,172447	0,351708
820	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	26	2	0	0	0
820	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,477273	1,405779	0,211929	0,427396

822	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	1,764706	0,605971	0,103923	0,211433
822	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	3,735294	1,238494	0,2124	0,432131
822	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	48	1,75	0,564933	0,081541	0,164039
822	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	3	1,300887	0,205688	0,416044
822	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	28	2,321429	0,862965	0,163085	0,334623
822	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	27	3,185185	1,569837	0,302115	0,621007
822	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	1,808511	0,647346	0,094425	0,190068
822	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,309524	0,949662	0,146536	0,295936
843	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	1,558824	0,660173	0,113219	0,230345
843	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	3	1,230915	0,2111	0,429487
843	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	2,266667	1,175508	0,175234	0,353162
843	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,953488	1,308461	0,199538	0,402685
843	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	2,7	1,022168	0,186622	0,381684
843	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,911765	1,334113	0,228798	0,465494
843	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	45	2,466667	0,726135	0,108246	0,218155
843	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	41	3,121951	1,363729	0,212979	0,430446
850	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	20	2	0	0	0
850	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	3,882353	1,121814	0,19239	0,391419
850	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	35	2	0	0	0
850	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	3,068182	1,128855	0,170181	0,343203
850	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	2,533333	0,860366	0,157081	0,321266
850	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,774194	1,257237	0,225806	0,461158
850	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	2,326087	0,761704	0,112307	0,226198
850	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	3	1,099683	0,165783	0,334334
861	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	26	2,384615	0,982931	0,192769	0,397015
861	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	26	2,115385	0,816182	0,160067	0,329663
861	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	32	2	0	0	0
861	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	3	1,219989	0,18392	0,37091
861	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	2,352941	0,8836	0,151536	0,308303
861	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,25	0,950382	0,168005	0,342649
861	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	2,173913	0,876973	0,129303	0,260429
861	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	42	2,309524	0,99971	0,154259	0,311531
890	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	34	1,5	0,564076	0,096738	0,196815
890	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	2,129032	0,957146	0,171909	0,351084
890	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	47	1,680851	0,593676	0,086597	0,17431
890	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	3,069767	1,183122	0,180424	0,364111
890	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	27	1,777778	0,640513	0,123267	0,253378
890	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,15625	1,194325	0,211129	0,4306
890	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	46	1,652174	0,52567	0,077506	0,156105
890	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	38	1,921053	0,673096	0,109191	0,221241
892	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	33	1,727273	0,626135	0,108996	0,222018
892	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,5	0,915811	0,161894	0,330185
892	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	35	2,142857	0,355036	0,060012	0,121959
892	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,906977	1,171364	0,178631	0,360493
892	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	2,225806	0,716923	0,128763	0,262969

892	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,875	1,184578	0,209406	0,427086
892	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	2,27907	0,825936	0,125954	0,254186
892	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	38	2	0,805387	0,130651	0,264724
897	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	30	1,566667	0,568321	0,103761	0,212214
897	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,90625	1,304072	0,23053	0,470168
897	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	32	2	0	0	0
897	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	3,025	1,290746	0,204085	0,412801
897	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	15	2	0	0	0
897	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	2,62069	1,634752	0,303566	0,621826
897	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	29	2	0	0	0
897	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	40	2,525	0,960435	0,151858	0,307162
900	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	25	2	0	0	0
900	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	33	2,69697	1,550904	0,269978	0,549927
900	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	35	2	0	0	0
900	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	3,348837	1,44558	0,220449	0,444884
900	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	19	2	0	0	0
900	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	34	2,294118	1,000891	0,171651	0,349227
900	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	30	2	0	0	0
900	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	2,883721	1,02839	0,156828	0,316492
91	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	21	2	0	0	0
91	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,4375	1,293595	0,228677	0,466391
91	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	48	1,666667	0,595491	0,085952	0,172913
91	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,340909	1,256484	0,189422	0,382006
91	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	31	1,645161	0,550659	0,098901	0,201984
91	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	29	3,172414	1,136064	0,210962	0,432135
91	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	32	2	0	0	0
91	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	44	2,522727	1,454562	0,219283	0,442227
93	Dişi	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	28	1,678571	0,475595	0,089879	0,184416
93	Dişi	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	31	3,096774	1,398924	0,251254	0,51313
93	Dişi	Egzersiz Yapan	20 Yaş	43	1,465116	0,504685	0,076964	0,155319
93	Dişi	Egzersiz Yapan	4 Yaş	43	1,488372	0,592496	0,090355	0,182343
93	Erkek	Egzersiz Yapmayan	20 Yaş	32	1,75	0,622171	0,109985	0,224317
93	Erkek	Egzersiz Yapmayan	4 Yaş	32	2,5	1,016001	0,179605	0,366307
93	Erkek	Egzersiz Yapan	20 Yaş	32	2	0	0	0
93	Erkek	Egzersiz Yapan	4 Yaş	39	2,102564	0,882427	0,141301	0,28605

Ek-2 Tespit edilen aday genlerin insan ortologları ve ilişkilendikleri hastalıklar

İnsan Hastalıkları	Hastalıkla İlişkili İnsan Genleri	Drosophila Ortologları ve Drosophila'da İlişkili Olduğu Yaş Grubu	
		Erken Yaş	Geç Yaş
Mitokondriyal Yağ Asidi Oksidasyonu Bozuklukları	ACAD9	<i>Egm</i>	
	ACADVL	<i>Egm</i>	
	ACADM	<i>Egm</i>	
Solunum Hastalıkları	DNAH5	<i>Dhc93AB</i>	<i>Dhc36C</i>
	DNAH11	<i>Dhc93AB</i>	<i>Dhc36C</i>
	MMP1		<i>Mmp2</i>
Kas – İskelet Sistemi Hastalıkları	MYH2		<i>Prm</i>
	DMD	<i>Dys</i>	<i>Dys</i>
	TBXAS1	<i>Cyp6d4</i>	
	MMP14		<i>Mmp2</i>
	CALCR		<i>Dh44-R1</i>
	HNRNPDL	<i>Rbp6, msi</i>	
	SLCO2A1	<i>Oatp74D</i>	
	LIMS2		<i>pk</i>
	MYH7		<i>Prm</i>
	CAPN3		<i>CalpB</i>
	FLNC	<i>cher</i>	
	LMOD3	<i>tmod</i>	
	ATP2A1	<i>SPoCk</i>	
Kas Hastalıkları	MYH2		<i>Prm</i>
	DMD	<i>Dys</i>	<i>Dys</i>

Kas Hastalıkları (Devam)	ATP2A1	<i>SPoCk</i>	
	HNRNPDL	<i>Rbp6, msi</i>	
	LIMS2		<i>Pk</i>
	CAPN3		<i>CalpB</i>
	FLNC	<i>cher</i>	
	LMOD3	<i>tmod</i>	
	MYH7		<i>Prm</i>
Kemik Mineral Yoğunluğu	RERE	<i>Gug</i>	
	HOXC6	<i>Ubx</i>	
	RBMS3		<i>shep</i>
	ADAMTS18	<i>Ppn</i>	<i>Ppn</i>
	JAG1	<i>Ser</i>	
Kardiyovasküler Hastalıklar	MYH11		<i>Prm</i>
	MYH6		<i>Prm</i>
	MYH7		<i>Prm</i>
	MYH9		<i>Prm</i>
	DMD	<i>Dys</i>	<i>Dys</i>
	KALRN		<i>trio</i>
	CD36	<i>pes</i>	
	ADAMTS13	<i>Ppn</i>	<i>Ppn</i>
	FLT4	<i>Tie</i>	
	KDR	<i>Tie</i>	
	GUCY1A1		<i>Gycbeta100B</i>
	GUCY1A1		<i>CG33958</i>
	GUCY1A1	<i>ACXD</i>	

Kardiyovasküler Hastalıklar (Devam)	PRKG1	<i>for</i>	
	JAG1	<i>Ser</i>	
	TBXAS1	<i>Cyp6d4</i>	
	ABCG5		<i>CG17646,CG9664</i>
	ABCG8		<i>CG17646,CG9664</i>
	SLC2A1	<i>Glut1</i>	
	RMB20		<i>heph</i>
	FLNA	<i>cher</i>	
	MMP3		<i>Mmp2</i>
	NBEAL2	<i>CG43367</i>	
	Kan Basıncı	CDH13	<i>CadN2</i>
PLEKHG1		<i>GEFmeso</i>	
MOV10		<i>CG6701</i>	
SLC17A2		<i>VGlut</i>	
SLC17A3		<i>VGlut</i>	
GUCY1A1		<i>ACXD</i>	<i>Gycbeta100B, CG33958</i>
GUCY1B1			<i>Gycbeta100B, CG33958</i>
ATP2B1		<i>SPoCk</i>	
PHACTR1		<i>CG32264</i>	
FGF5		<i>Bnl</i>	
JAG1		<i>Ser</i>	
Vasküler Hastalıklar	MYH11		<i>Prm</i>
	KALRN		<i>trio</i>
	CD36	<i>Pes</i>	
	GUCYA1A	<i>ACXD</i>	<i>Gycbeta100B,CG33958</i>

