

***DROSOPHILA MELANOGASTER*'DE ANASAL YAŞIN
YAVRU DÖL ÖMÜR UZUNLUĞUNA OLAN ETKİSİNİ
BELİRLEYEN GENETİK VARYANTLARIN GENOM
ÇAPLI İLİŞKİLENDİRME ANALİZİ İLE SAPTANMASI**

**IDENTIFICATION OF GENETIC VARIANTS
DETERMINING THE EFFECT OF MATERNAL AGE ON
OFFSPRING LONGEVITY IN *DROSOPHILA*
MELANOGASTER BY GENOME-WIDE ASSOCIATION
ANALYSIS**

SİMGE CEYHAN

PROF. DR. ERĐ DENİZ ÖZSOY

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

Genel Biyoloji Anabilim Dalı için Öngördüğü

YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

2024

*Tez Çalışmalarım Sırasında Yaşanan 6 Şubat
depremlerinde kaybettiğim arkadaşım Umay anısına...*

ÖZET

***DROSOPHILA MELANOGASTER*'DE ANASAL YAŞIN YAVRU DÖL ÖMÜR UZUNLUĞUNA OLAN ETKİSİNİ BELİRLEYEN GENETİK VARYANTLARIN GENOM ÇAPLI İLİŞKİLİLENDİRME ANALİZİ İLE SAPTANMASI**

Simge CEYHAN

Yüksek Lisans, Biyoloji Bölümü

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ergi Deniz ÖZSOY

Haziran 2024, 146 sayfa

Bu tez çalışmasında yavru döl ömür uzunluğunu etkileyen anasal yaşlanmanın etkilerini belirleyen aday varyantların Genom Çaplı İlişkilendirme Analizi (GWAS) ile tespit edilmesi amaçlanmaktadır. Ebeveyn yaşının yavrunun ömür uzunluğuna etkisi farklı organizmalarda çokça çalışılan konulardan biri olmuştur. Özellikle yumurta veriminin azalması ve insanda yumurta kalitesinin değişmesi üzerine anne yaşının etkisi ayrıca çalışılmıştır. Anne yaşının yavrunun ömür uzunluğunu kısalttığına dair genel bir görüşün tanımı olan Lansing Etkisi'nin, ilerleyen çalışmalarla birlikte tür içi soylar arasında değişiklik gösterdiği ve bazı soylarda tam tersi ömür uzunluğunu artırdığına yönelik bulgular elde edilmiştir. Yapılan tez, tür içi soylar arası farklılığı belirleyen genetik elementlerin GWAS ile saptandığı kapsamlı bir çalışmadır. 90 *Drosophila* Genetik Referans Paneli (DGRP) soyu kullanılarak, her soya ait 5 günlük genç ve 35 günlük ileri yaşlı annelerin ve aynı soya ait 5 günlük genç babalarla çaprazlanmasıyla elde edilen yavrular yaşlandırılarak ömür uzunluğu verileri elde edilmiştir. Yaşlandırma deneyleri sonucunda 90 soyun yavru bireylerinin ömür uzunluklarında anne yaşına bağlı olarak kısaltmalar veya Lansing etkisine aykırı biçimde uzamalar gözlenmiştir. Anne Yaşı x Eşey

x Soy etkileşimi şeklinde kurulan analiz modeli, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermiştir ($p < 0,001$). Ömür uzunlukları ortalamaları ile; 5 günlük annelerden gelen bireyler, 35 günlük annelerden gelen bireyler ve 5-35 günlük annelerden gelen bireylerin ömür uzunlukları ortalamaları farklarına ait verilerle GWAS gerçekleştirilmiştir. Üç farklı GWAS sonucunda 146 aday varyant tespit edilmiş ve bu varyantların belirttiği genlerin gen ontolojisi analizleri sonucunda 118 tane insan ortologu bulunmuştur. Tespit edilen aday varyantların özellikle anasal yaşlanma ile ilişkili olduğu düşünülen üreme, yaşlanma, epigenetik ve gelişim gibi biyolojik süreçler içerisinde yer aldıkları görülmüştür. Aynı zamanda insanlarda anne yaşının etkisi ile ilişkili hastalıklara sebep olduğu düşünülen aday varyantlar da tespit edilmiştir. Bu tezin sonucunda, anasal yaşlanmanın yavru dölün ömür uzunluğuna olan etkisinin genetik bilgisinin literatüre kazandırılması düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: anasal yaşlanma, ömür uzunluğu, *Drosophila* Genetik Referans Paneli (DGRP), Genom Çaplı İlişkilendirme Analizi (GWAS)

ABSTRACT

IDENTIFICATION OF GENETIC VARIANTS DETERMINING THE EFFECT OF MATERNAL AGE ON OFFSPRING LONGEVITY IN DROSOPHILA MELANOGASTER BY GENOME-WIDE ASSOCIATION ANALYSIS

Simgce CEYHAN

Master of Science, Department of Biology

Supervisor: Prof. Dr. Ergi Deniz ÖZSOY

June 2024, 146 pages

This thesis aims to identify candidate variants that determine the effects of maternal aging on offspring longevity using Genome-Wide Association Studies (GWAS). The effect of parental age on offspring longevity has been one of the most widely studied topics in different organisms. In particular, the effect of maternal age has been studied more specifically because of decreased egg production in most organisms and decreased egg quality mostly in humans. The Lansing Effect, which is the definition of the general view that maternal age shortens the longevity of the offspring, has been found to vary between intraspecific lines. And in some lines, on the contrary, it has been found to increase longevity. This thesis is a comprehensive study in which the genetic elements determining intraspecific line variation were determined by GWAS. Using 90 *Drosophila* Genetic Reference Panel (DGRP) lines, life span data were obtained by aging the offspring from crosses of 5-days-old (young) - 35-days-old (old) mothers of each line and 5-days-old young fathers of the same lines. Variation in the life spans of the offspring of 90 inbred lines were observed, in some lines shortened depending on the age of the mother or be

lengthened i.e. contrary to the Lansing effect. The analytical model established as Maternal Age x Sex x Line interaction and yielded statistically significant results ($p < 0.001$). GWAS was performed with the mean longevity data of individuals from 5-day-old mothers, individuals from 35-day-old mothers and individuals from 5-35-day-old mothers. As a result of 3 different GWAS, 146 candidate variants of various genes were identified and 118 human orthologs of those genes were obtained from gene ontology analysis. The identified candidate genes were found to be involved in biological processes such as reproduction, aging, epigenetics and development, which are thought to be associated with maternal aging. Candidate genes that are thought to cause diseases associated with the effect of maternal age in humans were also identified. As a result of this thesis, the knowledge of the effect of maternal aging on the longevity of the offspring obtained by genome wide analyses is broadened significantly which is expected to be an important contribution to the literature.

Keywords: maternal aging, longevity, *Drosophila* Genetic Reference Panel(DGRP), Genome Wide Association Studies(GWAS)

TEŞEKKÜR

Laboratuvara ilk geldiğim staj günlerimden bu yana bana bilimsel düşünme bakış açısı kazandıran ve çalışma alanındaki yoğun bilgilerinden yararlandığım kazanımlarımla birlikte hayattaki desteğini de her zaman gösteren değerli danışmanım Sayın Prof. Dr. Ergi Deniz ÖZSOY'a çok teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca tez çalışmalarımın her sürecinde yanımda olan ve bütün bilgi ve birikimiyle desteklerini esirgemeyen değerli hocam Sayın Öğrt. Gör. Dr. Murat YILMAZ'a bütün emekleri ve katkıları için çok teşekkür ederim. Laboratuvara geldiğim günden beri bana ekibin bir parçası olduğumu hissettiren ve her şeyi sıfırdan öğreten, her türlü problemimizde yanımızda olup çözmeye çalışan değerli hocalarım Sayın Öğrt. Gör. Dr. Güzin EMECEN, doktora öğrencileri Sayın Memet GÖZÜBÖYÜK ve Sayın Gülnur İPEK'e tüm içten destekleri için çok teşekkür ederim.

Tez deneylerinin analizlerinde büyük yardımları olan, Clemson Üniversitesi İnsan Genetik Merkezi Mackay-Anholt laboratuvarından sevgili Alp Mete ÜMMET'e çok teşekkür ederim.

Tez savunma jürimde yer alan değerli hocalarım, Prof. Dr. Uygur Halis TAZEBAY, Prof. Dr. Münire Özlem ÇEVİK'e, Dr. Öğrt. Üyesi Didem YILMAZ ve Dr. Öğrt. Üyesi Pınar ÖNAL'a teze sağladıkları bilimsel katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Laboratuvara staj için geldiğimiz ilk günden yüksek lisans eğitimimizin sonuna kadar bu yola birlikte başladığım ve tez deneylerimde yardımlarını ve emeklerini esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Yasin POLAT ve Sebahattin YAVUZ'a yol arkadaşlıkları ve dostlukları için çok teşekkür ederim. Laboratuvarımızın değerli üyeleri Araş. Gör. Cemre ÖZBALCI, Başak ULAY MEMİLİOĞLU, Selenay TÜMER, Belemir KARA ve Çağdaş OKUR'a tez deneyleri süresince olan yardımlarından dolayı çok teşekkür ederim.

TÜBİTAK Bilim İnsanları Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) 2210- A Yurt İçi Lisansüstü Burs Programı desteğiyle gerçekleştirdiğim tezim ve yüksek lisans eğitimim için çok teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında bana olan sonsuz sevgilerini, desteklerini ve güvenlerini hissettiğim; aldığım her kararda arkamda olan ve bana güvenmeye devam eden sevgili annem, babam ve kardeşime çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	xii
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Yaşlanma.....	3
2.1.1 Yaşlanma Tarihi.....	3
2.1.2 Yaşlanma Nedir?.....	4
2.1.3 Yaşlanma Teorileri.....	5
2.1.3.1 Programlı Yaşlanma Teorileri.....	6
2.1.3.2 Hasar Teorileri.....	7
2.1.3.3 Evrimsel Yaşlanma Teorileri.....	9
2.1.3.4 Fizyolojik (Moleküler, Hücresel, Genomik, Sistemsel) Teoriler.....	11
2.1.4 Yaşlanma ile İlişkili Hastalıklar.....	13
2.2 Ömür Uzunluğu.....	15
2.2.1 <i>Drosophila melanogaster</i> ve Ömür Uzunluğu.....	18
2.2.2 Anasal Yaşlanma ve Ömür Uzunluğu.....	20
2.2.3 Anne Yaşının Yavru Döl Üzerine Etkileri.....	24
2.2.3.1 Yumurta Hücresi Yaşlanması.....	24

2.2.3.2 Anasal Yaşlanmanın Epigenetik Etkileri.....	27
2.3 Drosophila Genetik Referans Paneli.....	30
2.4 Genom Çaplı İlişkilendirme Analizi.....	32
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	33
3.1. <i>Drosophila</i> Stoklarının Takibi ve Yaşam Koşulları	33
3.2 Otuz Beş Gün Yaşlandırılacak Eşleşmemiş Dişilerin Toplanması ve Yaşlandırılması.....	34
3.3 Beş Günlük Eşleşmemiş Dişilerin ve Erkeklerin Toplanması.....	34
3.4 Beş Günlük ve Otuz Beş Günlük Eşleşmemiş Dişiler ile Beş Günlük Eşleşmemiş Erkeklerin Çapraz Alınması, Yavru Döllerin Toplanması.....	35
3.5 Verilerin Analizi.....	36
3.6 Yavru Döllere Elde Edilen Ömür Uzunluğu Verileri ile GWAS Yapılması....	38
4. SONUÇLAR.....	40
4.1. Beş ve Otuz Beş Günlük Annelerden Gelen Yavruların Ömür Uzunlukları Verilerinin Varyans Analizi	40
4.2. Beş ve Otuz Beş Günlük Annelerden Gelen Yavruların Ömür Uzunluklarının Genom Çaplı İlişkilendirme Analizi (GWAS).....	49
4.3. Tespit Edilen Aday Varyantların İnsan Ortologları ve Hastalık İlişkileri.....	75
5. YORUM.....	81
6. KAYNAKLAR	92
EKLER.....	119
EK 1 – Tez Kapsamında Kullanılan ve Kullanılmayan DGRP Soyları.....	119
EK 2 – Deney Sonucu Elde Edilen Verilerin Özet İstatistik Çizelgesi.....	121
EK 3 – Lansing Etkisine Aykırılıklar Gösteren Soyların Hayatta Kalım Grafikleri.....	132
EK 4 - GWAS Sonucu Elde Edilen Aday Varyantların İnsan Ortologları	137
EK 5 - GWAS Sonucu Tespit Edilen Aday Varyantların İnsan Ortologlarının Hastalık İlişkileri.....	141
EK 6 - GWAS LD (Bağlantı Eşitsizliği) Isı Haritası.....	144

EK 7 - Tez Çalışması Orjinallik Raporu	146
ÖZGEÇMİŞ	147

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Yaşlanma Teorileri Şeması.....	6
Şekil 2.2. Rotiferlerin (<i>Philodina citrina</i>) ortoklon yöntemi oluşturulan ileri ve genç yaştaki ebeveynlerden gelen yavruların yaşam süreleri (hayatta kalımları) ve ebeveynlerin yumurta miktarlarına ait grafik [8]	21
Şekil 2.3. Farklı yaşlarda <i>D. melanogaster</i> dişilerinden gelen yavruların stoklarından oluşan hayatta kalma grafiği [10]	23
Şekil 2.4. Memeli ve <i>Drosophila</i> Yumurta Gelişimi [185]	25
Şekil 2.5. Waddington ‘Epigenetik Manzara’ Görseli [214]	28
Şekil 3.1. Deney Şemasının Özet Gösterimi [245]	36
Şekil 4.1. 90 DGRP soyunun 5 ve 35 Yaş Annelerden Gelen Dişilerin Ömür Uzunluğu Ortalama Grafiği	41
Şekil 4.2. 90 DGRP soyunun 5 ve 35 Yaş Annelerden Gelen Erkeklerin Ömür Uzunluğu Ortalama Grafiği	42
Şekil 4.3. 5 ve 35 Yaş Annelerden Gelen Dişilerin Ömür Uzunlukları Ortalamalarının Yüzde Fark Grafiği	44
Şekil 4.4. 5 ve 35 Yaş Annelerden Gelen Erkeklerin Ömür Uzunluklarının Ortalamalarının Yüzde Fark Grafiği	45
Şekil 4.5. Lansing Etkisine Aykırılık Gösteren 589 Numaralı Soya Ait Hayatta Kalım Grafikleri	46
Şekil 4.6. 5 Günlük Annelerden Gelen Yavruların GWAS’ına ait Manhattan Grafiği ..	54
Şekil 4.7. 5 Günlük Annelerden Gelen Yavruların GWAS’larından Elde Edilen Varyantların Dişi ve Erkek Değerleri ile Oluşturulan Küme	55
Şekil 4.8. 35 Günlük Annelerden Gelen Yavruların GWAS’ına ait Manhattan Grafiği ..	59
Şekil 4.9. 35 Günlük Annelerden Gelen Yavruların GWAS’larından Elde Edilen Varyantların Dişi ve Erkek Değerleri ile Oluşturulan Küme	60

Şekil 4.10. 5-35 Günlük Annelerden Gelen Yavruların Farkların GWAS'ına ait Manhattan Grafiği	64
Şekil 4.11. 5-35 Günlük Annelerden Gelen Yavruların Ortalama Ömür Uzunlukları Farkı ile Yapılan GWAS'larından Elde Edilen Varyantların Dişi ve Erkek Değerleri ile Oluşturulan Küme	66
Şekil 4.12. 5 Günlük ve 35 Günlük Annelerden Gelen Yavruların, 5-35 Günlük Annelerden Gelen Yavruların Farkların GWAS'larında Tespit Edilen Aday Varyantlar.....	67
Şekil 4.13. GWAS'ların Gen Ontolojisi Sonucu Aday Varyantların Nörolojik, Hücrenel ve Davranışsal İlişkili Süreçleri	74

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. Hesaplamalar Sonucu Oluşan Örnek Veri Tablosu	37
Çizelge 4.1. Ömür Uzunluğu Ortalamalarının Sabit Etkili Varyans Analizi(ANOVA)..	47
Çizelge 4.2. Ömür Uzunluğu Ortalamalarının Rastgele Varyans Analizi (rANOVA)...	47
Çizelge 4.3. Ömür Uzunluğu Ortalamalarının Varyans Komponentleri	48
Çizelge 4.4. Ömür Uzunlukları Ortalamalarının Shapiro-Wilk Normalite Testi	49
Çizelge 4.5. GWAS Sonucu Elde Edilen Gen Açılımı Sonuçlarının Kısaltılmış Bir Örneği.....	49
Çizelge 4.6. GWAS’larda Saptanan Aday Genlerin Gen Ontolojisi Temelinde İlişkili Oldukları Üreme Süreçleri	68
Çizelge 4.7. GWAS’larda Saptanan Aday Genlerin Gen Ontolojisi Temelinde İlişkili Oldukları Yaşlanma Süreçleri	69
Çizelge 4.8. GWAS’larda Saptanan Aday Genlerin Gen Ontolojisi Temelinde İlişkili Oldukları Epigenetik İlişkili Süreçleri	71
Çizelge 4.9. GWAS’larda Saptanan Aday Genlerin Gen Ontolojisi Temelinde İlişkili Oldukları Gelişim Süreçleri	73
Çizelge 4.10: 3 Farklı GWAS Sonucu Tespit Edilen Aday Varyantların İnsan Hastalıkları ile İlişkisi ve İnsan Ortologları	80

SİMGELER VE KISALTMALAR

Kısaltmalar

DGRP	<i>Drosophila</i> Genetik Referans Paneli
GWAS	Genom Çaplı İlişkilendirme Analizi
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
DNA	Deoksiriboz Nükleik Asit
RNA	Riboz Nükleik Asit
lncRNA	Uzun Kodlanmayan RNA
HAT	Histon Asetiltransferaz
HDAC	Histon Deasetilaz
ANOVA	Varyans Analizi

1.GİRİŞ

Yaşlanma, çok hücreli canlıların birçoğunda ortak olarak gözlenen bir süreçtir [1]. İnsanlık tarihi boyunca sorulan en önemli sorulardan biri 'Neden yaşlanırsınız?' olmuştur. Farklı canlı türlerinde değişken süreçlere sahip olan yaşlanma, geçen zaman içerisinde farklı teorilerle ifade edilmeye ve mekanizması anlaşılmasına çalışılmıştır [2, 3]. Yaşlanma araştırmalarında, yaşlanmayı ölçmenin farklı yollarından biri de ömür uzunluğu olmuştur. Canlılarda ömür uzunluğunu etkileyen beslenme, biyolojik saat, enerji metabolizması ve bağışıklık sistemi gibi sistemsel faktörler vardır [4, 5]. Ömür uzunluğunu etkileyen ebeveyn yaşı da bu faktörler arasında kritik öneme sahip olanların arasındadır.

Ebeveyn yaşının etkisi, farklı organizmalarda çokça çalışmanın konusu olmuştur [6, 7]. Bu süreçte yapılan çalışmalarda, ebeveyn yaşının etkili olduğu üreme performansı sürecinde özellikle yumurta veriminde yaşanan düşüklük, anne yaşının yavru döl fenotipleri üzerine olan etkilerini inceleyen araştırmaları artırmıştır. İleri anne yaşının yavrunun ömür uzunluğunu kısalttığına yönelik bir tanım olan 'Lansing etkisi' tanımı bu alanda yapılan çalışmalar açısından ilk zamanlardaki genel bir görüşü oluşturmuştur [8]. İlerleyen çalışmalarda, bu etkinin tür içi soylar arasında değişkenlik gösterdiği ve Lansing etkisine aykırılıklar görüldüğü ortaya çıkmıştır [9]. Lansing etkisine aykırılıklar ile ilgili önemli çalışmalar arasında *Drosophila melangoster*'in farklı soyları ile gerçekleştiren çalışmalar yer almaktadır [10, 11]. *Drosophila melanogaster* (meyve sineği) model organizma olarak, birçok sağladığı birçok kolaylıkla birlikte yaşlandırma ve ebeveyn-yavru ilişkisini çalışabilmek için son derece uygun bir organizmadır [12].

Anne yaşının yavru dölün ömür uzunluğuna olan etkisi üzerine bu zamana kadar birçok çalışma yapılmış olsa da bu durumu belirleyen genetik elementlerin tespiti üzerine kapsamlı bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Mevcut tez kapsamında anne yaşının yavru dölün ömür uzunluğuna olan etkisini belirleyen aday varyantları tespit etmek amaçlanmıştır.

Tez dahilinde, ileri anne yaşı ve genç anne yaşı literatürde daha önce çalışılmış örneklerinden seçilerek optimum yaşlar 5 günlük ve 35 günlük dişi *Drosophila melanogaster* anneleri olacak şekilde belirlenmiştir. Deneyde kullanılan *Drosophila* soyları, Dr. Trudy Mackay ve araştırma ekibi tarafından oluşturulan *Drosophila* Genetik Referans Paneli'ne (DGRP) ait soylardan seçilmiştir. DGRP soylarının her biri genetik açıdan kendi içinde homojendir ve her soyun farklı genetik arka planları(genomları) bilinmektedir. Tez çalışmasında kullanılmak üzere 90 DGRP soyu seçilmiştir ve seçilen soylara ait 5 günlük ve 35 günlük dişiler, aynı soylara ait 5 günlük erkelerle ayrı ayrı çaprazlanmıştır. Elde edilen yavru döller, ömür uzunlukları verilerini oluşturmak üzere yaşlandırılmışlardır. Yapılan ömür uzunluğu ölçümleri sonucu elde edilen veriler ile genom çaplı ilişkilendirme analizi (GWAS) gerçekleştirilmiştir. Tezin amacı doğrultusunda gerçekleştirilen GWASlar sonucu anne yaşının yavrunun ömür uzunluğuna olan etkisini belirleyen aday varyantlar tespit edilmiştir.

GWASlar sonucunda tespit edilen aday varyantların işaret ettiği genlerin, PANGEA veri tabanı kullanılarak, gen ontolojisi analizleri gerçekleştirilmiştir. Gen ontolojisi analizleri ile anne yaşı ve yavrunun ömür uzunluğuna olan etkisiyle ilişkili görülen biyolojik süreçler ve tespit edilen *Drosophila* aday genlerinin insan ortologları ile bugüne kadar ilişkisi kurulmuş olan hastalıklar belirlenmiştir. Analizler sonucu yaşlanma, üreme, epigenetik ve gelişimsel süreçler başta olmak üzere insan hastalıklarından anne yaşı ve yavru gelişimi ile ilişkili olduğu bilinen nörolojik, kardiyovasküler ve yavru gelişimi hastalıklarıyla bağlantılı genler tespit edilmiştir. Analizler sonucu tespit edilen aday varyantların ilişkilerini doğrulamak için yapılacak çalışmalar sonucunda, anne yaşının yavrunun ömür uzunluğuna etki eden ilişkili genlerin literatüre kazandırılabilceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 YAŞLANMA

Yaşlanma nedir ve neden yaşlanırsınız sorusu insanlık tarihi boyunca cevabı aranan önemli sorulardan biri olmuştur. Eski zamanlardan beri doğa bilimlerinin çalışma alanı olan yaşlanmanın tanımlanması ve mekanizmalarının belirlenmesi, bilimin ilerleyişiyle birlikte moleküler ve genetik çalışmalar düzeyinde daha detaylı incelenmeye başlanmıştır.

2.1.1 Yaşlanma Tarihi

Tarih boyunca yaşlanma farklı şekillerde ifade edilmiştir ve modern bilimin gelişmesinden önce genellikle ömür uzunluğu ile tanımlanmaya çalışılmıştır. Çeşitli ileri yaş tanımlarında, örneğin İncil dönemlerinde Eski Ahit baz alındığında iyi ve doğru şeyler yaparak tanrının lütfettiği kadar yaşanabildiği öğretilmiştir ve Eski Ahit'in bazı kısımlarında yaşamın süresi tanımlanmıştır [13, 14]. Antik Çağ'da filozoflar ve doğa bilginleri yaşlanma üzerine çeşitli gruplandırmalar oluşturmuşlardır ve yaşam süresini dört yaşa bölmüşlerdir. Bu bölümlendirmelerin sonucunda ileri yaşın başlangıcını 60'lı ya da 80'li yaşlar olarak belirlemişlerdir [15]. Orta Çağ'da ise yaşlanmanın başlangıcı için çok farklı görüşler hakimdir. Örneğin İbn-i Sina gibi düşünürler ileri yaşın başlangıcını 60'ların başı olarak ifade ederken, İtalyan filozof Dante 'Convivio' adlı eserinde ileri yaşın başlangıcını 45 olarak yorumlamıştır [16]. Dante gibi Erasmus ve Michelangelo da ileri yaşların başlangıcını 40'ların başı olarak düşünmüşlerdir [17]. Modern Sömürge Dönemlerinde genel olarak ileri yaşın başlangıcı 50'ler veya 60'lar olarak düşünülmüştür. Rönesans dönemi sonrası devam eden sömürge döneminden günümüze kadar gelen süreçte ileri yaş kriteri sosyo-ekonomik olarak çalışma ve emeklilik dönemine göre belirlenmeye başlamıştır. Orta Çağ'dan 19.yy'a gelindiğinde yaşlanma, erkeklerde ve kadınlarda farklı ileri yaş düşüncesi hâkim olmuştur. Tarih ilerledikçe yaşlanmanın çevresel etkilere bağlı olduğu düşüncesi yerini bireysel olgulara bırakmıştır. Günümüzde ileri yaşın bireyin yaşam şartlarına bağlı olduğu görüşü hakimdir ve ileri yaş başlangıcının tanımı değişkenlik göstermekle birlikte emeklilik yaşı da kabul

edilen 65 genel olarak geçerli olmuştur [18, 19]. Geçen zaman boyunca insanların yaşlanmaya dair soruları hep var olmuştur ve cevap aramaya devam etmişlerdir.

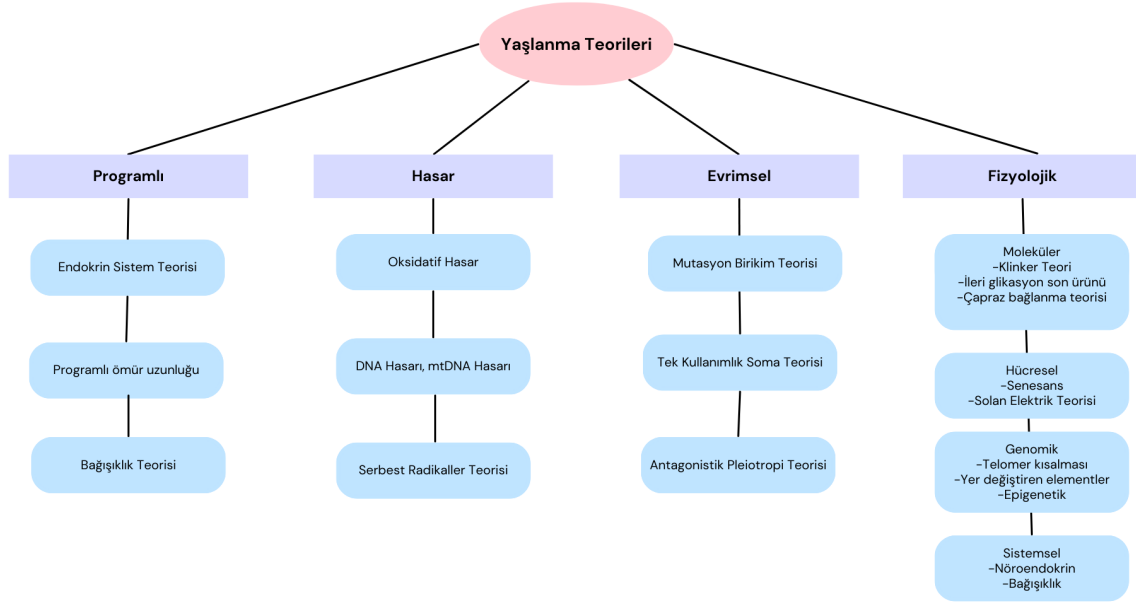
2.1.2 Yaşlanma Nedir?

Yaşlanma çok hücreli canlıların büyük kısmında ortak olarak gözlenir ancak yaşlanmanın ilerleyiş biçimi türden türe değişir [1]. Türler arasında özgü farklı biçimlerde gözlenen yaşlanma, gelişen bilimsel araştırmalar ile çeşitli tanımlamalara sahip olmuştur. Birçok farklı fizyolojik ve çevresel etkileşimlerden dolayı, 'yaşlanma' olgusunu meydana gelmesi tek veya birkaç cümlelik ifadelerle tanımlamak güçtür. Medawar'ın yaşlanmayı çözilemeyen bir problem olarak tanımladığı ve yaşlanmayla birlikte doğal seçilimin azaldığını belirttiği makalesinden bu yana bilim insanları yaşlanmanın sebeplerini ve sonuçlarını, aynı zamanda biyolojik yaşlanma (senesens) tanımının detaylı açıklamalarını ilerleyen yıllarda birçok çalışmayla açıklığa kavuşturmuşlardır [20, 21]. Evrimsel biyologların tanımlamalarına göre yaşlanma, organizmanın sergilediği bazı fenotiplerin doğal seçim baskısından kaçabilmesidir. Bir fenotipin geliştiği yaş arttıkça doğal seçimden kaçma şansının arttığı şeklinde ifade edilen bu tanımlama daha sonrasında kabul görmüştür. Bireylerdeki fiziksel değişimler, çeşitli vücut fonksiyonlarında kayba yol açar. Organlarda ve dokularda meydana gelen fonksiyonel kayıplar yaşlanma özelinde ölüm hızını artırır. Yaşlanmaya bağlı meydana gelen bu değişimlerin organizmanın hayatta kalabilmesindeki net etkisi bireysel değil ancak popülasyon düzeyinde bir tanım oluşturur [22, 23]. Gelişim ve yaşlanma ilişkisi düzeyinde evrimsel bir yaşlanma tanımından bahsettiğimizde M. Rose'un tanımıyla evrimsel yaşlanma, iç fizyolojik bozulmalarından kaynaklanarak organizmanın yaşa bağlı uyum başarısı bileşenlerinin sürekli azalmasıdır. Bu iç fizyolojik bozulmalar eğer endojen sebeplerden kaynaklanmıyorsa; üreme fırsatlarındaki dalgalanmalar, organizmanın çevresinin kalitesinde bozulma ve fenotipe veya yaşa bağlı dış etmenler kaynaklı ölüm oranlarının değişmesi şeklinde ifade edilir. Gerontoloji bakış açısından tanımlandığında ise yaşlanma ölüme yatkınlıktaki artış, ileri yaşla birlikte hayatta kalım yatkınlığındaki azalış olarak tanımlanır [10]. Tanımlamalar arasından evrimsel biyoloji yaşlanma tanımı günümüz çalışmalarında kullanılan ve bilginin artmasıyla gelişen bir tanım olmaya devam etmektedir. Moleküler düzeydeki çalışmaların artışıyla birlikte yaşlanma ile ilgili moleküler mekanizmalar düzeyinde

tanımlamalar yapılmıştır. ‘Evo-Devo’ yani evrimsel gelişim biyolojisi alanında yapılan çalışmaların hız kazanmasıyla birlikte başka birçok mekanizmanın yanı sıra yaşlanma mekanizmaları da bu perspektif çerçevesinde aydınlatılmaya başlanmıştır. Organizmanın tümünde veya hücresele düzeyde meydana gelen senesens, yaşlanmanın farklı bir ifadesi olarak işlevsel özelliklerin zamanla bozulması şeklinde nitelendirilir [24]. Yaşlanma her organizmada aynı oranda gerçekleşmeyebilir, bazı organizmalarda önemsiz veya negatif senesens görülür. Bu durumdaki canlıların ömür uzunluğunda artış ve tamir mekanizmalarının korunumu diğer yakın türlere göre daha fazladır [25, 26]. Hidragiller sınıfına ait Hidra ve bir deniz anası türü olan *Turritopsis nutricula* gibi canlılar ise senesensin görülmediği yaşlanmayan canlılar grubuna örnek verilebilir [27, 28]. Yaşlanma aynı zamanda metabolitler ve makromoleküller arasındaki kimyasal etkileşimin bir ürünü olarak da tanımlanabilir [23]. Yaşlanma teorilerinde daha detaylı bahsedilecek olan yaşlanmaya bağlı olarak reaktif oksijen türlerinin yaşlanmaya bağlı yeteri kadar zararsız formlara dönüştürülememesi ve sonucunda vücutta birikimi, biyokimyasal yaşlanma tanımlamasını destekleyen bir teori oluşturur. Yaşlanma farklı perspektiflerde tanımlanırken, eş zamanlı olarak yaşlanmanın ne olduğu ve nasıl bir süreç olduğu üzerine yapılan çalışmalar sonucunda çeşitli yaşlanma teorileri ortaya çıkmıştır.

2.1.3 Yaşlanma Teorileri

‘Neden yaşıyoruz?’ sorusu, yaşlanmaya bir tanım oluşturmakla birlikte yaşlanmanın sebeplerini incelemeyi de beraberinde getirir. Yaşlanmanın ilk açıklamaya çalışıldığı yıllarda yaşlanma teorileri; Programlı yaşlanma teorisi ve hasar teorisi şeklinde sınıflandırılmıştır. Devamında doğal seçilimin popülasyonlar üzerine olan etkilerinin bilimsel çalışmalarla anlaşılmasından sonra evrimsel yaşlanma teorileri ortaya çıkmıştır. Moleküler ve hücresele çalışmaların artışıyla birlikte bu teorilere fizyolojik teoriler de eklenmiştir (Şekil 2.1). Yaşlanmayı tek bir teori ile açıklamak yetersiz kalmaktadır. Bununla birlikte, bugüne kadar gerçekleştirilmiş çeşitli deneyler ve gözlemler sonucunda elde edilen bilgiler ışığında ve iç içe geçmiş birçok teorisinin birlikte değerlendirilmesiyle yaşlanma olgusu sebepleri ve mekanizmalarıyla birlikte açıklanabilir.



Şekil 2.1: Yaşlanma Teorileri Şeması

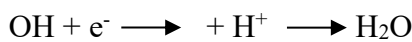
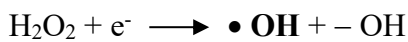
2.1.3.1 Programlı Yaşlanma Teorileri

Programlı yaşlanma teorisi ilk olarak Weismann tarafından 1882 yılında önerilmiştir [29, 30]. Bu teoriye göre bireyin üreme sonrası ömür uzunluğu, doğal seçim baskısı sonucunda popülasyondaki fazlalığın önüne geçmek ve yiyecek kaynaklarının rekabetini korumak adına kısalmır [31]. Gelişim ve morfogenez gibi belirli genetik programlarla gerçekleşen DNA metilasyonu, hücre proliferasyonu ve farklılaşma gibi olaylar, programlı yaşlanma ve ölüm teorisi desteklenmektedir. Gelişim sürecinde belli bir planda ilerlediği düşünülen gen ekspresyonu seviyeleri ve epigenetik değişikliklerle ilişkili genlerin, yaşlanmada da ilişkili olduğu düşünülür ve ‘yaşlanma genleri’ tanımıyla da ifade edilir [32, 33]. Programlı ömür uzunluğu, gelişimde etkili olan bu epigenetik sürecin yaşlanmaya bağlı olarak belirli zamanlarda genlerin ifadesinin açılıp kapanmasıyla gerçekleşen bir durum şeklinde ifade edilir [34]. Endokrin Teorisi, evrimsel olarak korunmuş olan insülin büyüme hormonu 1(IGF-1) gibi hormonların ömür uzunluğu konusunda belirleyici olduğuna dair kanıtları sunan çalışmalar sonucunda ortaya atılmıştır. Biyolojik saat, yaşlanmayla birlikte hormonlar üzerinde etkin bir rol alır [35, 36]. Bağışıklık Teorisi ise, ileri yaş ile birlikte omurgalıların bölünen hücre popülasyonlarında giderek artan bir immünogenetik çeşitlenme meydana geldiğini

varsayar. Kademeli çeşitlenme vücut hücreleri arasında tanıma örüntüsünde kayba yol açar, bu kayıp da otoimmün bir yanıt oluşturur. Dolayısıyla yaşlanma otoimmün yanıtın bir sonucu olarak nitelendirilir [37]. Günümüzde ise programlı yaşlanma teorilerinden ziyade evrimsel ve hasar birikim teorileri gibi diğer yaşlanma teorileri daha çok karşılık bulmaktadır [38].