	PRKG1	<i>For</i>	
	FLT4	<i>Tie</i>	
	KDR	<i>Tie</i>	
	MMP3		<i>Mmp2</i>
Toplam Ventrikül Hacmi	DNAH11	<i>Dhc93AB</i>	<i>Dhc36C</i>
	ADCY8	<i>ACXD</i>	
	PCSK5	<i>Fur1</i>	
	GRIN2B	<i>Ir75d</i>	
Koronar Arter Kalsifikasyonu	CDH9	<i>CadN2</i>	
	PRICKLE2		<i>Pk</i>
	PHACTR1	<i>CG32264</i>	
	ERBB4		<i>Egfr</i>
	MSI2	<i>Rbp6, msi</i>	
	ADAMTS7	<i>Ppn</i>	<i>Ppn</i>
	GRIN3A	<i>Ir75d</i>	
	NRG1	<i>vn</i>	
Sistolik ve Diastolik Kan Basıncı	MOV10	<i>CG6701</i>	
	GUCY1A1	<i>ACXD</i>	<i>Gycbeta100B, CG33958</i>
	GUCY1B1		<i>Gycbeta100B, CG33958</i>
	ATP2B1	<i>SPoCk</i>	
	FGF5	<i>Bnl</i>	
	JAG1	<i>Ser</i>	
	FURIN	<i>Fur1</i>	
Koronar Arter Hastalığı	KALRN		<i>trio</i>
	MMP3		<i>Mmp2</i>

	CD36	<i>pes</i>	
Dilate Kardiyomiyopati	MYH6		<i>Prm</i>
	MYH7		<i>Prm</i>
	DMD	<i>Dys</i>	<i>Dys</i>
	RBM20		<i>heph</i>
Ortalama Arter Basıncı (Alkol Tüketim Etkileşimi)	SLIT1	<i>sli</i>	<i>sli</i>
	SLIT3	<i>Sli</i>	<i>sli</i>
	ADCY2	<i>ACXD</i>	
Kardiyak Hipertrofi	GRIK2	<i>Ir75d</i>	
	JAG1	<i>Ser</i>	
	FGF1	<i>Bnl</i>	
	SLC2A1	<i>Glut1</i>	
Dinlenme Kalp Atış Hızı	MYH6		<i>Prm</i>
	MYH7		<i>Prm</i>
	MAML1	<i>mam</i>	
Kalp Atış Hızı	STY10	<i>Syt1</i>	
	MYH6		<i>Prm</i>
Kardiyak Troponin-T Seviyeleri (Kalp Krizi ile İlişkili)	NRG1	<i>vn</i>	
	DLGAP1	<i>mars</i>	
	CDH7	<i>CadN2</i>	
Koroner Kalp Hastalığı	ADAMTS7	<i>Ppn</i>	<i>Ppn</i>
	PHACTR1	<i>CG32264</i>	
	RASD1		<i>CG8641, CG30158</i>
	GUCY1A1	<i>ACXD</i>	<i>Gycbeta100B, CG33958</i>
	ATP2B1	<i>SPoCk</i>	

Konjenital Malformasyon	MYH3		<i>Prm</i>
	MYH8		<i>Prm</i>
	MYH11		<i>Prm</i>
	ATP2A2	<i>SPoCk</i>	
	ATP2C1	<i>SPoCk</i>	
	MMP9		<i>Mmp2</i>
	MMP13		<i>Mmp2</i>
	MMP19		<i>Mmp2</i>
	ADAMTS2	<i>Ppn</i>	<i>Ppn</i>
	ADAMTS10	<i>Ppn</i>	<i>Ppn</i>
	ADAMTS17	<i>Ppn</i>	<i>Ppn</i>
	ADAMTSL2	<i>Ppn</i>	<i>Ppn</i>
	ADAMTSL4	<i>Ppn</i>	<i>Ppn</i>
	FLT4	<i>Tie</i>	
	SKI	<i>Snoo</i>	
	DNA2	<i>CG6701</i>	
	FGF3	<i>bnl</i>	
	FGF9	<i>bnl</i>	
	FGF10	<i>bnl</i>	
	FGF16	<i>bnl</i>	
	FGF20	<i>bnl</i>	
	HNRNPK	<i>mub</i>	
	JAG1	<i>Ser</i>	
	DLL4	<i>Ser</i>	
ERBB3		<i>Egfr</i>	

Konjenital Malformasyon (Devam)	NPR2	<i>ACXD</i>	
	ADCY6	<i>ACXD</i>	
	RAB3GAP1	<i>CG31935</i>	
	GPC3		<i>dally</i>
	DYNC2H1	<i>Dhc93AB</i>	<i>Dhc36C</i>
	FLNB	<i>cher</i>	
	FLNA	<i>cher</i>	
	ARNT2	<i>cyc</i>	
	ADCY6	<i>CG43373</i>	
	SLC17A9	<i>VGlut</i>	
	CFAP53	<i>CG17230</i>	
	WDR34	<i>CG9313</i>	
	WDFY3	<i>CG43367</i>	
	TMEM237	<i>CG14186</i>	
	PPIB		<i>CG8336</i>
Kas – İskelet Sisteminin Konjenital Malformasyonları	ERBB3		<i>Egfr</i>
	ADCY6	<i>CG43373, ACXD</i>	
	NPR2	<i>ACXD, CG33958</i>	
	MMP9		<i>Mmp2</i>
	MMP13		<i>Mmp2</i>
	FGF9	<i>bnl</i>	
	FGF16	<i>bnl</i>	
	WDR34	<i>CG9313</i>	
	GPC3		<i>dally</i>
	FLNA	<i>cher</i>	

	FLNB	<i>cher</i>	
	DYNC2H1	<i>Dhc93AB</i>	<i>Dhc36C</i>
	PPIB		<i>CG8336</i>
Diğer Konjenital Malformasyonlar	ADAMTSL2	<i>Ppn</i>	<i>Ppn</i>
	ADAMTS10	<i>Ppn</i>	<i>Ppn</i>
	ADAMTS17	<i>Ppn</i>	<i>Ppn</i>
	MYH3		<i>Prm</i>
	MYH8		<i>Prm</i>
	DNA2	<i>CG6701</i>	
	CFAP53	<i>CG17230</i>	
	HNRNPK	<i>mub</i>	
	DLL4	<i>Ser</i>	
	GPC3		<i>dally</i>
	FLNA	<i>cher</i>	
	FLNB	<i>cher</i>	
	FGF10	<i>bnl</i>	
	SKI	<i>Snoo</i>	
ARNT2	<i>cyc</i>		
Konjenital Metabolizma Bozuklukları	ACADM	<i>Egm</i>	
	ACAD8	<i>Egm</i>	
	ACAD9	<i>Egm</i>	
	ACADVL	<i>Egm</i>	
	CD36	<i>pes</i>	
	NDUFAF5	<i>CG8067</i>	
	MRPS16	<i>mRpS16</i>	

Konjenital Metabolizma Bozuklukları (Devam)	SLCO1B3	<i>Oatp74D</i>	
	SCLO1B1	<i>Oatp74D</i>	
	CTH	<i>Eip55E</i>	
	DNA2	<i>CG6701</i>	
	SLC6A19	<i>CG43066</i>	
	SLC6A20	<i>CG43066</i>	
	TTPA	<i>CG3823</i>	
	CIDEC		<i>Drep-1</i>
	TREH	<i>Treh</i>	
	ABCG5		<i>CG17646,CG9664</i>
	ABCG8		<i>CG17646,CG9664</i>
	SLC2A2	<i>Glut1</i>	
	KIT	<i>Tie</i>	
	SLC17A5	<i>Vglut</i>	
	FGF23	<i>bnl</i>	
Sinir Sistemi Hastalıkları	ATP1A2	<i>SPoCk</i>	
	ATP13A2	<i>SPoCk</i>	
	MYH9		<i>Prm</i>
	MYH14		<i>Prm</i>
	USH2A	<i>kirre</i>	
	LRIT3	<i>kirre</i>	
	RLBP1	<i>CG3823</i>	
	WDR81	<i>CG43367</i>	
	PRPF6	<i>CG6841</i>	
	PRICKLE1		<i>pk</i>

Sinir Sistemi Hastalıkları (Devam)	PRICKLE2		<i>pk</i>
	DNA2	<i>CG6701</i>	
	SETX	<i>CG6701</i>	
	ERBB4		<i>Egfr</i>
	CAPN5		<i>CalpB</i>
	FGF12	<i>bnl</i>	
	FGF14	<i>bnl</i>	
	ACY1	<i>CG6465</i>	
	NPR3	<i>ACXD</i>	
	GUCY2D	<i>ACXD, CG33958</i>	
	ADCY1	<i>ACXD, CG43373</i>	
	ENTPD1		<i>NTPase</i>
	GRID2	<i>Ir75d</i>	
	GRIN2A	<i>Ir75d</i>	
	GRIN2B	<i>Ir75d</i>	
	GRIN2D	<i>Ir75d</i>	
	CDH23	<i>CadN2</i>	
	ATN1	<i>Gug</i>	
	SLC26A5	<i>CG6928</i>	
	DYNC1H1	<i>Dhc93AB</i>	<i>Dhc36C</i>
	SLC17A8	<i>Vglut</i>	
	SCARB2	<i>pes</i>	
	CDHR1		<i>Cad87A</i>
	SYT2	<i>Syt1</i>	
	SPG11		<i>CG13531</i>

Şizofreni	ARNTL	<i>cyc</i>	
	CDH13	<i>CadN2</i>	
	GRIA1	<i>Ir75d</i>	
	GRIK3	<i>Ir75d</i>	
	MMP16		<i>Mmp2</i>
	NOTCH4	<i>Ser</i>	
	SLCO6A1	<i>Oatp74D</i>	
	SLC17A1	<i>Vglut</i>	
	SLC17A3	<i>Vglut</i>	
	ADAMTS6	<i>Ppn</i>	<i>Ppn</i>
	DNAH1	<i>Dhc93AB</i>	<i>Dhc36C</i>
	PTBP2		<i>heph</i>
	PBX4	<i>exd</i>	
	PCDH20		<i>Cad87A</i>
Epilepsi	GRIN2A	<i>Ir75d</i>	
	GRIN2B	<i>Ir75d</i>	
	GRIN2D	<i>Ir75d</i>	
	PRICKLE1		<i>pk</i>
	PRICKLE2		<i>pk</i>
	NPR3	<i>ACXD</i>	
	SCARB2	<i>pes</i>	
	SLC2A1	<i>Glut1</i>	
	FGF12	<i>bnl</i>	
	RERE	<i>Gug</i>	
TRIO		<i>trio</i>	

Zihinsel ve Davranışsal Bozukluklar	CDH3	<i>CadN2</i>	
	CDH15	<i>CadN2</i>	
	SLC6A4	<i>CG43066</i>	
	SLC6A17	<i>CG43066</i>	
	GRIN2A	<i>Ir75d</i>	
	GRIN2B	<i>Ir75d</i>	
	GRIA3	<i>Ir75d</i>	
	GRIK2	<i>Ir75d</i>	
	DYNC1H1	<i>Dhc93AB</i>	<i>Dhc36C</i>
	HTR1D		<i>Oamb</i>
	KIRREL3	<i>kirre</i>	
Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) (Sporadik)	ABCG1		<i>CG17646, CG9664</i>
	ADAMTSL1	<i>Ppn</i>	<i>Ppn</i>
	ADAMTS18	<i>Ppn</i>	<i>Ppn</i>
	TBXAS1	<i>Cyp6d4</i>	
	CELF4		<i>bru-3</i>
	FGF9	<i>bnl</i>	
	SLCO2A1	<i>Oatp74D</i>	
	ATP2B2	<i>SPoCk</i>	
	ERBB4		<i>Egfr</i>
Parkinson Hastalığı	SCARB2	<i>pes</i>	
	SYT4	<i>Syt1</i>	
	SYT11	<i>Syt1</i>	
	SYT12	<i>Syt1</i>	
	PM20D1	<i>CG6465</i>	

Otizm Spektrum Bozukluğu, Dikkat Eksikliği - Hiperaktivite Bozukluğu, Bipolar Bozukluk, Majör Depresif Bozukluk ve Şizofreni (Birleşik)	RERE	<i>Gug</i>	
	MMP16		<i>Mmp2</i>
	GRIK1	<i>Ir75d</i>	
	GRIN2A	<i>Ir75d</i>	
	SLC17A6	<i>Vglut</i>	
	ZMIZ1	<i>tna</i>	<i>tna</i>
Bilişsel Zayıflama (Yaşa Bağlı)	SLCO6A1	<i>Oatp74D</i>	
	DGKI		<i>rdgA</i>
	DNAH11	<i>Dhc93AB</i>	<i>Dhc36C</i>
Otozomal Dominant Zihinsel Gerilik	TRIO		<i>trio</i>
	CDH3	<i>CadN2</i>	
	CDH15	<i>CadN2</i>	
	GRIN2B	<i>Ir75d</i>	
	DYNC1H1	<i>Dhc93AB</i>	<i>Dhc36C</i>
	KIRREL3	<i>kirre</i>	
İloperidon Tedavisine Yanıt (Şizofreniyle İlişkili)	CELF4		<i>bru-3</i>
	SLCO3A1	<i>Oatp74D</i>	
Majör Depresif Bozukluk Kaynaklı Anksiyete	CREB5	<i>kay</i>	
	DMD	<i>dys</i>	
Progresif Miyoklonik Epilepsi	PRICKLE1		<i>pk</i>
	PRICKLE2		<i>pk</i>
	SCARB2	<i>pes</i>	

Multiple Skleroz (MS)	BATF	<i>kay</i>	
	MMP		<i>Mmp2</i>
	TAGAP		<i>RhoGAP71E</i>
	GPC5		<i>dally</i>
	ZMIZ1	<i>tna</i>	<i>tna</i>
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	ATP2C2	<i>SPoCk</i>	
	MMP24		<i>Mmp2</i>
	CDH13	<i>CadN2</i>	
	GRIK4	<i>Ir75d</i>	
	CREB5	<i>kay</i>	
Nörodejeneratif Hastalıklar	ERBB4		<i>Egfr</i>
	ENTPD1		<i>NTPase</i>
	GRID2	<i>Ir75d</i>	
	ATP13A2	<i>SPoCk</i>	
	ATN1	<i>Gug</i>	
	WDR81	<i>CG43367</i>	
	CAPN1		<i>CalpB</i>
	DYNC1H1	<i>Dhc93AB</i>	<i>Dhc36C</i>
	SPG11		<i>CG13531</i>
	SETX	<i>CG6701</i>	
	ACY1	<i>CG6465</i>	
	FGF14	<i>bnl</i>	
Hiperekpleksia	GLRA1	<i>GluClalpha</i>	
	GLRB	<i>GluClalpha</i>	
	PTPRG	<i>Ptp99A</i>	<i>Ptp99A</i>

Majör Depresif Bozukluk	PCDH1	<i>CadN2</i>	<i>Cad87A</i>
	PIAS1	<i>tna</i>	<i>tna</i>
	FGF12	<i>bnl</i>	
	SLC6A15	<i>CG43066</i>	
	GRIN2B	<i>Ir75d</i>	
Obezite ile İlgili Özellikler	ATP12A	<i>SPoCk</i>	
	TMOD1	<i>tmod</i>	
	PCSK2	<i>Fur1</i>	
	GRIA1	<i>Ir75d</i>	
	GRIN3A	<i>Ir75d</i>	
	GRID2	<i>Ir75d</i>	
	GRIK2	<i>Ir75d</i>	
	ADAMTS19	<i>Myo61F, Ppn</i>	<i>Ppn</i>
	ADAMTS20	<i>Ppn</i>	<i>Ppn</i>
	ADAMTSL1	<i>Ppn</i>	<i>Ppn</i>
	NAV1		<i>sick</i>
	NAV2		<i>sick</i>
	DLGAP1	<i>mars</i>	
	LHPP	<i>CG2680</i>	
	PHACTR2	<i>CG32264</i>	
	MOV10L1	<i>CG6701</i>	
	PRKG1	<i>for</i>	
	GUCY1A2	<i>ACXD</i>	<i>Gycbeta100B, CG33958</i>
	SLIT1	<i>sli</i>	<i>sli</i>
	SLIT3	<i>sli</i>	<i>sli</i>

Obezite ile İlgili Özellikler (Devam)	USP6NL	<i>RN-tre</i>	
	CDH2	<i>CadN2</i>	
	CDH4	<i>CadN2</i>	
	NOS1AP		<i>CG42673</i>
	PDZD2		<i>bbg</i>
	TRAF2	<i>Traf4</i>	
	ERBB3		<i>Egfr</i>
	SLCO3A1	<i>Oatp74D</i>	
	TBXAS1	<i>Cyp6d4</i>	
	SRL		<i>CG9297</i>
	CELF2		<i>bru-3</i>
	MTUS2		<i>tac</i>
	GPC5		<i>dally</i>
	PBX4	<i>exd</i>	
	KIRREL1	<i>kirre</i>	
	ADCY5	<i>CG43373</i>	
	PLEKHG1	<i>GEFmeso</i>	
	NOTCH4	<i>Ser</i>	
	SYT1	<i>Syt1</i>	
	SYT6	<i>Syt1</i>	
	JDP2	<i>kay</i>	
	PCDH7		<i>Cad87A</i>
	ACAD8	<i>Egm</i>	
	CLP1		<i>cbc</i>
RAC1	<i>Rac2</i>		