2.1.3.2 Hasar Teorileri

Yaşlanmanın programlı olmadığını düşünenler, bu durumu seçilimin korunamaması ilkesine başvurarak ifade edilmiştir [20]. Üremenin tekrar tekrar yaşandığı iteropar türlerde, yaşlanma söz konusu olduğunda, doğal seçim gücünün yetişkin ömrü boyunca azaldığı fikrine de başvurulur. Bu azalma; ilerleyen yaşlarda gözlenmesi beklenen üreme azalması sonrasında, seçilimin uyum başarısı seviyesinin değiştiği genotipler arasında bir ayıklama yapılabilmesinin giderek azalmasından kaynaklanmaktadır [38]. Evrimsel teoriler arasında daha detaylı açıklanan mutasyon birikim teorisi, hasar birikimi olarak da ifade edilir. Programlı yaşlanmayı öneren Weismann aynı çalışmasında yıpranma-aşınma (wear and tear) teorisinin ana fikrini de oluşturmuştur [29]. Yaşlanmaya bağlı meydana gelen küçük ölçekli rastgele değişimler birikir ve vücut zamanla hasarların onarımını sağlayamaz. Düzeltilemeyen hasarlar hücrelerde ve dokularda birikir ve organizmanın ölümüne yol açar [3, 39]. Oksidatif hasar teorisi ilk olarak Harman tarafından serbest radikaller teorisi olarak önerilmiştir [40]. Serbest radikaller, bir atom molekülünün dış yörüngesinde veya dış kabuğunda eşleşmemiş elektron bulunması durumuyla ifade edilir ve vücutta bağımsız halde var olabilirler [41]. Serbest radikal türleri; yaşayan canlı organizmanın metabolik süreçlerinde, farklı seviyelerde indirgenen oksijen türlerinden meydana gelir. Oksijenden (O₂) su molekülüne (H₂O) dönüşüm sürecinde ara radikal türü oluşumu buna bir örnektir;



Yukarıda gösterilen reaksiyonda oluşan hidrojen peroksit(H_2O_2) bir serbest radikal değilken, hidroksit ($\bullet OH$) serbest bir radikaldir. H_2O_2 , metal iyonlarından demir (Fe^{+2}) ile etkileşime girdiğinde süperoksit ($O_2 \bullet-$) serbest radikali oluşur [33, 42]. Hidrojen peroksit her ne kadar serbest radikal olmayan bir metabolit olsa da toksik bir oksidandır ve düşük miktarda tutulmasında peroksidazlar rol oynar. Radikal süperoksit molekülleri, süperoksit dismutaz(SOD) enzimi ile hidrojen peroksite dönüşür. Serbest radikallerin oluşturdukları hasarlar, oksidatif DNA hasarı olarak da nitelendirilir. Hidrojen peroksitle etkileşime geçen demir iyonu ve kompleksi DNA'ya bağlanabilir ve DNA hasarı oluşturabilir. Hidroksit radikalleri aynı şekilde deoksiriboz ve DNA bazları ile reaksiyona girip DNA bazlarında hasara neden olabilir. Genelde bu ürünler DNA tamir enzimleri tarafından elimine edilir ancak oluşan yabancı ürün miktarına bağlı olarak bazı bazlarda enzimatik reaksiyondan sonra mutasyon kalabilir. Oksidatif hasarla oluşmuş baz mutasyonlarının oranı ve hızı burada önemli olan faktördür. Mutasyon oranı ve hızı, metabolik hız ve kalorik beslenme ile orantılı ilerler. Oksidatif hasarın hızı, metabolik hızın ve kalorik beslenmenin azalmasıyla birlikte azalır [42]. DNA'yı korumaya yönelik savunma mekanizmaları ve tamir mekanizmaları önemlidir ancak yaşlanmaya bağlı olarak tamir mekanizmalarında da yaşanan bozulmalar sebebiyle biriken oksidatif hasar, genomik hasara yol açar. Biriken DNA hasarı başta kanser olmak üzere kardiyovasküler rahatsızlıklar, metabolik bozulmalar, nörolojik bozulmalar gibi rahatsızlıkların ortaya çıkmasına neden olur ve sonuç olarak ölüme yol açar. Yaşlanma süreci bu mekanizmalar ve ortaya çıkardığı sonuçlar sebebiyle hasar birikim teorisi ile açıklanmaya çalışılmıştır [43]. Ancak son zamanlarda model organizmalarla yapılan farklı çalışmalarda, oksidanların bazı organizmalar için faydalı olduğu ve ortalama ömrünü uzattığı bile görülmüştür [44, 45]. Ancak bu farklı oksidatif stres yanıtları, yaşlanmanın serbest radikal teorisini tamamen dışlamaz. Bu teorideki asıl mantık, oksidatif stresin farklı çevre koşullarında yaşlanmaya bağlı oluşturduğu kümülatif bir yanıt üzerinedir. Mitokondriyal serbest radikal teorisi, yaşlanmaya bağlı oksidatif hasar teorisi ile ilgili çalışılan alanlardan biridir. Mitokondride meydana gelen biyokimyasal süreçler sonucunda ortaya çıkan reaktif oksijen türleri ve doymamış yağ asidi oranı, ömür uzunluğu ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda uzun ömrü olan hayvanlardaki mitokondriyal serbest radikallerindeki azalmanın, mitokondrideki serbest radikal hasarını da azalttığına dair kanıtlar gösterilmiştir [46, 47]. Aynı zamanda yağ asitlerindeki çift bağlanma indeksi ve peroksidize edilebilirlik indeksindeki azalma, serbest radikal ataklarına karşı hücrel

ve mitokondriyal hassaslığı azaltır. Bu iç içe geçmiş parametrelerden dolayı, yaşlanmayla ilişkilendirilen ömür uzunluğunun açıklanabildiği düşünülmüştür [48].

2.1.3.3 Evrimsel Yaşlanma Teorileri

Evrimsel yaşlanma teorileri; yaşlanmanın sebeplerini seçilim baskısı ve üreme-uyum başarısı temelinde, bilinen fizyolojik değişimlerle ilişkilendirerek açıklar. Mutasyon Birikim Teorisi, Antagonistik Pleiotropi Teorisi ve Tek Kullanımlık Soma Teorisi; evrimsel yaşlanma teorilerinin temel başlıkları olarak sınıflandırılır.

Mutasyon Birikim Teorisi, ilk olarak Medawar tarafından yaşlanmayı doğal seçilim çerçevesinde açıklamak üzere öne sürülmüştür [20]. Bu teoriye göre uyum başarısına çok az etkisi olan mutasyonlara sahip organizmalar ileri yaşta üreme sonrası dönemde, çok az bir seçilim baskısına maruz kalırlar. Uyum başarısına minimum etkisi olan bu mutasyonlar zaman içerisinde birikir ve yaşlanma fenotipini oluşturur [49]. Bireyin üreme olasılığı ilk doğduğunda sıfırdan başlar ve genç erişkinlikte en yüksek noktaya ulaşır. Sonrasında ileri yaşlarda ölüm olasılığını artıran yaşlanma gibi iç etmenler ve çevresel etkilerden ötürü bireyin üreme olasılığı azalır. Dolayısıyla üreme çağındaki organizmada uyum başarısına negatif yönde etkileri olan mutasyonlar kuvvetli bir seçilim baskısı altında olacaktır [50]. Bu teori ile ilgili laboratuvarlarda farklı organizmalarda nesiller boyu kendileştirilmiş (inbred) soylar ile yapılan çalışmalarda spontane mutasyonlar yaratılmış ve teori test edilmiştir. Yeni mutasyonların hızı ve uyum başarısıyla ilgili yapılan kantitatif çalışmalarda popülasyondaki genetik varyasyonların doğası araştırılmıştır. Mutasyon birikim parametreleri geliştirilen Bateman-Mukai, minimum mesafe (minimum distance) ve Markov Chain Monte Carlo gibi yaklaşımlar ve yöntemlerle hesaplandığında, türler arasında mutasyon kaynaklı varyanstaki artış değişiklik gösterir [51]. Memelilerde gerçekleştirilen mutasyon birikimi ile transkriptom ilişkilendirme çalışmalarında, yaşlanmayla ilişkili öne çıkan metabolik ve apoptotik genlerin ileri yaşlarda yukarı yönlü(upstream) düzenlendiği ancak dizi korunumunun azaldığı gözlemlenmiştir [52]. Yapılan çalışmalar mutasyon birikimi ile ilgili tutarlı sonuçlar verir.

Antagonistik Pleiotropi Teorisi ilk olarak Williams tarafından önerilmiştir [53]. Organizmalarda seçilimin etki göstermediği ancak zararları sonradan ortaya çıkan bazı mutasyonlar dengeleme modeli (trade-off) ile açıklanır. Antagonistik pleiotropi teorisinde, organizmaların ömür uzunluğu ve yaşlanmasında etkili olan zararlı mutasyonlar da aynı dengeleme modeli ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu teoriye göre bazı genlerin birden fazla etkisi vardır ve bu etkiler organizma yaşamının ilk zamanlarında faydalı olurken sonradan zararlı etkiye sahip olabilir. Bu sebeple üreme dönemi ve erken dönemde pozitif etkiye de sahip olan bu genlerin doğal seçimle elenmesi önlenmiştir [54]. Bu etkiye sahip durumlar ile ilgili çeşitli hastalıklarla bağlantılı örnekler mevcuttur. Bir genetik sinir sistemi hastalığı olan Huntington hastalığında HTT genindeki CAG tekrar miktarının çeşitliliği doğurganlığı artırır ve bazı kanser türlerinin görülme riskini azaltır [55]. Genetik bir kan hastalığı olan beta-talasemi mutasyonlardan kaynaklanır ve heterozigot bireylerde sıtma/malarya direnci oluşur [56, 57]. Hastalık örnekleri dışında antagonistik etkiye sahip hormonlar ve sinyal yolları da mevcuttur. Menopozdan sonra artış gösteren folikül uyarıcı hormon (FSH) kadınlarda kalp krizi riskini artırır [58]. Büyüme ve gelişimde önemli rolü olan İnsülin/IGF sinyal yolağı aynı zamanda kanser riskini artırır ve yaşam süresini kısaltır [59, 60].

Tek Kullanımlık Soma Teorisi ise ilk olarak T.B. Kirkwood tarafından önerilmiştir [61]. Teoriye göre organizmalar enerjilerini yaşam standartlarını sabit tutma ve üreme arasında bölerler. Bu şekilde üreme ve büyüme hızlarını içinde geliştikleri evrimsel nişe uydurmaya çalışırlar. Bu enerji bölünmesi ömrü kısa olan canlılarda nesiller boyu devamlılığı sağlayabilmek için üremeye daha çok kaynak aktarılması şeklinde, ömrü uzun olan canlılarda ise yaşam standartlarını sabit tutmaya daha çok kaynak kullanılması şeklinde olur. Bu ikili durum artan yaşam süresi ve artan doğurganlık arasındaki enerji uzlaşısı(trade-off) anlamına gelir [62]. Tek kullanımlık soma teorisinin aslında mikrobiyal dünyaya dayandığına dair yorumlar vardır. Gonad ve soma ayrımı evrimin erken dönemlerinde başlamıştır ve mikrobiyal bireyler hücre bölünmesi sırasında gerekli gonad-soma ayrımına sahiptir. Bu mikrobiyal bireylerin evrimi, replikatif yaşlanmayı hedefleyen bir gençleşmeye(rejuvenasyon) izin verir. Mikrobiyal yaşamdaki gençleşme süreci yarı korunumlu DNA replikasyonu ile ilişkili bir biçimde bazı hücrelerin soma hücrelerine, bazı hücrelerin ise üreme hücrelerine dönüşmesine yardımcı olur [63]. Mutasyon birikim teorisi ile olan farkı, tek kullanımlık soma teorisine göre ileri yaşlarda

biriken mutasyonlarda hata düzeltme için gerekli olan kaynaklar, soma hücrelerinden ziyade yeni nesiller oluşturmaya yönelik üreme hücrelerinde daha çok kullanılır. Bu durumda soma hücrelerinde yeterli oranda tamir mekanizmalarıyla müdahale edilemeyen mutasyonlar, hasarlara yol açar. Yaşlanma faktörleri olan ömür uzunluğu da bu süreçten etkilenir [62, 64].

2.1.3.4 Fizyolojik (Moleküler, Hücresel, Genomik, Sistemsel) Teoriler

Fizyolojik teoriler; çoğunlukla hücresel senesensle sonuçlanan ve ilerleyen yaşa bağlı olarak moleküler, hücresel, genomik ve sistemsel mekanizmalarda ortaya çıkan problemler üzerinden geliştirilmişlerdir. İleri yaş ile meydana gelen problemlerden biri de hücre fonksiyonlarının kaybıyla meydana gelen anormal hücre bölünmesidir. Gelişmiş organizmalarda, kanser gibi hastalıkların başlıca sebebi olan ekstrem proliferasyonunu önlemek için iki temel mekanizma vardır: apoptoz ve hücre yaşlanma. Apoptoz, hücre yaşlanma ve fizyolojik sinyaller sonucunda gerçekleşen litik olmayan hücre ölümüdür. Hücre yaşlanması ise geri dönüşsüz bir büyüme durmasıdır [65]. Hücre yaşlanması, hücre kültüründe proliferasyonun kısıtlanmasıyla replikatif senesens olarak ilk defa tanımlanmıştır [66, 67]. Replikatif senesens, telomer kısalmasıyla meydana gelir. Telomer kısalması, yaşlanmanın genomik dengesizlik teorilerinden biridir. Her hücre bölünmesinde, kromozomun sonlarında bulunan tekrarlı diziler oluşan telomer bölgesinde bir öncekine göre kısalma meydana gelir ve en sonunda replikatif senesensa neden olur. Somatik hücrelerde, telomer uzunluğu ilerleyen yaş ile birlikte azalır. Telomerlerin bu durumuna bağlı olarak genomik dengesizlikler ve anöploid (belirli bir kromozom sayısındaki normal dışı eğilimler) gibi problemler ortaya çıkar [68, 69].

Genomda yer değiştirebilen elementler ileri yaş ile birlikte yer değiştirdikleri bölgelerde mutasyon birikimine sebep olabilirler. Bu mutasyonlar evrimsel süreçte organizmanın uyum başarısını artırabileceği gibi DNA hasarı, replikasyon hataları ve genomik dengesizliğe de yol açabilir. Oluşabilecek bu problemler yaşlanmanın hücresel mekanizmalarına örnek olarak gösterilirler. Bunların yanı sıra epigenetik değişiklikler, genomik dizi üzerinde bir etkisi olmamakla birlikte, gen ifadesi üzerinde değişikliklere sebep olan çeşitli fenotipik özelliklerin fizyolojisini etkileyen değişiklikler olarak ifade

edilir. Epigenetik süreçler içerisinde başlıca yer alan DNA metilasyonu, histon asetilasyonu ve uzun kodlanmayan RNA'lar(lncRNA) transkripsiyonu ve post-transkripsiyonu düzenleyici etkiye sahiptir. İlerleyen yaşa bağlı olarak artan DNA metilasyonu, transkripsiyon faktörlerini epigenetik susturma ile baskılar ve bu durum senesense yol açar [49, 70]. Hasar teorilerinde bahsedilen reaktif oksijen türlerinin epigenetik ve ileri glikasyon son ürünlerinin (AGEs) yaşlanmayla da ilişkileri vardır. İleri yaşlarda görülen oksidatif stresle biriken reaktif oksijen türleri, hücre tamir mekanizmasının bozulmasına yol açar ve bu da çok sayıda DNA lezyonlarının oluşmasına sebep olur [71]. Kompleks yapıya sahip ileri glikasyon son ürünleri indirgenmiş şekerin; enzimatik olmayan yollarla protein, lipid ve DNA ile reaksiyona girmesiyle oluşur. Diyabet ve kardiyovasküler rahatsızlıklar gibi hastalıklarla ilişkilendirilen ileri glikasyon son ürünleri, oksidatif strese neden olur [33, 72].

Hücrenel yaşlanma teorileri, çeşitli birikim teorileri ile de açıklanabilir. Çapraz bağlanma (cross-linking) teorisine göre çapraz-bağlantılı hücrelerde ve dokulardaki protein hasarlarının birikimi, vücuttaki süreçleri yavaşlatır ve yaşlanmaya yol açar [73, 74]. Klinker teorisi ise lipofusin molekülü üzerinden inşa edilmiştir. Metabolik süreçlerin bir atık ürünü olan okside lipid içeren lipofusin, uzun süredir yaşayan post-mitotik hücrelerin lizozomunda birikir. Lipofusinin parçalanmaması, lizozomun ekzositoz fonksiyonel kapasitesini azaltır. Bu durum da otofaji, makromolekül katabolizması ve sitoplazmik trafiği etkiler. Yanlış katlanmış proteinlerin birikimi, bahsedilen çeşitli metabolik atık ürünlerinin birikimlerinden kaynaklanabilir. Yanlış birikimli proteinlerin beyinde nörofibril yumaklarının oluşmasına, kalp ve beyinde amiloyid yapıların oluşmasına neden olur [49, 75].

Sistemsel yaşlanma teorileri, temel olarak programlı teorilerin de içerdiği nöro-endokrin ve bağışıklık teorilerinden oluşur. Nöronlar ve endokrin sistem, yaşlanmayla oluşan hormonal bozulmalara karşı homeostaziye dengelerler. İleri yaşa bağlı olarak hipotalamustan salgılanan nörotransmitterlerin miktarı değişir. Bu nörotransmitterlerin miktarındaki değişimler sonucunda büyüme hormonu(GH), lüteinleştirici hormon(LH) ve prolaktin gibi hormonlarda yaşlanmaya bağlı azalma görülür [76]. Bağışıklık sisteminde bulunan nöropeptid ve sitokinler, nöroendokrin ve bağışıklık sisteminin

entegre çalışmasıyla salgılanır. Yaşlanmaya bağlı etkilenen büyüme hormonlarından en bilineni insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve sinyal yolağıdır. İnsülin/IGF-1 sinyal yolağı ve ömür uzunluğu ilişkisi omurgalı ve omurgasız organizmalar arasında korunmuştur. Yaşlanmayla beraber insülin/IGF-1 sinyal yolağı sinyalleşmesi zayıflar ve insülin hassaslığı oluşur. Nöroendokrin/bağıışıklık sisteminde yaşlanmayla meydana gelen problemler; insülin hassasiyeti, kardiyovasküler hastalıklar ve bağıışıklık sistemi hastalıklarıdır [35, 36, 77].

Yaşlanmanın biyokimyasal bir süreç sonucu meydana geldiğı görüşü dışında, biyofiziksel bir mekanizmanın sonucu olduğuna dair de bir görüş vardır. Yaşlanmanın solan(fading) elektrik teorisine göre hücreler zaman içerisinde kendi elektriklerini üretme yeteneklerini kaybederler ve bunun sonucunda hücre senesensi ve ölümü gerçekleşir [78].

2.1.4 Yaşlanma ile İlişkili Hastalıklar

“ *Senectus ipsa est morbus* ” – Publius Terentius (“Yaşlanmanın kendisi bir hastalıktır”)

İnsanlarda ileri yaş olarak kabul edilen 70-80 yaş üstü bireylerde ortak görülen kronik hastalıklar normal yaşlanma sürecinin bir parçası olarak kabul edilir. Duyma kaybı, görme keskinliğinde azalma, baş dönmesi, hareket yavaşlaması ve kaybı, kemiklerde kırılabilirlik, kronik enflamasyon ve sarkopeni genel ileri yaş normal yaşlanma problemleridir [79, 80]. İleri düzeyde yaşanan nörodejeneratif, kardiyovasküler ve immün-yaşlanmaya bağılı hastalıklar ise yaşlanma mekanizmasının farklı aşamalarındaki problemlerden kaynaklanır. Protein yanlış katlanmaları ve birikimleri Alzheimer, Parkinson, Huntington, bulaşıcı süngerimsi ensefalopatiler(TSE), amiyotrofik lateral skleroz (ALS), ailesel amiloyid polinöropati, ikincil amiloidoz ve diyalize bağılı amiloidoz gibi nörolojik hastalıklara sebep olur [81]. Bu hastalıkların oluşum sebeplerine birkaç örnek verilecek olursa; yaşlanma ile ilişkili hastalıklar denildiğinde ilk akla gelenlerden biri olan Alzheimer hastalığı, anormal şekilde katlanmış A β ve TAU proteinlerinin beyinde birikimi ve amiloyid yapı oluşturmasıyla meydana gelir [82]. Oksidatif stres ve epigenetik faktörler de aynı zamanda amiloyid yapıların oluşmasında

etkilidirler [83, 84]. Parkinson hastalığı ise orta beyinde çizgili cisimle ilişkili gri madde tabakasındaki özel bir bölgenin kaybı ve nöronlarda α -sinükleyinin birikimi sonucu oluşur [85]. Monogenik bir hastalık olan Huntington, HTT geninde CAG tekrarların birikmesi sonucu meydana gelir. Biriken CAG tekrarları genomik kararsızlık yaratır [86].

Reaktif oksijen türlerinin sebep olduğu mitokondriyal fonksiyon hasarları, makromolekül hasarlar ve kronik enflamasyona bağlı gelişen kronik iskemik kalp rahatsızlığı, konjestif kalp yetmezliği, aritmi, ateroskleroz ve bağlı izole sistolik hipertansiyon, periferik arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıklar da yaşlanmayla ilişkili mekanizmaların sebep olduğu problemlerdir [79, 83, 87].

Bir diğer yaşlanmaya bağlı mekanizmalar arasında gösterilen hüresel senesens ile ilişkilendirilen yaşlanmaya bağlı hastalık fenotiplerine proliferasyon kaybı ile gelişen glokom, katarakt, diyabetik pankreas ve kireçlenme örnek verilebilir. Senesens ilişkili salgı fenotipinin farklı etkileri olabilir. Senesens ilişkili salgı fenotipi kontrolündeki hücre dışı matriks modellemesi pulmoner fibrozise yol açarken, karaciğer fibrozisini engeller [88].

Epigenetiğin son zamanlarda başta kanser olmak üzere yaşlanmaya bağlı birçok hastalıkla ilişkisi kurulmuştur. DNA hasarı birikimi sonucunda hücre enflamasyonu, azalan bağışıklık fonksiyonlarına bağlı karsinogenez ve malignant transformasyonlar oluşur. DNA metilasyonunun düzensizliği, en bilinen kanser epigenetiği problemlerindedir. Örneğin H3K27me3'in EZH2'deki pozisyon kaybı prostat kanseri, meme kanseri, lenfoma ve gliyoblastoma sebep olurken H3K9'un JMJD2C'deki demetilasyonu meme ve özofajal kanserlerine neden olur [89-93]. Histon asetilaz (HAT) ve histon deasetilazların(HDAC) da kanser ve epigenetik ilişkisi bulunur. Gcn5 histon asetilaz meme kanserine sebep olurken histon asetiltransferazları kodlayan MOZ geni miyeloid lösemi gelişimine yol açar [94-96]. DNA metilasyonu ve histon asetilasyonu tümör nekroz faktör alfa (TNF α) promotör bölgesini düzenler. Yaşlanmaya bağlı TNF α promotör bölgesi metilasyonu artar ve mesajcı RNA (mRNA) ifadesi azalır [97]. Osteoporoz, Alzheimer, Parkinson ve Tip 2 Diyabet gibi hastalıklarda da epigenetik düzenlemelerin etkisi görülür [84].

Hızlanmış yaşlanma sendromu hastalıkları da erken yaşlanma süreci problemleri olarak ifade edilir. Çoğunlukla DNA tamir mekanizmalarındaki hasarlardan veya çekirdek zarı modifikasyonlarından kaynaklanır. En iyi bilinen örnek olan Werner sendromu, telomer korunumu ve homoloji-bağlı rekombinasyon tamirinden sorumlu *WRN* geninde meydana gelen mutasyondan kaynaklanır [98]. Hutchinson-Gilford progeria sendromu (HGPS) ise çekirdek zarındaki hasardan kaynaklı bir hızlandırılmış yaşlanma sendromudur [4, 99].

2.2 Ömür Uzunluğu

Tarih boyunca ömür uzunluğu yaşlanmanın en büyük ölçütü olarak kullanılmıştır. Ömür uzunluğu, türe özgü maksimum yaşam süresine yaklaşma özelliği olarak tanımlanır ve birçok parametreyle iç içe geçen mekanizmalarla birlikte ifade edilebilir [5]. Canlıların hayati ihtiyaçlarından biri olan besin ve enerji alımı ömür uzunluğunda belirleyici faktörlerden biridir. Uzun ömürlü veya kısa ömürlü canlıların besin ve enerji ihtiyaçları değişkenlik gösterir. Her organizmanın alması gereken optimumun dışında daha az veya daha çok kalorik beslenmesi bireyin sağlık süresini etkileyeceğinden, sebep olacağı problemler yaşlanmayı ve ömür uzunluğunu da doğrudan etkiler [100]. Besin ve enerjinin alındığı zamanlar biyolojik saat açısından da etkileyici bir faktördür. Metabolik süreçler organizmanın biyolojik saatine göre farklılık gösterir. Besinlerin ve enerjinin biyolojik saate uygun olarak alınması, sağlıklı yaşam süresini uzatır ve dolayısıyla ömür uzunluğunu etkiler [101]. Bir diğer etkileyici faktör olan bağırsak mikrobiyotası da yaşlanma ve ömür uzunluğu ile ilişkilidir. Bağırsak, beyin ile iletişim kurabilir ve hormonal, davranışsal ve bağışıklık yolaklarını düzenler. Bu bilgiler doğrultusunda immün-yaşlanma mekanizması organizmalarda daha detaylı çalışılmaktadır [102]. Yaşlanmaya bağlı olarak doğal bağışıklık hücreleri olan nötrofiller, monositler, doğal öldürücü hücreler ve dendritik hücrelerin miktarları ve yapıları değişir. Adaptif bağışıklık hücrelerinde ise naif (naive) T hücrelerinde azalma meydana gelirken, hafıza T hücrelerinde artış gerçekleşir [103]. Yaşlanmaya bağlı olarak yenilenme kapasitesinde azalma meydana gelir ve bu da hematopoezde(kan hücreleri oluşumu) azalmaya yol açar. Hematopoezdeki bu azalma ise adaptif bağışıklık hücrelerinin üretimini engeller. Organizmaların dışarıdan gelen tehlikelere karşı bağışıklık yanıtı üretmesi önemlidir

ancak yaşlanmaya bağlı gelişen aşırı bağışıklık yanıtı veya gerekli bağışıklık hücrelerinin üretilmemesi ömür uzunluğunu olumsuz etkiler [104]. Hücre iskeleti dahil birçok kritik yapıda bulunan yağ(lipid) yapısı ve metabolizması da yaşlanmadan etkilenir. Biyosentezde ve nötral yağ mobilizasyonunda işlevi olan enzimler, aynı zamanda ömür uzunluğu düzenlenmesi ile de bağlantılıdır [105]. Yaşlanmaya bağlı olarak etkilenen otofaji ve alternatif kesip-birleştirme(splicing) gibi hücrel ve genomik mekanizmalarda da ömür uzunluğunu kısaltan bozulmalar oluşabilir [106, 107]. Bahsedilen çevresel ve genomik faktörlerin hepsi ömür uzunluğunu etkiler. Bu etkiler altındaki ömür uzunluğu; popülasyon bazında ortalama yaşam süresi, maksimum yaşam süresi ve yaşam süresindeki değişim ölçülerek çalışılmaktadır [108].

Yaşam süresi; vücut büyüklüğü, doğurganlık ve bazal metabolik hız gibi türe özgü sabit bir parametredir ve kısmi olarak genoma bağlı olarak belirlenir. Ömür uzunluğu doğada öncelikli değildir bu yüzden evrim ağacında primatlar gibi bazı taksonlar dışında yaşam süresi için açık bir şekilde seçim görülmez [109, 110]. Ömür uzunluğunun sosyo-biyolojik bir tanımlaması da vardır ve bireyin türe özgü ortalama yaşam süresinden daha uzun süre hayatta kalabilme yeteneği olarak ifade edilir. Ayrıca düşük yaşam süresi ve az sayıda yavru döle sahip olan türler, büyük bir popülasyonun parçası olamaz ve yok olurlar. Bu durum memelilerde ve insanlarda görülür ancak insan nüfusu bu durumun tersine memeliler arasında yaşam süresini zaman içinde artırmış ve popülasyon alanını genişletmiştir [111]. Primatlarda maksimum ömür uzunluğu parametresi kullanılarak yapılan çalışmalarda, beyin fonksiyonlarının gelişimine bağlı biyolojik zekayla bu parametre ilişkilendirilmiştir. İnsanların diğer memelilerden farklı bir süreçte ilerlemesi bu şekilde açıklanabilmektedir [112].

Canlıların farklı ömür uzunluklarına sahip olmasıyla ilgili günümüze kadar birçok araştırma yapılmıştır. Bazı canlılarda ömür uzunluğu insanlardaki gibi, yaşlanma veya yaşlanmaya bağlı gelişen hastalıklarla incelenmez [113]. Uzun ömürlü türlerde; vücut büyüklüğü, serebral korteks gelişimi, sosyallik ve tamir mekanizması aktivitesi gibi ömür uzunluğuyla ilişkili karakterlerin farklı kombinasyonları rol oynar [110]. Bilinen en uzun ömürlü canlılar; süngerler, deniz anaları, hidralar, deniz anemonları ve mercanlardan oluşan bazal metazoanlardır [114]. Bu canlılarda göz ardı edilebilir (negligible) bir

yaşlanma görülür. Dolayısıyla uzun ömürlerinin sonuna kadar sağlıklı kalırlar [115]. Reaktif oksijen türleri birikimi veya oksidatif stres kaynaklı yaşlanma teorilerine ait mekanizmalar, bu tip uzun ömürlü canlıların hepsinde geçerli değildir. Uzun ömürlü canlılar yaşlanma ve ömür uzunluğu açısından önemli modeller oluştursalar da memelilerle karşılaştırmalı çalışmalar yapılması kolay değildir [115].

Yaşlanma ve ömür uzunluğu araştırmaları çoğunlukla insana yakın modellemeler üzerinden ilerlemektedir. Ömür uzunluğu modellemelerinde popülasyon düzeyinde ve bireysel incelemelerde kolaylık sağlayan, anlamlı istatistiksel analizlerle desteklenebilecek, etik izin problemlerinin yaşanmayacağı, insana göre yeni nesilleri elde etmenin çok daha kısa sürdüğü ve düşük bakım maliyetine sahip olan *Saccharomyces cerevisiae*(*S.Cerevisiae*) , *Ceanorhabditis elegans*(*C.elegans*), *Drosophila melanogaster*(*D.melanogaster*), *Mus musculus*(*M.musculus*) ve *Canis lupus familiaris*(*C.lupus familiaris*) türleri model organizmalar olarak kullanılmaktadır [116]. En basit ökaryotik yaşlanma modeli olarak kabul edilen maya hücreleri (*S.cerevisiae*) replikatif yaşam süresi ve kronolojik yaşam süresi olarak iki paradigma açısından incelenir [117]. Tek hücreli ökaryot olan maya özellikle hücre döngülerini moleküler mekanizmalar düzeyinde aydınlatmak için kullanılır [118]. Bir toprak nematodu olan *C.elegans* kendi kendini dölleme yeteneğine sahip bir hermafrodit modeldir ve ömür uzunluğu çalışmalarında özellikle insülin-IGF-1 sinyal yolağı modellemelerinde kullanılmaktadır [119]. Fare(*M.musculus*) ve evcil köpek(*C.lupus familiaris*) memeli modelleri diğer model organizmalara göre bakımı zor ve etik izinler gerektiren organizmalardır. Yaşlanma ve ömür uzunluğu çalışmalarında genellikle tek gen mutasyonu fenotiplenerek kullanılan farelerde, kurtarma deneyleri yapılarak ömür uzunluğunu artırmaya yönelik çerçevede çalışılmıştır [120, 121]. İnsan hastalıklarına gösterdiği benzer yanıtlar ve kendi doğal çevrelerinde incelenebilmelerinden dolayı yaşlanma çalışmalarında evcil köpekler de kullanılmaktadır. Özellikle bağışıklık yanıtı çalışmalarında ve diğer organizmalarda modellemesi zor olan yaşlanmaya bağlı kalp hastalıkları, renal hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıkları veteriner eşliğinde gözlemleyip kontrol altına alabilmek mümkündür [122, 123]. Bahsedilen model organizmalar arasından ise ömür uzunluğu çalışmalarına en yatkın olan *Drosophila melanogaster* olmuştur.

2.2.1 *Drosophila melanogaster* ve Ömür Uzunluğu

Drosophila melanogaster çift kanatlılar (Diptera) sınıfından Drosophilidae ailesine ait *Drosophila* cinsinin bir türüdür [124]. *Drosophila* 100 yılı aşkın süredir yaşlanma çalışmalarında model organizma olarak kullanılmaktadır [125]. Halk arasında meyve sinekleri veya sirke sinekleri olarak da bilinen bu türün model organizma olarak kullanılmasının birçok nedeni vardır. Tam genom dizisi 2000 yılından beri bilinmektedir, sahip olduğu nispeten düşük kromozom ve gen sayısından ötürü birçok genetik ve çevresel manipülasyonla yaşam süresine müdahale etmek kolaydır [126]. Bakımı masrafsız ve zahmetsizdir, hayat döngüsü 9-10 günde bir gerçekleşir ve laboratuvar koşullarında 80-90 günlük ömrü vardır. Gelişimsel çalışmaları da etik izinler gerektirmeden farklı organ kesit almaları ile incelemek mümkündür [127]. Diğer model organizmalarla karşılaştırıldığında yaşlanma çalışmalarında kullanılacak kompleks organizma yapısına sahip ancak genetik manipülasyonlarda ve çalışmalarda etik izinlere ihtiyaç duyulmayan ve kısa nesil süresiyle birçok kuşağın incelenebileceği bir organizma olan *Drosophila*, ömür uzunluğu çalışmaları için ideal bir model oluşturur.

Drosophila'da yaşlanma ve ömür uzunluğunu ölçmenin fiziksel veya genetik müdahalelerle farklı yolları vardır. Fiziksel yaşlanma ölçümlerinde jeotaksis davranış deneyi, lokomotif aktivite izlenmesi ile biyolojik saatli döngülerde hareket davranış ölçümü, nörolojik bozulma ölçümleri için ışık, koku ve tat uyaranları ile davranış deneyleri ve yaşlanmaya bağlı ileri yaşta kalp atımı ölçümleri kullanılır [128-130]. Metabolizma ölçümleri için metabolik hız ölçümü, protein ve yağ ölçümü yapılır; ekstra olarak azalan yeme kapasitesi, eşleşme davranışları, diyet düzenini değiştirme ile yapılacak moleküler ve fiziksel analizler ve uyku düzenleri (*Drosophila* aktivite monitör ile) davranışları ölçülebilir [12, 131].

Genetik yaşlanma ölçümleri; UAS-Gal4 sistemi, transpozon mutasyonları ve CRISPR mutasyonları ile insülin/insülin benzeri büyüme faktörü 1(IGF-1) sinyal yolağına (IIS), rapamisin hedefli (TOR) sinyal yolağına, c-Jun NH2-terminal kinaz (JNK) sinyal yolağı ve nükleer faktör kappa B(NF-κB) sinyal yolağına müdahale ederek *Drosophila*'da yaşam süresi değiştirilerek çalışmalar yapılmıştır [132-134]. Bu sinyal yolları

memeliler ve *Drosophila*'da ömür uzunluğu ile ilişkilidir. *Drosophila*'da yaşam süresini artıran *Indy*, *InR*, *chico*, *Mth*, *Cu/Zn SOD*, *Hsp70*, *DPOSH* ve *rpd³* gibi mutantlar vardır. Bu mutantlar kullanarak da uzayan yaşam süresini etkileyen mekanizmalar moleküler düzeyde çalışılabilmektedir [127, 135, 136]. *Drosophila*'da bulunan genlerin %60 insan genleriyle homologtur ve bu homoloji oranı hastalıkla ilişkili genler açısından %75'e kadar çıkar. Bu sebeplerden ötürü, genetik müdahalenin kolay yapılabildiği ve insanla yüksek benzerliğe sahip olan *Drosophila*'nın yaşlanma çalışmalarında kullanılması, ömür uzunluğu çalışmaları için yüksek uygunluk göstermektedir [137].