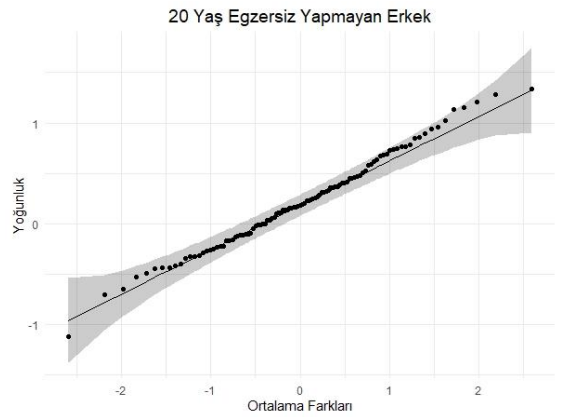
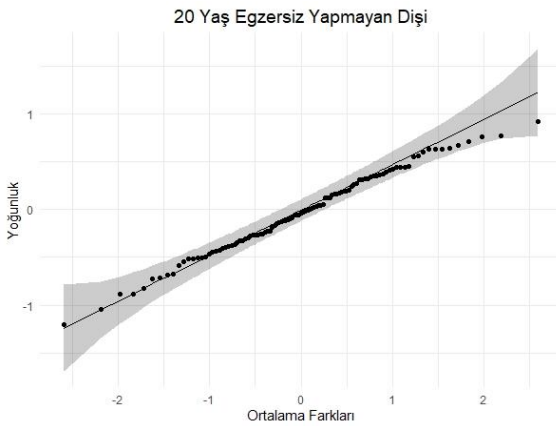
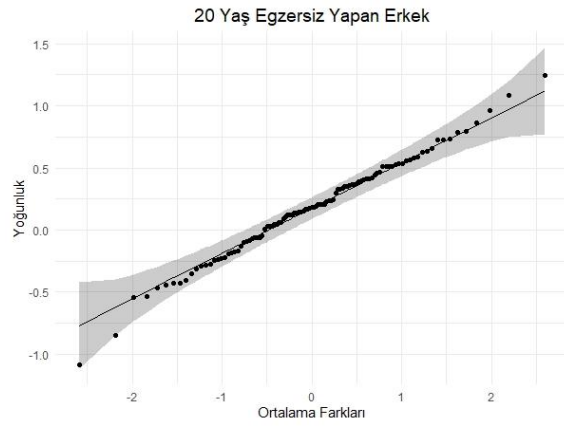
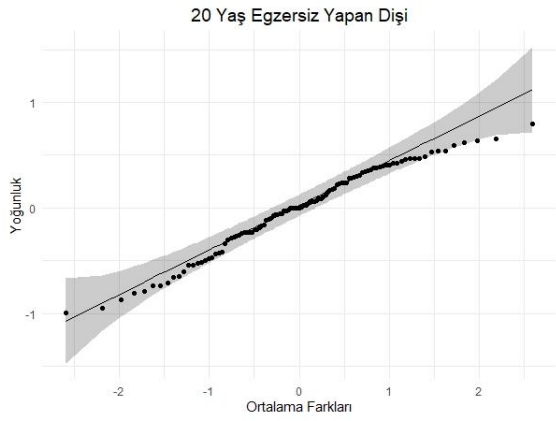
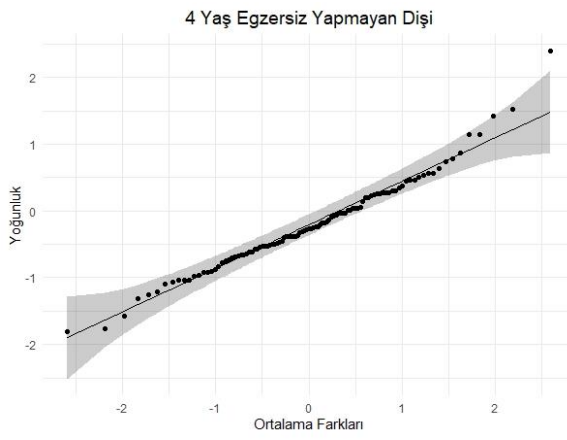
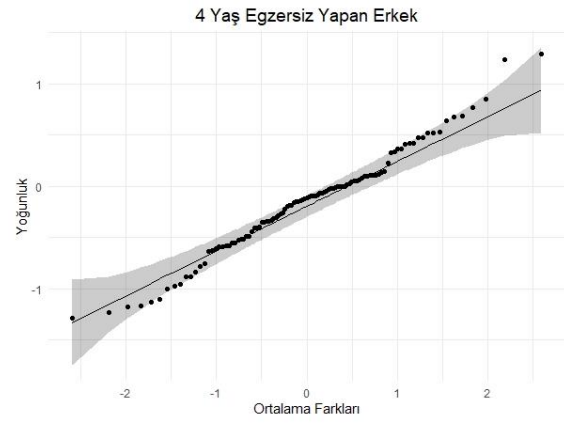
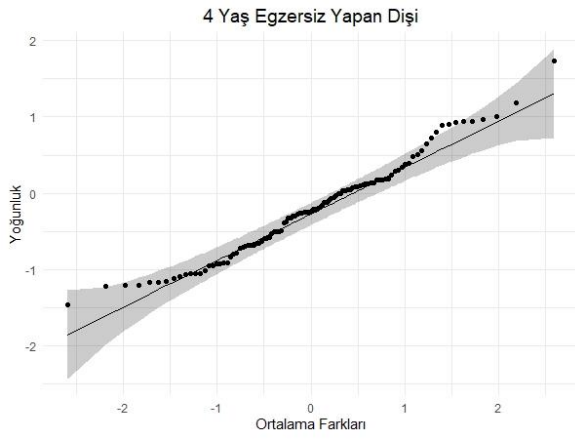
	NBEAL1	<i>CG43367</i>	
Viseral Adipoz Doku / Subkutan Adipoz Doku Oranı	PRICKLE1		<i>pk</i>
	DNAH10	<i>Dhc93AB</i>	<i>Dhc36C</i>
	ADAMTS9	<i>Ppn</i>	<i>Ppn</i>
	RHOV	<i>Rac2</i>	
	GUCY1A2	<i>ACXD</i>	<i>Gycbeta100B, CG33958</i>
	DLL4	<i>Ser</i>	
	SLC6A17	<i>CG43066</i>	
Metabolit Seviyeleri	ADAMTS3	<i>Ppn</i>	<i>Ppn</i>
	MYO1E	<i>Myo61F</i>	
	MYO1C	<i>Myo61F</i>	
	SLC2A4	<i>Glut1</i>	
	SLCO1B1	<i>Oatp74D</i>	
	GPC5		<i>dally</i>
	FGF12	<i>bnl</i>	
	ATP2B2	<i>SPoCk</i>	
	ACADM	<i>Egm</i>	
Subkutan Yağ Dokusu	TRAF2	<i>Traf4</i>	
	LHPP	<i>CG2680</i>	
	ZNF608	<i>sbb</i>	
	ITPKB	<i>IP3K1</i>	
	CADM2	<i>beat-VI</i>	
Vücut Kitle İndeksi (BMI)	ATP2A1	<i>SPoCk</i>	
	GRIK1	<i>Ir75d</i>	
	ZNF608	<i>sbb</i>	

	PCSK1	<i>Fur1</i>	
	ADCY9	<i>ACXD</i>	
	CELF1		<i>bru-3</i>
	PTBP2		<i>heph</i>
	CADM2	<i>beat-VI</i>	
	HTR1A		<i>Oamb</i>
Endokrin ve Metabolik Hastalıklar	RASD1		<i>CG8641, CG30158</i>
	ERBB3		<i>Egfr</i>
	PCSK1	<i>Fur1</i>	
	ADAMTS9	<i>Ppn</i>	<i>Ppn</i>
	CAPN10		<i>CalpB</i>
	PROKR2	<i>TrissinR</i>	
	FFAR4	<i>TrissinR</i>	
	ATP1A1	<i>SPoCk</i>	
	ATP2B3	<i>SPoCk</i>	
	FGF8	<i>bnl</i>	
	FGF17	<i>bnl</i>	
Kan Metabolit Oran ve Seviyeleri	SLC6A20	<i>CG43066</i>	
	SLC6A13	<i>CG43066</i>	
	SLC2A9	<i>Glut1</i>	
	SLC17A3	<i>Vglut</i>	
	SLCO1B1	<i>Oatp74D</i>	
	CYP3A5	<i>Cyp6d4</i>	
	ACADM	<i>Egm</i>	
	SCAPER	<i>ssp3</i>	

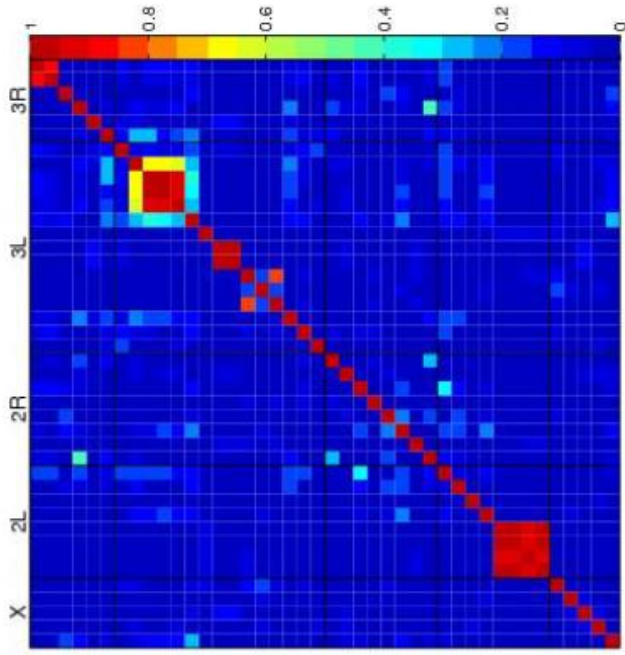
Obezite	PCDH9	<i>CadN2, ACXD</i>	<i>Cad87A</i>
	HOXB5	<i>Ubx</i>	
	CADM2	<i>beat-VI</i>	
	PROX1	<i>pros</i>	
Doğum Ağırlığı	ADCY5	<i>CG43373</i>	
	LCORL	<i>Eip93F</i>	<i>Eip93F</i>
Karaciğer Enzim Seviyeleri (Gama-Glutamil Transferaz)	CDH6	<i>CadN2</i>	
	GSTT2B		<i>GstD8</i>
	GSTT1		<i>GstD8</i>
	MYO1B	<i>Myo61F</i>	
	SLC2A2	<i>Glut1</i>	
Viseral Yağ	CDH9	<i>CadN2</i>	
	CADM2	<i>beat-VI</i>	
	ADCY2	<i>ACXD</i>	
	DNAH5	<i>Dhc93AB</i>	<i>Dhc36C</i>
İnsülin Direnci / Yanıtı	PCBP3	<i>mub</i>	
Açlık Glikozuyla İlgili Özellikler (BMI ile Etkileşim)	ADCY5	<i>CG43373</i>	
	PCSK1	<i>Fur1</i>	
	SLC2A2	<i>Glut1</i>	
	PROX	<i>pros</i>	
Hipertansiyon	ATP2B1	<i>SPoCk</i>	
	CDH13	<i>CadN2</i>	
	MOV10	<i>CG6701</i>	
	FURIN	<i>Fur1</i>	

Tip 2 Diyabet	ADCY5	<i>CG43373</i>	
	PCK1	<i>Pepck1</i>	
	ADAMTS9	<i>Ppn</i>	<i>Ppn</i>
	RHOU	<i>Rac2</i>	
	RBMS1		<i>shep</i>
	ZMIZ1	<i>tna</i>	<i>tna</i>
	CRHR2		<i>Dh44-R1</i>
	PROX1	<i>pros</i>	
Fenofibrata Yanıt (Adiponektin Seviyeleri)	CDH13	<i>CadN2</i>	
	PCK1	<i>Pepck1</i>	
	PCSK5	<i>Fur1</i>	
Yemek Bozuklukları	HTR1D		<i>Oamb</i>
Statin* Tedavisine Yanıt (*Kandaki Kolesterol Seviyesini Düşürür)	SLCO1B1	<i>Oatp74D</i>	
	GRIK1	<i>Ir75d</i>	
	ADGRB3	<i>CG44153</i>	

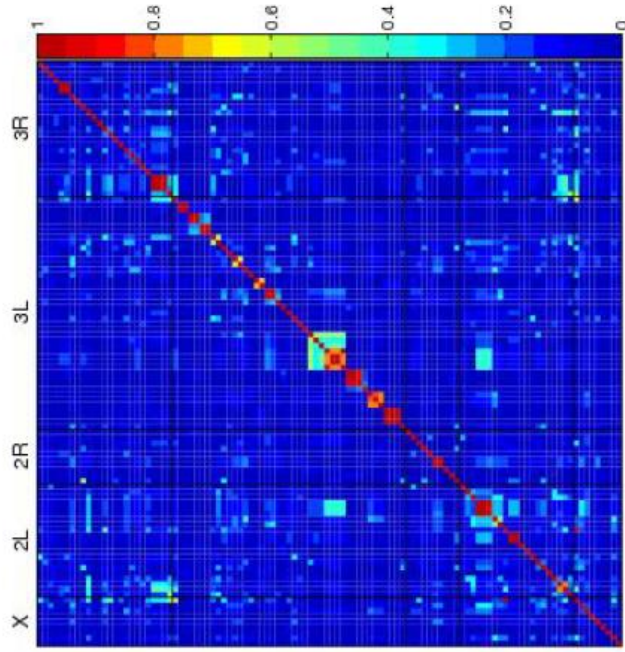
Ek-3 Normalite testi sonuçlarına ilişkin normal dağılım grafikleri



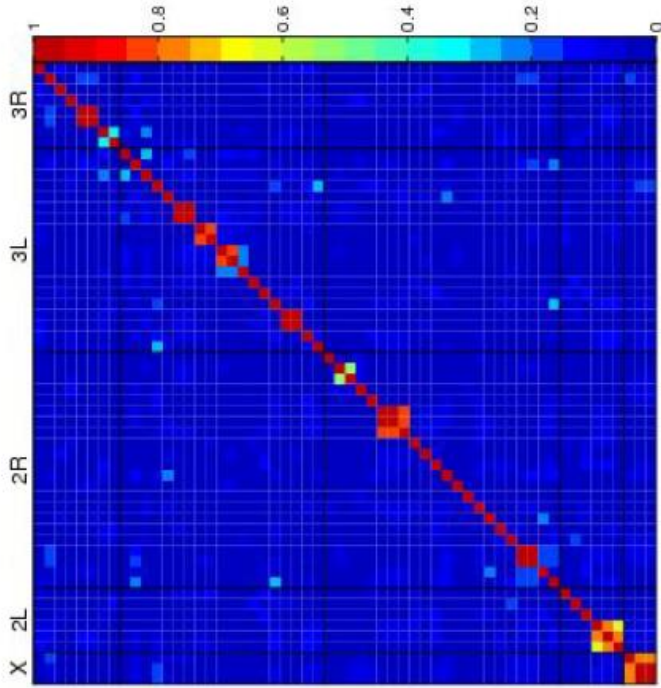
Ek-4 SNP'ler arası bağlantı dengesizliği grafikleri



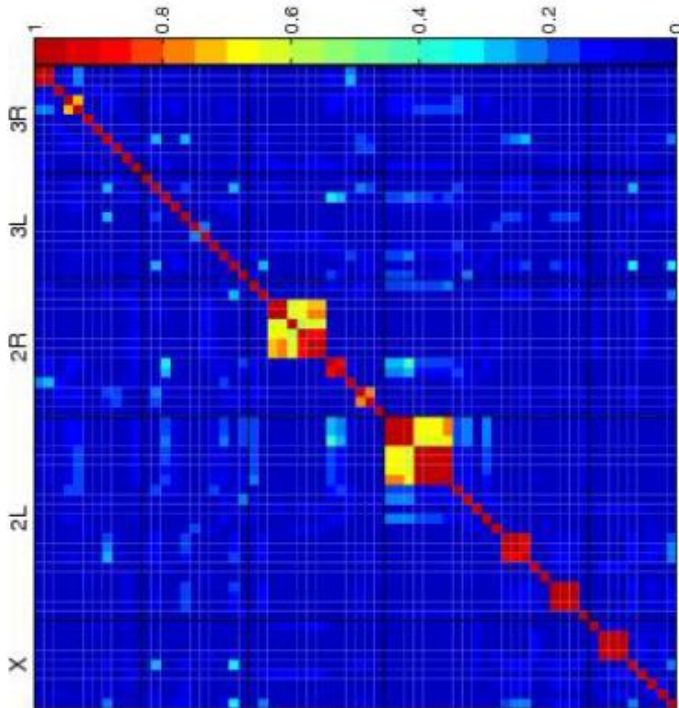
Ek-4.1. 4 gün yaş egzersiz yapan iki eşeye ait SNP'ler arası bağlantı dengesizliği grafiği



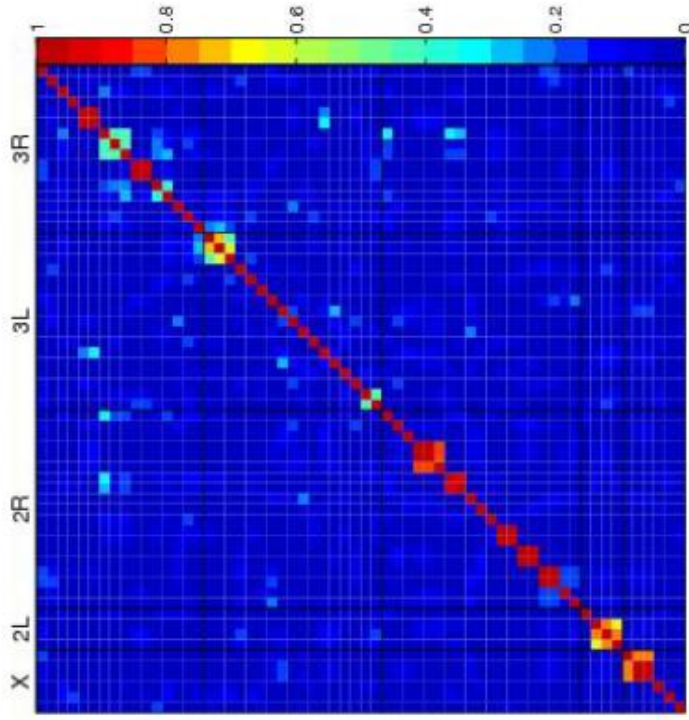
Ek-4.2. 4 yaş gün egzersiz yapmayan iki eşeye ait SNP'ler arası bağlantı dengesizliği grafiği