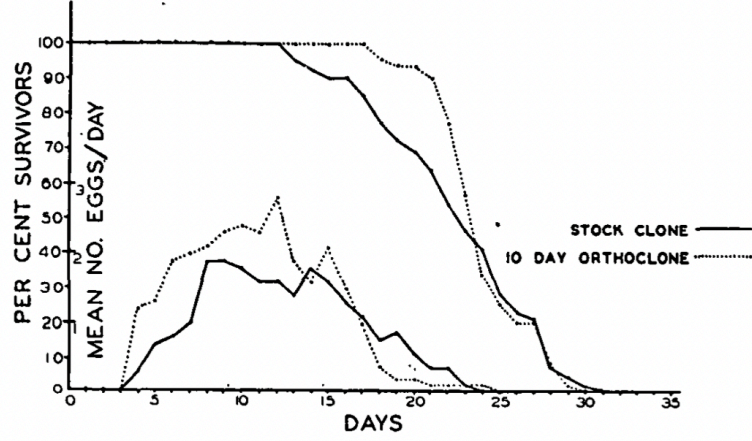
2.2.2 Anasal Yaşlanma ve Ömür Uzunluğu

Ömür uzunluğu çalışmalarında hayatta kalma özelliği dışında üreme performansı da yaşam süresiyle bağlantılı olarak gözlemlenen özelliklerden biri olmuştur. Üreme performansı genetik etkiler, yaşlanma ve çevresel faktörlerin etkilerinden dolayı bir popülasyondaki bireyler arasında farklılık gösterebilir[138]. Ebeveynlerin geç doğurganlık göstermesi ise ömür uzunluğunu etkileyen yaşlanma kaynaklı etmenlerden biridir ve özellikle dişilerin geç döllenenmesi etkili değişiklikler yaratmaktadır [127, 139].

Ebeveyn yaşı yaşlanmaya bağlı araştırılan önemli problemlerden biri olmuştur. İlk zamanlarda insanlarda yapılan çalışmalarla istatistiksel olarak gözlemlenmeye başlanmıştır. Bu konuda insanlarla yapılan en detaylı ilk araştırmalardan birini, Alexander Graham Bell 1918 yılında yayınladığı kitapta açıklamıştır. Anne ve baba yaşına ait durumların ayrı ayrı değerlendirildiği bu çalışmanın bir kısmında farklı yaşta annelerden ve babalardan gelen yavruların ortalama ömür uzunlukları incelenmiştir. Ortalama 2500 civarı bireyde yaptığı inceleme neticesinde ise Bell'in vardığı sonuç, genç yaştaki anne ve babaların çocuklarının ortalama olarak daha uzun ömürlü olduğudur [140]. İnsanlar düzeyinde örneklem sayısını ve ebeveyn durumunu istenilen şartlarda sağlamak zor olsa da günümüze kadar ebeveyn yaşı-yavru ömür uzunluğu düzeyinde çalışmalar devam etmiştir [6, 141]. Ebeveyn ve yavru döl ömür uzunluğu arasındaki korelasyon için başka bir bakış açısı da genelde uzun ömürlü ebeveynlerin yavrularının da uzun ömürlü olmaya yatkın olduğu üzerinedir. Ancak iki durum arasındaki korelasyon değeri düşüktür ve bugüne kadar gerçekleştirilen çalışmalar yaygın olarak annenin yavru dölün ömür uzunluğuna

etkisinin babadan daha fazla olduğunu öne sürmektedir [142]. Baba yaşının ömür uzunluğuna doğrudan etkisi üzerine yapılan çalışmalarda babanın yavru bakımına dahil olup olmamasına göre farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Yavru bakımının mevcut olduğu, yaşam süresi uzun bir deniz kuşu olan albatros (*Diomedea exulans*) ile yapılan bir çalışmada baba yaşının yavrunun genç dönemdeki hayatta kalma başarısı ile negatif bir korelasyona sahip olduğu görülmüştür [143]. Aynı şekilde yavru bakımı görülen memeli canlılardan olan farelerde (*Mus musculus*) babanın yaşına bağlı spermde meydana gelen epigenetik değişimlerin yavru dölün yaşam süresini kısalttığına dair sonuçlar elde edilmiştir [144]. Ancak baba tarafından yavru bakımının olmadığı çoğu eklembacaklılarda baba yaşının yavru dölle etkisi ile ilgili anlamlı bir sonuç görülememiştir, onun yerine dişi ile döllenme sırasında erkekten dişiye besin transferi davranışı olan beslenme davranışı (nuptial feeding) görülür. Dişiye etkisi olan bu beslenme davranışının yavru dölün ömür uzunluğuna etkisi ise görülmemiştir [145, 146].

Ebeveyn yaşının yavru dölün ömür uzunluğuna etkisi düşünüldüğünde ilk akla gelen yaklaşım 'Lansing Etkisi'dir. Bahsedilen bu etki Albert Lansing'in 1947 yılında rotiferler (*Philodina citrina*) ile yaptığı ve ebeveyn yaşının yavru dölün ömür uzunluğuna etkisinde bulunduğu sonuçlardan yola çıkarak ifade edilmiştir. Yapılan bu çalışmada Lansing'in ortoklon(orthoclone) yöntemi ile oluşturduğu, birkaç nesil boyunca yaşlı ebeveynlerden gelen yavruların ve genç ebeveynlerden gelen yavruların ömür uzunluğu incelenmiştir. Çalışmasının ardından Lansing, ileri yaşta ebeveynlerden oluşan yavruların ömür uzunluğunun daha kısa olduğu sonucuna varmıştır. Lansing'e göre ebeveyn yaşının etkisi aktarılabilir ve kümülatif bir etkidir. Aynı zamanda rotiferlerin ileri ve genç yaştaki yumurta verimlerini incelemiş ve ileri yaştaki rotiferlerin yumurta miktarlarında azalma olduğunu görmüştür (Şekil 2.2). Lansing'in bu çalışmasından yola çıkarak oluşturulan 'Lansing etkisi' ileri yaşta annelerden gelen yavruların ömür uzunluğu kısalmış şeklinde ifade edilmektedir [8].



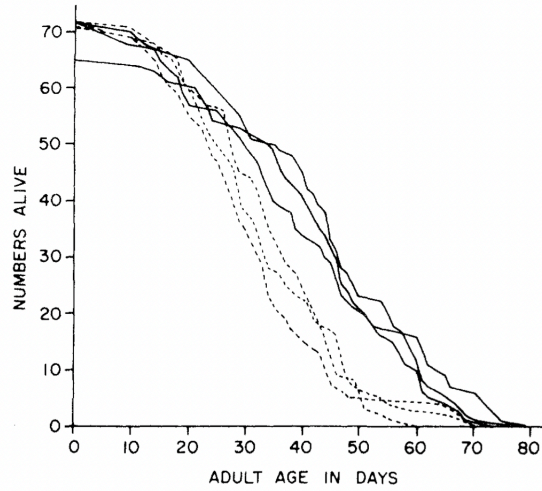
Şekil 2.2: Rotiferlerin (*Philodina citrina*) ortoklon yöntemi oluşturulan ileri ve genç yaşta ebeveynlerden gelen yavruların yaşam süreleri (hayatta kalımları) ve ebeveynlerin yumurta miktarlarına ait grafik.

Kesintili çizgiler: 10 günlük ortoklon stoklarına ait yavru döller, kesintisiz çizgiler: ileri yaşta stoklardan gelen yavru döller. X eksen: kaç gün hayatta kaldıklarını gösteren sayılar, Y eksen: hayatta kalım yüzdeleri ve günlük yumurta ortalamaları [8]

Lansing'in çalışmasında yumurta veriminin azalması ve yavru bireylerin ömür uzunluğu arasında bir korelasyon olduğu görülmüştür. Bu sebeple Lansing etkisi tanımı anne yaşının yavru döl ömür uzunluğuna olan etkisi üzerine oluşmuştur. Anne yaşıyla yavrunun ömür uzunluğu arasındaki ilişkiyi tanımlayan Lansing etkisi ile ilgili birçok farklı organizmada çalışmalar yapılmıştır. Diğer bir rotifer türü olan *Proales sordida*, toprak akarı *Sancassania berlesei*, kınkanatlı bir böcek olan bürülce tohum böceği *Callosobruchus maculatus*, kelebek *Pieris brassicae*, asma unlu böceği *Planococcus ficus*, bitkilerden model organizma *Arabidopsis thaliana*, planktonik kabuklu olan *Daphnia magna*, yuvarlak solucan model organizma *Caenorhabditis elegans*, meyve sinekleri model organizma olarak *Drosophila melanogaster* ve *Drosophila pseudoobscura*, nerrid sineği olan *Telostylinus angusticollis* gibi canlılar anne yaşının yavru döl ömür uzunluğuna etkisi konulu çalışmalarına örnektirler [146-156].

Lansing'in deneyinin tekrarını farklı bir ortoklon yöntemiyle gerçekleştiren King, rotifer *Philodina citrina* ile Lansing'den farklı sonuçlar elde etmiştir. King çalışmasında bazı uzun ömürlü yavruların ileri yaşta annelerden geldiğini gözlemlemiştir ve yavru dölün yaşam süresini etkileyen faktörün ebeveynin yaşlanması olmadığını ancak doğurganlık modelindeki kaymanın bu etkiyi yarattığını öne sürmüştür [157]. Başka rotifer türleri de

olmak üzere farklı canlı türleriyle yapılan çalışmalarda da Lansing etkisine aykırı sonuçlar elde edilmiştir [9, 158]. Lansing etkisine aykırılıklardaki detaylı araştırmaların büyük bir kısmı da *D.melanogaster* ile yapılmıştır. Örneğin *D. melanogaster*'in kendileştirilmiş farklı soyları ile yapılan Rose'un çalışmasında, bazı soylarda ileri yaşta dişilerden gelen yavruların ömür uzunluğunun daha uzun olduğu görülmüştür(Şekil 2.3) [10]. *Drosophila* kendileştirilmiş ve farklı soylardan üretilmiş laboratuvar soyları arasında yapılan farklı yaşta annelerden gelen yavruların ömür uzunluğu çalışmasında yine Lansing etkisine aykırılıklar gözlemlenmiştir [159]. Aynı şekilde Türkiye'de *Drosophila* doğal popülasyonlarının laboratuvarında kendileştirildiği anasal yaşlanmanın yavru dölün ömür uzunluğuna etkisi ile yapılan başka bir çalışmada Lansing etkisine aykırı sonuçlar elde edilmiştir [11]. *Drosophila* türlerinden olan *D. subobscura*'da da Lansing'in etkisinin görülmediği çalışmalar yapılmıştır [160].



Şekil 2.3: Farklı yaşlarda *D. melanogaster* dişilerinden gelen yavruların stoklarından oluşan hayatta kalma grafiği.

Kesintili çizgiler: genç yaşta dişilerden gelen yavru stokları, kesintisiz çizgiler: ileri yaşta annelerden gelen yavru stokları. X eksen: Farklı yaşta annelerden gelen yavru stoklarının ömür uzunlukları, Y eksen: Yaşlanmaya başlanan birey sayısı [10]

Canlılarda tür içi farklı soylarda Lansing etkisine aykırılıklar görülse de, bu etkinin evrimsel bakış açısıyla da yorumlanması gerektiği düşünülmüştür. Anne etkisinin nesiller boyu fenotipik plastisite göstermesinin, birçok anne-yavru döl ilişkili fenotiple açıklanabileceği öne sürülmüştür. Fenotipik plastisite kısaca organizmanın bireysel genotipinin farklı çevresel koşullar altında farklı fenotipler geliştirebilme yeteneğidir

[161]. Bu fenotiplere örnek olarak annenin yavru döl gelişimine etkisi, anne yumurtlama davranışının yavru dölün hayatta kalma başarısına etkisi, bitkilerde üreme organının gelişimine etkisi, yavrunun eş seçimine etkisi gibi ilişkiler örneklendirilmiştir [162]. İleri yaşta annelerden gelen yavruların yaşam süresinin etkilenmesi, yavrunun üreme, hayatta kalma ve uyum başarısını etkiler. Bazı türlerde ileri yaşta annelerden daha büyük yavru dölleri meydana gelir, bu yavrular daha hızlı büyürler ve üreme faaliyetleri daha erken yaşamlarında görülür. Bu durum 'hızlı yaşa, erken öl' adaptif fenotipik plastisitesiyle açıklanabilir [163, 164]. İleri yaşta annelerden gelen yavruların üreme başarısı artış gösterebilir ancak çevresel koşulların değişmesi üreme başarısı ile birlikte yaşlanmaya bağlı hayatta kalımı da etkilemektedir [165]. Yavrunun hayatta kalımını etkileyen bu durum nesiller boyu da devam edebildiğinden, anne yaşının yavrunun hayatta kalımına etkisinin nesiller arası bir etki olduğu da söylenebilir [166, 167]. Memelilerde veya omurgasızlarda değişkenlik gösteren Lansing etkisini doğru anlayabilmek için yavru bakımı, doğal popülasyon-laboratuvar popülasyonu farkları, yavrunun geliştiği ve büyüdüğü çevre(özellikle insanlar için) gibi faktörler ile ilgili daha detaylı çalışmalar gerekmektedir [7].

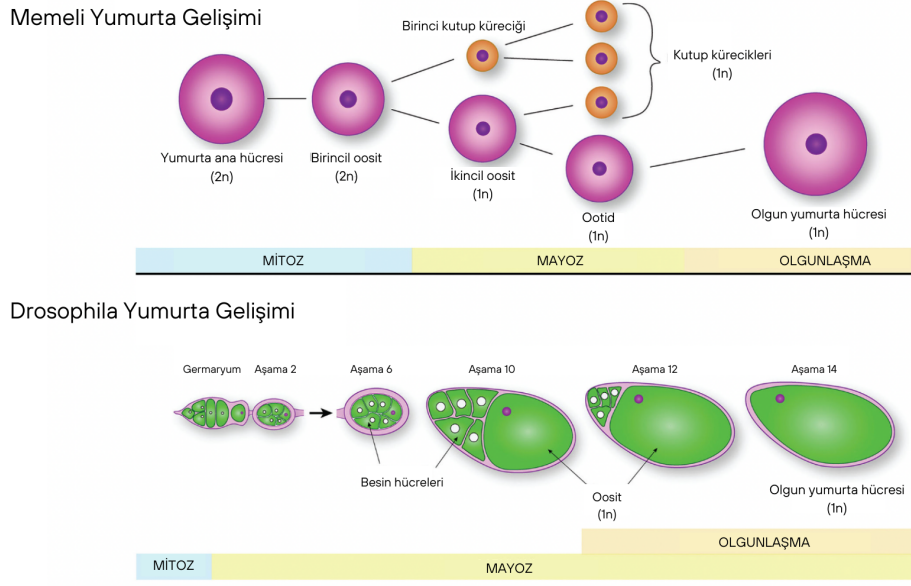
2.2.3 Anne Yaşının Yavru Döl Üzerine Etkileri

Anasal yaşlanma yavrunun fenotipi ve uyum başarısında etkilidir. Anasal yaşlanma(senesens) etkisi, artan anne yaşı ile birlikte yavrunun uyum başarısındaki anne etkisinin artışı çerçevesinde açıklanmıştır [168]. Evrimsel süreçte seçilimin etki ettiği anasal yaşlanmada, anasal etki seçilimi ve doğurganlık seçilimi farklı ilerler. Evrimsel olarak anasal yaşlanma ve doğurganlık yaşlanması aynı hızda ilerlemez. Yeni doğanın hayatta kalmasını etkileyen anasal temelli dolaylı genetik etkiler (bireyin fenotipinin türdeşlerindeki genetik varyasyonlardan etkilenmesi) için yaşa bağlı seçim, doğurganlık için yaşa bağlı seçimden farklı olabilir. Yani ne zaman doğurganlık yaşlanması meydana gelirse; anasal etki için seçim, doğurganlık için seçilime göre yaş ile birlikte daha hızlı azalma eğiliminde olacaktır. Bu durumda direkt oluşan doğurganlık etkisine kıyasla anasal etki dolayısıyla genetik varyasyonda yaşa bağlı daha fazla bir artış olmalıdır ve bu güçlü anasal etki altındaki karakterler de gözlemlenebilmelidir [169, 170]. Yavru dölün hayatta kalma başarısını ve dolayısıyla ömür uzunluğunu etkileyen anne yaşının etkisinin

sebepleri genellikle yumurta hücresinin etkilenmesi ve anneden yavruya aktarılan genetik olmayan özellikler çerçevesinde incelenmiştir [171].

2.2.3.1 Yumurta Hücresi Yaşlanması

Anasal yaşlanmaya bağlı olarak yavru dölün yaşam süresini etkileyecek olgulardan biri yumurta hücresinde yaşanacak değişimlerdir. Memelilerde ve *Drosophila*'da yumurta oluşum süreci farklı ilerlese de primordiyal üreme hücrelerinden olgun oosit(yumurta hücresi) oluşması ortaktır [172]. Memelilerde, meyve sineklerinden farklı olarak doğumdan önce fetüs zamanındayken oogenezi(yumurta hücresi gelişimi) başlar. Doğumdan sonra memeli dişilerinde binlerce sayıda mayoz 1'de duraklamış birincil folikül hücreleri bulunur. Ergenlikten menapoza kadar her ay ikincil folikül hücreleri oluşarak mayoz bölünmeyi tamamlar ve olgun yumurta hücresini oluşturur [173]. *Drosophila* yumurtalıklarında ise somatik ve üreme kök hücreleri bulunur ve olgun oosit oluşumu üreme kök hücrelerinden başlayarak gerçekleşir. *Drosophila*'da olgun yumurta hücresi oluşana kadar gerçekleşen 14 aşamalı bir süreç vardır. Çeşitli gelişim aşamalarından sonra 16 tane hücre içerisinde bir tane oosit seçilir ve folikül hücreleri ile bir araya gelerek farklılaşma aşamaları başlar. Seçilen oosit farklılaşma aşamalarından sonra yani 14. aşamanın sonunda olgun yumurta hücresini oluşturur (Şekil 2.4) [174-176].



Şekil 2.4: Memeli ve *Drosophila* Yumurta Gelişimi [177]

İlerleyen yaşla birlikte yumurta üretiminde ve kalitesinde azalma görülür [178]. Yumurta kalitesindeki azalma birçok nedene bağlı gerçekleşir. *Drosophila*'da anasal yaşlanmaya bağlı yumurta kalitesine yönelik çok fazla bir araştırma henüz yapılmamış olsa da var olan çalışmalar sonucunda ileri yaştaki annelerin yumurtalarında genç yaştaki annelere göre daha az proteom hasarı ve yüksek kapasite protein kontrolü olduğu görülmüştür. Ancak aynı zamanda yaşa bağlı olarak karbonilasyon yani protein hasarında artış da gözlemlenmiştir. Üreme hücresinde görülen bu durum Tek Kullanımlık Soma Teorisi ile yorumlanarak, ilerleyen yaş ile birlikte protein kalite kontrolünün soma hücrelerindense üreme hücrelerinde daha yüksek olacak şekilde bir uzlaşıyla (trade-off) gerçekleşebileceği düşünülmüştür [179]. Yumurta yaşlanmasındaki bir diğer önemli husus, yumurtanın enerji ihtiyacını karşılayan mitokondride yaş ile meydana gelen fonksiyonel bozulmalar ve mitokondriyal DNA'da(mtDNA) biriken mutasyonlardır [180]. Ancak son zamanlarda özellikle anasal yaşlanmaya bağlı yumurtada meydana gelen mitokondriyal değişimlerin, yavru dölün hayat kalitesini ve yaşam süresini beklenildiği gibi etkilemediği görülmüştür. Yapılan çalışmalar *Drosophila*'da ebeveyn yaşına bağlı mitokondriyal değişimin yavru dölü etkilemediği, *Drosophila*'nın bu değişimlere tolerans gösterdiği ortaya çıkmıştır [181, 182]. Diğer bir yumurta ve üreme verimi ilişkisi ilerleyen yaş ile birlikte değişen telomer boyu açısından kurulabilir.

Canlılarda telomer kısalması veya uzaması yaşam süresi ile ilişkilidir. *Drosophila*'da bu ilişki telomerlerin uzaması ve yumurta veriminin düşmesinin korelasyonu şeklinde kurulmuştur. Hem doğurganlık hem de üreme verimi (yumurta sayısı) telomerlerin uzaması ile birlikte azalmaktadır. Bu durum aynı zamanda embriyonik gelişimi de etkiler. Telomer kısalmasının yarattığı bu etkinin moleküler mekanizması henüz aydınlatılmamış olsa da yavrunun hayat kalitesine etkisinin bu şekilde gerçekleştiği düşünülmektedir [183].

İnsanlarda ise ilerleyen anne yaşına bağlı olarak yumurta kalitesi ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Anöploidi (kromozom sayısındaki değişiklik) anne yaşı ile birlikte yumurta hücresi oluşumunda görülme olasılığı artan problemlerden biridir [184]. Bu durum kromozom ayrılması (segregasyon) sorunlarından ve üreme hücresinde kromozom ayrılması mayozda iğ ipliklerinin oluşumuyla ilgilidir. Anne yaşının yarattığı problemlerden biri de bu iğ ipliklerinin kusurlu oluşumudur [185]. Yumurta hücresinde görülen kromozom ayrılması problemlerinden bir diğeri ise mayoz bölünmedeki kohezinerin azalmasıdır. Kromozom ayrılmasındaki düzenleyici protein olan kohezinin yumurtlama öncesinde yaşlanan yumurta hücrelerinde seviyesinin azalması, aynı zamanda kardeş kromatitleri tutan kiazmatanın stabilizasyonunu da azaltır [186, 187]. Kromozom yapısındaki bu bozulmalar Down sendromu gibi anomalilere sahip yavruların dünyaya gelmesine yol açar [188]. Yumurta hücrelerine enerji sağlayan mitokondri, yaşlanmaya bağlı fonksiyonel kayıplar yaşar. İnsanlarda bu durum mayoz anormalliklerine bağlı olarak mitokondriyal membran potansiyelinde azalma şeklinde görülür [189]. Mitokondrinin kendine ait genetik bilgisi olan mtDNA(mitokondriyal DNA) yaşlanmaya bağlı olarak kopya sayısı azalabilir ve bu da insan oositlerinde mitokondri sayısında azalmaya da yol açabilir [190]. Yaşlanmaya bağlı hasar teorilerinden birinin ifadesi olan reaktif oksijen türlerinin oluşturduğu hasarlar, yumurta hücrelerinde de gerçekleşebilir. Yumurta hücresinde ve yumurtalık dokusunda bulunan yağlar, proteinler ve DNA; yaşlanma ile birlikte daha çok oksidatif hasara maruz kalır. Böyle bir durum da stres cevabı yollarını aktif bir şekilde çalıştırır ve bu böylece beklenmedik oosit olgunlaşması ve apoptoz yolağının aktivasyonu gibi sonuçlar ortaya çıkar [191]. Yaşlanma teorilerinin arasında yer alan birikim teorilerinden biri de genellikle oksidatif stres kaynaklı glikasyon son ürünlerinin ileri yaş ile birlikte folikül hücrelerinde fazla birikimi üzerine temellenir. Bu birikime bağlı olarak insan

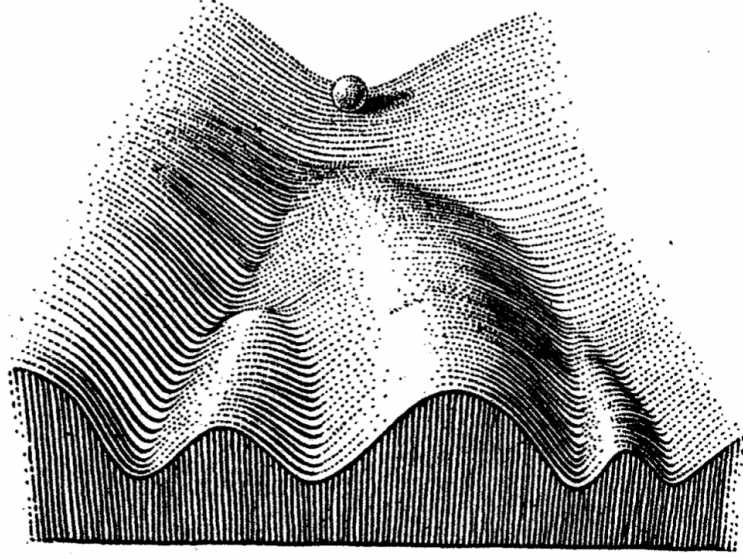
yumurtalıklarında yaşla birlikte damarlanmada bozulmalar ve hipoksi, folikül hücrelerinin besin alımında azalma gibi yumurtalık fonksiyonlarında kayıplar ortaya çıkar [192]. Son olarak ileri anne yaşının yavrunun ömür uzunluğuyla doğrudan ilişkisi olduğu düşünülen problem insanlarda telomer kısalmasıdır. Telomerler her hücre bölünmesinde ve stres yanıtında kısalırlar. Yapılan çalışmalar telomer kısalmasının yavru döle de aktarılabilen bir özellik olduğunu ve yavrunun ömür uzunluğunu etkileyebileceğini öne sürmüştür [193, 194]. Anne yaşına bağlı yumurtalarda meydana gelen ve bahsedilen problemlerin yavrunun üzerindeki etkisi birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Kromozomal anomalilerin yanı sıra nörolojik ve psikolojik hastalıklar, kardiyovasküler sistem hastalıkları, bağışıklık sistemi hastalıkları, doğum hasarları ve doğuştan malformasyonlar, obezite, kısırlık ve kanser gibi hastalıklar yavrunun ömür uzunluğunu ve hayat kalitesini etkiler [195]. İnsanlar ile yapılan bu çalışmalarda anne yaşının yavruya etkisinin demografik yapılar ve sosyo-ekonomik koşullara göre farklılık gösterebileceği de belirtilmelidir [196].

2.2.3.2 Anasal Yaşlanmanın Epigenetik Etkileri

Epigenetik değişimler, DNA'yı kaplayan histon proteinleri ve kromatin yapısında meydana gelen değişimlerdir. Beslenme, yaşlanma gibi etkiler altında bu değişimler normalden farklı gelişebilir [197]. Anormal epigenetik modifikasyonların yumurta hücresinde meydana gelmesi ise yumurta gelişimini etkileyebilir. Dolayısıyla yavru dölün gelişimi ve yaşam süresi de etkilenir [198].

Drosophila'da epigenetik kalıtımda polikomb grubu ve tritoraks(trithorax) grubu kompleksleri önemli bir yere sahiptir [199]. *Drosophila* yumurta hücresinin belirlenmesi ve olgun hale getirilmesi için polikomb baskılayıcı kompleks 2(PRC2) gibi Hox genleri sessizleştiren bazı kromatin belirleyiciler rol oynar. PRC2 kompleksi, transkripsiyonel baskılayıcılarla ilişkili histon H3 lizin trimetilasyon (H3K27me3) katalize eden SET domain proteinleri içerir. H3K27me3 gibi histon metilasyonları normal şartlar altında histon demetilazlar tarafından tekrar modifiye edilebilir. H3K27me3 modifikasyonunda meydana gelen mutasyonların yaşam süresini artıran bir ilişkisi vardır ancak farklı metilasyonlarda meydana gelen mutasyonlar yaşam süresini azaltabilir. Oosit

farklılaşmasında rol oynayan bu metilasyonlar eğer modifiye edilemezlerse embriyonun gelişeceği olgun oosit bu değişimler ile birlikte bir sonraki nesillere aktarılır ve bu durum nesiller arası epigenetik kalıtımı (TEI) yaratır [200, 201]. Epigenetik kalıtım, nesiller içi (intra-jenerasyonel) epigenetik kalıtım ve nesiller arası (trans-jenerasyonel) epigenetik kalıtım olarak iki farklı şekilde incelenebilir. Adaptif etki gibi doğrudan çevresel koşullara bağlı epigenetik değişimlerin kalıtımı daha çok nesiller içi epigenetik kalıtım olarak ifade edilir. Eğer çevresel etki dolaylı olarak yumurta veya sperme etki ederse, yavru dölde gözlemlenen sonuçlar nesiller arası epigenetik aktarım olarak ifade edilir [202]. *Drosophila*'da TEI'den ilk bahseden Waddington'dur ve TEI'yi sıcaklık stresi ile ilişkilendirdiği çalışmasında açıklamıştır [203, 204]. Nicola Iovino nesiller arası epigenetik kalıtımı; *Drosophila* oosit olgunlaşması sürecini Waddington'ın 'Epigenetik Manzarası (Landscape)' ile şematize ederek olgunlaşma sürecinde oositin geçirdiği epigenetik modifikasyonların çevresel stres, yaş, sıcaklık, beslenme gibi koşullardan etkilendiğini ve olgun yumurta hücrelerini oluşturduğunu kendi yorumuyla görselleştirmiştir [205]. Waddington Epigenetik Manzara modeli (Şekil 2.5), gelişim boyunca hücrenin farklılaşma sürecini metaforik bir anlatımla gösterir [206]. Yumurta hücrelerinin farklılaşması özelinde düşünüldüğünde, yumurta hücrelerini bir top olarak düşünersek, ilerleyen vadede farklı yol ayrımları ve engebeler bulunur. Farklı yol ayrımları hücre akıbetini temsil eder ve yolların sonunda varılan yerler farklılaşmış hücreyi temsil edecektir. Vadi duvarları ne kadar dik olursa hücre akıbeti o kadar kanalize olur [207]. Iovino'nun da bu şemayı kullanması, yumurta hücrelerinin farklılaşması sürecindeki çevresel etkilerin epigenetik modifikasyonları etkileyerek olgun hücrenin akıbetinin değişebileceği yönleri göstermektedir [205].



Şekil 2.5: Waddington ‘Epigenetik Manzara’ Görseli [206]

Drosophila yaşlanma epigenetiğinde; H3K27me gibi bazı histon modifikasyonlarına müdahale yaşam süresini artırırken, H3K4 metiltransferaz gibi modifikasyonların mutasyonlarında yaşam süresi kısalmaktadır. DNA modifikasyonları, kromozom yeniden modellenmeleri ve yer değiştirebilen elementler de yaşlanmaya bağlı epigenetik değişimlere yol açarlar [208]. *Drosophila*’da histon modifikasyonlarından olan histon asetilasyonları yaşlanmaya bağlı artış gösterir ve sahip olacağı mutasyonlar yaşam süresini değiştirebilir [209, 210]. Histon asetilasyonları transkripsiyonu destekler ve histon asetiltransferazlarla (HAT) transkripsiyonu güçlendirirler. Histon deasetilazlar (HDAC) ise histonların deasetillenmesi düzenler ve HAT’ların negatif yüklediği nükleozom bölgelerini tekrardan pozitif yükler. HDAC’ların farklı mutasyonlarının da HAT’lar gibi yaşam süresini artırdığı belirlenmiştir [211, 212]. Hastalık özelinde modellenen çalışmalarda da artan histon asetilasyonunun tedavi amaçlı kullanılabileceği öngörülmüştür [213, 214]. Ancak memelilerde hiperasetilasyonun *Drosophila*’dan farklı olarak olumsuz etkileri vardır. Diğer organizmalarda ileri yaş ile birlikte artan histon asetilasyonlarının kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve oosit yaşlanmasına bağlı kısırlık gibi hastalıklarla ilişkisi vardır [215, 216]. HAT’lar ve HDAC’ların oogenez ve erken dönem embryo gelişiminde kritik rol alması, ileri yaşlarda görülebilecek mutasyonların negatif etkiler yaratmasına yol açabilir [217].

Ömür uzunluğu ve yaşlanmayla ilişkili bir diğer epigenetik faktör kodlanmayan RNA(ncRNAs)'lardır. Kodlanmayan RNA'lar(ncRNAs) arasında yer alan uzun kodlanmayan RNA'lar(lncRNAs), transkripsiyon düzenleyicidirler ve kromatin yeniden modellenmesinde rol oynarlar [218]. Özellikle kromatin yeniden modellenmesi, histon modifikasyonları, post-transkripsiyonel modifikasyonlar ve alternatif kesip-birleştirmede (splicing) rol oynayan çekirdek lncRNA'lar, aynı şekilde çeşitli post-transkripsiyonel modifikasyonlarda bulunan sitoplazmik lncRNA'lar yaşlanma epigenetiği açısından önemlidir [219, 220]. Aynı zamanda lncRNA'lar, DNA hasarında ve hücre yaşlanmasında rol oynayan p53 gibi mekanizmalar ile birlikte DNA hasar tamiri sürecinde yer alır [221]. Bu önemli işlevlere sahip lncRNA'lar, artan yaş ile görülen miyokardiyal enfeksiyon, kalp yetmezliği ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidirler [222]. lncRNA'lar, çevresel etkilere bağlı(yaşlanmayı da dahil edebiliriz) gamet hücrelerinde bir mutasyona uğrarsa, nesiller boyu kalıtımı söz konusu olabilir [223]. İnsan hastalıkları ile ilişkili lncRNA'ların birçoğu *Drosophila*'da da korunmuştur, bu sebeple ilişkili moleküler araştırmalar *Drosophila*'da oluşturulmuş mutant soylar ile yapılmaya devam etmektedir [224].

Anasal yaşlanmanın yavru dölün ömür uzunluğuna etkisinin arka planında yatan genetik elementleri, bahsedilen birçok faktörün etkisi altında bulabilmek kompleks yapılı canlılarda zorlayıcıdır. *Drosophila* bu tür araştırmalarda, birçok farklı soy ve yüksek örneklem sayısı ile çalışabildiğinden en uygun model organizma olmuştur. Tez kapsamında tam genom dizisi bilinen ve kendileştirilmiş soylardan oluşan *Drosophila* Genetik Referans Paneli'ne(DGRP) ait yabancı tip *Drosophila melanogaster* soyları kullanılarak anasal yaşlanmanın yavru dölün ömür uzunluğuna olan etkisinin arka planındaki genetik varyantları belirlemek için, panel yardımıyla Genom Boyu İlişkilendirme Analizi gerçekleştirilmiştir.

2.3 *Drosophila* Genetik Referans Paneli

Fenotipik özellikler ile genotip arasındaki ilişkiyi anlayabilmek evrimsel olarak türler arası veya tür içi varyasyonları anlayabilmek için büyük önem taşımaktadır. *Drosophila* Genetik Referans Paneli (DGRP), Trudy Mackay ve çalışma ekibi tarafından popülasyon

genomiği ve kantitatif karakterlerin analizi için oluşturulmuş bir açık kaynak platformudur. Amerika'nın Kuzey Karolina eyaletinden topladıkları eşleşmiş dişilerle, 20 nesil boyunca kendi yavruları ile kendileştirilmiş soylar oluşturmuşlardır. İlk aşamada 168 soyun tam genom dizilenmesini gerçekleştirmişlerdir ve yaklaşık 4.7 milyon tek nükleotid polimorfizmi(SNP) saptamışlardır [225]. 2 yıl sonra toplamda 205 DGRP soyu ile daha geniş SNP(yaklaşık 5 milyon) yelpazesinde ve 1 milyon civarında insersiyonlar, delesyonlar, hareketli genetik elementler gibi genetik varyantlar ile bir analiz platformu oluşturmuşlardır [226].

Drosophila soylarında özellikle üremeyi etkileyen anne aktarımlı bir bakteri olan *Wolbachia pipientis* kaynaklı enfeksiyona sahip DGRP soylarının genotip-fenotip analizleri gerçekleştirilmiş ve verisi elde edilmiştir. Böyle bir verinin anasal etkiye sahip ve üremeyi etkileyen çeşitli fenotipik karakterler hakkında sağlıklı analiz sonuçları elde edilmesini sağlayacağı açıktır [225]. Aynı zamanda *Drosophila* genomunda bulunan polimorfik inversiyonlar ve insersiyon-delesyonlar(indels), SNP'ler gibi tam genom dizilemesinden sonra belirlenmişlerdir. Kantitatif karakterlerin özelliklerinin daha iyi anlaşılabilmesi ve varyasyona neden olan moleküler polimorfizmlerin belirlenebilmesi için kantitatif özellik lokusları(QTL) haritalandırılır ve bu haritalandırmalar SNP'ler gibi polimorfik moleküler belirleyiciler ile yapılır [227]. Oluşturulan DGRP, fenotipten genotipe giden ilişkiyi birçok yabancı tip *Drosophila* soyu kullanarak genom çaplı ilişkilendirme analizi yapma imkânı sunar [226].

2.4 Genom aplı İlişkilendirme Analizi

Genom çaplı ilişkilendirme analizleri (GWAS), genotip-fenotip ilişkisini belirlemek için bireyler arasındaki genetik varyantların alel frekansları farklarının test edilmesidir. İnsan genomundaki kopya sayısı varyantları veya dizi varyasyonlarının analizi için de kullanılabilen GWAS, genetik varyant çalışmalarında daha çok SNP'ler kullanılarak gerçekleştirilir. GWAS belirli karakter özellikleri gibi hastalık karakterleri özeline de yapılabilir [228]. GWAS'ta örneklem sayısı artıkça ilişkili varyantların sayısı da artar. Ancak insanlarla yapılan çalışmalarda yüksek ilişkili ve çok sayıda varyanta, yüksek örneklem sayısı ile ulaşmak özellikle hastalıkla ilişkili karakterlerde zordur. *Drosophila* insan genomu ile yüksek benzerliği dolayısıyla genomik ve fonksiyonel modelleme açısından uygun bir organizmadır [229, 230]. *Drosophila* zeline DGRP₂ internet sitesi aracılığı ile çalışılan kantitatif fenotiplere ait veri setlerinin GWAS'ı gerçekleştirilebilmektedir [226].

Drosophila'da daha önce ömür uzunluğu ve yaşlanma fenotipi DGRP kullanılarak GWA alışması yoluyla incelenmiştir. GWAS sonucunda elde edilen veriler ile gerçekleştirilen gen ontoloji analizleri, genellikle yaşlanma ilişkili insülin/insülin benzeri sinyal yolağı ve TOR sinyal yolağını işaret etmektedir. Yine daha önceki çalışmalarda dişiler özeline yaşlanmaya bağlı yumurtlama verimi fenotipi de incelenmiş ve yumurta gelişimi ile ilgili varyantlara ulaşılmıştır [231, 232]. Lakin bahsedilen çalışmalar dışında anne yaşının yavru dölün ömür uzunluğuna etkisi zerine DGRP soyları kullanılarak bir genom çaplı ilişkilendirme analizi gerçekleştirilmemiştir.

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

GENEL BİLGİLER bölümünde bahsedilen *Drosophila*'da yaşlanmaya bağlı çalışılabilecek kantitatif fenotiplerden birisi de ömür uzunluğudur. Anne yaşının yavrunun ömür uzunluğuna olan etkisini incelemek için Deneysel Çalışmalar bölümünde anlatılan basamaklar kullanılmıştır. Deney boyunca 5 günlük veya 35 günlük anneler tanımları 5 yaş (5 günlük yaş) ve 35 yaş (35 günlük yaş) anneler şeklinde de ifade edilmiştir.

3.1 *Drosophila* Stoklarının Takibi ve Yaşam Koşulları

Tez kapsamında anasal yaşlanmanın yavrunun ömür uzunluğuna etkisini *Drosophila* soyları ile popülasyon düzeyinde çalışabilmek için GENEL BİLGİLER kısmında bahsedilen *Drosophila* Genetik Referans Paneli (DGRP) soyları kullanılmıştır. 205 adet DGRP soyundan, 205 soy ile yapılan GWAS'la istatistiksel olarak aynı anlamlılık değeri taşıyan 128 tane alt soy setinden seçilen 90 soy tez çalışmasında kullanılmıştır [226].

Seçilen soyların hepsinin standart yaşam koşulları; 25 °C sıcaklık ve %60 nemin olduğu iklim odasında, 12 saat gece – 12 saat gündüz döngüsünde sağlanmıştır. Besin koşullarının da aynı şekilde standart olabilmesi için *Drosophila* kültürü oluşturduğumuz tüplerde, tüp başına 7 mL olacak şekilde Markow'un standart besi yeri hazırlanmıştır [233]. *Drosophila*'nın hayat döngüsü 9-10 gündür ve stokların yenilenmesi laboratuvar standartlarında 14-16 günde bir yeni tüplere aktarılma işlemi ile gerçekleştirilir. Eski sineklerle yeni çıkacak olanlar karışmasını engellemek için yeni tüplere aktarımdan 3 gün sonra eski sinekler tüplerden uzaklaştırılır ve yeni çıkacak sineklerle nesil devam ettirilir. Yaşlandırma sürecinde kullanılan besi yerleri standart besi yerine göre tüp başına yaklaşık 3 mL olacak şekilde hazırlanmıştır. Bunun sebebi yaşlandırma sürecinde meyve sinekleri iki günde bir taze besi yerine aktarılmasıdır.

3.2 Otuz Beş Gün Yaşlandırılacak Eşleşmemiş Dişilerin Toplanması ve Yaşlandırılması

Yavru dölün ömür uzunluğunu etkileyen anne yaşını belirlemek için literatür değerlendirilmiştir. Daha önce anne yaşının etkileri üzerine yapılan çalışmalarda optimum karşılaştırma için seçilen iki yaş grubu olarak 1 haftalık ve 4 haftalık anne yaşına karşılık gelen 5 günlük ve 35 günlük dişiler seçilmiştir [11, 179]. Tez çalışması kapsamında ileri yaş anne grubu olarak 35 günlük eşleşmemiş dişi bireylerden, genç yaş anne grubu ise 5 günlük bireyler ele alınmıştır. Deneyde analiz edilen toplam soy sayısı 90'dır ve toplam 4 sete bölünerek incelemeye alınmıştır. Her sette yaklaşık 25-30 soy için eşleşmemiş birey toplama ve çaprazları gerçekleştirilmiştir. İleri yaş dişilerin üreme problemlerinden kaynaklanan sorunlardan dolayı yavru döl ömür uzunluğu takibi yapılan soy sayısı 90 olarak sınırlandırılmıştır. Kullanılan ve kullanılmayan DGRP soylarının listesi Ek 1 'de yer almaktadır.

Deney boyunca ebeveyn grubunu oluşturacak bireylerin tamamı eşleşmemiş olarak toplanmıştır. 35 gün boyunca yaşlandırılacak eşleşmemiş dişilerin toplanabilmesi için öncelikle, bir tüpte her soya ait 10 dişi (♀) ve 8 erkek (♂) birey olacak şekilde 10 tüp replika çaprazları yapılmıştır. 2 gün boyunca 24 saatte bir, 10 tüpteki çapraz bireyleri yeni 10 tüpe alınarak toplamda her soya ait 30 çapraz tüpü elde edilmiştir. Bu işlemin amacı 35 gün yaşlandırılacak eşleşmemiş dişilerin standart bir yoğunlukta ergin hale gelmeleri içindir. İlk çaprazdan 9 gün sonra eşleşmemiş dişiler toplanmaya başlanmıştır ve her toplanma ortalama 5 gün sürmüştür. Eşleşmemiş dişiler pupadan çıkıştan ilk 6-8 saat içinde toplanır [234]. Her soy için toplamda 150 eşleşmemiş dişiler 10 tüpe eşit bölünerek 35 gün boyunca yaşlandırılmıştır. Eşleşmemiş dişilerin yaşlandırılma süreci 2 günde bir taze besi yerli yeni tüplere aktarılarak gerçekleştirilmiştir.

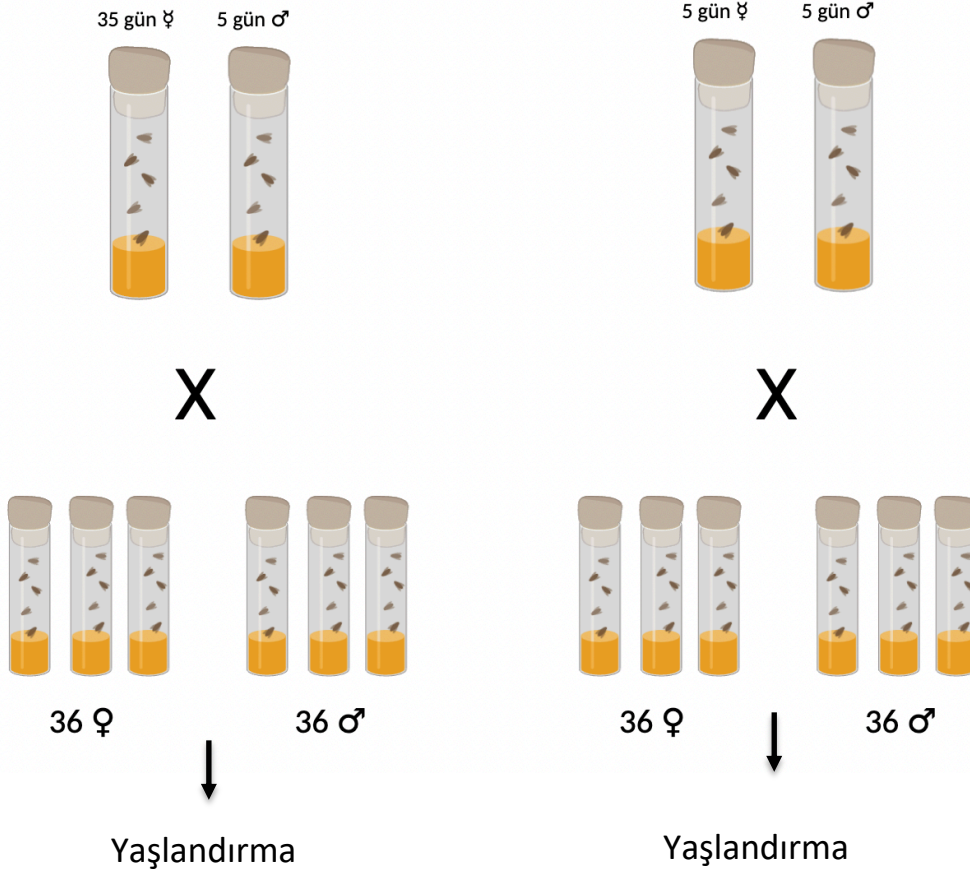
3.3 Beş Günlük Eşleşmemiş Dişilerin ve Erkeklerin Toplanması

Otuz beş günlük eşleşmemiş bireylerle aynı anda çapraza alınacak şekilde tarihleri ayarlanmak üzere; 5 günlük eşleşmemiş dişi ve erkek bireylerin toplanması amacıyla, 35

günlük toplanan eşleşmemiş dişilerle aynı soya ait bir tüpte 10 dişi (♀) ve 8 erkek (♂) birey olacak şekilde 10 replika tüpü çaprazlaması yapılmıştır. Yine aynı şekilde 2 gün boyunca 24 saatte bir, 10 tüpteki çapraz bireyleri yeni 10 tüpe alınarak toplamda her soya ait 30 çapraz tüpü elde edilmiştir. İlk çaprazdan 9 gün sonra ilk eşleşmemiş dişiler ve erkekler toplanmaya başlanmıştır. Ömür uzunluğu incelenecek yavru döllerin sadece anne yaşının etkisi altında kalması ve baba yaşının etkisini minimum seviyede tutabilmek için genç anneler ile aynı yaşta (5 günlük) baba yaşı kullanılmıştır. Ortalama 5 gün boyunca soy başına aynı şekilde 150 eşleşmemiş dişi ve 150 eşleşmemiş erkek birey toplanmıştır.

3.4 Beş Günlük ve Otuz Beş Günlük Eşleşmemiş Dişiler ile Beş Günlük Eşleşmemiş Erkeklerin Çapraza Alınması, Yavru Döllerin Toplanması

Yaşlandırılan 35 günlük eşleşmemiş dişiler ve 5 günlük eşleşmemiş erkekler bir tüpte 7 dişi (♀) ve 5 erkek (♂) olacak şekilde 10 replika tüpünde çapraza alınmıştır. 2 gün boyunca 24 saatte bir, 10 tüpteki çapraz bireyleri yeni 10 tüpe alınarak toplamda her soya ait 30 çapraz tüpü elde edilmiştir. İlk çaprazdan yaklaşık 14 gün sonra bütün replikalardan eşleşmiş erkekler ve dişiler ortalama yaşları 4-5 olacak şekilde toplanmıştır. Ömür uzunluğu kontrolü yapılacak yavru döllerin eşleşmiş veya eşleşmemiş olmasının ömür uzunluğu açısından belirgin bir fark yaratmayacağından, toplanan yavru döller eşleşmiş bireyler olarak toplanmıştır [235]. Her DGRP soyu için toplamda 36 dişi ve 36 erkek yavru döl, her tüpte 12 birey ve her eşey 3 replika olacak şekilde toplanmıştır (Şekil 3.1). Toplanan yavrular 2 günde bir yeni besi yerlerine aktarılarak, eski tüplerdeki ölü birey sayısı not edilmiştir. Her set için ömür uzunluğu kontrolü ortalama 3 ay sürmüştür ve 4 setin sonunda 90 DGRP soyuna ait ömür uzunluğu veri seti oluşturulmuştur.



Şekil 3.1: Deney Şemasının Özet Gösterimi [236]

3.5 Verilerin Analizi

Farklı anne yaşlarından gelen yavruların ömür uzunluğu verilerini incelemek üzere ham verilerin analizi öncelikli olarak R programlama aracılığıyla yapılan testler ile gerçekleştirilmiştir [237]. İlk aşamada ham verilerin içerisinde ortalamanın en uçlarında veya en dışında yer alan, popülasyondaki normal dağılımı bozabilecek değerlerin ayıklama işlemi gerçekleştirilmiştir. Yavru döl ömür uzunluğu fenotipinin analizi için kurulan model aşağıdaki gibidir:

$$\text{Karma Etkiler Modeli} = \text{Ömür Uzunluğu} \sim \text{AnneYaşı} * \text{Eşey} + (1|\text{Soy}) + (1|\text{Soy:AnneYaşı}) \\ + (1|\text{Soy:Eşey}) + (1|\text{Soy:Eşey:AnneYaşı})$$

Deney için uyarlanmış bu karma etkiler modelinde ise sabit etkiler Eşey ve Anne yaşı olarak belirlenirken, DGRP soyları ve diğer etkileşim terimleri rastgele etkiler olarak modelde yer almıştır. Aykırı değerler belirlenip ham veriden çıkartıldıktan sonra, analizlere devam edilmiştir. Aykırı değerlerden temizlenmiş verinin örneklem sayısı, ortalama değerleri, standart sapması, ortalamanın standart hatası ve güven aralığı hesaplanmıştır ve Ek 2’de özet istatistik bilgisine yer verilmiştir. Hesaplanan değerlerin çıktısı Çizelge 3.1’deki gibi örnek birkaç değer ile gösterilmiştir. Tez çerçevesinde hesaplama çıktısında DGRP soyunu belirten sayılar ‘SOY’ başlığı altında, dişi (D) ve erkek (E) olma durumu ‘EŞEY’ başlığı altında, örneklem sayısı ‘N’ başlığı ile, ömür uzunlukları ortalamaları ‘YAŞ’ başlığı altında, standart sapma (Std. Sapma), ortalamaların standart hatası (Std. Hata) ve güven aralığı (GA) bilgileri verilmiştir.

SOY	EŞEY	ANNE YAŞI	N	YAŞ	Std. Sapma	Std. Hata	GA
21	D	35	32	42,25	9,168670358	1,620807246	3,305658172
26	E	5	20	49,6	5,442522635	1,216985058	2,547179
31	D	35	29	81,55172414	7,944387987	1,475235814	3,021883577
32	E	5	31	47,06451613	11,77549853	2,11494197	4,319287731

Çizelge 3.1: Hesaplamalar Sonucu Örnek Veri Tablosu

R programlama aracılığıyla lme4 paketi ve lmer fonksiyonu kullanılarak, tez kapsamında kurulan karma etkiler modeli etkileşimleri ile varyans analizi (ANOVA ve rANOVA) gerçekleştirilir. Çıktısında ise model parametre sayısı(npar), logaritma benzeri bir model (logLik) ve $-2*(\logLik-npar)$ hesabıyla oluşturulan AIC değeri (bu değerin küçük olması güvenilirliği artırır), olabilirlik oranı testi (LRT), LRT’nin serbestlik derecesi ve verinin p değeri bulunur [237]. Soyların ortalama verileri ile GWAS öncesinde normalite hesaplamak için R programlama aracılığıyla Shapiro-Wilk testi uygulanmıştır. GWAS yapılacak verilerin popülasyon düzeyinde bir anlamı olup olmadığını görmek için yapılan bu test, verilerin normal dağılımını görmek için yapılmıştır.

3.6 Yavru Döllerden Elde Edilen Ömür Uzunluğu Verileri ile GWAS Yapılması

İki farklı yaş grubuna ait annelerden gelen yavru döllerin ömür uzunluğu verileri ile ilgili genetik varyantları tespit edebilmek için genom çaplı ilişkilendirme analizi yapılmıştır. Tez kapsamında 3 farklı GWAS gerçekleştirilmiştir: 1. GWAS 5 günlük annelerin çaprazlarından gelen yavru döllerin (erkek, dişi) ömür uzunluğu verilerinin ortalamaları ile, 2. GWAS 35 günlük annelerin çaprazlarından gelen yavru döllerin (erkek, dişi) ömür uzunluğu verilerinin ortalamaları ile, son olarak 3. GWAS ise 5 ile 35 günlük annelerden gelen yavru döllerin (erkek, dişi) ömür uzunlukları ortalama farkı ile (5 günlükten gelen ortalamalar – 35 günlükten gelen ortalamalar) yapılmıştır. Normal şartlarda DGRP ile GWAS analizi, Trudy Mackay ve ekibinin oluşturduğu web sitesi üzerinden verilerin excel dosyası şeklinde siteye yüklenmesi ile yapılır. Ancak tez sürecinde internet sitesinin güncelleme nedeniyle kapalı olmasından kaynaklı Trudy Mackay ekibi tarafından GWAS analizlerinin yapılması sağlanmıştır. Her bir DGRP soyunun genomunda saptanan SNP'ler ile verilerin ilişkisini düzeyini hesaplayan bu yöntem, bütün verilerden yüz bin ve üzeri sayıda hipotezi test ederek fenotipe etki eden SNP'lerin hangi oranda etki ettiğini ölçer. Bu ölçümde istatistiksel anlamlılık açısından en güçlü SNP $p < 10^{-5}$ olarak belirlenir ve bu güçlü SNP'ler bizlere aday varyantları gösterir [226].

GWAS sonucunda web sitesinden eposta adreslerine gelen dosyalar; istatistiksel anlamlılığa sahip SNP'leri içeren Top Annot dosyası, DGRP soylarında incelenen SNP'lerin olduğu All Association dosyası, SNP'lerin oluşturduğu bağlantı dengesizliğine dair matris grafikleri olan LD Heatmap grafikleri, eğer *Wolbachia* kaynaklı bir etki durumu varsa düzenlenmiş veriyi ve etki miktarlarını içeren düzeltili fenotip (adjusted phenotype) dosyası, her soyda istatistiksel anlamlı SNP'lerin genomdaki konumlarını veren SNP calls dosyası ve quantile-quantile grafikleri şeklindedir. Genetik varyantları gördüğümüz Top Annot dosyasındaki bilgiler; genetik varyantların anlamlı p değerine sahip SNP'leri, bu SNP'lerin bulunduğu kromozomal bölgeleri ve aday gen varyantına ait SNP'lerin DGRP popülasyonunda görülme sıklığına göre minör alel ve majör alel frekanslarını içerir. Aynı zamanda dizileme sırasında referans genomdaki aleli gösteren Referans alel sütunu ve popülasyondaki SNP'lerin dağılım frekansını gösteren Minör alel frekansı sütunu

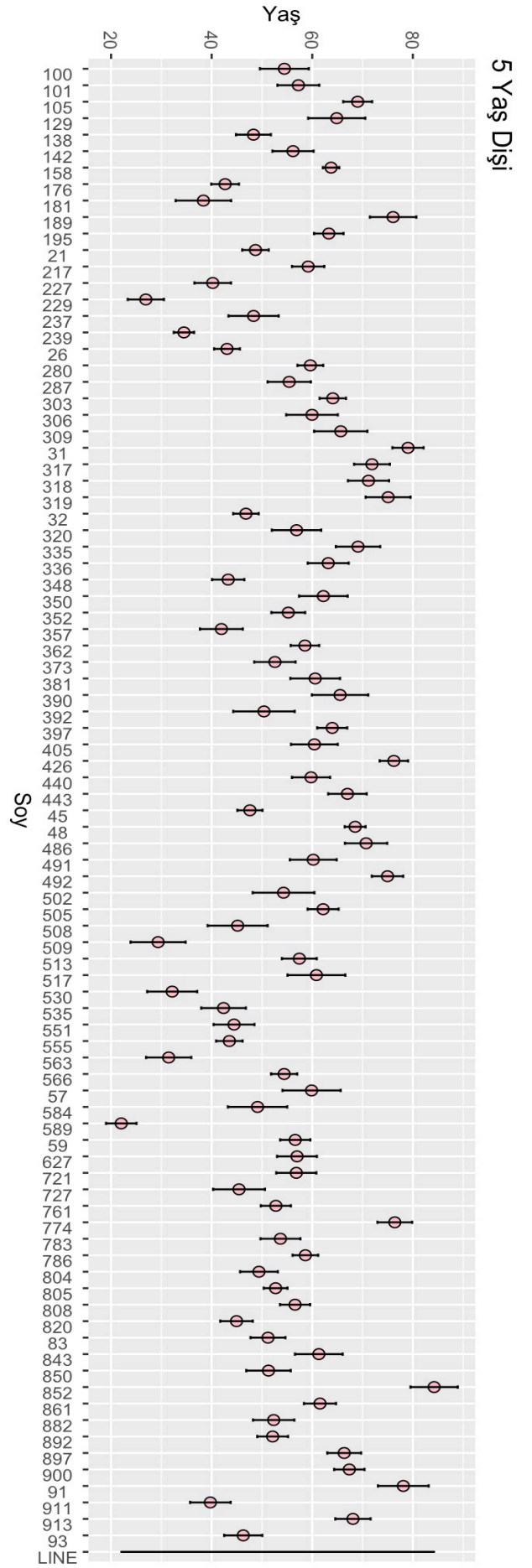
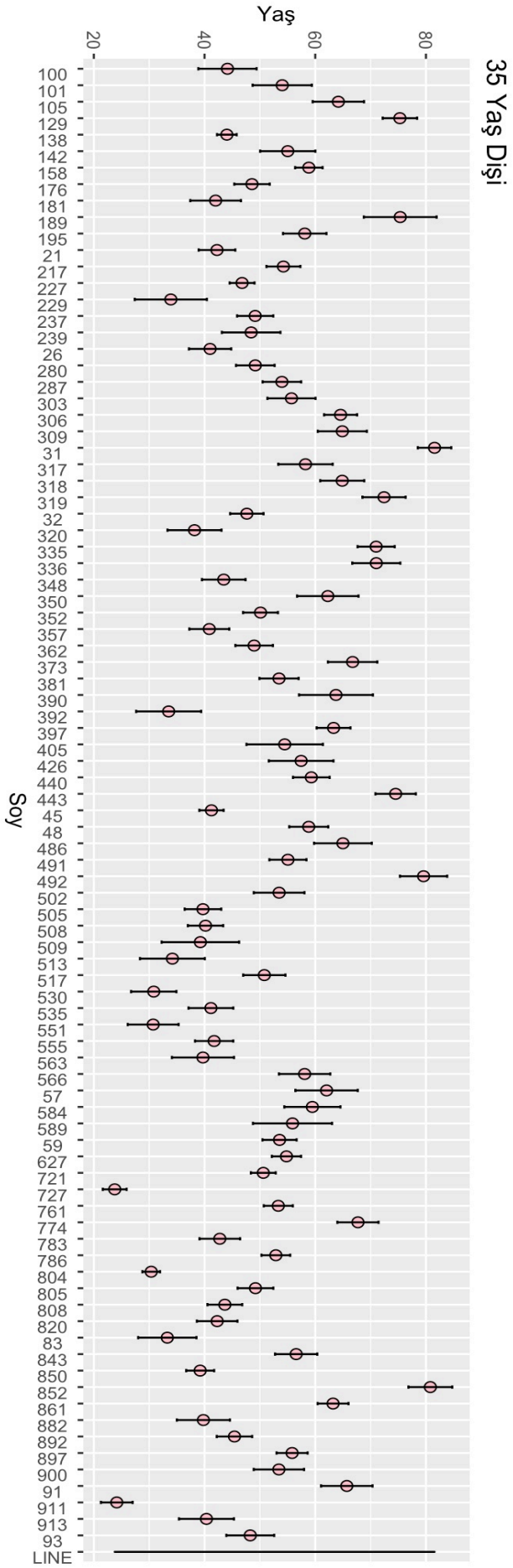
bulunur. Erkek, dişi, erkek-dişi ortak fenotip etki (Average) ve eşeyler arası farkların fenotip değerleri (Difference) için ayrı ayrı hesaplanmış; anlamlı değerlere sahip SNP'lerin fenotipte gösterilen etki düzeyi için "effect" değerleri ve aday gen varyantı ile etkileşimini gösteren "effect p" değerleri, karma etkiler modeli ile yapılan varyans analizinde elde edilen p değerleri de "Mixed p" değeri olarak aynı dosyada bulunmaktadır. Son olarak aday gen varyantlarına ait FlyBase gen açılımları (Gen Annotation) ve regülatör bölgeleri gösteren regülasyon açılımları (Regulation Annotation) bilgileri bulunur. Bu dosyadaki bilgiler tekrar alan genlerin sıralanması şeklinde düzenlenir ve p değerlerine göre incelenir. Bu bilgiler doğrultusundaki yorumlamalar sonuç bölümünde daha detaylı anlatılmıştır. GWAS sonucunda da genlerin değerlendirilmesi PANGEA *Drosophila* gen ontoloji analiz internet sitesi aracılığıyla gerçekleşmiştir [238].

4.SONUÇLAR

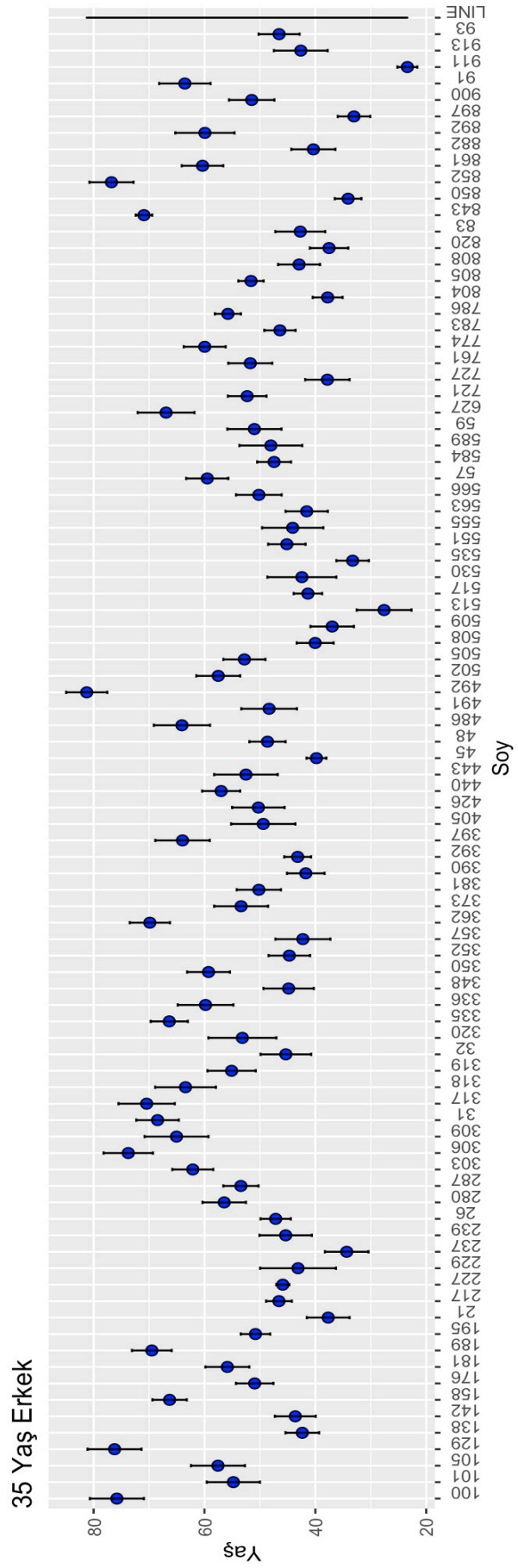
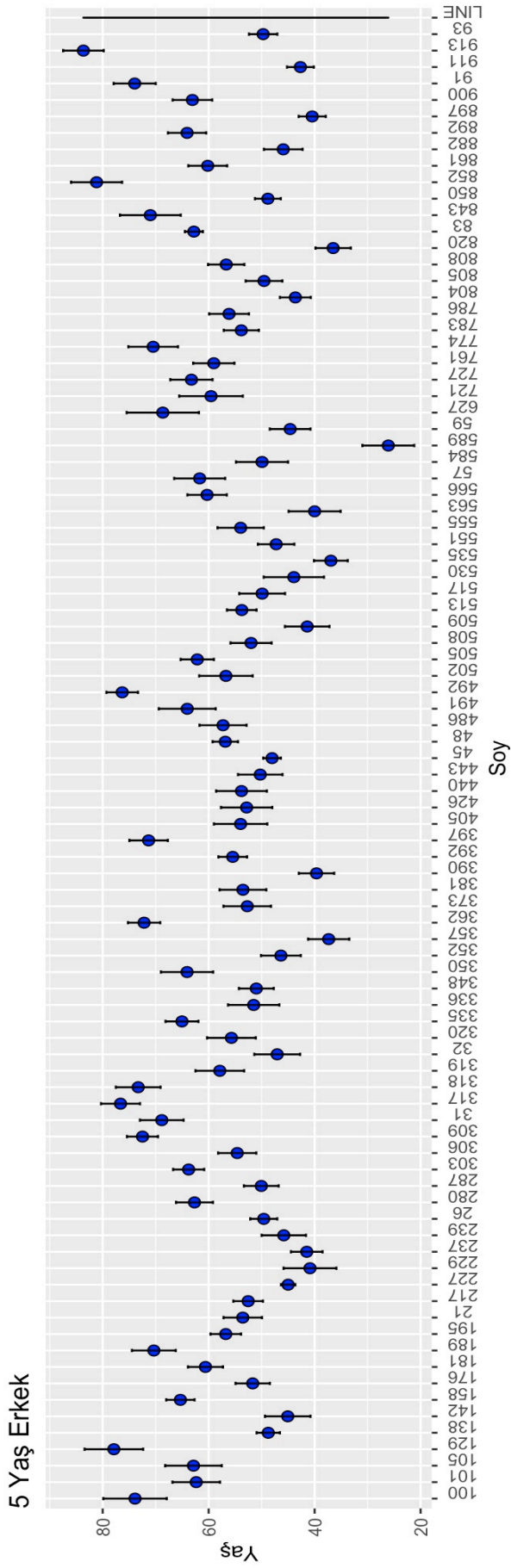
4.1 Beş ve Otuz Beş Günlük Annelerden Gelen Yavruların Ömür Uzunlukları Verilerinin Varyans Analizleri

Anne yaşına bağlı yavru döl ömür uzunluğu değişkenliğini incelemek üzere varyans analizleri (ANOVA) gerçekleştirilmiştir. Öncelikle, anne yaşına bağlı soylar arası yavru döl ömür uzunluğu varyasyonu soy ortalamaları ve yüzde cinsinden ortalama farkları hesaplanmıştır. İlk aşamada yapılan aykırı değerlerin temizlenmesinden sonra iki farklı yaş grubuna ait annelerden gelen yavruların 90 DGRP soyu ile oluşturulmuş, toplamda 10.783 bireyden oluşan ham veri ile ortalama ve yüzde fark hesaplamaları gerçekleştirilmiştir.

Şekil 4.1 ve Şekil 4.2’de 90 DGRP soyunun 5 ve 35 yaş annelerden gelen dişi ve erkek yavrularının ömür uzunlukları ortalamaları gösterilmiştir. Dişilerde ve erkeklerde ortalama 80 günden uzun yaşayan birkaç soy bulunur. 5 günlük annelerden gelenleri soyların kontrol grubu olarak düşünürsek, ömür uzunlukları soylar arasındaki fazlaca farklılık gösterir. Ayrıca aynı soya ait dişilerin ve erkeklerin ömür uzunlukları ortalamaları da değişkendir. İlk sonuç grafiklerinde gösterilen yüzde fark grafiklerinde daha net anlaşıldığı gibi, Şekil 4.1 ve 4.2’deki grafiklerde de yine 35 günlük annelerden gelen yavruların ömür uzunluğu kontrol grubuna göre bazı soylarda azalırken bazı soylarda artış göstermiştir.



Şekil 4.1: 90 DGRP soyununun 5 ve 35 Yaş Annelerden Gelen Dişilerin Ömür Uzunluğu Ortalama Grafiği

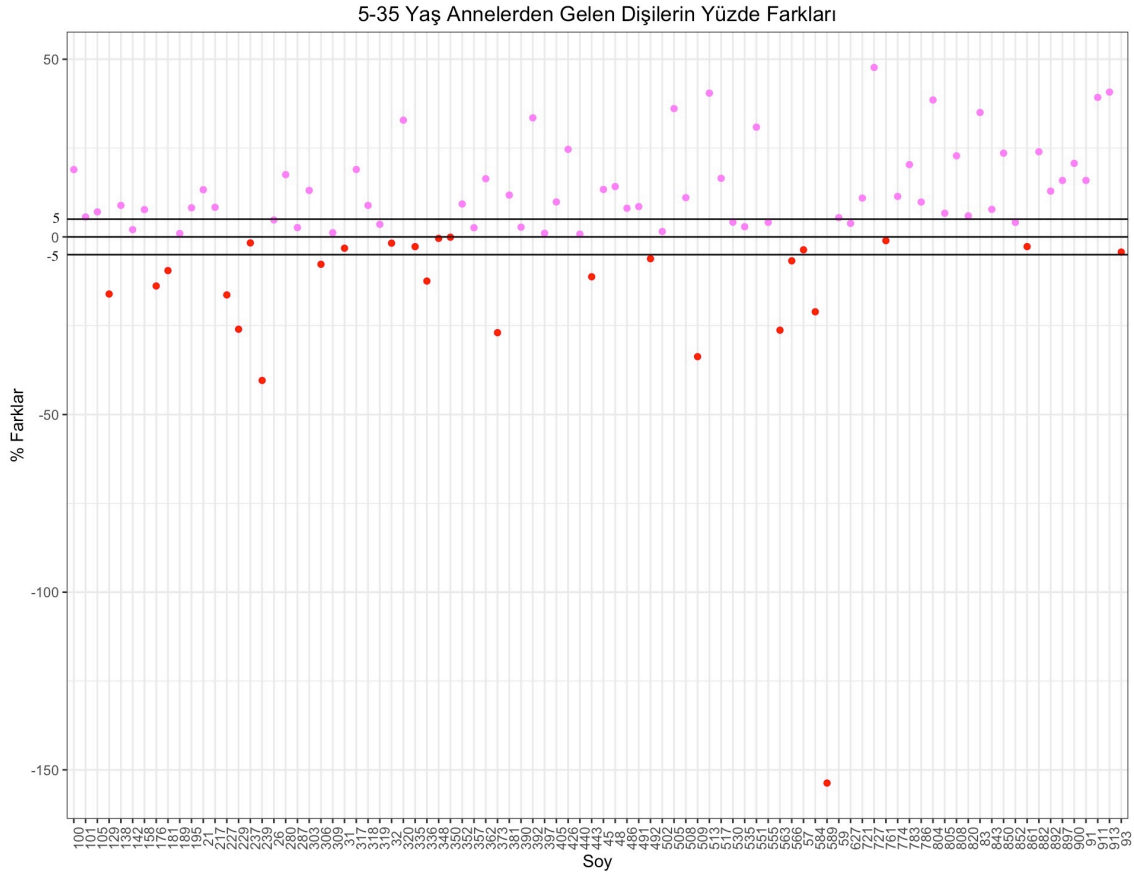


Şekil 4.2: 90 DGRP soyunun 5 ve 35 Yaş Annelerden Gelen Erkeklerin Ömür Uzunluğu Ortalama Grafiği

Elde edilen ortalama verilerini kullanarak 5 ile 35 yaş annelerden gelen yavruların dişilerine ve erkeklerine ait yüzde farkları incelenmiştir. 5 ile 35 yaş annelerden gelen dişilerin ömür uzunluklarının yüzde ortalaması

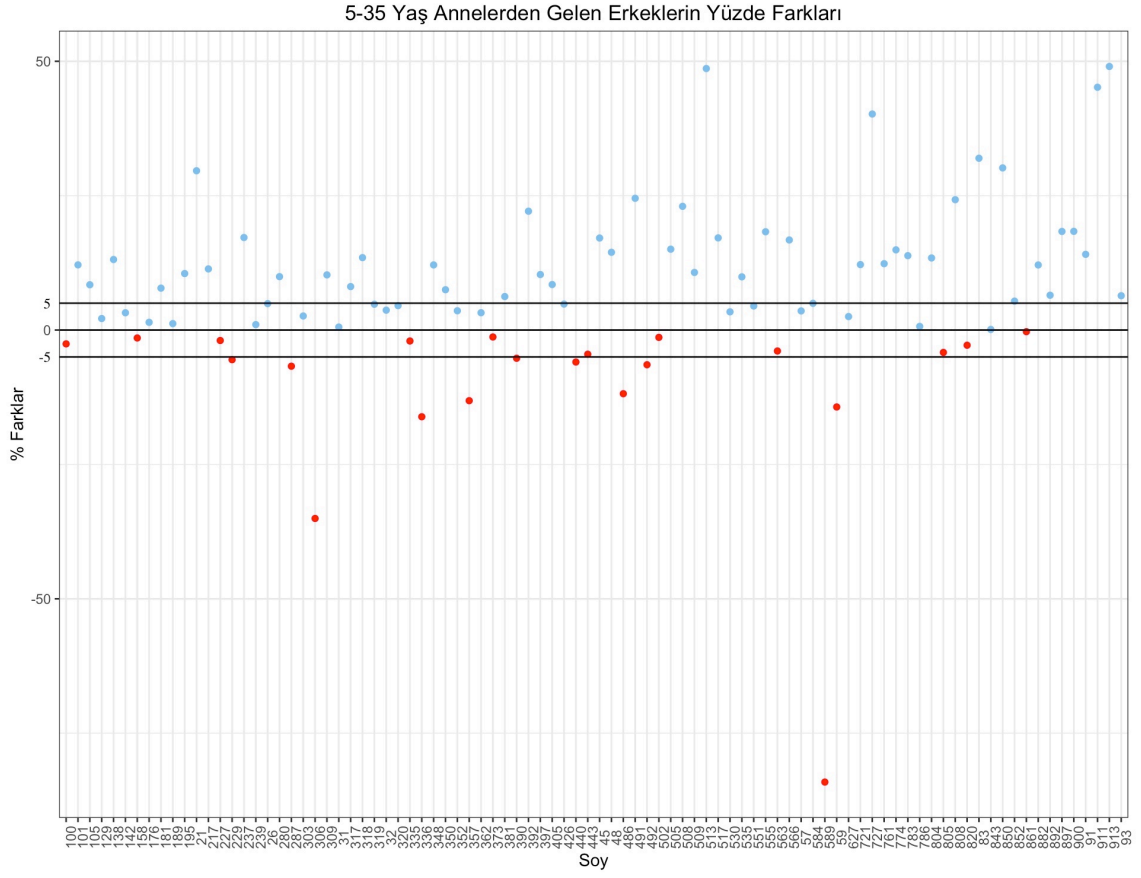
$(100 - (100 \times 35 \text{ yaş annelerden gelen dişilerin ömür uzunlukları ortalaması})) / (5 \text{ yaş annelerden gelen dişilerin ömür uzunluklarının ortalaması})$

şeklinde ortalamaların yüzde farkları hesaplanmıştır. Bu hesaplama sonucunda elde edilen yüzdeler, soy başına 5 yaş ve 35 yaş ortalama verilerinin arasındaki farkı yüzde olarak görmemizi sağlar. Yüzde farklarında, %0-5 arası değerler birbirine çok yakın olduğu düşünülerek ve daha çok %5'in altında ve üstünde kalan değerler üzerinde durulmuştur. Şekil 4.3'deki grafik, bahsedilen hesap üzerinden oluşturulmuş bir noktasal grafik. X ekseninde dizilmiş DGRP soy numaralarında karşılık gelen noktalar ile gösterilmiş yüzdeler y ekseninde verilmiştir. Y ekseninde 0 değerine ek olarak yüzde +5 ve -5 değerleri siyah kalın çizgilerle belirlenmiştir ve 0'ın üstündeki + değerler pembe noktalar, 0'ın altındaki - değerler ise kırmızı noktalar ile gösterilmiştir. Yüzdeler; pozitif değer alması 35 yaş annelerden gelen dişilerin ömür uzunlukları ortalamalarının 5 yaş annelerden gelen dişilere göre daha yüksek olduğunu belirtirken, negatif değer alması ise 5 yaş annelerden gelen dişilerin ömür uzunlukları ortalamasının 35 yaş annelerden gelen dişilerin ömür uzunlukları ortalamasına göre daha yüksek olduğunu belirtir. Ömür uzunlukları farklarının %5 ve üzerinde olduğu 48 DGRP soyu yer alırken, eksi yöndeki %5'in altında yer alan 16 DGRP soyu yer alır. %0-5 aralığında yer alan soylar ise 26 tanedir. Dişi yavru döller arasında 48 soyda, ileri anne yaşı yavru döl ömür uzunluğunu kısaltmıştır. 16 soyda ise ileri anne yaşı yavru döl ömür uzunluğunu artırmıştır.