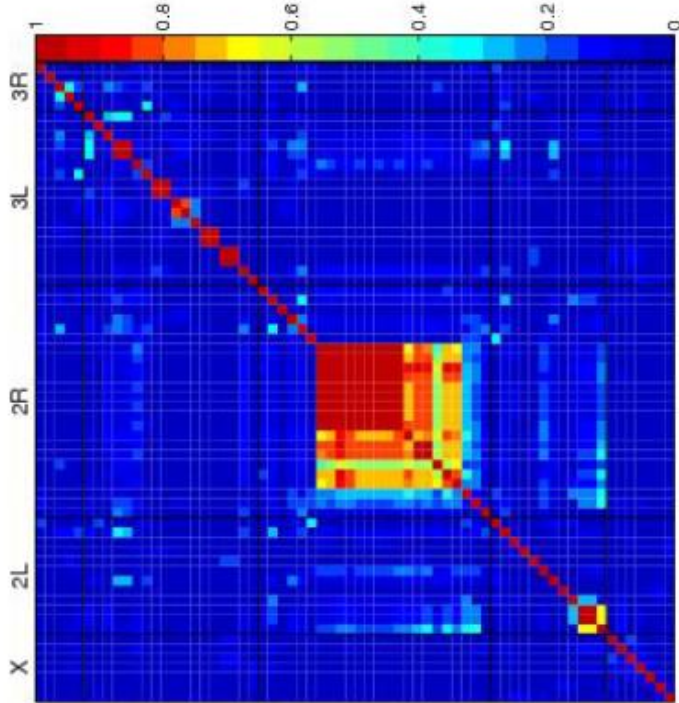
Ek-4.3. 20 gün yaş egzersiz yapan iki eşeye ait SNP'ler arası bağlantı dengesizliği grafiği



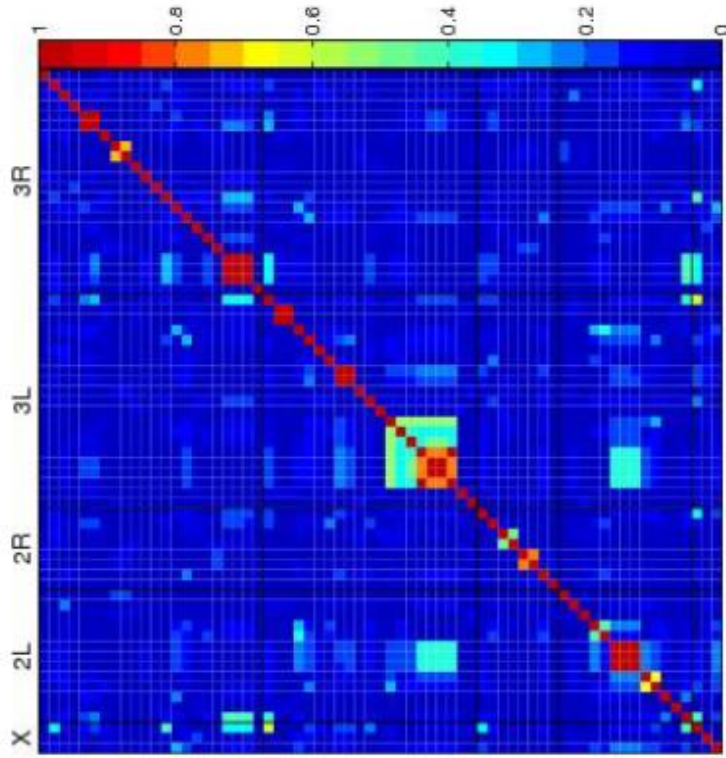
Ek-4.4. 20 gün yaş egzersiz yapmayan iki eşeye ait SNP'ler arası bağlantı dengesizliği grafiği



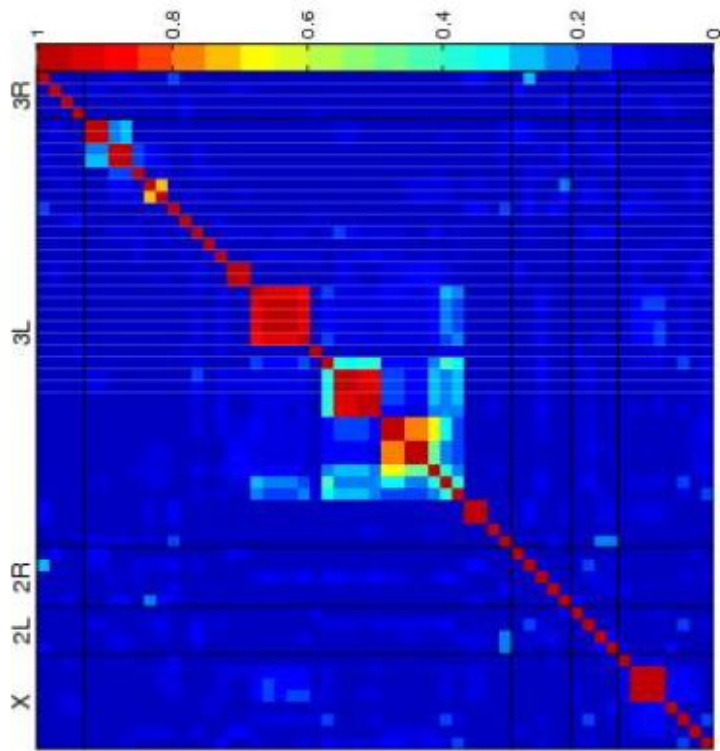
Ek-4.5. Egzersiz yapan dişi iki yaş grubuna ait SNP'ler arası bağlantı dengesizliği grafiği



Ek-4.6. Egzersiz yapan erkek iki yaş grubuna ait SNP'ler arası bağlantı dengesizliği grafiği

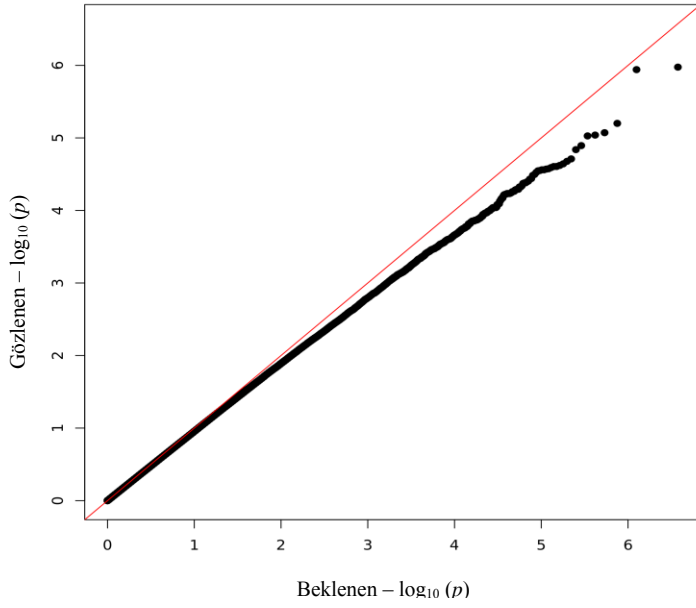


Ek-4.7. Egzersiz yapmayan dişi iki yaş grubuna ait SNP'ler arası bağlantı dengesizliği grafiği

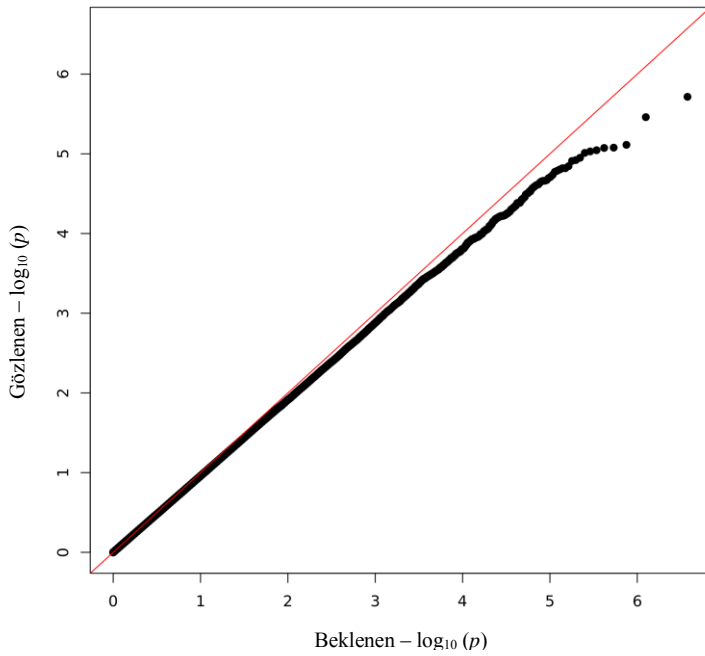


Ek-4.8. Egzersiz yapmayan erkek iki yaş grubuna ait SNP'ler arası bağlantı dengesizliği grafiği