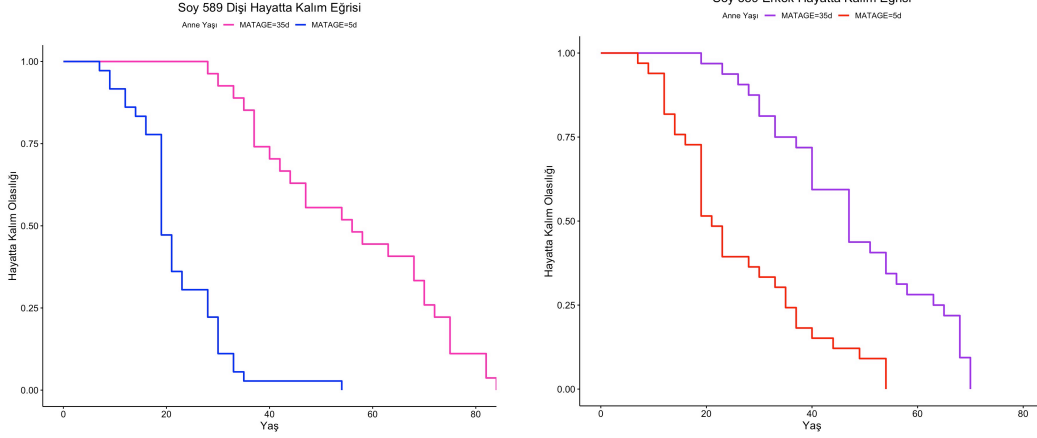
Şekil 4.3: 5 ve 35 Yaş Annelerden Gelen Dişilerin Ömür Uzunlukları Ortalamalarının Yüzde Fark Grafiği

Aynı şekilde 5 yaş ve 35 yaş annelerden gelen erkeklerin ömür uzunlukları ortalamalarının yüzde farkları için benzer grafik oluşturulmuştur. Şekil 4.4’de gösterilen grafik dişilerdeki gibi yorumlanır. Erkekler için de %5 ve üzerinde 47 DGRP soyu (mavi noktalar), eksi yönde %5’in altında 11 DGRP soyu (kırmızı noktalar) ve %0-5 aralığında 32 DGRP soyu vardır. Erkek yavru döller arasında 47 soyda, ileri anne yaşı yavru döl ömür uzunluğunu kısaltmıştır. 11 soyda ise ileri anne yaşı yavru döl ömür uzunluğunu artırmıştır. Dişi ve erkek grafiğinde ortak olarak görülen ekstrem negatif farka sahip DGRP soyu 589’dur. Dişide bu fark yüzde -153.7 iken erkekte bu fark yüzde -84.1’dir. Erkeklerde ve dişilerde Lansing etkisi ortak olarak görülen 34 soy, Lansing etkisine aykırılık ortak olarak görülen 5 soy tespit edilmiştir. Ayrıca dişilerde Lansing etkisine sahip olup erkeklerde Lansing etkisine aykırılık görülen 2 soy saptanmıştır. Erkeklerde ise Lansing etkisine sahip olan ancak dişilerde Lansing etkisine aykırılık görülen 3 soy saptanmıştır. Erkeklerde ve dişilerde Lansing etkisi görülen soyların birçoğu ortak olurken, Lansing etkisine aykırı tespit edilen soyların eşeyler arası farklı olduğu görülmüştür.



Şekil 4.4: 5 ve 35 Yaş Annelerden Gelen Erkeklerin Ömür Uzunluklarının Ortalamalarının Yüzde Fark Grafiği

Lansing etkisine aykırı olarak tespit edilen soyların hayatta kalımları da incelenmiştir. Hayatta kalım eğrisi grafiklerine örnek olarak en fazla farkın görüldüğü 589 numaralı soy Şekil 4.5’de örnek olarak gösterilmektedir. Lansing etkisine aykırılık gösteren diğer soyların hayatta kalım grafikleri ise Ek 3’de verilmiştir.



Şekil 4.5: Lansing Etkisine Aykırılık Gösteren 589 Numaralı Soya Ait Hayatta Kalım Grafikleri

Sol grafik; 589 Dişileri hayatta kalım eğrisi, mavi renk: 5 günlük annelerden gelen yavruların ömür uzunlukları ve pembe renk: 35 günlük annelerden gelen yavruların ömür uzunlukları

Sağ grafik: 589 Erkekleri hayatta kalım eğrisi, mor renk: 5 günlük annelerden gelen yavruların ömür uzunlukları ve kırmızı renk: 35 günlük annelerden gelen yavruların ömür uzunlukları

Anne yaşının yavru döl ömür uzunluğuna etkilerini soylar açısından istatistiksel düzeyde ortaya koymak amacıyla tez kapsamında sabit etkili ANOVA(varyans analizi) ve rastgele ANOVA hesaplamaları yapılmıştır. Çizelge 4.1’de sabit etkili varyans analizi sonucunda, sabit etkileri oluşturan anne yaşı, eşey ve anneyaşı:eşey ilişkisi hesaplamaları yer almaktadır. Sadece anne yaşı etkisi için; F değerinin büyüklüğü ve p-değerinin anlamlılık yaratan $p < 0.001$ ’den küçük değerde olması anne yaşının yavru döl ömür uzunluğu üzerinde etkisi olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark yarattığını göstermektedir. Ancak eşeyler arasında ve anneyaşı~eşey ilişkisinde sabit etkilerde anlamlı bir fark yaratacak büyüklükte bir farklılık görülmemiştir. Çizelge 4.2 ise rastgele etkili varyans analizi sonucunu gösterir. Rastgele etkiler analiz sonuçları açısından değerlendirildiğinde bütün terimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir. Elde edilen bu sonuçlar her ne kadar anne yaşı teriminin yavru döl ömür uzunluğu üzerinde yüksek etkisi görülse de bu etkinin soydan soya ve eşeyden eşeye değiştiğine işaret etmektedir. Yukarıda değinilen iki yaş grubuna ait yavru döl ömür uzunlukları yüzde farkları sonuçları da bu örüntüyü açık bir şekilde göstermekteydi.

	Kareler Toplamı	Ortalamalar Toplamı	NumDF	DenDF	F Değeri	P- değeri
Anne Yaşı	2740.96	2740.96	1	89.264	23.9657	4.331e- 06***
Eşey	5.36	5.36	1	88.534	0.0468	0.8291
AnneYaşı:Eşey	59.60	59.60	1	88.006	0.5211	0.4723

Anlamlılık değerleri: 0 ‘****’, 0.001 ‘***’, 0.01 ‘*’, 0.05 , 0.1 , 1

Çizelge 4.1: Ömür Uzunluğu Ortalamalarının Sabit Etkili Varyans Analizi(ANOVA)

	Npar	logLik	AIC	LRT	Df	Pr(>Chisq)
1 SOY	8	-41396	82808	44,108	1	3,11e ⁻¹¹ ***
1 SOY:ANNEYAŞI	8	-41402	82820	55,578	1	8,98e ⁻¹⁴ ***
1 SOY:EŞEY	8	-41405	82827	62,663	1	2,45e ⁻¹⁵ ***
1 SOY:ANNEYAŞI:EŞEY	8	-41419	82854	89,943	1	<2,2e ⁻¹⁶ ***

Anlamlılık değerleri: 0 ‘****’, 0.001 ‘***’, 0.01 ‘*’, 0.05 , 0.1 , 1

Çizelge 4.2: Ömür Uzunluğu Ortalamalarının Rastgele Varyans Analizi (rANOVA)

Çizelge 4.3 rastgele etkiler üzerinden gerçekleştirilen varyans komponentleri analizi sonuçları gösterilmektedir. Analiz sonucu ortaya çıkan en yüksek varyans bileşeni değeri, yaklaşık %30 varyans ile soy terimi olmuştur. İkinci en yüksek varyans ise soy ve eşey etkileşimidir. Soy ve anne yaşı etkileşimi varyans değeri ise soy:eşey varyansına yakın yüksekliktedir. Bu analiz sonucunda ortaya çıkan değişkenlikler açısından bir değerlendirme yapıldığında deney sonucunda elde edilen farklılıkların büyük bir kısmının soy etkisinden kaynaklandığı ve bunun yanı sıra soy~eşey ve soy~anne yaşı etkileşimlerinin de önemli olduğu görülmektedir.

GRUP	İSİM	VARYANS	STD. SAPMA	VARYANS %
Soy:AnneYaşı:Eşey	Kesen	8,61	2,934	3.345
Soy:Eşey	Kesen	31,06	5,574	12.06
Soy:AnneYaşı	Kesen	26,78	5,175	10.40
Soy	Kesen	76,71	8,758	29.8
Kalan	Kesen	114,37	10,694	44.41

Çizelge 4.3: Ömür Uzunluğu Ortalamalarının Varyans Komponentleri

Buraya kadar özetlenen analizler, anne yaşı artışıyla ömür uzunluğu arasında doğrudan ilişkili soylar bulunmakla (Lansing etkisi) birlikte, bu tür bir ilişkilenenin büyüklüğü ve yönünün soydan soya ve hatta eşeyler arasında değiştiğine de işaret etmektedir. Genetik açıdan her biri kendi içinde homojen olan soylar arasında gözlenen bu varyasyon, farklı genetik varyantların (genlerin) anne yaşı-yavru döl ömür uzunluğu ilişkisine katkıda olabileceğine kuvvetle işaret etmektedir. Dolayısıyla tezin bir sonraki kısmında GWAS yoluyla bu genlerin saptanması basamağına geçilmiştir.

Genel durumu ortaya koyan varyans analizlerinden sonra GWA analizine girecek ömür uzunlukları ortalamaları verileri, öncelikle, GWA analizi temelinde varyans analizine dayalı bir yöntem olduğundan verilerin elde edildiği 90 DGRP'den oluşan popülasyon içerisindeki normal dağılımlarını görebilmek için Shapiro-Wilk normalite testine alınmıştır. Normalite testlerinde, p-değeri > 0.05 olduğu durumlarda verinin normal dağıldığı kabul edilir. Çizelge 4.4'de gösterildiği gibi eşey ve anne yaşına göre ayrılmış yavru döl ömür uzunlukları gruplarının normalite testleri normal dağılım gösteren sonuçlar vermiştir.

Grup	W	p-değeri
5 Yaş Dişi	0,99095	0,7982
5 Yaş Erkek	0,9892	0,6723
35 Yaş Dişi	0,9877	0,5635
35 Yaş Erkek	0,98406	0,34

Çizelge 4.4: Ömür Uzunlukları Ortalamalarının Shapiro-Wilk Normalite Testi

4.2 5 ve 35 Günlük Annelerden Gelen Yavruların Ömür Uzunluklarının Genom Çaplı İlişkilendirme Analizi (GWAS)

Tez kapsamında yapılan deneylerin amacı anne yaşının yavrunun ömür uzunluğuna etkisinin arka planında yer alan aday genleri tespit etmeye yöneliktir. Bu doğrultuda, tam genom dizisi bilinen DGRP soyları ile yapılan deneyin verileri ile genom çaplı ilişkilendirme analizi gerçekleştirilmiştir. 5 günlük annelerden gelen yavrular, 35 günlük annelerden gelen yavruların ömür uzunlukları ortalamaları ve 5-35 günlük annelerden yavruların ömür uzunlukları ortalama farkları (5 günlük -35 günlük) ile 3 farklı GWAS gerçekleştirilmiştir.

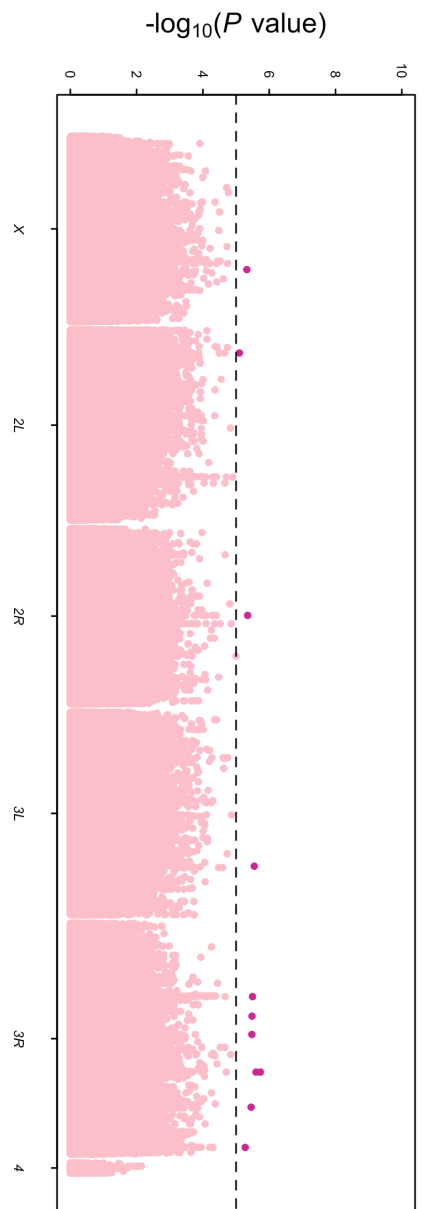
GWAS sonucu elde edilen genlerin anlamlı SNP'leri, yani GWAS'da *Drosophila* için kullanılan 10^{-5} değerinden küçük p-değerlerine sahip aday varyantlara, görebilmenin bir yolu da Manhattan grafiği oluşturmaktır. GWAS sonucu elde edilen gen açılımları dosyasının bir çıktı örneği olan Çizelge 4.5'de gözlenen başlıklar değerlendirilerek bir Manhattan grafiği çizilir.

ID	Dişi p-değeri	DişiMixed p-değeri	Erkek p-değeri	ErkekMixed p-değeri	Ort. P-değeri	Ort.Mixed p-değeri	Farklar p-değeri	FarklarMixed p-değeri	Gen Açılımı
3R_17991414_SNP	1,84E-06	1,19E-06	0,0005271	4,78E-04	3,84E-06	2,44E-06	0,0777	7,65E-02	FBgn0051163 SKIP
3R_17991409_SNP	2,51E-06	2,20E-06	0,00257	2,91E-03	1,36E-05	1,53E-05	0,02894	2,74E-02	FBgn0051163 SKIP
3L_18651140_SNP	2,83E-06	4,51E-06	0,05056	5,32E-02	0,0002174	2,70E-04	0,00103	1,28E-03	FBgn0036801 MYPT-75D
3R_8873206_SNP	3,20E-06	2,90E-06	4,57E-05	6,24E-05	1,12E-06	1,07E-06	0,256	2,73E-01	FBgn0001217 Hsc70-2

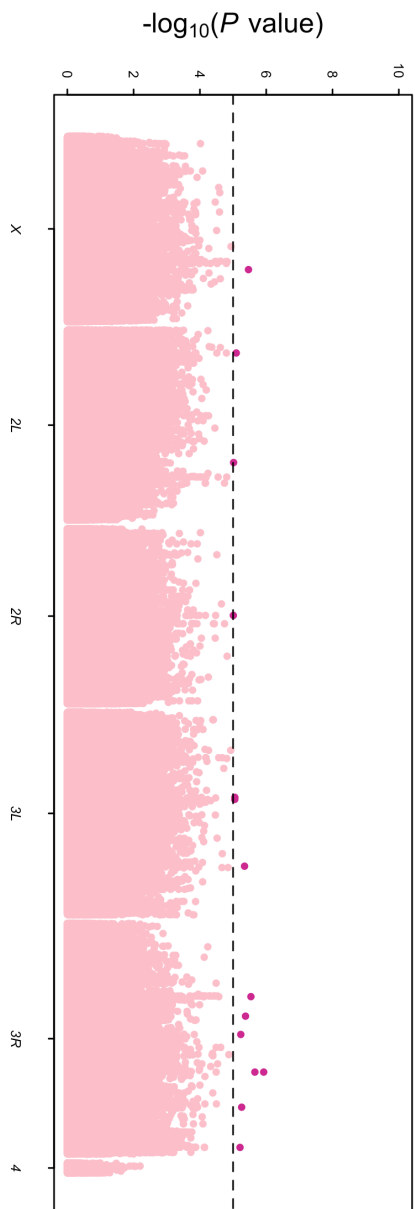
Çizelge 4.5: GWAS Sonucu Elde Edilen Gen Açılımı Sonuçlarının Kısaltılmış Bir Örneği

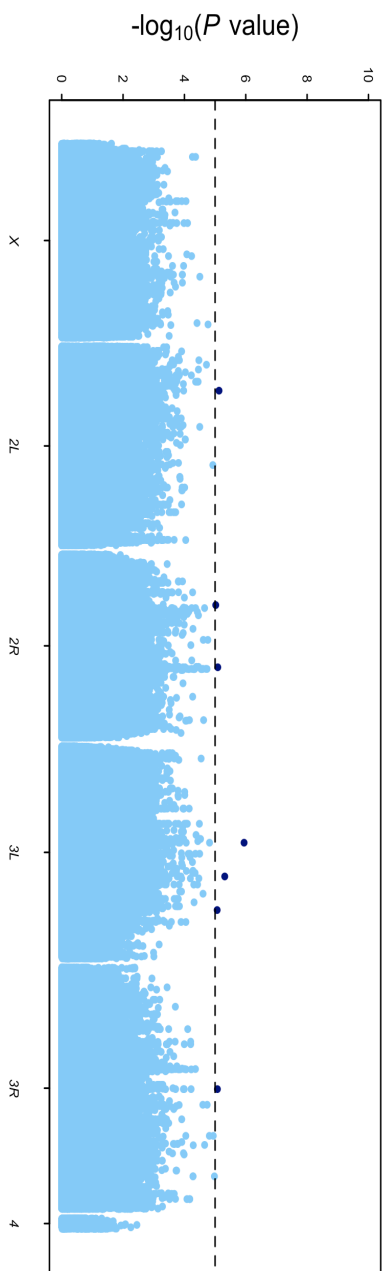
Manhattan grafikleri 3 ayrı GWAS için; dişi, erkek, ortalamalar ve farkların p-değerleri üzerinden toplamda 12 grafikte incelenmiştir. Manhattan grafikleri, GWAS sonucu *Drosophila* 'nın sahip olduğu 4 kromozom üzerinde bulunan SNP'lerle birlikte 10^{-5} eşik değerinin üstünde kalan anlamlı SNP'leri de gösterir. Grafiklerin x eksenini kromozom bilgilerini, y eksenini de logaritmik olarak eşik değerini gösterir. pVal ve Mixed pVal ise Çizelge 4.5'deki gibi GWAS sonuç dosyasındaki p-değerlerini ifade eder. 5 günlük annelerden gelen yavruların GWAS'ına ait Manhattan grafikleri Şekil 4.6'de, 35 günlük annelerden gelen yavruların GWAS'ına ait Manhattan grafikleri Şekil 4.8'de ve 5-35 günlük annelerden gelen yavruların farklarına ait Manhattan grafikleri Şekil 4.10'da gösterilmiştir.

Dişi Pval

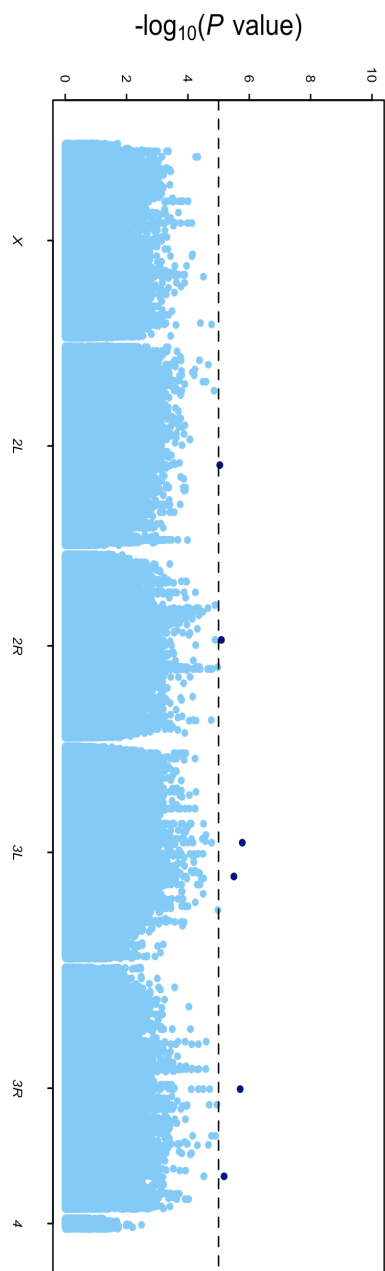


DişiMixed Pval



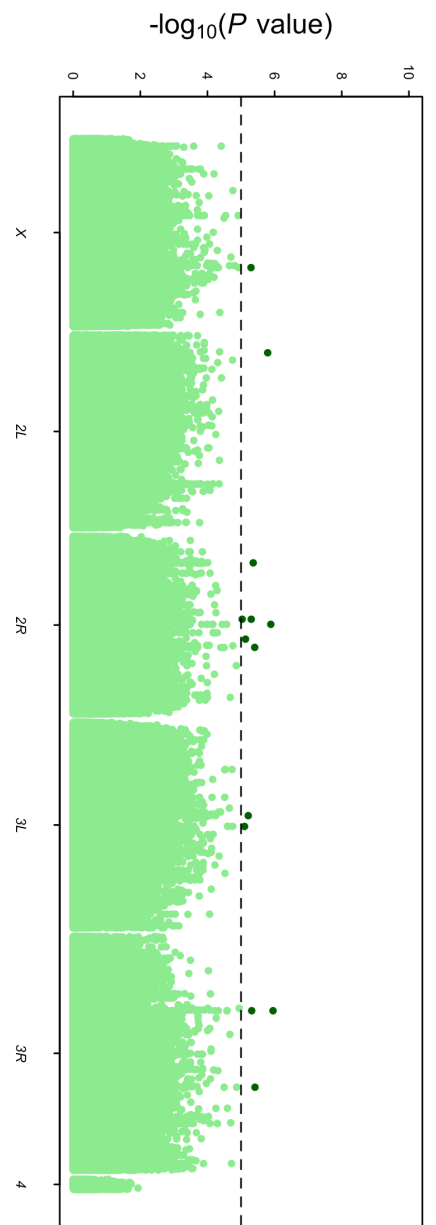


ErkekMixed Pval

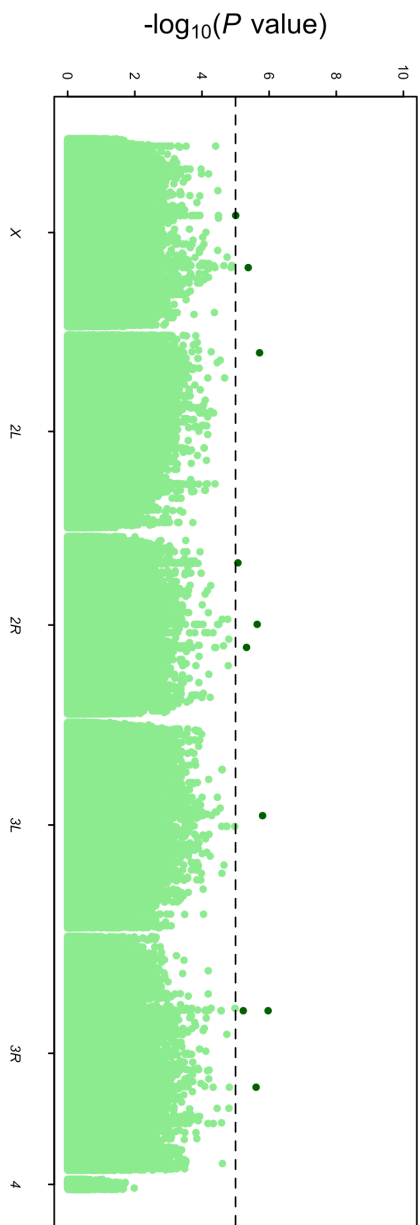


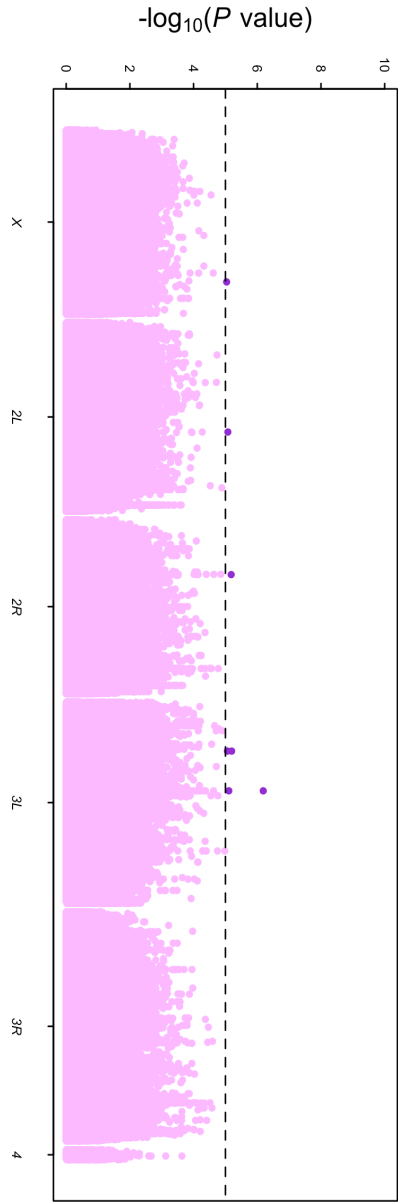
Erkek Pval

Ortalama Pval

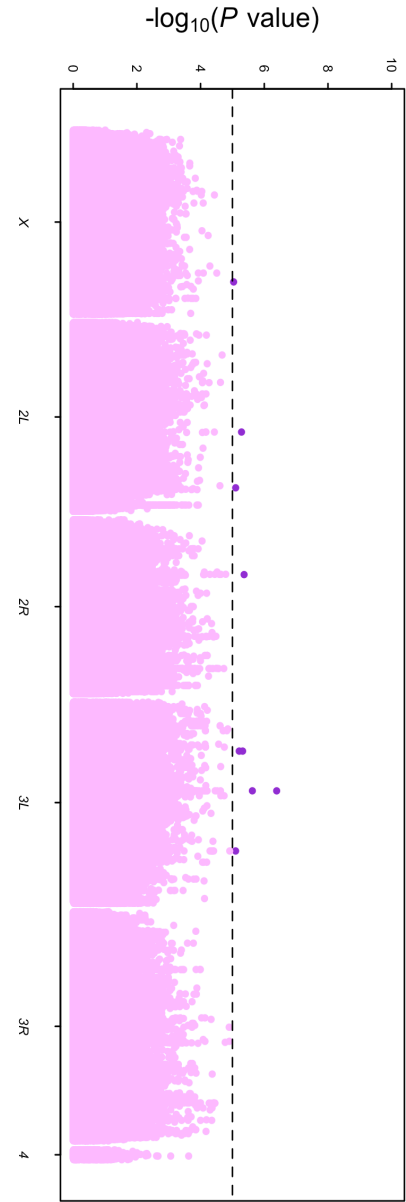


OrtalamaMixed Pval





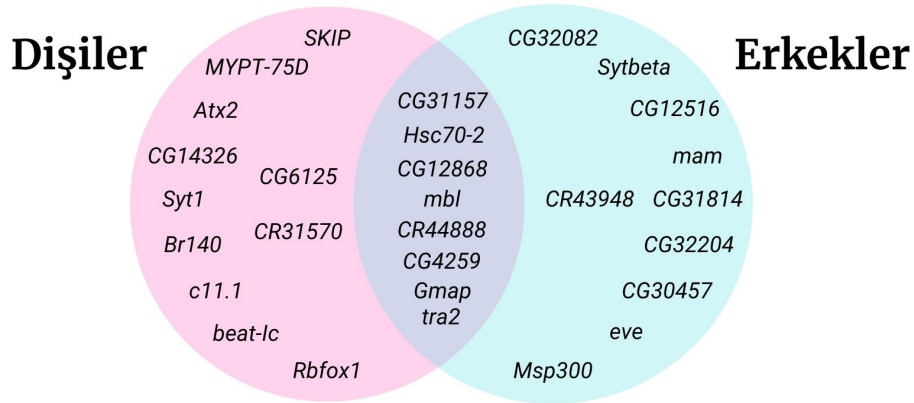
FarklarınMixed Pval



Farkların Pval

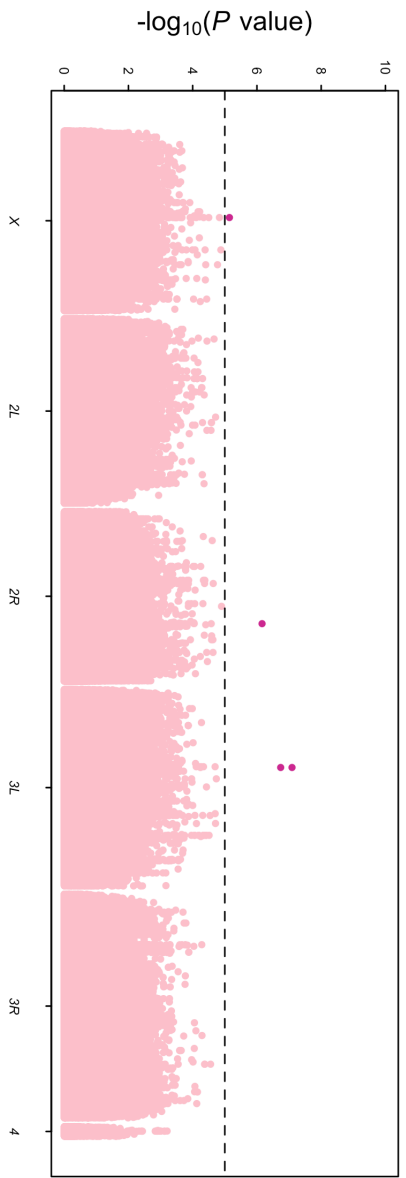
Şekil 4.6: 5 Günlük Annelerden Gelen Yavruların GWAS'ına ait Manhattan Grafiği

5 günlük annelerden gelen yavruların GWAS'ında tespit edilen 34 aday varyanttan dişi ve erkeklerde ortak olarak eşik değerinin üzerinde yer alanlar *CG31157*(yukarı yön bölge), *Hsc70-2*(aşağı yön bölge), *CG12868*(anlamli olmayan kodlanan bölge), *CG4259*(aşağı yön bölge), *mbl*(intron), *CR44888*(yukarı yön bölge), *tra2*(yukarı yön bölge) ve *Gmap*(intron) genleridir. Sadece dişilerde eşik değerin üzerinde tespit edilen varyantlar *SKIP*(intron), *MYPT-75D*(intron), *Atx2*(yukarı yön bölge), *CG6125*(yukarı yön bölge), *CR31570*(yukarı yön bölge), *CG14326*(anlamli olmayan kodlanan bölge), *Syt1*(intron), *Br140*(aşağı yön bölge), *c11.1*(anlamli kodlanan bölge), *beat-Ic*(intron) ve *Rbfox1*(intron) genleridir. Sadece erkeklerde eşik değerin üzerinde tespit edilen varyantlar *CG32082*(intron), *CR43948*(yukarı yön bölge), *Sybeta*(intron), *CG12516*(anlamli kodlanan bölge), *mam*(intron), *CG31814*(intron), *CG32204*(intron), *CG30457*(anlamli kodlanan bölge), *eve*(anlamli kodlanan bölge) ve *Msp300*(anlamli kodlanan bölge) genleridir (Şekil 4.7). Dişi-erkek ortak etkilerinde tespit edilen dişilerde ve erkeklerde bahsedilen genler ile aynıdır. Dişi ve erkeklerin farklarına ait değerlerde tespit edilen eşik değerinin üzerinde ise *CG33144*(intron) ve *PVRAP*(intron) genleri bulunur.

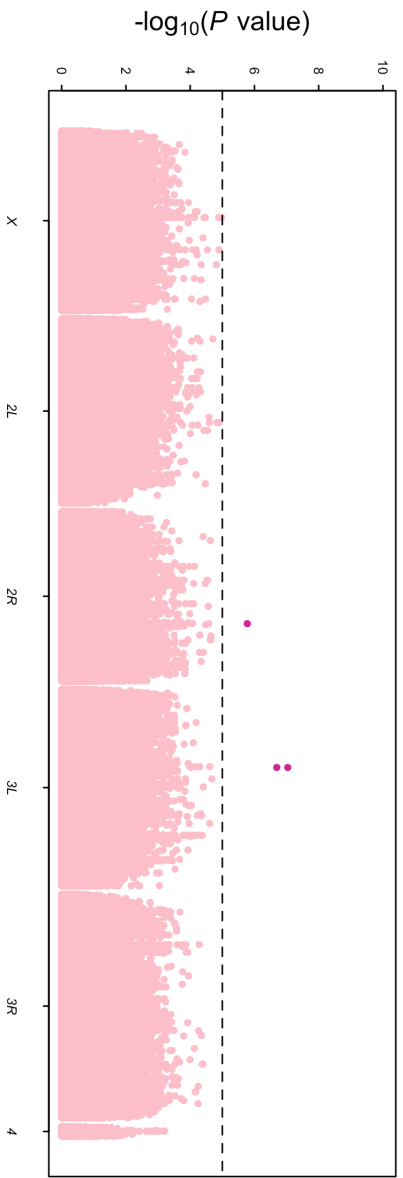


Şekil 4.7: 5 Günlük Annelerden Gelen Yavruların GWAS'larından Elde Edilen Varyantların Dişi ve Erkek Değerleri ile Oluşturulan Küme

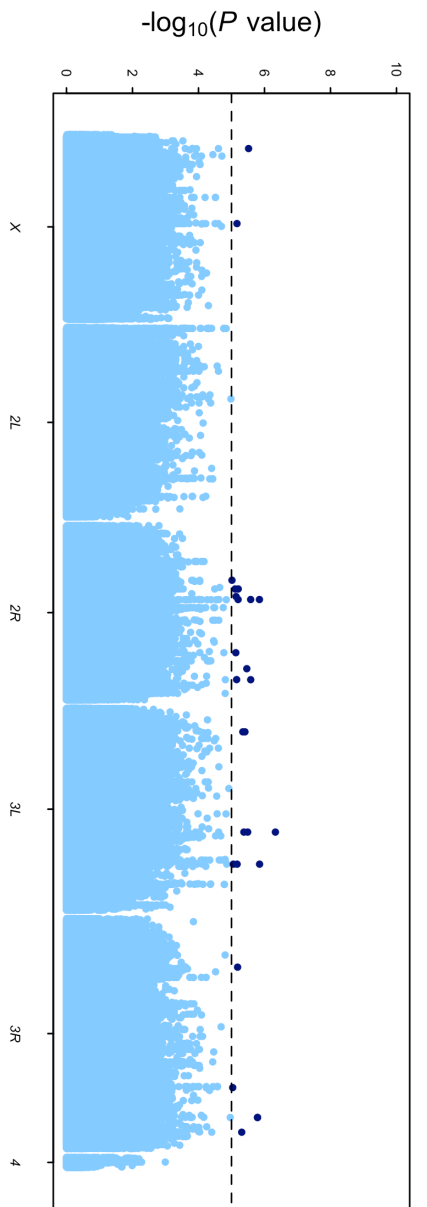
Dişi Pval



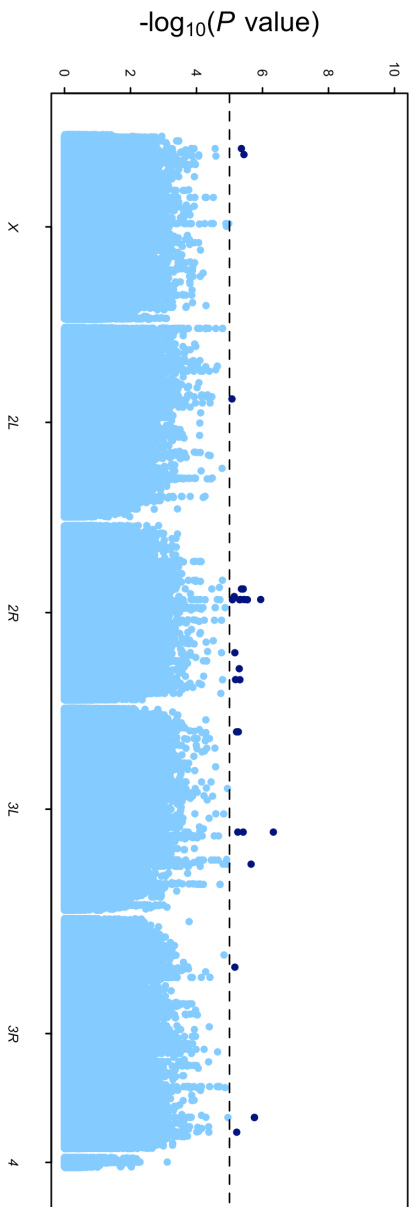
Dişimixed Pval



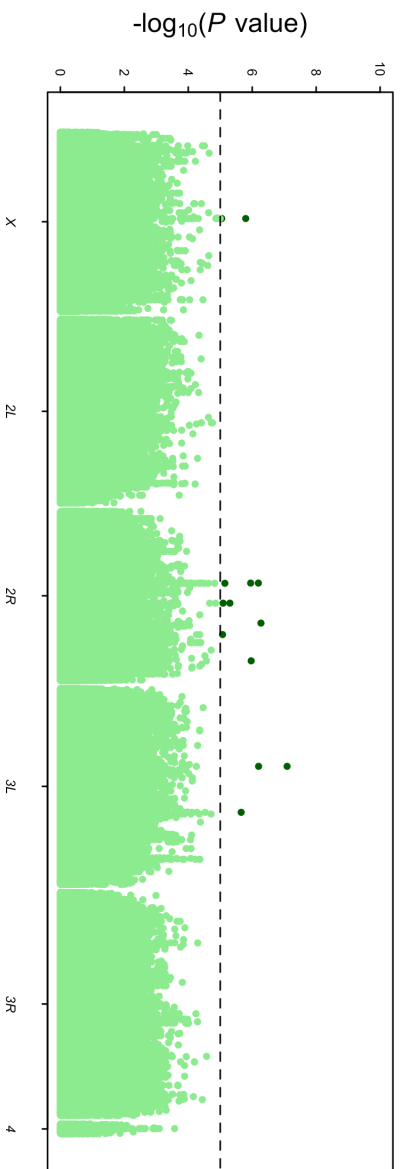
Erkek Pval



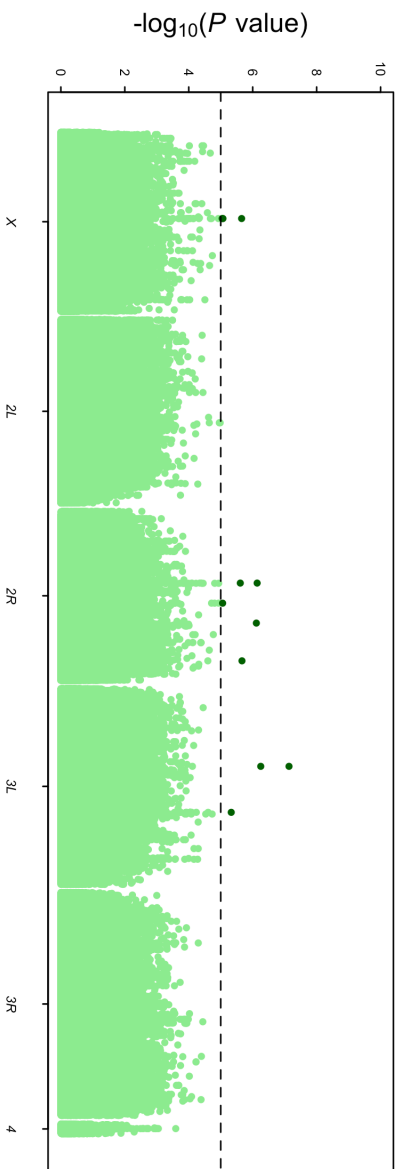
ErkekMixed Pval

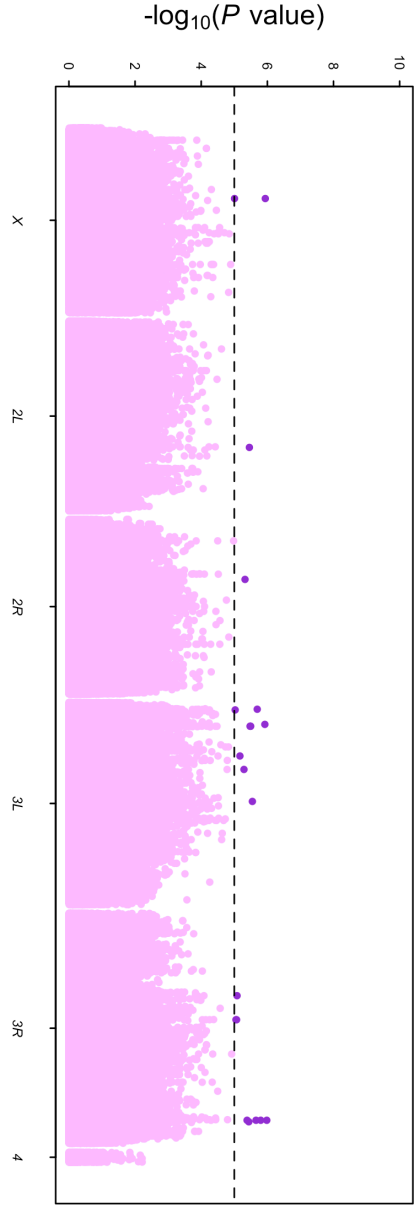


Ortalama Pval

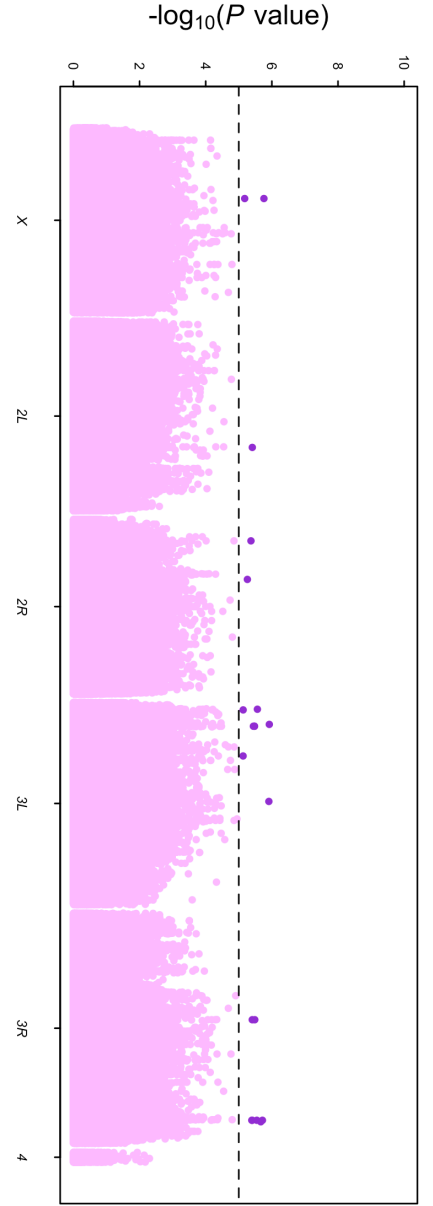


OrtalamaMixed Pval





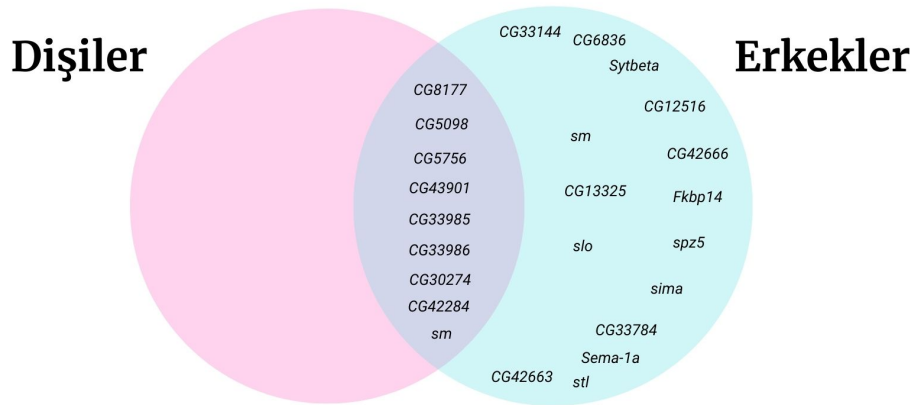
FarklarınMixed Pval



Farkların Pval

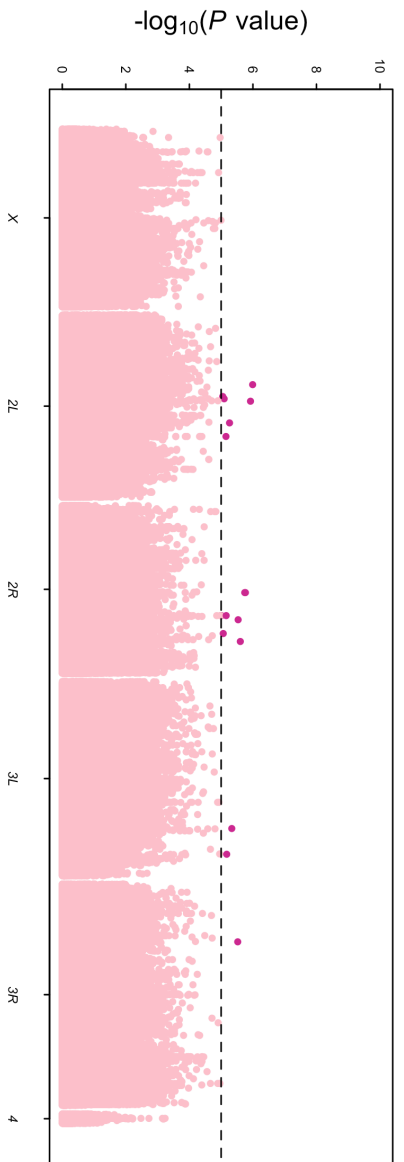
Şekil 4.8: 35 Günlük Annelerden Gelen Yavruların GWAS'ına ait Manhattan Grafiği

35 günlük annelerden gelen yavruların GWAS'ı sonucunda tespit edilen 41 aday varyanttan dişi ve erkeklerde ortak belirlenen genler *CG8177*(intron), *CG5098*(aşağı yön bölge), *CG5756*(intron), *CG43901*(intron, anlamlı kodlanan bölge ve anlamlı olmayan kodlanan bölge), *CG33985*(aşağı yön bölge), *CG33986*(yukarı yön bölge), *CG30274*(yukarı yön bölge), *CG42284*(intron) ve *sm*(intron)'dir. Dişilerde erkekler ile ortak olmayan genler bulunmamaktadır. Erkek değerlerinde ise *Sybeta*(intron), *CG6836*(yukarı yön bölge), *CG12516*(anlamlı kodlanan bölge), *CG42666*(intron), *Fkbp14*(intron), *spz5*(intron), *sima*(intron), *CG33784*(anlamlı olmayan kodlanan bölge), *stl*(intron), *CG42663*(intron), *slo*(intron), *CG33144*(kodlanan bölge), *Sema-1a*(intron) ve *CG13325*(intron) genleri tespit edilmiştir (Şekil 4.9). Dişi-erkek ortak değerlerde (ortalama değer verileri) dişi ve erkeklerden farklı genler bulunmamaktadır. Dişi-erkek farklarına ait değerlerde *Fife*(intron), *rols*(intron), *CG43993*(yukarı yön bölge), *CG11284*(intron), *CR45568*(yukarı yön bölge), *Ptp99A*(intron), *CR44022*, *dpr20*(yukarı yön bölge), *CR45568*(yukarı yön bölge), *cher*(intron), *Shab*(intron), *CG9970*(yukarı yön bölge), *I_2_01289*(anlamlı kodlanan bölge), *spri*(intron), *Glut1*(intron), *sfl*(intron), *Dop1R1*(intron) ve *CG42445*(intron) genleri tespit edilmiştir.

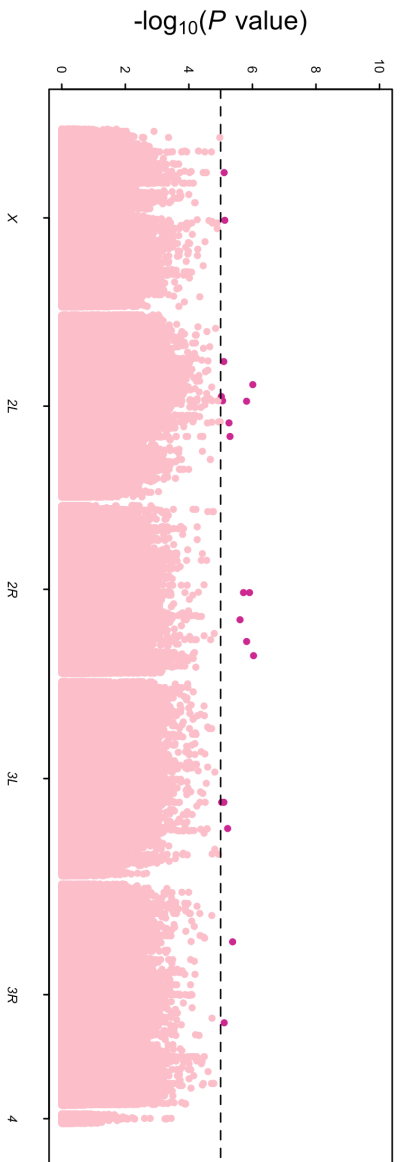


Şekil 4.9: 35 Günlük Annelerden Gelen Yavruların GWAS'larından Elde Edilen Varyantların Dişi ve Erkek Değerleri ile Oluşturulan Küme

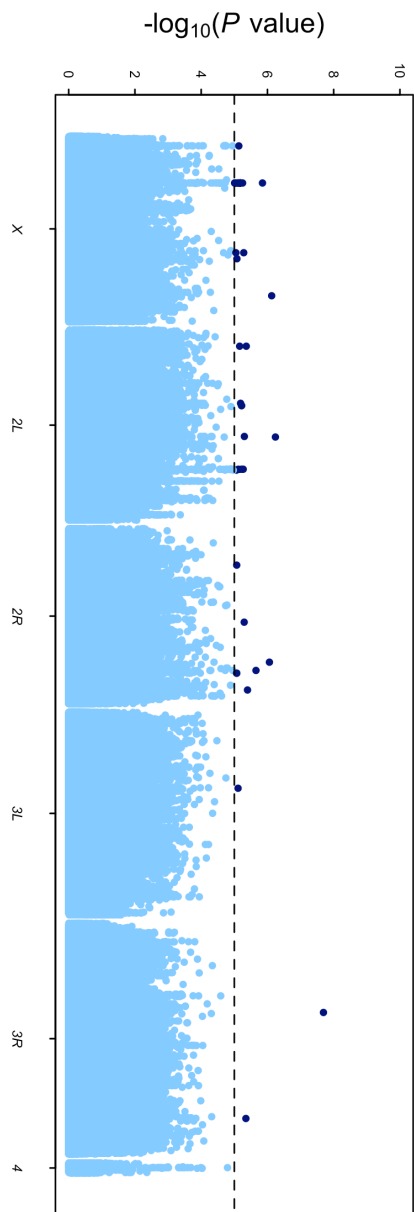
Dişi Pval



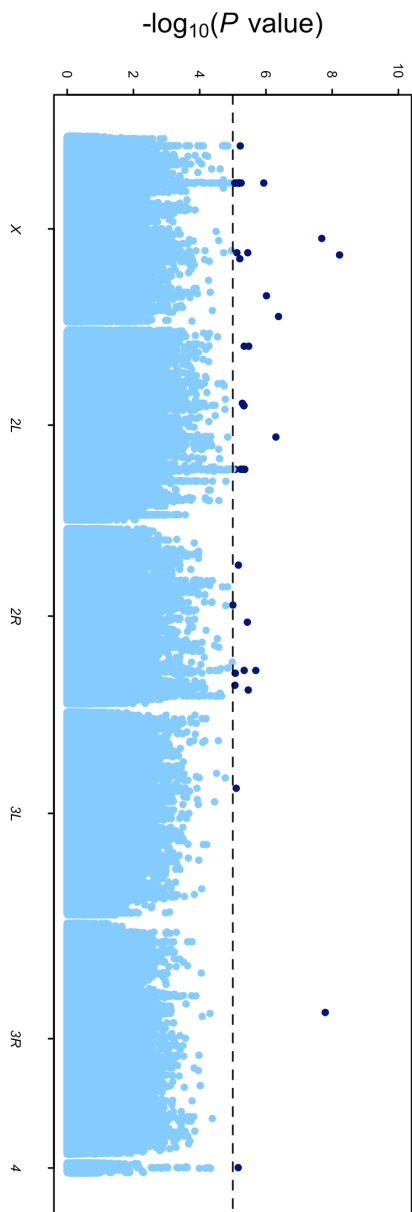
DişiMixed Pval



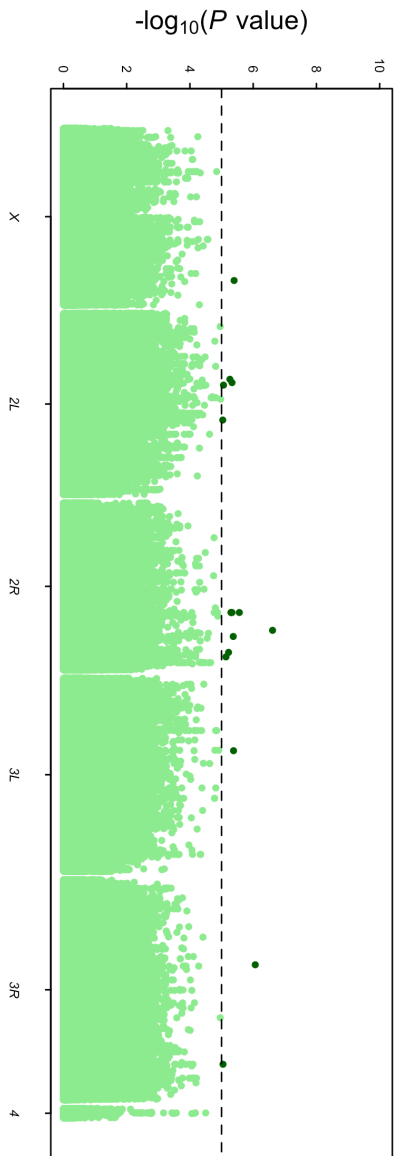
Erkek Pval



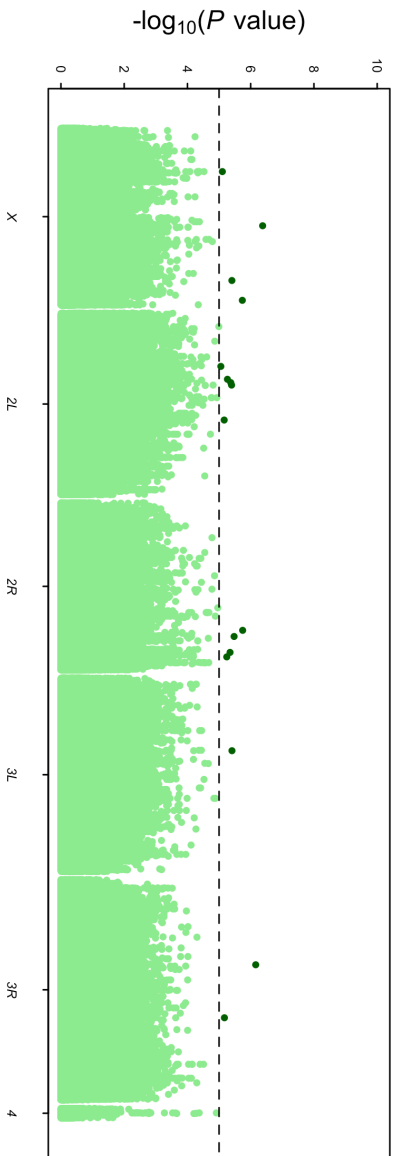
ErkekMixed Pval

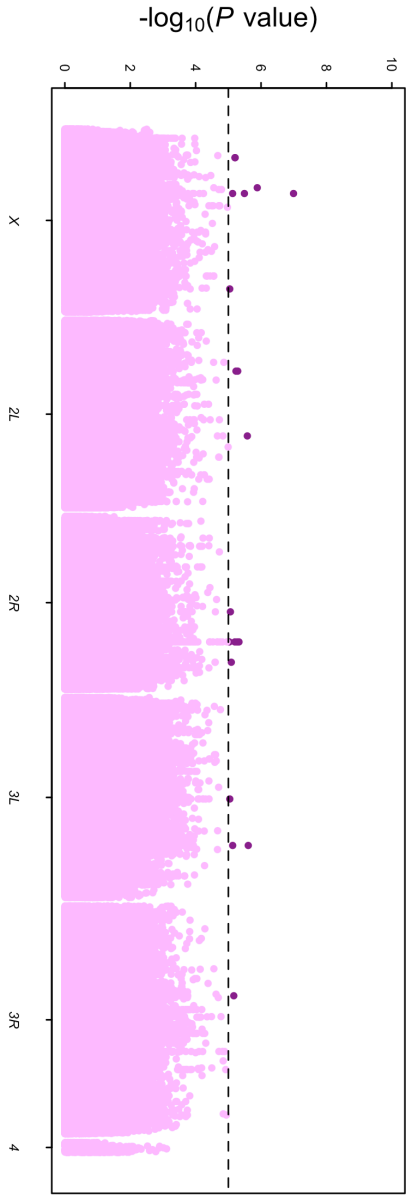


Ortalama Pval

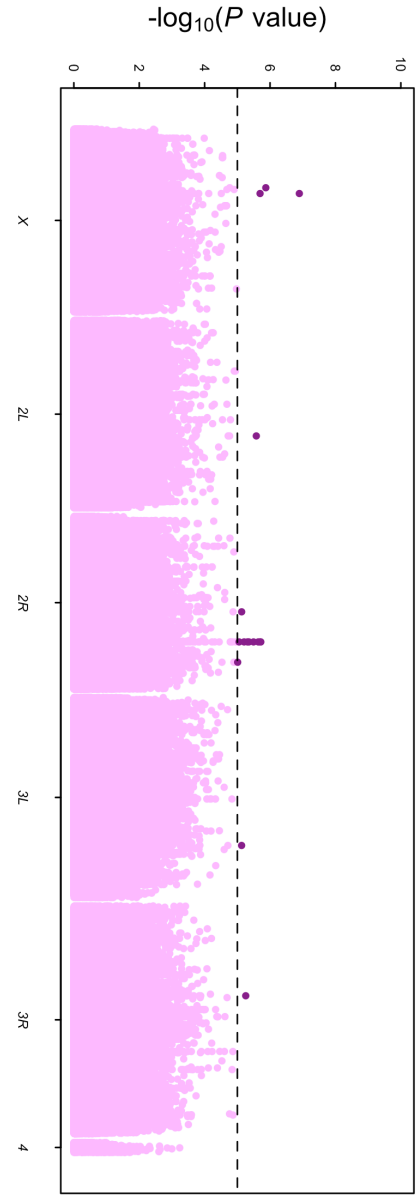


OrtalamaMixed Pval





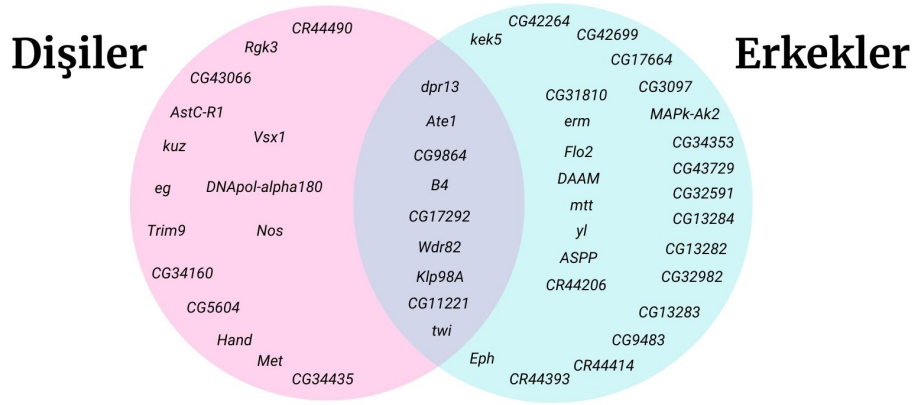
FarklarMixed Pval



Farklar Pval

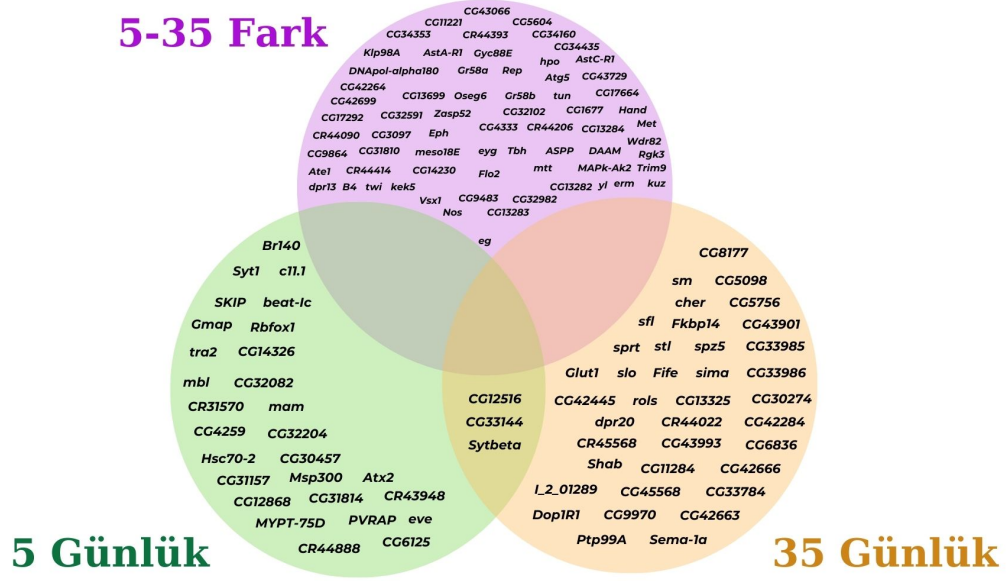
Şekil 4.10: 5-35 Günlük Annelerden Gelen Yavruların Farkların GWAS'ına ait Manhattan Grafiği

5-35 günlük annelerden gelen yavruların ömür uzunlukları farklarının GWAS'larında tespit edilen 70 aday varyanttan *dpr13*(intron), *Ate1*(intron), *CG9864*(yukarı yön bölge), *B4*(intron), *CG17292*(anlamli kodlanan bölge), *Wdr82*(yukarı yön bölge), *Klp98A*(intron), *twi*(intron) ve *CG11221*(yukarı yön 5' uç) genleri dişilerde ve erkeklerde ortak olarak bulunmaktadır. Sadece dişilerin değerlerinde tespit edilenler *CR44490*(intron), *Rgk3*(intron), *CG43066*(intron), *AstC-RI*(intron), *kuz*(intron), *eg*(intron), *Trim9*(intron), *CG34160*(anlamli olmayan kodlanan bölge), *CG5604*(yukarı yön bölge), *Hand*(intron), *Met*(aşağı yön bölge), *CG34435*(aşağı yön bölge), *Vsx1*(aşağı yön bölge), *DNApol-alpha180*(anlamli kodlanan bölge) ve *Nos*(intron) genleridir. Sadece erkeklerde ise *kek5*(intron), *CG42264*(aşağı yön bölge), *CG42699*(intron, yukarı yön bölge, yukarı yön 5' uç ve anlamli olmayan kodlanmayan bölge), *CG17664*(yukarı yön bölge), *erm*(intron), *CG34353*(intron), *CG43729*(intron), *yl*(anlamli kodlanmayan bölge), *CG13282*(yukarı yön bölge), *CG32982*(intron), *CG13283*(aşağı yön bölge), *CG9483*(aşağı yön bölge), *CR44414*(ekzon), *MAPk-Ak2*(anlamli kodlanmayan bölge, intron ve yukarı yön bölge), *CG31810*(anlamli kodlanan bölge ve intron), *DAAM*(yukarı yön bölge 3' uç), *CG3097*(intron), *CG13284*(intron), *CG32591*(aşağı yön bölge), *Flo2*(intron), *mtt*(intron), *CR44393*(intron), *ASPP*(yukarı yön bölge), *Eph*(intron) ve *CR44206*(intron) genleri tespit edilmiştir (Şekil 4.11). Dişi-erkek ortak değerlerde bahsedilmeyen bir gen bulunmamaktadır. Dişi-erkek fark değerlerine göre *Tbh*(anlamli kodlanan bölge ve intron), *CG1677*(intron), *Atg5*(intron), *CG13699*(intron), *CG4333*(intron), *Oseg6*(anlamli kodlanan bölge), *Rep*(anlamli kodlanan bölge), *hpo*(aşağı yön bölge), *AstA-RI*(intron), *Gyc88E*(intron), *Gr58a*(yukarı yön bölge), *Gr58b*(kodlanan bölge), *tun*(intron), *Zasp52*(intron), *eyg*(yukarı yön bölge), *CG32102*(aşağı yön bölge), *CG14230*(anlamli kodlanan bölge) ve *meso18E*(aşağı yön bölge) genleri tespit edilmiştir.



Şekil 4.11: 5-35 Günlük Annelerden Gelen Yavruların Ortalama Ömür Uzunlukları Farkı ile Yapılan GWAS'larından Elde Edilen Varyantların Dişi ve Erkek Değerleri ile Oluşturulan Küme

Yapılan 3 farklı GWAS sonucu elde edilen genlerden sadece 5 günlük ve 35 günlük GWAS'larda tespit edilen genlerden *CG12516*, *CG33144* ve *Sybeta* ortaktır. Toplamda tespit edilen 146 aday varyanttan 3 farklı GWAS'ta ortak olan başka gen bulunmamaktadır. Şekil 4.12'de 3 farklı GWAS'da tespit edilen aday varyantlar kümeleri ile gösterilmiştir. 146 aday varyanttan 77 aday varyant intronik bölgede yer alırken bir tane ekzonda yer alan uzun kodlanan RNA hariç diğer aday varyantların hepsi düzenleyici bölgelerde yer alır.



Şekil 4.12: 5 Günlük ve 35 Günlük Annelerden Gelen Yavruların, 5-35 Günlük Annelerden Gelen Yavruların Farkların GWAS'larında Tespit Edilen Aday Varyantlar

Üç GWAS sonucunda anlamlı SNP'lere denk gelen ilişkili aday gen varyantları ile gen ontoloji analizi gerçekleştirilmiş ve birçok biyolojik süreç, moleküler fonksiyon ve hastalık ilişkileri kurulmuştur. Biyolojik süreç analizleri tez kapsamında yaşlanma ve anne yaşı ile ilgili olduğu düşünülen başlıklar altında gruplandırılmıştır. Üreme ile ilişkili biyolojik süreçler Çizelge 4.6'de gösterilmiş olup, 15 süreç doğrudan bağlantılıdır. Özellikle dişi üreme gelişimine dahil olan oosit oluşumu ve farklılaşması gibi süreçler analiz sonucunda elde edilmiştir. Yaşlanma ile bağlantılı 15 biyolojik süreç ve ilişkili aday gen varyantları Çizelge 4.7'da gösterilmiştir. Yaşlanma ile bağlantılı hücre ölümleri ve apoptoz dışında yetişkin yaşam süreci ile ilgili de sonuçlar bulunmaktadır.