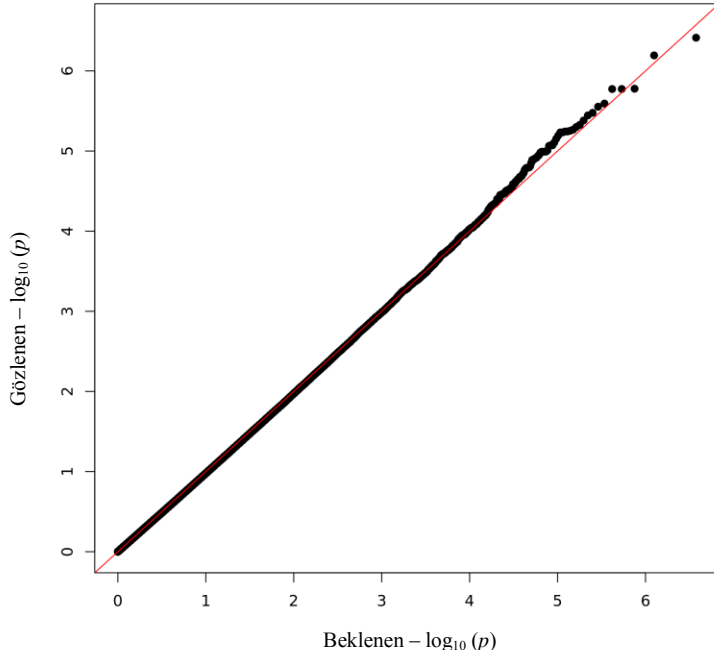
Ek-5 Saptanan SNP'lerin anlamlılığını gösteren grafikler



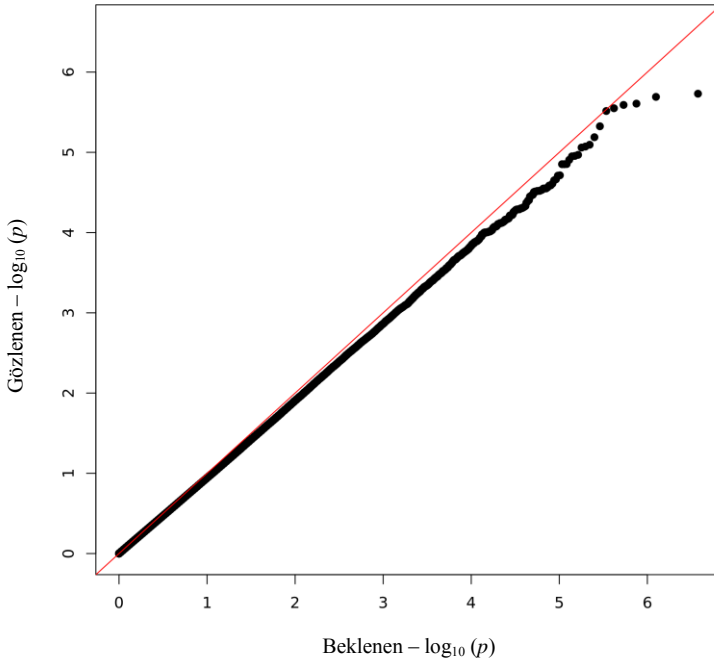
Ek-5.1. 4 gün yaş egzersiz yapan dişi bireylerden saptanan SNP'lerin anlamlılığını gösteren grafik



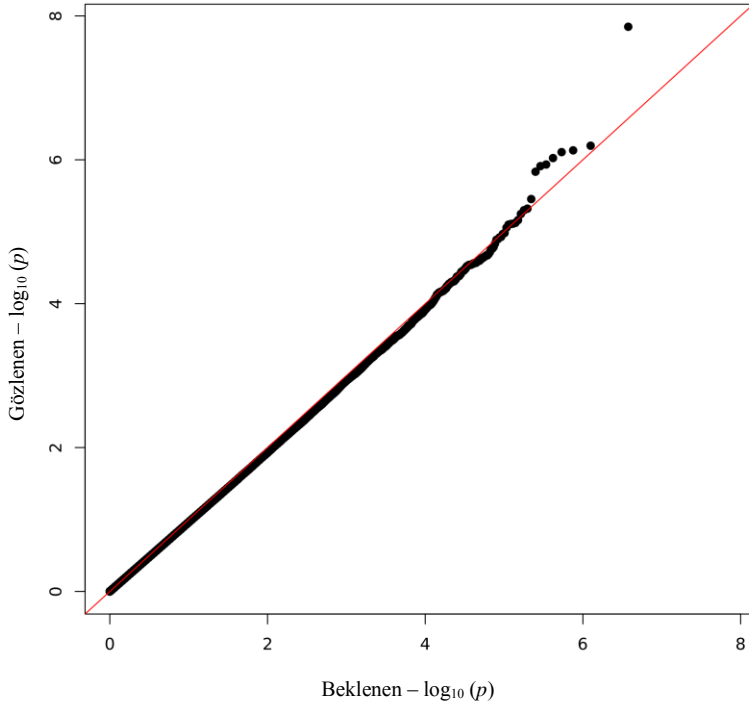
Ek-5.2. 4 gün yaş egzersiz yapan erkek bireylerden saptanan SNP'lerin anlamlılığını gösteren grafik



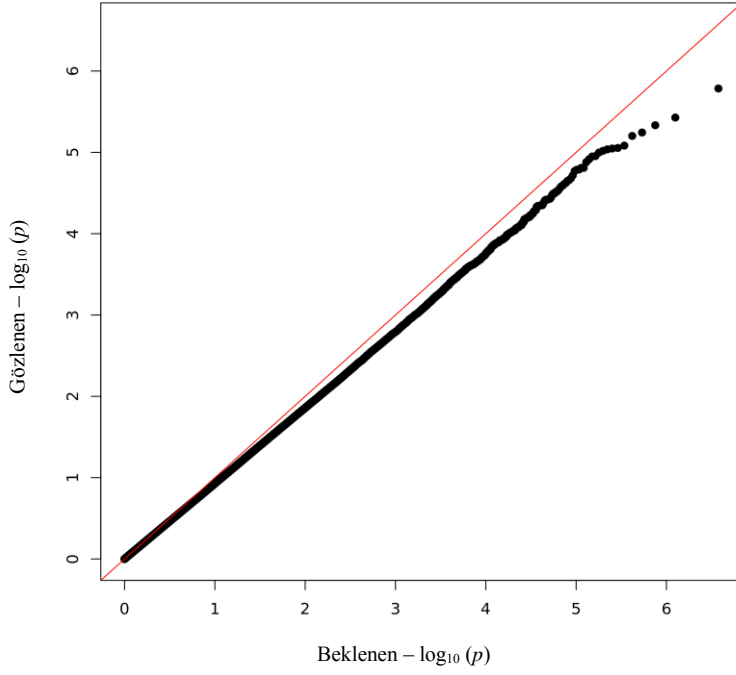
Ek-5.3. 4 gün yaş egzersiz yapmayan dişi bireylerden saptanan SNP'lerin anlamlılığını gösteren grafik



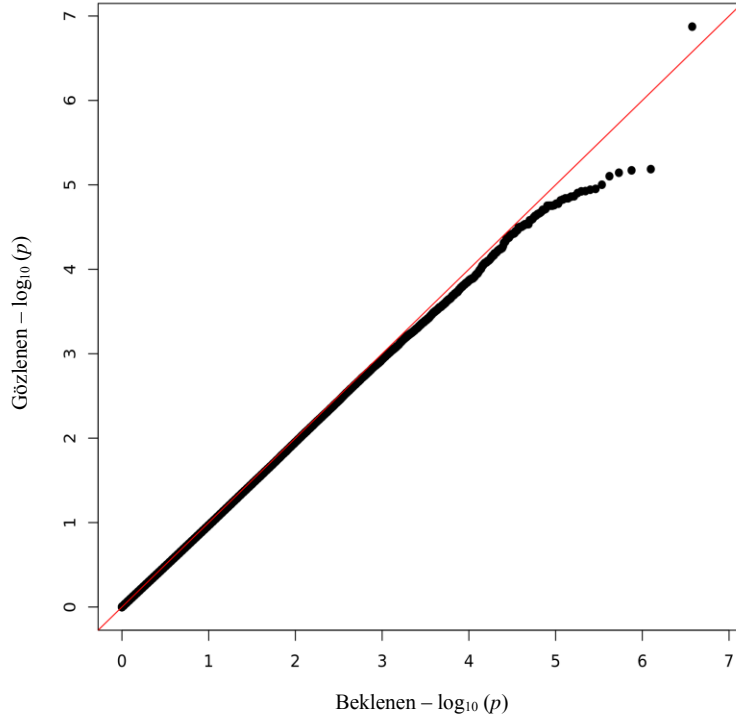
Ek-5.4. 4 gün yaş egzersiz yapmayan erkek bireylerden saptanan SNP'lerin anlamlılığını gösteren grafik