ÜREME İLİŞKİLİ SÜREÇLER	İLİŞKİLİ GENLER
Sitoplazmik taşınma, besin hücrelerinden oosit oluşumu	<i>cher, Msp300</i>
Yumurtalık besin hücrelerinden oosit taşınımı	<i>cher, Msp300</i>
oogenez	<i>Msp300, sima, hpo, mam, Syt1, yl, cher, rols, Atx2, Rbfox1, stl, kuz</i>
Dişi gamet oluşumu	<i>mam, Syt1, yl, Tbh, cher, rols, Atx2, Rbfox1, stl, kuz, hpo, Msp300, sima</i>
Yumurtalık folikül hücresi gelişimi	<i>mam, cher, rols, stl, kuz, hpo</i>
Sınır folikül hücreleri göçü	<i>rols, kuz, hpo</i>
Üreme hücresi gelişimi	<i>mam, Syt1, yl, cher, rols, Atx2, Rbfox1, stl, kuz, hpo, Msp300, sima</i>
Yumurtalık folikül hücresi gelişimi	<i>rols, kuz, hpo</i>
Gamet oluşumu	<i>sima, Msp300, mam, tra2, Syt1, yl, Tbh, cher, sfl, rols, Atx2, Rbfox1, stl, kuz, hpo</i>
Germariumda yumurta odası(chamber) oluşumu	<i>cher, Rbfox1</i>
Oosit farklılaşması	<i>Syt1, Atx2, Rbfox1</i>
Üreme	<i>mam, slo, tra2, Syt1, yl, Tbh, cher, sfl, rols, Atx2, Rbfox1, CG34435, stl, kuz, hpo, Msp300, mbl, sima</i>
Spermatogenez	<i>tra2, sfl</i>
Erkek gamet oluşumu	<i>tra2, sfl</i>
Oogenez düzenlenmesi	<i>Syt1, kuz</i>
Üreme süreçleri	<i>Msp300, mbl, hpo, sima, mam, slo, tra2, Syt1, yl, Tbh, cher, sfl, rols, Atx2, Rbfox1, stl, kuz</i>

Çizelge 4.6: GWAS'larda Saptanan Aday Genlerin Gen Ontolojisi Temelinde İlişkili Oldukları Üreme Süreçleri

YAŞLANMA İLİŞKİLİ SÜREÇLER	İLİŞKİLİ GENLER
Nöron ölümü düzenlenmesi	<i>Atx2, hpo</i>
Programlı hücre ölümlerinin negatif düzenlenmesi	<i>hpo, Met, Hand</i>
Hücre ölümünün negatif düzenlenmesi	<i>Met, Hand, hpo</i>
Hücre ölümü	<i>Met, Atg5, Hand, Atx2, hpo, mbl</i>
Yetişkin yaşam süresinin belirlenmesi	<i>sm, cher, CG42663</i>
Çok hücreli organizma yaşlanması	<i>sm, cher, CG42663</i>
Programlı hücre ölümü	<i>Met, Atg5, Hand, mbl, hpo</i>
Yaşlanma	<i>sm, cher, CG42663</i>
Hücre ölümünün pozitif düzenlenmesi	<i>Atx2, hpo</i>
Apoptoz sürecinin negatif düzenlenmesi	<i>hpo, Hand</i>
Hücre gelişimi ile ilgili programlı hücre ölümü	<i>Atg5, hpo</i>
Hücre ölümü düzenlenmesi	<i>hpo, Met, Hand, Atx2</i>
Programlı hücre ölümünün düzenlenmesi	<i>Met, Hand, hpo</i>
Apoptoz süreçleri	<i>mbl, Hand, hpo</i>
Otofaji	<i>Atg5, sima</i>
Apoptoz sürecinin düzenlenmesi	<i>hpo, Hand</i>

Çizelge 4.7: GWAS'larda Saptanan Aday Genlerin Gen Ontolojisi Temelinde İlişkili Oldukları Yaşlanma Süreçleri

EPİGENETİK İLİŞKİLİ SÜREÇLER	İLİŞKİLİ GENLER
Protein oto-fosforilasyonu	<i>hpo, MAPk-Ak2, Eph</i>
Gen ifadesinin pozitif düzenlenmesi	<i>sima, eve, mam, Met, tra2, twi, erm, meng, Hand, CG5098, Atx2, Rbfox1</i>
Spliceosome aracılığı ile alternatif mRNA birleştirme(splicing)	<i>mbl, tra2, CG14230, Rbfox1</i>
Protein kompleksi birleştirmesinin pozitif düzenlenmesi	<i>DAAM, Atx2, IRSp53</i>
Peptidil treoninin fosforilasyonu	<i>meng, hpo</i>
Spliceosome aracılığıyla mRNA birleştirilmesinin düzenlenmesi	<i>tra2, CG14230, Rbfox1, mbl</i>
RNA birleştirilmesinin düzenlenmesi	<i>tra2, CG14230, Rbfox1, mbl</i>
mRNA oluşum sürecinin düzenlenmesi	<i>tra2, CG14230, Rbfox1, mbl</i>
RNA polimeraz II ile transkripsiyonun pozitif düzenlenmesi	<i>sima, eve, mam, Met, twi, Hand, CG5098</i>
DNA-şablonlu, transkripsiyonun pozitif düzenlenmesi	<i>sima, eve, mam, Met, twi, Hand, CG5098, Rbfox1</i>
Peptidil serin fosforilasyonu	<i>MAPk-Ak2, meng</i>
mRNA işlenmesi	<i>mbl, sm, tra2, CG1677, CG14230, Rbfox1</i>
Transesterifikasyon reaksiyonu ile RNA birleştirme	<i>tra2, CG1677, CG14230, Rbfox1, mbl</i>
Spliceosome ile mRNA birleştirme	<i>tra2, CG1677, CG14230, Rbfox1, mbl</i>
RNA polimeraz II ile transkripsiyonun düzenlenmesi	<i>eve, eyg, mam, Met, twi, kek5, Hand, CG5098, Vsx1, sima</i>
RNA metabolik sürecinin düzenlenmesi	<i>mbl, sima, Vsx1, eg, eve, eyg, mam, Met, tra2, twi, kek5, CG14230, erm, Hand, CG5098, Rbfox1</i>
RNA birleştirme	<i>mbl, tra2, CG1677, CG14230, Rbfox1</i>
Modifikasyon-bağlı protein katabolik süreci	<i>Ate1, Ufd4, Trim9, CG33144, hpo</i>
Gen ifadesi düzenlenmesi	<i>eg, eve, eyg, mam, Met, tra2, twi, kek5, CG14230, erm, meng, Hand, CG5098, Atx2, Rbfox1, hpo, sima, mbl, Vsx1</i>
Protein poli-ubikitinasyonu	<i>Ufd4, CG33144</i>
RNA polimeraz II ile transkripsiyon	<i>Vsx1, sima, eve, eyg, mam, Met, twi, kek5, Hand, CG5098</i>
Proteoliz içeren hücresel protein katabolik süreci	<i>Ate1, Ufd4, Trim9, CG33144, hpo</i>
DNA replikasyonu	<i>Nos, DNAPol-alpha180</i>
Protein fosforilasyonu pozitif düzenlenmesi	<i>ASPP, hpo</i>

DNA şablonlu, transkripsiyon düzenlenmesi	<i>Vsx1, sima, eg, eve, eyg, mam, Met, twi, kek5, erm, Hand, CG5098, Rbfox1</i>
Protein fosforilasyonu düzenlenmesi	<i>MAPk-Ak2, ASPP, hpo</i>
Fosforilasyonun pozitif düzenlenmesi	<i>ASPP, hpo</i>
RNA polimeraz II ile transkripsiyonun negatif düzenlenmesi	<i>eve, eyg, Vsx1</i>
Proteozom kaynaklı ubiquitin-bağlı protein katabolik süreci	<i>Ate1, Trim9, CG33144</i>
Fosforilasyon düzenlenmesi	<i>hpo, MAPk-Ak2, ASPP</i>
Protein fosforilasyonu	<i>MAPk-Ak2, Eph, meng, ASPP, hpo</i>
Hücrel protein modifikasyon süreci	<i>Ptp99A, MAPk-Ak2, Ate1, Eph, Rep, Atg5, meng, Wdr82, Ufd4, Br140, tun, ASPP, CG33144, hpo</i>
Protein fosforilasyonu ile sinyal iletimi	<i>MAPk-Ak2, hpo</i>
Dna şablonlu transkripsiyon	<i>eg, eve, eyg, mam, Met, twi, kek5, erm, Hand, CG5098, Rbfox1, sima, Vsx1</i>
Translasyon düzenlenmesi	<i>Atx2, Rbfox1</i>
DNA şablonlu, transkripsiyonun negatif düzenlenmesi	<i>eve, eyg, erm, Vsx1</i>
RNA oluşum süreci	<i>sm, tra2, CG1677, CG14230, Rbfox1, mbl</i>
Histon modifikasyonu	<i>Wdr82, Br140</i>
Protein ubiquitinasyonu	<i>Ufd4, CG33144</i>
Küçük protein konjügasyonu ile protein modifikasyonu	<i>Ufd4, CG33144</i>
Post-transkripsiyonel gen ifadesi düzenlenmesi	<i>Atx2, Rbfox1</i>
fosforilasyon	<i>MAPk-Ak2, Eph, meng, ASPP, hpo</i>
Kromatin organizasyonu	<i>mam, Wdr82, Br140</i>
Kromozom organizasyonu	<i>mam, Wdr82, Br140</i>

Çizelge 4.8: GWAS’larda Saptanan Aday Genlerin Gen Ontolojisi Temelinde İlişkili Oldukları Epigenetik Süreçler

Çizelge 4.8’de gösterilen süreçlerin bir kısmı epigenetik etkilerle doğrudan ilişkili iken, bir kısmı dolaylı ilişkiye sahiptir. Doğrudan epigenetik etkileri gösteren 5 süreç; kromatin ve kromozom organizasyonu, post-transkripsiyonel gen ifadesi düzenlenmesi, histon modifikasyonu ve protein modifikasyonu süreçleridir. Dolaylı olarak ifade edilen süreçleri ise genin ifade olma sürecine dahil olan transkripsiyon ve translasyon düzenlenmesiyle ilgilidir.

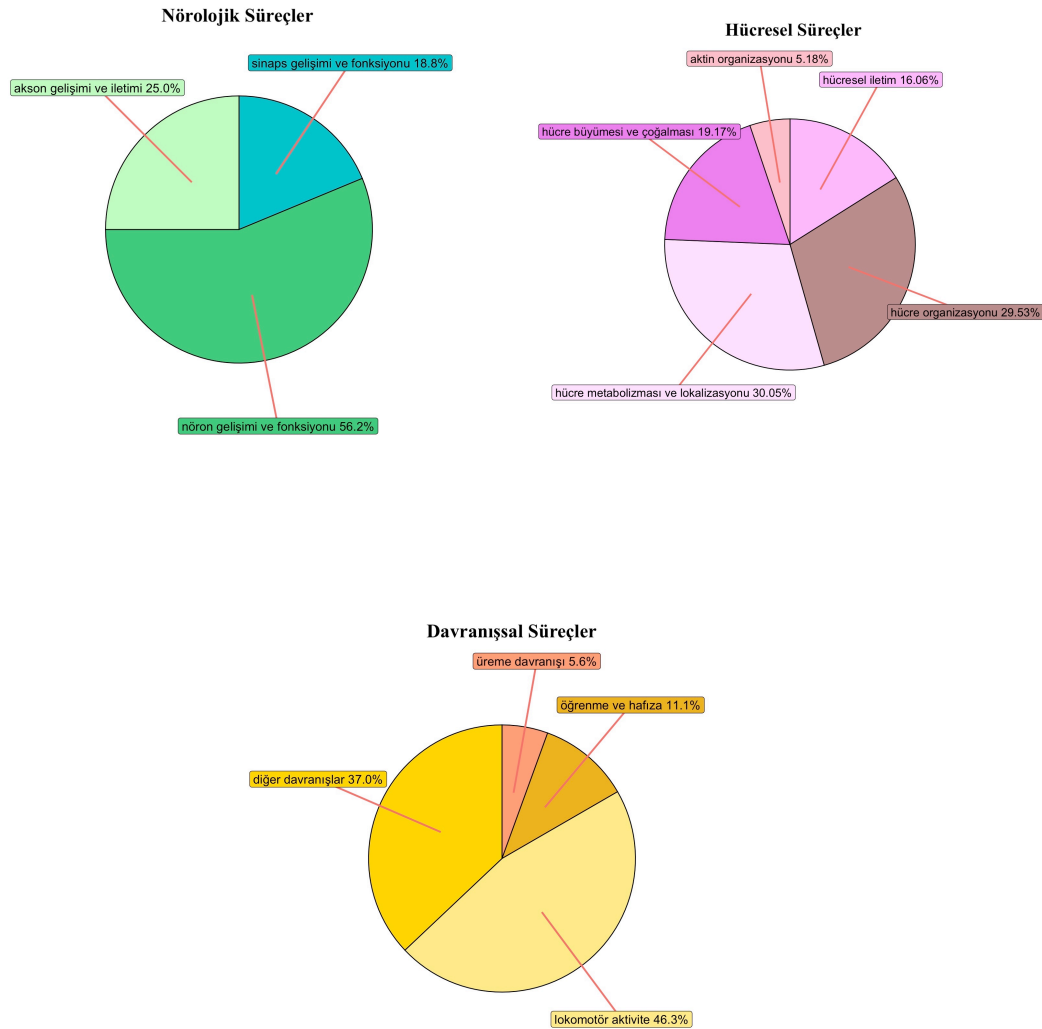
Gelişim ile Çizelge 4.9’deki gelişimle ilişkili gösterilen süreçler içerisinde özellikle embriyo gelişimi, morfogenez ve hücre akıbetinin belirlenmesi gibi bir yavrunun oluşum süreci ile ilgili genlerin varlığı dikkat çekicidir.

GELİŞİM İLİŞKİLİ SÜREÇLER	İLİŞKİLİ GENLER
Nöron Projeksiyon Morfogenezi	<i>eve, sm, Ptp99A, Sema1a, cher, DAAM, Eph, beat-1c, erm, Hand, Br140, Trim9, kuz, hpo</i>
Farklılaşmayı İçeren Hücre Morfogenezi	<i>eve, sm, Ptp99A, Sema1a, cher, DAAM, Eph, beat-1c, erm, Hand, Br140, Trim9, stl, kuz</i>
Hücre Morfogenezi	<i>eve, sm, Ptp99A, Sema1a, cher, DAAM, Eph, beat-1c, erm, Hand, Br140, Trim9, stl, kuz, hpo</i>
Mezodermal Hücre Akıbeti Belirlenmesi	<i>mam, twi</i>
Hücre Farklılaşması Negatif Düzenlenmesi	<i>hpo, eve, Sema1a, cher, erm, stl</i>
Mezoderm Oluşumu	<i>mam, twi, sfl</i>
Mezoderm Gelişimi	<i>mam, twi, sfl, meso18E, Msp300</i>
Hücre Göçü Düzenlenmesi	<i>Sema1a, stl, kuz, sima</i>
Hücre Akıbeti Belirlenmesi	<i>eve, mam, twi, Klp98A, kuz</i>
Hücre Göçü	<i>Sema1a, sfl, rols, stl, kuz, sima, hpo, Msp300</i>

Hücre Farklılaşmasının Düzenlenmesi	<i>eve, Syt1, Sema1a, cher, DAAM, erm, Trim9, stl, kuz, hpo</i>
Hücre Farklılaşması	<i>Msp300, mbl, hpo, sima, Zasp52, eve, mam, sm, twi, Syt1, Ptp99A, Klp98A, yl, Sema1a, cher, DAAM, Eph, beat-1c, Atg5, erm, Hand, Br140, rols, Atx2, Trim9, Rbfox1, stl, kuz</i>
Mezodermal Hücre Akıbeti Bağlılığı	<i>mam, twi</i>
Hücre Morfogenezi Düzenlenmesi	<i>eve, Sema1a, DAAM, Trim9, kuz</i>
Hücre Projeksiyon Organizasyonunun Düzenlenmesi	<i>eve, Sema1a, DAAM, Trim9, kuz</i>
Gelişimsel Büyümenin Düzenlenmesi	<i>slo, Sema1a, Nos, sfl, kuz, hpo</i>
Notch Sinyal Yolağı	<i>mam, Fkbp14, kuz</i>
Hücre Göçü Pozitif Düzenlenmesi	<i>Sema1a, kuz</i>
Hücre Akıbeti Özelleşmesi	<i>Eve, twi, hpo</i>
Hücre Akıbeti Bağlılığı	<i>hpo, eve, mam, twi, Klp98A, kuz</i>
Gelişimsel Büyümenin Negatif Düzenlenmesi	<i>hpo, Sema1a</i>
Hücre Farklılaşmasının Pozitif Düzenlenmesi	<i>DAAM, erm, kuz</i>
Embriyonik eksen özelleştirilmesi	<i>eve, Syt1</i>
Embriyonik desen(pattern) özelleştirilmesi	<i>eve, Syt1, sfl</i>

Çizelge 4.9: GWAS'larda Saptanan Aday Genlerin Gen Ontolojisi Temelinde İlişkili Oldukları Gelişim Süreçleri

Gen ontolojisi analizinde biyolojik süreçlerde gördüğümüz diğer alanlar ise genel olarak hücresel, davranışsal ve nörolojik süreçler ile ilişkilendirilmiştir. Bu alanların durumunu da özetlemek gerekirse Şekil 4.12’de bulunan nörolojik süreçlerle ilişkilendirilen aday varyantların %18’i sinaps gelişimi ve fonksiyonu ile, %25’i akson gelişimi ve iletimi ile ve %56,2’si nöron gelişimi ve fonksiyonu ile ilişkilidir. Hücresel düzeyde ise ilişkilendirilen aday varyantların %5,18’i aktin organizasyonu, %16,06’sı hücresel iletim, %19,17’si hücre büyümesi ve çoğalması, %30,05’i hücre metabolizması ve lokalizasyonu ve %29,53’ü de hücre organizasyonu ile ilişkilidir. Son olarak davranışsal süreçlerde aday varyantlar ile ilişkilendirilen süreçlerin %5,6’sı üreme davranışı, %11,1’i öğrenme ve hafıza, % 46,3’ü lokomotif aktivite ve %37’si ise diğer davranışlar ile ilişkilidir.



Şekil 4.13: GWAS’ların Gen Ontolojisi Sonucu Aday Varyantların Nörolojik, Hücresel ve Davranışsal İlişkili Süreçleri

4.3 Tespit Edilen Aday Varyantların İnsan Ortologları ve Hastalık İlişkileri

3 farklı GWAS sonucunda elde edilen 146 aday varyanttan 118 tanesinin insan ortologları tespit edilebilmiş ancak 27 tanesinin insan ortologları bulunamamıştır. Ek 4’de GWAS’lardan elde edilen bütün genlerin insan ortologları gösterilmektedir. Tespit edilen 145 aday varyanttan 30 tanesinin mevcut literatüre göre insan hastalıkları ile ilişkisi bulunmuştur.

Bu hastalıklardan 15 tanesi Çizelge 4.10’da mavi renk ile belirtilen nörolojik hastalıklar, 10 tanesi kırmızı renk ile belirtilen kan-kalp-damar yolu hastalıkları, 2 tanesi açık sarı renk ile belirtilen yeni doğan hastalıkları, 3 tanesi turuncu renk ile belirtilen kas hastalıkları, 5 tanesi mor renk ile belirtilen böbrek hastalıkları, 2 tanesi pembe renk ile belirtilen dış enfeksiyon kaynaklı hastalıklar, 5 tanesi yeşil renk ile belirtilen kanser çeşitleri ve geri kalan 12 farklı alanlardan kaynaklı hastalıklardır. Nörolojik hastalıklar ile ilişkilendirilen genler *CG17292*, *Eph*, *CG13282*, *slo*, *sima*, *IRSp53*, *Glut1*, *kuz*, *Dop1R1*, *AstC-R1*, *Tbh*, *Br140*, *Msp300*, *cher*, *Shab*, *Syt1*, *Ptp99A*, *CG5098*, *sfl*, *Rbfox1* ve *mbl*’dir; kardiyovasküler ilişkilerde farklı olarak *Zasp5*, *Ae2*, *stl*, *Rgk3* ve *twi*; böbrek hastalıklarında farklı *Nep19*; kanser türlerinde farklı olarak ise *DIP-kappa* ve *sm* genleri bulunur. Hastalık ilişkileri kurulan genlerden 6 tanesi 5 günlük GWAS sonuçlarında, 12 tanesi 35 günlük GWAS sonuçlarında ve 5-35 günlük farkların GWAS sonuçlarında tespit edilmiştir. GWAS’larda tespit edilen aday varyantların insan ortologları ile ayrıca yapılan gen ontolojisi analizi sonucunda 42 tane ortolog genin hastalıklar ile ilişkisi belirlenmiştir. Ek 6’de listelenen hastalıklar ve insan ortologlarına ait çizelgede 42 ortolog genin 9 tanesi 5 günlük GWAS’dan gelen aday varyantlardan, 14 tanesi 35 günlük GWAS’dan gelen aday varyantlardan ve 19 tanesi de 5-35 günlük farkların GWAS’ından gelen aday varyantları içermektedir. İnsan ortologları ile yapılan gen ontolojisi sonucunda, *Drosophila* genleri ile yapılan ontoloji analizine göre farklı olan *CG12516*, *Hsc70-2*, *Nos*, *mtt*, *Fife*, *dpr13*, *sima*, *Atg5*, *eg*, *CG30457*, *Egfp2*, *CG43333*, *CAH3* ve *Oseg6*’nın ortologları yer almaktadır.

Yine insan ortologları ontolojisinde Çizelge 4.10'dan farklı olarak nörolojik süreçlerde Parkinsonizm, majör depresif bozukluk, geçici serebral iskemi, Huntington hastalığı ve multipl skleroz bulunmaktadır. Kalp-kan-damar hastalıklarında ise farklı olarak uzuv iskemisi, portal hipertansiyon ve damar sertleşmesi bulunur. Kas-kemik sisteminde farklı olarak miyofibriler miyopati 4, Saethre-Chotzen sendromu, Duchenne kas distrofisi, kireçlenme ve mesane boynu obstrüksiyonu bulunur. Yeni doğan ve gelişim hastalıklarında prematüre retinopatisi, lizensefali ve preklampsia farklı olarak bulunurken, kanser türlerinden akut lenfoblastik lösemi, akciğer kanseri, akut miyeloid lösemi, mesane kanseri, renal hücre karsinoma, küçük olmayan hücreli akciğer kanseri ve meme kanseri farklıdır. Diğer hastalıklardan ise azospermia, ağkatman körlüğü ve sistemik skleroderma gibi farklı alanlar bulunmaktadır.

Hastalıklar	İlişkili <i>Drosophila</i> Geni	İnsan Ortologu
Alzheimer Hastalığı	<i>CG17292, Eph, CG13282, slo, sima, Irsp53, Glut1, kuz, Dop1R1</i>	PNLIP, EPHB1, LIPC, KCNMA1, HIF1A, BAIAP2, SLC2A3, ADAM10, DRD1
Parkinson Hastalığı	<i>AstC-R1, Dop1R1, Tbh</i>	SSTR2, DRD1, DBH
Yoksunluk Sendromu	<i>slo, Dop1R1</i>	KCNMA1, DRD1
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	<i>Dop1R1, Tbh, IRSp53</i>	DRD1, DBH, BAIAP2
Bipolar Bozukluk	<i>Br140, AstC-R1, Msp300</i>	BRPF1, SSTR2, SYNE1
Serebral Enfarktüs	<i>CG17292, CG13282, sima</i>	PNLIP, LIPC, HIF1A
Beyin İskemisi	<i>Tbh, AstC-R1, sima</i>	DBH, SSTR2, HIF1A
Epilepsi	<i>slo, cher, Shab</i>	KCNMA1, FLNA, KCNB1
Görsel Epilepsi	<i>Syt1, Ptp99A, Br140</i>	SYT1, PTPRG, BRPF1
Otizm Spektrum Bozukluğu	<i>sfl, IRSp53, CG5098</i>	NDST2, BAIAP2, TCF20
Zeka Geriliği	<i>sfl, Rbfox1</i>	NDST2, RBFOX2
Kesintisiz Epilepsi	<i>AstC-R1, kuz, Ptp99A</i>	SSTR2, ADAM10, PTPRG
Mental Depresyon	<i>Dop1R1, Tbh</i>	DRD1, DBH

Şizofreni	<i>Br140, mbl</i>	BRPF1, MBNL2
Orta Serebral Arter Enfarktüsü	<i>Eph, sima, Ptp99A, Glut1</i>	EPHB1, HIF1A, PTPRG, SLC2A3
Kardiyomiyopati	<i>Zasp52, kuz, Ae2</i>	PDLIM7, ADAM10, SLC4A2
Hipertansiyon	<i>sima, CG17292, CG13282, Dop1R1, Glut1, stl, Tbh</i>	HIF1A, PNLIP, LIPC, DRD1, SLC2A3, ADAMTS6, DBH
Kardiyovasküler Sistem Hastalığı	<i>CG13282, CG17292</i>	LIPC, PNLIP
Miyokardiyal Enfarktüs	<i>AstC-R1, CG17292, sima, CG13282</i>	SSTR2, PNLIP, HIF1A, LIPC
Konjestif Kalp Yetmezliği	<i>Rgk3, Glut1, sima</i>	REM2, SLC2A3, HIF1A
Dilate Kardiyomiyopati	<i>Zasp52, cher</i>	PDLIM7, FLNA
Koroner Arter Hastalığı, Periferal Damar Hastalığı	<i>CG17292, CG13282</i>	PNLIP, LIPC
Hiperglisemi	<i>sima, Dop1R1</i>	HIF1A, DRD1
Pulmoner Hipertansiyon	<i>Glut1, sima, twi</i>	SLC2A3, HIF1A, TWIST1

Yeni doğan Solunum Güçlüğü Sendromu	<i>sima, sfl</i>	HIF1A, NDST2
Kraniyosinoztoz (yenidoğan)	<i>cher, twi</i>	FLNA, TWIST1
Miyotonik Distrofi Tip 1	<i>Zasp52, mbl</i>	PDLIM7, MBNL2
Miyopati	<i>cher, Zasp52</i>	FLNA, PDLIM7
Kas Hastalığı	<i>CG17292, CG13282</i>	PNLIP, LIPC
Böbrek Yetmezliği	<i>NepI9, sima, Dop1R1</i>	PHEX, HIF1A, DRD1
Nfroblastoma	<i>Glut1, sima</i>	SLC2A3, HIF1A
Fokal Segmental Glomerüloskleroz, Böbrek hastalığı	<i>CG17292, CG13282</i>	PNLIP, LIPC
Son Aşama Böbrek Hastalığı	<i>CG17292, CG13282, Dop1R1</i>	PNLIP, LIPC, DRD1
Malarya	<i>Eph, Ae2</i>	EPHB1, SLC4A2
HIV Hastalığı	<i>Eph, AstC-R1</i>	EPHB1, SSTR2
YumurtaKlık Kanseri	<i>DIP-kappa, sima</i>	OPCML, HIF1A
Kanser	<i>hpo, sima</i>	STK3, HIF1A
Prostat Kanseri	<i>Eph, sima</i>	EPHB1, HIF1A
Kolorektal Kanser	<i>kuz, sima</i>	ADAM10, HIF1A

Hepatosellüler Kanser	<i>sima, sm</i>	HIF1A, HNRNPL
Hipotrikoz 7, Ailesel Lipoprotein Lipaz Eksikliği, Abdominal Obezite Metabolik Sendromu 1, Ailesel Birleşik Hiperlipidemi, Ailesel Hiperlipidemi, Hiperinsülin, Tip 1 Diyabet	<i>CG17292, CG13282</i>	PNLIP, LIPC
Alkol İlişkısız Yağlı Karaciğer Hastalığı	<i>CG17292, CG13282, stl</i>	PNPLIP, LIPC, ADAMTS6
Alkol Kullanım Hastalığı	<i>Dop1R1, slo, Tbh</i>	DRD1, KCNMA1, DBH
Katarakt	<i>kuz, Glut1</i>	ADAM10, SLC2A3
Obezite	<i>Dop1R1, Glut1, CG17292, hpo, CG13282</i>	DRD1, SLC2A3, PNPLIP, STK3, LIPC
Tip 2 Diyabet	<i>Rgk3, Glut1, CG17292, CG13282, sima</i>	REM2, SLC2A3, PNPLIP, LIPC, HIF1A

Çizelge 4.10: 3 Farklı GWAS Sonucu Tespit Edilen Aday Varyantların İnsan Hastalıkları ile İlişkisi ve İnsan Ortologları

5. YORUM

Anne yaşının yavru dôle etkisi daha önce insan dahil birçok organizmada incelenmiştir ve yavrunun hayat kalitesini ve yaşam süresini değiştirebilecek bir olgu olarak karşımıza çıkmaktadır [6, 140-143]. Anne yaşının yavrunun uyum başarısına etkileri, yumurta hücrelerinin yaşlanması ve epigenetik etkiler ile gerçekleşebilir. Yumurta hücrelerinin içerdiği proteinler ve mtDNA'da yaşlanmaya bağlı hasar birikimleri anne yaşına bağlı olarak meydana gelebilir. Yine yumurta hücrelerinin olgunlaşma sürecinde yer alan ve post-transkripsiyonel modifikasyonları etkileyen epigenetik değişimler, anne yaşı ile birlikte fonksiyonel bozulmalara yol açabilir [179, 205]. Anne yaşının yavruya olan bu tür etkilerinin incelendiği bir özellik de yavrunun ömür uzunluğudur. Anne yaşının yavrunun ömür uzunluğuna etkisi genelde 'Lansing etkisi' olarak tanımlanır ve bu tanıma göre ileri yaşlı annelerden gelen yavruların daha kısa ömürlü olduğu öne sürülür [8]. Bununla birlikte herhangi bir türün tüm popülasyonları ya da bireyleri açısından bu genelleme doğru değildir ve Lansing etkisine aykırılıklar görülür. *Drosophila melanogaster* de bu özellik doğrultusunda incelenmiş model organizmalardan biridir [10]. *Drosophila*, anne yaşının yavru dölün ömür uzunluğuna etkisini araştırmak bakımından diğer model organizmalar arasında en uygun olanıdır. Zira *Drosophila*; kısa yaşam döngüsü, beslenme ve bakım kolaylığı, genomunun neredeyse tamamının tanımlanmış olması gibi özellikleri dolayısıyla nesiller boyu gerçekleşen etkilerin incelenmesi için ideal organizma niteliği taşır. *Drosophila* modeli kullanılarak yapılan yaşlanma çalışmalarında ömür uzunluğu ve hayatta kalım, kantitatif ölçümler için kullanılan başlıca yaşlanma karakteri özellikleridir [130]. Yaşlanmayı genetik olarak incelemek söz konusu olduğunda; *Drosophila*'ya özgü UAS-Gal4 sistemi, transpozonlar gibi yöntemler ile oluşturulmuş mutant soylar kullanılarak karakter özelliği veya hastalık modellemeleri yapılabilmektedir [127, 135]. Yaşlanmaya bağlı insan hastalıklarını fizyolojik olarak *Drosophila*'da modellemek güç olmakla birlikte moleküler ve genetik modellemeler yapılabilmektedir. Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, bağışıklık sistemi hastalıkları ve hücre yaşlanmasına (senesens) bağlı gelişebilen çeşitli organ fibrozisleri gibi hastalıklardır ve yaşlanmaya bağlı olarak ortaya çıkarlar [80, 84].

Anne yaşına bağlı olarak yavruda görülen hastalıklar ise yumurta kalitesinin etkilenmesinden dolayı yaşanan kromozom anomalileri ve kronik hastalıklardır[194]. Anne yaşının etkileri ‘GENEL BİLGİLER’ kısmında detaylı bir şekilde önceki çalışmalar eşliğinde aktarılmıştır. Anne yaşının yavrunun ömür uzunluğuna etkisi üzerine daha önce gerçekleştirilen çalışmalarda birkaç doğal popülasyon soyuna ait farklı anne yaşlarından gelen yavruların ömür uzunlukları üzerine yapılan çalışmalar, istatistiksel analizler ile yorumlanmış ancak arka planda bulunan genetik varyantlar saptanmamıştır [11].

Tez kapsamında, *Drosophila melanogaster*’in doğal popülasyonundan türetilen 90 DGRP soyunun kullanılmasıyla anne yaşının yavru döl ömür uzunluğuna etkisini ortaya koyan yaşlanma verileri elde edilmiş ve bu veriler ile GWAS’lar gerçekleştirilmiştir. Deneylede oluşturulacak genç (5 günlük) ve ileri yaşlı (35 günlük) anne yaş kategorileri literatür bilgileri ışığında tercih edilmişlerdir. ‘DENEYSEL ÇALIŞMALAR’ kısmında bahsedildiği gibi, genç ve yaşlı olarak elde edilen dişilerin genç erkeklerle çaprazlanmasıyla her bir anne yaş kategorisine ait dişi ve erkek yavru döl uzunlukları saptanmıştır. Yavru bireylerin ömür uzunluklarının ölçümleri ile elde edilen verilerle varyans analizleri ve GWAS’lar gerçekleştirilmiştir. ‘SONUÇLAR’ kısmında yer alan Şekil 4.3 ve 4.4’de 90 DGRP soyunun, 5 ve 35 günlük annelerden gelen dişi ve erkek yavrularının ömür uzunlukları ortalamalarına ait ayrı ayrı yüzde fark grafikleri verilmiştir. Bu yüzde fark grafikleri; 35 günlük annelerden gelen yavruların ömür uzunluklarının 5 günlük genç annelerin yavrularına göre hangi yönde ve ne kadar değiştiğini göstermektedir. Literatürdeki örnekleri gibi tez kapsamındaki sonuçlarda da dişilerde 48 soy ve erkeklerde 47 soy Lansing etkisini gösterdiği gibi, Lansing etkisine aykırılıkların olduğu dişilerde 16 soy ve erkeklerde 11 soy tespit edilmiştir [9-11]. 90 soy ile yapılan deneylerde, çoğunlukla Lansing etkisi görüldüğü sonucu elde edilse de Lansing etkisine aykırılıklar olduğu da mevcuttur. Soyaların arasında Lansing etkisine %153.7 ile en büyük negatif etkiyi gösteren soy 589 numaralı DGRP soyu olmuştur; aykırı verilerin temizlenmesinden sonra elde edilen bu yüksek farkın, soyun genetik arka planından kaynaklı bir fark olma ihtimali öngörülmektedir. Şekil 4.5’de hayatta kalım grafiklerinde de 5 günlük ve 35 günlük annelerden gelen yavrular arasındaki farkın büyüklüğü aynı şekilde yorumlanmaktadır.

Şekil 4.1 ve Şekil 4.2’de dişi ve erkek yavruların ömür uzunlukları ortalamalarını 5 ve 35 günlük annelere göre, soy bazında gösteren grafiklerde, DGRP soylarından beklenildiği gibi soylar arasında belirgin farklar olduğu görülmektedir. Bu farklar hem anne yaşına bağlı hem de eşeye bağlı oluşan hem soy içi hem de soylar arası farklardır. Bu farklara neden olan tek nükleotid polimorfizmleri(SNP) belirlemek için genom çaplı ilişkilendirme analizleri gerçekleştirilmiştir. Kullanılan DGRP soyları ve eşeyler arasındaki farklara göre elde edilen GWAS verileri ile gen ontoloji analizleri gerçekleştirilmiştir. Üç farklı GWAS gerçekleştirilmesinin nedeni; ilk 2 GWAS’ta 5 günlük annelerden ve 35 günlük annelerden gelen yavruların ömür uzunlukları arasındaki aday varyant farklarını ayrı ayrı görebilmek ve 3. GWAS’ta ömür uzunlukları ortalamaları arasındaki farklar ile bu farklı oluşturan aday varyantları tespit edebilmektir.

Üç GWAS’tan da elde edilen 146 aday varyantla yapılan gen ontolojisi analizinde biyolojik süreçler incelendiğinde yaşlanma ile ilgili süreçler, ömür uzunluğu ile ilişkilendirilmesi olası hücre ve organizma yaşlanması, apoptoz, otofaji gibi sonuçları vermiştir (Çizelge 4.7). Yaşlanma süreçlerinde özellikle en çok göze çarpan varyantlar 12 farklı yaşlanma süreciyle ilişkilendirilen *hpo*, 9 farklı yaşlanma süreciyle ilişkilendirilen *Hand* ve 6 farklı yaşlanma süreciyle ilişkilendirilen *Met* isimli varyantlardır. *Hippo (hpo) Drosophila*’da apoptoz ve hücre döngüsüyle ilişkilidir, aynı zamanda tümör baskılama genlerinin hedef sinyal yolaklarından biridir [239, 240]. Yaşlanma ile ilgili biyolojik süreçler dışında üreme, epigenetik ve gelişim başlığı altındaki birçok sürecin de içerisinde yer alır. Hippo sinyal yolağı; organ gelişimi gibi temel gelişim süreçlerinde, *Drosophila* yumurtalığında kök hücre büyümesinde, hücre proliferasyonunda ve tümörögenizde de rol oynar [241-244]. İnsan ortologu olan STK3 ise yumurtalık kanseri gelişimini, NF- κ B sinyalleşmeyi aktive ederek baskılar, öte yandan RAS-MAPK ile gerçekleşen hücre döngüsünü aktive ederek mide karsinogenezi başlatabilir [245, 246]. *Drosophila*’da *Hand* metamorfoz sırasında yetişkin kalp gelişiminde önemli rolü olan bir transkripsiyonel faktördür [247, 248]. İnsan ortologu olan HAND2 ise insan gelişiminin birçok aşamasında özellikle HAND1 ile birlikte embriyonik kardiyak karıncıklarında düzenleyicidir. *Metopren tolerans(Met)*, *Drosophila*’da juvenil hormonu reseptörüdür ve üreme hücresinde ifade olan gce transkripsiyon faktörünün paralogudur [249]. İnsan ortologu olan ARNTL2 ise biyolojik ritim genlerinden biridir ve birçok karsinogenez süreciyle ilişkilidir [188, 250, 251]. .