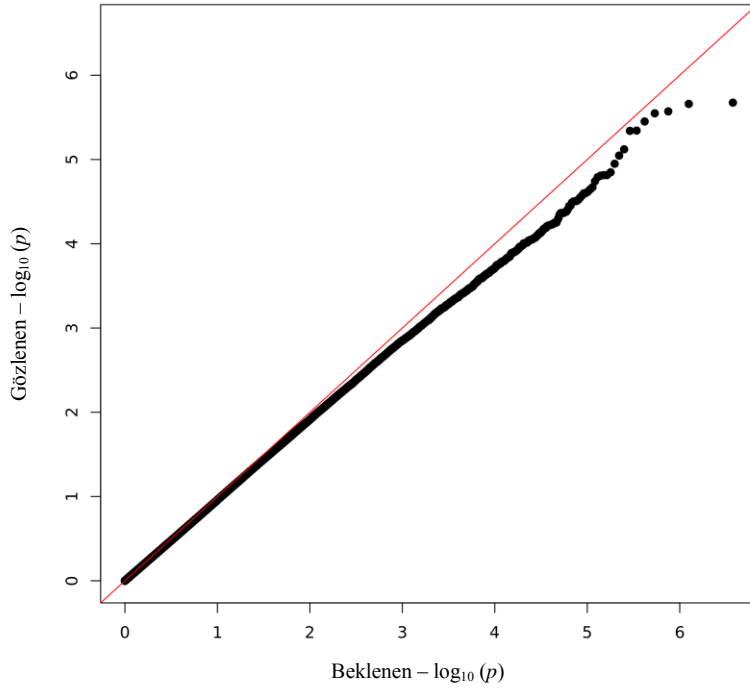
Ek-5.5. 20 gün yaş egzersiz yapan dişi bireylerden saptanan SNP'lerin anlamlılığını gösteren grafik



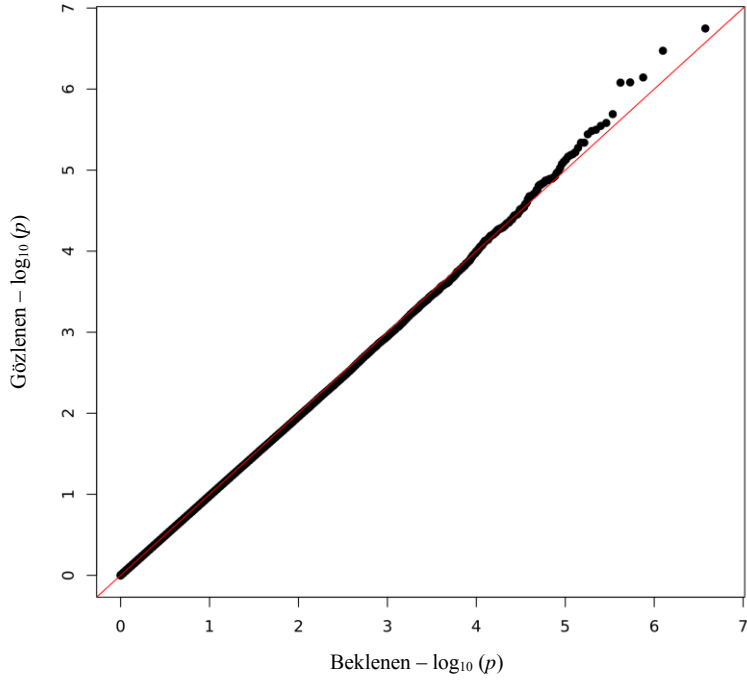
Ek-5.6. 20 gün yaş egzersiz yapan erkek bireylerden saptanan SNP'lerin anlamlılığını gösteren grafik



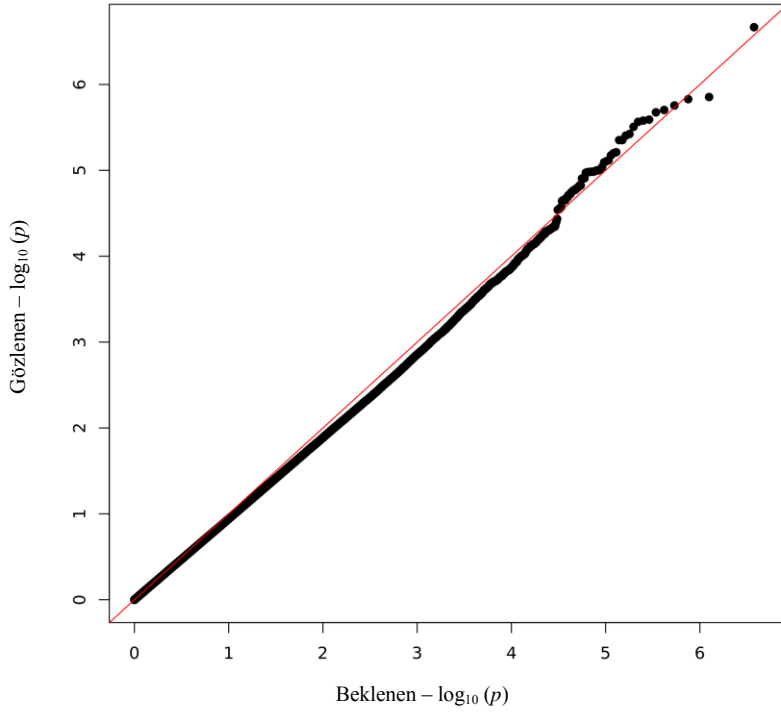
Ek-5.7. 20 gün yaş egzersiz yapmayan dişi bireylerden saptanan SNP'lerin anlamlılığını gösteren grafik



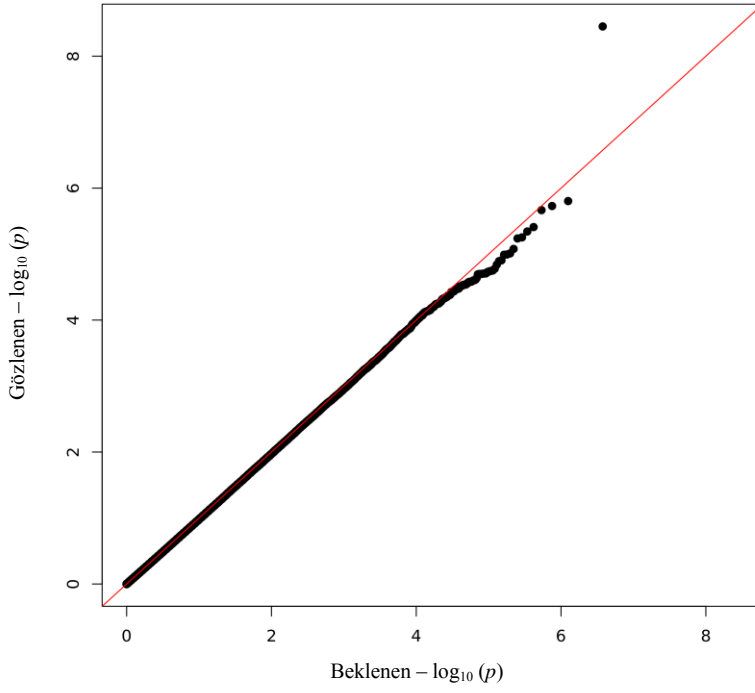
Ek-5.8. 20 gün yaş egzersiz yapmayan erkek bireylerden saptanan SNP'lerin anlamlılığını gösteren grafik



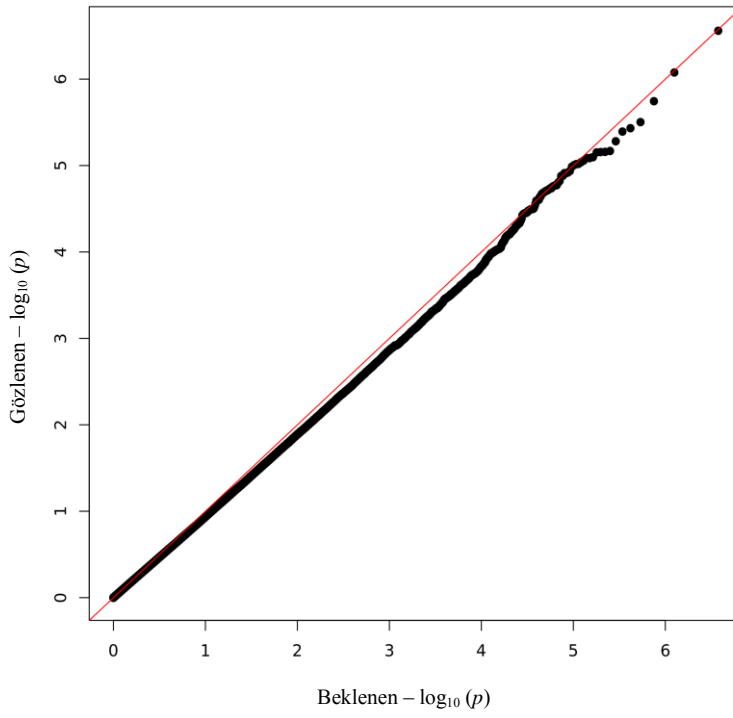
Ek-5.9. Egzersiz yapan dişi iki yaş grubunun farkından saptanan SNP'lerin anlamlılığını gösteren grafik



Ek-5.10. Egzersiz yapan erkek iki yaş grubunun farkından saptanan SNP'lerin anlamlılığını gösteren grafik



Ek-5.11. Egzersiz yapmayan dişi iki yaş grubunun farkından saptanan SNP'lerin anlamlılığını gösteren grafik



Ek-5.12. Egzersiz yapmayan erkek iki yaş grubunun farkından saptanan SNP'lerin anlamlılığını gösteren grafik