Hippo, *Met* ve *Hand* varyantlarının üçü de 5-35 günlük annelerin farklarına ait GWAS'dan gelmektedir. Dolayısıyla yaşlanma ve gelişimle ilişkili bu aday varyantlar, aynı zamanda anne yaşının yavrunun ömür uzunluğuna etkisiyle de ilişkili olabilirler.

Anne yaşının etkisiyle ilgili önemli kısımlardan biri de üreme ile ilgili süreçlerdir. Çizelge 4.6'da yer alan üreme ilgili 16 süreçten 10 tanesi direkt olarak yumurta gelişim süreciyle ilişkilidir. Özellikle birçok süreçte tekrarlı olarak *cher*, *Msp300*, *yl* ve *rols* varyantları göze çarpmaktadır. *Cheerio(cher)*, *Drosophila*'da yumurtalık halka(ring) kanalı oluşumunda, nöral gelişimde motor akson yol bulma(guiding) sinyalleşmesinde tümörögenizde mekanosensör olarak rol oynar [252-254]. İnsan ortologu olan Filamin A (FLNA) ise damar gelişimi ve kardiyak morfogenezde hücre-hücre etkileşiminde ve somatotrop tümör hücrelerinin agonist uyarılmasından sonraki stabilizasyon sürecinde rol oynar [254, 255]. *Drosophila*'da yumurta gelişimi süreçlerinde çoğunda yer alan *cher*'in insan ortologu FLNA, üreme ve gamet gelişim süreçlerinde aynı şekilde yer almamaktadır. *Muscle-specific protein(Msp300)*, *Drosophila*'da çekirdeği aktine sabitleyen ve oogeneizde yer alan bir gendir [256, 257]. İnsan ortologu SYNE1 ise kas güçsüzlüğü ve otozomal resesif serebral ataksi ile ilişkilidir [258, 259]. *Yolkless(yl)*, *Drosophila*'da yumurtalığa özgü bir vitellogen reseptörüdür ve mutasyon durumunda dişilerde kısırılığa yol açar [260]. 3.GWAS(Farkların GWAS'ı) sonucu belirlenen *yl* varyantının, tezin deney sürecinde ileri yaşta bazı soy hatlarının *Drosophila* dişilerinde gözlenen üreme problemi ve kısırılıkla bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. *Yolkless*'ın insan ortologu LRP4 ise kemik gelişimi ve büyümesi süreçlerinde yer alır [261]. İnsan ortologu *yl* için kuvvetli bir ortolog oluşturmaya da, *yl*'nin *Drosophila*'da dişi üreme sisteminde önemli bir yeri vardır. *Rolling pebbles(rols)* ise *Drosophila*'da miyoblast füzyonunda yer alır ve izoform 6 formu embriyonik dönemde Malpighi tüplerinin morfolojisinin düzgün oluşmasında rol oynar [262, 263]. Aynı zamanda oogeneiz sırasında sınır hücrelerinde ifadesi artan genlerden biridir [264]. İnsan ortologu TANC2 ise nöron gelişiminde yer alır ve sahip olduğu mutasyonlar psikolojik problemlere yol açar [265, 266]. *Drosophila*'da oogeneiz gelişiminin büyük kısmında gördüğümüz aday varyantların insan ortologları fonksiyonel olarak aynı etkilere sahip değildir. Üreme ile ilgili bahsedilen aday varyantlardan sadece *Msp300* 1.GWAS'tan gelmiştir, geri kalanlar 2.GWAS ve Farkların GWAS'larında tespit edilen varyantlardır. Yukarıda anlatılan

süreçlerle ilişkilendirilen varyantların, henüz ilişkisi kurulmamış ancak anasal yaşın yavru dölün ömür uzunluğunu etkileyen özellikleri de bulunabilir.

Epigenetik değişimlere yol açan süreçler, tez kapsamında ilişki kurulması beklenen süreçlerdendir. Anne yaşının yavruya olan etkisinde, özellikle ileri anne yaşı ile birlikte yumurta hücresinde yaşanacak epigenetik değişimler direkt olarak yavru bireye aktarılır. Aynı zamanda bu değişimlerin GENEL BİLGİLER başlığında da aktarıldığı üzere olgun yumurta hücresi oluşumunda da önemli bir yeri vardır. Genom çaplı ilişkilendirme analizi, genom boyu bir tarama gerçekleştirdiğinden bireylerde yaşanacak epigenetik değişimleri tespit edemez. Ancak, epigenetik değişimlerle kromatin modellenmesi, histon modifikasyonu gibi direkt bağlantılı veya transkripsiyonel süreçlerin etkilendiği dolaylı olarak bağlantılı epigenetik değişimlere ait SNP'leri GWAS'ta tespit etmek mümkündür. Çizelge 4.8'de gösterilen dolaylı ve doğrudan etkili epigenetik süreçler bahsedilen durumu açıklayabilir. Epigenetik süreçler ile doğrudan bağlantılı histon modifikasyonları, post transkripsiyonel modifikasyonlar, kromatin ve kromozom organizasyonlarında yer alan *Br140*, *Wdr82*, *mam*, *Atx2* ve *Rbfox1* varyantları gen ontolojisi analizinde tespit edilmiştir. *Br140 Drosophila*'da asetiltransferaz kompleksi kodlayan bir gen dir ve insan ortologu BRPF1 de kromatin düzenleyicidir ve embriyo gelişiminde rol oynar [267-269]. *Mastermind(mam)* Notch sinyal yolağında işlev gören bir transkripsiyonel faktördür. Embriyonik gelişimin çoğu aşamasında yer alır ve ileri aşamalarda sinir sistemini aşağı doğru regüle(downregulation) eder [270]. Aynı zamanda kromozoma bağlanan proteinlerden biri olarak kromozom organizasyonunda da rol oynar [271]. Ancak bir önemli rolü de Notch sinyal yolağından bağımsız olarak, yaşlanan *Drosophila* yumurtalıklarında düzenleyici olmasıdır [272]. İnsan ortologu MAML2 kuvvetli bir ortolog olmasa da yine Notch sinyal yolağı transkripsiyonel faktörü olarak, mutasyon durumunda konjenital hipotiroidizm ve dis-hormonogenez gibi patojenik bozukluklara yol açar [273]. *Ataxin 2(Atx2)*, *Drosophila*'da hücre iskeleti dinamiklerinde ve nöron gelişiminde yer alır [274]. Aynı zamanda *Atx2*, nöral fonksiyonların işlevleri süresince bir post-transkripsiyonel düzenleyicidir [275]. İnsan ortologu ATXN2L nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilen proteinlerden biridir. ATXN2L'nin arginin metillenmesi, spinoserebral ataksi tip 2 ile bağlantılı gerçekleşir. Asimetrik bir şekilde dimetillenen proteinin metilasyon inhibisyonu aynı zamanda çekirdek lokalizasyonunu da belirler [276]. Metilasyon süreci dışında ATXN2L, stres granülleriyle de ilişkilidir ve fazla ifade

düzeyi stres granüllerini aktive eder [277]. *RNA-binding Fox protein 1(Rbfox1)*, *Drosophila*'da gelişimin düzenlenmesinde RNA işlenmesinde (genden elde edilen birincil transkriptin olgun forma geçiş sürecinde yaşanan bir dizi olaylar) yer alır. Pre-mRNA intronlarında, mRNA 3'UTR bölgelerinde ve pre-miRNA hairpin yapısı düzenleyici bölgelerinde UGCAUG motifine bağlanır. Bu sebeple çekirdek içi ana düzenleyici olarak da ifade edilir [278]. Aynı zamanda üreme hücrelerinin farklılaşmasında rol oynar [279]. İnsan ortologu da aynı isimli RBFOX1, benzer RNA işlenmesinde ve gelişimde yer alır [278]. İnsanda nöronal gelişimde önemli bir yeri olan bu protein, aynı zamanda sinaptik süreçler ve otizm ilişkili genler için düzenleyicidir [280, 281]. *Br140*, *mam*, *Atx2* ve *Rbfox1* varyantları anne yaşının yavru döle etkisinden söz edilebilecek epigenetik düzenleyiciler olarak anlamlı aday varyantlar olsalar dahi, 1. GWAS'da tespit edilen varyantlar olmaları dolayısıyla anne yaşının yavru döle etkisinden söz edilebilecek epigenetik düzenleyiciler olarak anlamlı aday varyantlar olarak kabul edilebilirler. Epigenetik süreçlerde tespit edilen diğer önemli varyantlardan *Wdr82*, *Ate1* ve *CG5098*; 2. GWAS ve Farkların GWAS sonuçlarından elde edilmiştir. *Wdr82*, *Drosophila*'da H3 lizin 4(H3K4) metilasyonu oluşturmak için Compass kompleksi oluşturur [282]. H3K4 metilasyonu, gelişim sürecinde kromatin şeklini doğrudan etikler [283]. İnsan ortologu aynı isimli WDR82 geni de aynı şekilde H3K4 trimetilasyonunda Set1 kompleksi ile birlikte işlev gösterir [284]. Set1 Histon H3K4 metiltransferazla birlikte WDR82, insanda gen transkripsiyonu sürecinde transkripsiyonun başlangıç kısmını oluşturur ve fare deneylerinde erken dönemde embriyo gelişiminde kritik rolü olduğu ortaya çıkmıştır [285, 286]. *Arjiniltransferaz 1(Ate1)*, ökaryotik hücrelerde protein post-translasyonel modifikasyonlarından. Stres yanıtı ile birlikte hücre ölümünü engellediği de görülmüştür [287]. İnsan ortologu da ATE1 olan bu enzim; kardiyovasküler olgunlaşma, kromozomal ayrılma ve stres yanıtı gibi hücre homeostazisini sağlar [288]. Ek olarak düzenleyici rollerinden bir kısmı da proteoliz düzenlenmesi, ısı şoku yanıtı, embriyogenez, yenilenme süreçleri ve yaşlanmadır [289]. *CG5098* kodlu *Drosophila* geni, gen ontolojisi analizlerinde bulunduğu transkripsiyonel süreçler dışında hakkında literatürde yapılmış çok fazla araştırma olmasa da, insan ortologu TCF20 nörolojik gelişimsel hastalıkların birçoğu ile ilişkilendirilmiştir [290]. Otizm spektrum bozukluğu ve Smith-Magenis sendromu gibi yavru gelişimsel problemlerin bir sonucu olarak ortaya çıkan hastalıklarla ilişkili bir genidir [291]. TCF20'nin aynı zamanda epigenetik saat ve oosit metillenmesinin yaşlanmaya bağlı hipometilasyon süreciyle ilişkili uğradığı bilinmektedir [80].

Gelişim süreçleri diğer süreçlere dahil olan birçok aday varyantı kapsamıştır (Çizelge 4.9). Özellikle 2. GWAS ve Farkların GWAS sonuçlarında tespit edilen varyantlar incelendiğinde *sm*, *Sema-1a*, *erm*, *Trim9*, *kuz*, *sfl*, *slo* ve *fkbp14* gibi varyantlar dikkat çekmiştir. *Smooth (sm)*, *Semaforin 1a(Sema-1a)*, *earmuff(erm)*, *Trim9* ve *kuzbanian(kuz)* *Drosophila*'da nöral gelişim ve morfogenezde önemli rolü olan varyantlardır [292-296]. İnsan ortologlarından HNRNPL RNA kararlılığı ve alternatif birleştirmeden sorumludur [297, 298]. SEMA6A hücre göçü sırasında serebral granül hücrelerin teğet modundan radyal moda geçişinde rol oynar ve genelde kanser ile ilişkisi çalışılmış bir proteindir [299, 300]. *Erm* ortologu FEZF2 ise serebral korteks gelişiminde ve embriyonik kök hücrelerin nöron hücrelerine dönüşmesi sürecinde önemli bir yere sahiptir [301, 302]. İnsan ortologu da TRIM9 olan protein, hücre proliferasyonu ve apoptoz gibi fonksiyonel süreçlerde yer alır [303]. Ayrıca beyin E3 ubiquitin ligazı olarak Parkinson hastalığında ve demansta ifadesinin baskılandığı görülmüştür [304]. Son olarak *kuz*'un insan ortologu olan ADAM10, bir disintegrin metaloproteinaz üyesidir. Alzheimer hastalığının farede yapılan memeli modellemesinde, ifadesi artar ve amiloyid patolojisini önler [305]. *Sulfateless(sfl)*, *Drosophila*'da embriyonik gelişim sırasında fibroblast büyüme hormonunun sinyalleşmesinde yer alır [306]. Önemli modellemelerinden biri de otizm benzeri davranış modelinin *sfl* ile oluşturulabilmesidir [307]. Otizm spektrum bozukluğu, anasal yaşa bağlı oluşan nörolojik problemlerden biri olduğundan *Drosophila*'ya ait bir genin SNP'leri üzerinden modellenmesi de önemlidir [308]. *Slowpoke(slo)*, *Drosophila*'da biyolojik saatin, mitokondriyal fonksiyonun ve yaşam süresinin düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir [309, 310]. İnsan ortologu KCNMA1 ise kanalopati, obezite ve nörolojik bozukluklar gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir [311-313]. Son olarak *fkbp14*, *Drosophila*'da gelişimde Notch sinyal yolağında yer alır [314]. İnsan ortologu da FKBP14 olan protein, Ehlers-Danlos sendromu, ilerleyen kifoskolyoz, miyopati, duyma kaybı ve yumurtalık, mide kanseri gibi birçok hastalıkla ilişkili bir proteindir [315-317].

Aday varyantlar değerlendirilirken incelenmesi gereken bir durum da bağlantı dengesizliğidir. Bağlantı dengesizliği birbirine yakın bölgelerde olan iki gen lokusunun rastgele olmayan etkileşimi durumunda oluşur. Tez kapsamında yapılan 3 farklı GWAS'ın Ek 6'da yer alan bağlantı dengesizliği ısı haritalarında, bağlantı dengesizliği

oluşan kromozom bölgeleri büyük kırmızı alanlar ile gösterilir. Aynı zamanda bağlantı dengesizliği bölgelerine denk gelen kromozomlar, Şekil 4.19'daki Manhattan grafiklerinden erkeklerin p-değerleri kısmında görüldüğü gibi üst üste çakışan iki farklı gene ait SNP'lerin yer aldığı kromozomlar olabilirler. Büyük kırmızı bölgelerde yer alan aday varyantların bağlantı dengesizliği durumu göz önünde bulundurulmalıdır, çünkü bu bölgelerde tespit edilen aday varyantlar ilgili fenotiple ilgili olmayabilir. Örneğin Farkların GWAS'ında yüksek sayıda isabet alan (yani aynı varyantın farklı bölgedeki SNP'lerinin de tespit edilmesi) *MAPk-Ak2* ve *CG42699* X kromozomundaki bağlantı dengesizliği bölgesinde yer alır ve yanlış pozitiflik olma ihtimalleri vardır. İlk aşamada etkili biyolojik süreçlerin az bir kısmında bulunan bu varyantların anne yaşının etkisi ile olan ilgisi bağlantı dengesizliği çerçevesinde değerlendirilmelidir. Bu bölgedeki varyantlar anne yaşının etkisi açısından önemli X kromozomu varyantlarıdır ve anne yaşının yavrunun ömür uzunluğuna olan etkisi ile ilişkili varyantlar bu bölgede yer alabilir. Bu açıdan ileriki aşamalarda yapılacak doğrulama deneylerinde, bölgedeki aday varyantların hangilerinden kaynaklı bir bağlantı dengesizliği olduğu da belirlenebilir.

Biyolojik süreçler ve insan ortologları üzerinden değerlendirilen 118 aday varyant dışında 28 tane insan ortologu bulunmayan aday varyantın anne yaşının yavrunun ömür uzunluğuna etkisi açısından önemli olabilir. 28 tane insan ortologu bulunmayan aday varyantlardan 10 tane uzun kodlanmayan RNA'lar(lncRNA), diğerleri ise *Drosophila*'ya ait *CG13325*, *CG13699*, *CG32102*, *CG32204*, *CG32982*, *CG33645*, *CG33783*, *CG33784*, *CG34160*, *CG42258*, *CG42445*, *CG43901*, *CG43993*, *CG5756*, *CG9483*, *Gr58a*, *Gr58b* ve *spz5* genleridir. Bu genler arasından dikkat çekenlerden bazıları bir asetiltransferaz olan *CG13325* ve tümör baskılamada Hippo sinyal yolağı ile birlikte çalışan *spz5*'dir [318, 319]. Uzun kodlanmayan RNA'ların özellikle 2. GWAS ve Farkların GWAS'larında tespit edilen varyantlarının, anne yaşının yavrunun ömür uzunluğunda etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Uzun kodlanmayan RNA'lar, GENEL BİLGİLER başlığında da aktarıldığı gibi ömür uzunluğu ve histon modifikasyonları, kromatin modellemeleri gibi önemli konularda rol oynar. Yaşlanma ve hastalık ilişkileri dışında lncRNA'ların anne yaşına bağlı oosit gelişimini etkilediği ve insanda fetüsün embriyonik gelişiminde de etkili olduğu görülmüştür [320-322]. Uzun kodlanmayan RNA'ların anasal yaşlanmaya bağlı yavruyu etkileyen bu önemli özellikleri, tez konusu

kapsamında tespit edilen lncRNA aday varyantlarının anasal yaşıyla yavru dölün ömür uzunluğuna etkisi için de değerlendirilebileceğini göstermiştir.

Gen ontolojisi analizlerinde aday varyantlar ve hastalıklar düzeyinde yapılan analiz sonuçlarında özellikle anne yaşı ile ilişkili olduğu bilinen hastalıklar nörolojik düzeyde otizm spektrum bozukluğu, zekâ geriliği ve Alzheimer gibi hastalıklardır [308, 323, 324]. Aynı şekilde kardiyovasküler hastalıklar ve kronik rahatsızlıklar ileri anne yaşı ile yavru dölde görülen problemlerdendir [325, 326]. Anne yaşı ile doğrudan fetüsü doğum sırasında ve sonrasında etkileyen yeni doğan hastalıklarından yeni doğan solunum güçlüğü ve kraniyosinostoz aday varyantların gen ontolojisinde elde edilen ilişkili hastalıklardır. İnsan ortologları ile doğrudan yapılan ontoloji analizlerinde ise ek olarak prematüre retinopatisi, preklamsi ve lizensefalidir. Yeni doğan hastalıkları ile ilişkili genlerden *sima*, *sfl*, *cher* ve *twi*; ilişkili insan ortologlarından FLNA, TWIST1, NOS1, NOS3 ve EPAS1 2. GWAS ve Farkların GWAS'larında tespit edilen varyantlardır. İnsan embriyonik gelişimi ile *Drosophila* embriyonik gelişimi benzer süreçler değildir. Ancak moleküler düzeyde oosit gelişimini etkileyen genler benzer fonksiyonel işlevlere sahip olabilirler. Burada bahsedilebilecek bir durum ise yaşlanma teorilerinden tek kullanımlık soma teorisinin yumurta kalitesi üzerinden tartışılmasıdır. GENEL BİLGİLER kısmında da bahsedildiği üzere ileri yaştaki annelerde yumurtada meydana gelen mutasyonlar soma hücrelerine göre daha fazla tamir mekanizmasıyla tamir edilebilir ve yavruya aktarılan mutasyon birikimi az olur. Ancak tez kapsamında bu teoriye yönelik bir çalışma gerçekleştirilmemiştir çünkü DGRP soylarında rastgele mutasyon hızının göz ardı edilebilecek kadar düşük olduğu bilinmektedir [327]. Ayrıca yumurtada mutasyonlardan kaynaklı epigenetik değişimlerin yavru dölde aktarıldığı bilinmektedir. Yaşlanma teorilerinden hasar teorisi içerisinde yer alan oksidatif hasar kaynaklı DNA mutasyonları, mitokondriyal DNA mutasyonları ve epigenetik mutasyonların yumurta kalitesini etkilediğine yönelik çalışmalar mevcuttur [187, 205, 328].

Ömür uzunluğu, GENEL BİLGİLER kısmında daha detaylı açıklandığı gibi anne yaşının yavruya sebep olduğu gelişimsel problemler ve kaynaklı hastalıklardan etkilenir. Tezde

elde edilen sonuçlarda olduğu gibi bazı bireylerde ömür uzunluğunu kısaltırken, bazı bireylerde de artırır. Bireyler arası bu farklılığa sebep olan genetik elementleri (aday varyantlar) tespit etmeye yönelik genom çaplı gerçekleştirilmiş bir analiz literatürde bulunmamaktadır. Tez konusu kapsamında yapılan çalışmaların amacı bu farklılara neden olabilecek genetik elementleri *Drosophila melanogaster* model organizmanın farklı soyları aracılığı ve GWAS yardımıyla tespit edebilmek ve sonrasında doğrulama çalışmaları ile moleküler mekanizmayı ortaya çıkarabilmektir.

Yapılan tez çalışmasında özet olarak, 90 DGRP soyu kullanılarak iki farklı anne yaşının yavru döl ömür uzunluğuna olan etkisini belirleyen 146 aday varyant GWAS gerçekleştirilerek tespit edilmiştir. Tespit edilen aday varyantların anne yaşına bağlı yavru döl ömür uzunluğuna olan etkisi ise doğrulama analizleri gerçekleştirilmeden kesinleştirilemez. 1. ve 2. GWAS ayrıntılı bir şekilde anlatıldığı üzere farklı anne yaşlarından elde edilen bireylerin ömür uzunluğu verileri ile gerçekleştirilmiştir. Bu bağlamda bu GWAS'lar sonucu tespit edilen varyantların biyolojik süreçler arasından özellikle üreme ve epigenetik süreçlerle ilişkilendirmelerinin anne yaşına bağlı olması kaçınılmazdır. 1. GWAS sonucunda tespit edilen aday varyantlar ile 2. GWAS ve fark GWAS'ından tespit edilen varyantlar arasında ömür uzunluğuna etki bakımından herhangi bir anlamda olumlu ya da olumsuz bir değerlendirmesi doğrulama çalışmaları yapılmadan mümkün değildir. Ancak ileri yaş annelerden gelen yavru döllerin ömür uzunluğu verileri ile gerçekleştirilen 2. GWAS'tan elde edilen varyantların ileri yaş annelerinin yumurtalarında biriktirdikleri mutasyon ve epigenetik faktörlerle daha yoğun ilişki gösterecekleri varsayılabilir.

İleri aşamalarda doğrulama(validasyon) deneyleri, tartışma boyunca bahsedilen aday varyantların ifadesinin azaltılması, ifadesinin baskılanması veya ifadesinin artırılması ile oluşturulacak mutasyonlar yardımıyla yapılan deneylerin tekrarlanması şeklinde gerçekleştirilebilir. *Drosophila*'da gen mutasyonu oluşturabilmek için; p- elementleri, piggyBac ve minos transpozonları kullanılabilir [329]. Ayrıca RNA interferansı(RNAi), mayalarda doğal olarak bulunan UAS-Gal4 sistemine ekleyerek *Drosophila*'da gen mutasyonu oluşturulabilir [330]. RNAi kullanılmasının uygun olmadığı deney tasarımlarında ise alternatif olarak Round-Robin yöntemiyle, ilgili varyantların(genlerin)

ilişkilenmiş SNP homozigotlarını içeren popülasyonlar oluşturulabilir ve ardından validasyonlar gerçekleştirilebilir. Son olarak çoğu organizmada oluşturulabilecek CRISPR-Cas9 sistemini kullanarak oluşturulan mutasyonlar ile istenilen mutant soylar oluşturulabilir [331]. İmkanlar dahilinde mutasyonları aday varyantların tespit edildiği SNP'ler üzerinden CRISPR ile oluşturmak daha anlamlı sonuçlar almaya yardım edebilecek olsa da literatür genelinde kullanılan transpozon soyları ile gen ifadesini azaltmak veya sessizleştirmek de doğrulama deneylerinde kullanılabilir. Seçilecek aday varyantların mutant soyları ile yapılacak deney tekrarlarına ek olarak doğruluğu kanıtlanan mutant soyların, anne yaşının etkilerine dair üreme, yumurta verimi ve yumurta gelişimi aşamalarında incelemeleri de yapılabilir. Aynı zamanda mutant soylardan elde edilecek yavru döllerin ilgili mutanta göre transkriptom analizleri gerçekleştirilerek ifadesi değişen diğer genleri de tespit edebilmek mümkün olacaktır. Bir diğer doğrulama yöntemi olarak Round-Robin yöntemi kullanılabilir. Round-Robin çaprazlama deney tasarımında, DGRP'ler ile yapılan GWAS sonucunda tespit edilen aday varyantlardan çalışılan fenotiple en çok ilişkili olduğu düşünülen aday varyantların sahip olduğu SNP'leri bulduran DGRP soyları ile bu SNP'leri buldurmeyen DGRP soyları seçilir. İlgili varyantları taşıyan 20 ila 40 arasında DGRP soyunun her biri bir diğeriyle çaprazlanacak şekilde bir deney dizaynı oluşturularak deney seti içerisinde olası olan tüm çaprazlama kombinasyonları gerçekleştirilir ve her bir çaprazda elde edilen yavru dölleri birbirleriyle yüksek sayıda karıştırılarak 15-20 nesil boyunca kendileştirilerek ilgilenilen varyant açısından homozigot genotipe sahip soylar oluşturulur. Bu havuzlardan seçilen bireyler ile anasal yaşlanma ve yavru dölün ömür uzunluğu deneyleri tekrarlanarak doğrulama yapılabilir [332]. Tez kapsamında annelerin yumurta kalitesini etkileyen birçok aday varyant tespit edilmiş ancak tez çalışmasında annelerin yumurta verimi incelenmemiştir. Doğrulama deneyleri sürecinde aday varyantlar ile yapılan çalışmalarda anne yaşına bağlı olarak yumurta verimi incelenebilir ve yavru gelişimi takip edilebilir. Son olarak hücresel düzeyde, ifadesi azaltılan genin etkileri immünohistokimyasal boyamalar ile incelenebilir. Doğrulama analizleri sonucunda anasal yaşlanmanın yavrunun ömür uzunluğuna olan etkisinin arka planında var olan genetik elementler ortaya çıkarılabilecektir.

6. KAYNAKLAR

1. A. Comfort, *The Biology of Senescence*, Rinehart & Company Inc., New York, **1956**.
2. B. T. a. T. Weinert, Poala S., *Physiology of Aging Invited Review: Theories of Aging*, *J Appl Physiol*, (**2003**)
3. M. S. Lipsky ve M. King, *Biological Theories of Aging*, *Dis Mon*, 61 (**2015**) 11.
4. C. Franceschi, P. Garagnani, C. Morsiani, M. Conte, A. Santoro, A. Grignolio, D. Monti, M. Capri ve S. Salvioli, *The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates*, *Front Med (Lausanne)*, 5 (**2018**)
5. J. Vijg ve Y. Suh, *Genetics of Longevity and Aging*, *Annual Review of Medicine*, 56 (**2005**) 1.
6. L. A. Gavrilov ve N. S. Gavrilova, *Parental Age at Conception and Offspring Longevity*, *Reviews in Clinical Gerontology*, 7 (**1997**) 1.
7. E. R. Ivimey-Cook, S. Shorr ve J. A. Moorad, *The Distribution of the Lansing Effect across Animal Species*, *Evolution*, 77 (**2023**) 2.
8. A. I. Lansing, *A Transmissible, Cumulative, and Reversible Factor in Aging*, *Journal of Gerontology*, 2 (**1947**)
9. C. E. Anderson, M. C. Malek, R. A. Jonas-Closs, Y. Cho, L. Peshkin, M. W. Kirschner ve L. Y. Yampolsky, *Inverse Lansing Effect: Maternal Age and Provisioning Affecting Daughters' Longevity and Male Offspring Production*, *The American Naturalist*, 200 (**2022**) 5.
10. M. R. Rose, *Evolutionary Biology of Aging* Oxford University Press, New York, **1991**.
11. M. Yılmaz, E. D. Özsoy ve A. N. Bozcuk, *Maternal Age Effects on Longevity in Drosophila Melanogaster Populations of Different Origin*, *Biogerontology*, 9 (**2008**) 3.
12. M. D. W. Piper ve L. Partridge, *Drosophila as a Model for Ageing*, *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1864 (**2018**) 9 Pt A.
13. M. Dove, *The Perfect Age of Man's Life*, Cambridge University Press, **1986**.
14. J. D. Folts Jr, *Senescence and Renascence: Petrarch's Thoughts on Growing Old*, *Journal (The) of Medieval and Renaissance Studies Durham, N. C*, 10 (**1980**) 2.
15. J. A. Burrow, *The Ages of Man: A Study in Medieval Writing and Thought*, Oxford University Press, **1988**.

16. C. De La Roncière, Tuscan Notables on the Eve of the Renaissance, A history of private life, 2 (1988)
17. C. Gilbert, When Did a Man in the Renaissance Grow Old?, Studies in the Renaissance, 14 (1967)
18. H. C. Covey, The Definitions of the Beginning of Old Age in History, Int J Aging Hum Dev, 34 (1992) 4.
19. T. K. Hareven, The Last Stage: Historical Adulthood and Old Age, Daedalus, (1976)
20. P. B. Medawar, An Unsolved Problem of Biology, H.K.Lewis & CO LTD London, University College London, 1952.
21. L. Hayflick, Biological Aging Is No Longer an Unsolved Problem, Annals of the New York Academy of Sciences, 1100 (2007) 1.
22. K. J. a. B. a. H. Collins, Society for the Study of Human Biology and British Society for Research on Aging, Cambridge University Press, Cambridge, New York, 1986.
23. A. G. Golubev, An Essay on the Nominal Vs. Real Definitions of Aging, Biogerontology, 22 (2021) 4.
24. S. Dodig, I. Čepelak ve I. Pavić, Hallmarks of Senescence and Aging, Biochemia medica, 29 (2019) 3.
25. C. Xia ve A. P. Møller, An Explanation for Negligible Senescence in Animals, Ecology and Evolution, 12 (2022) 6.
26. C. E. Finch, Variations in Senescence and Longevity Include the Possibility of Negligible Senescence, The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 53A (1998) 4.
27. R. Schaible, F. Ringelhan, B. H. Kramer ve A. Scheuerlein, Hydra, 238-254, 2017.
28. R. N. K. Pratap Devarapalli, Debmalya Barh & Vasco Azevedo, The Conserved Mitochondrial Gene Distribution in Relatives of Turritopsis Nutricula, an Immortal Jellyfish, Bioinformatics, 10(9): 586-591 (2014) (2014)
29. A. Weismann, Ueber Die Dauer Des Lebens, G. Fischer, 1882.
30. T. C. Goldsmith, Aging as an Evolved Characteristic - Weismann's Theory Reconsidered, Med Hypotheses, 62 (2004) 2.
31. T. C. Goldsmith, On the Programmed/Non-Programmed Aging Controversy, Biochemistry (Moscow), 77 (2012) 7.
32. J. P. Magalhães, Programmatic Features of Aging Originating in Development: Aging Mechanisms Beyond Molecular Damage?, The FASEB Journal, 26 (2012) 12.

33. J. P. Da Costa, R. Vitorino, G. M. Silva, C. Vogel, A. C. Duarte ve T. Rocha-Santos, A Synopsis on Aging—Theories, Mechanisms and Future Prospects, *Ageing Research Reviews*, 29 (2016)
34. M. Davidovic , G. Sevo , P. Svorcan , D. P. Milosevic, N. Despotovic ve P. Erceg, Old Age as a Privilege of the “Selfish Ones”, *Aging and Disease*, 1 (2010)
35. M. Sherlock ve A. A. Toogood, Aging and the Growth Hormone/Insulin Like Growth Factor-I Axis, *Pituitary*, 10 (2007) 2.
36. D. V. Heemst, Insulin, Igf-1 and Longevity, *Aging and Disease*, 1 (2010)
37. R. L. Walford, The Immunologic Theory of Aging, *The Gerontologist*, 4 (1964)
38. A. Kowald ve T. B. L. Kirkwood, Can Aging Be Programmed? A Critical Literature Review, *Aging Cell*, 15 (2016) 6.
39. K. Jin, Modern Biological Theories of Aging, *Aging and Disease*, 1 (2010)
40. D. Harman, Aging: A Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry, *Journal, UCRL-3078*(1955).
41. A. Phaniendra, D. B. Jestadi ve L. Periyasamy, Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases, *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30 (2015) 1.
42. I. a. C. Emerit, Britton, *Free Radicals and Aging*, Basel, Boston, Berlin, Birkhauser, 1992.
43. S. I. Liochev, Reactive Oxygen Species and the Free Radical Theory of Aging, *Free Radic Biol Med*, 60 (2013)
44. D. Gems ve R. Doonan, Antioxidant Defense and Aging in *C. Elegans*: Is the Oxidative Damage Theory of Aging Wrong?, *Cell Cycle*, 8 (2009) 11.
45. M. Ristow ve S. Schmeisser, Extending Life Span by Increasing Oxidative Stress, *Free Radic Biol Med*, 51 (2011) 2.
46. H.-H. Ku, U. T. Brunk ve R. S. Sohal, Relationship between Mitochondrial Superoxide and Hydrogen Peroxide Production and Longevity of Mammalian Species, *Free Radical Biology and Medicine*, 15 (1993) 6.
47. A. J. Lambert, H. M. Boysen, J. A. Buckingham, T. Yang, A. Podlutzky, S. N. Austad, T. H. Kunz, R. Buffenstein ve M. D. Brand, Low Rates of Hydrogen Peroxide Production by Isolated Heart Mitochondria Associate with Long Maximum Lifespan in Vertebrate Homeotherms, *Aging cell*, 6 (2007) 5.

48. G. Barja, The Mitochondrial Free Radical Theory of Aging, *Prog Mol Biol Transl Sci*, 127 (2014)
49. N. S. Fedarko, *Theories and Mechanisms of Aging*, Springer International Publishing, 19-25, 2018.
50. E. Le Bourg, A Mini-Review of the Evolutionary Theories of Aging, *Demographic Research*, 4 (2001)
51. D. L. Halligan ve P. D. Keightley, Spontaneous Mutation Accumulation Studies in Evolutionary Genetics, *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 40 (2009) 1.
52. Z. G. Turan, P. Parvizi, H. M. Dönertaş, J. Tung, P. Khaitovich ve M. Somel, Molecular Footprint of Medawar's Mutation Accumulation Process in Mammalian Aging, *Aging Cell*, 18 (2019) 4.
53. G. C. Williams, Pleiotropy, Natural Selection, and the Evolution of Senescence, *Evolution*, 11 (1957) 4.
54. L. A. Gavrilov ve N. S. Gavrilova, *Evolutionary Theories of Aging and Longevity*, *The Scientific World JOURNAL*, 2 (2002)
55. E. Moncke-Buchner, Counting Cag Repeats in the Huntington's Disease Gene by Restriction Endonuclease EcoP15i Cleavage, *Nucleic Acids Research*, 30 (2002) 16.
56. R. Galanello ve R. Origa, Beta-Thalassemia, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5 (2010)
57. V. A. Chistyakov ve Y. V. Denisenko, Antagonistic Pleiotropy Aging Theory, 1-7, 2019.
58. M. C. Chu, Elevated Basal Fsh in Normal Cycling Women Is Associated with Unfavourable Lipid Levels and Increased Cardiovascular Risk, *Human Reproduction*, 18 (2003) 8.
59. W. E. Sonntag, C. D. Lynch, W. T. Cefalu, R. L. Ingram, S. A. Bennett, P. L. Thornton ve A. S. Khan, Pleiotropic Effects of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor (Igf)-1 on Biological Aging: Inferences from Moderate Caloric-Restricted Animals, *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 54 (1999) 12.
60. J. Mitteldorf, What Is Antagonistic Pleiotropy?, *Biochemistry (Moscow)*, 84 (2019) 12-13.
61. T. B. Kirkwood, Evolution of Ageing, *Nature*, 270 (1977)

62. A. Lorenzini, T. Stamato ve C. Sell, The Disposable Soma Theory Revisited: Time as a Resource in the Theories of Aging, *Cell Cycle*, 10 (2011) 22.
63. J. Teuliere, D. Bhattacharya ve E. Bapteste, Ancestral Germen/Soma Distinction in Microbes: Expanding the Disposable Soma Theory of Aging to All Unicellular Lineages, *Ageing Res Rev*, 60 (2020)
64. J. Van Den Heuvel, S. English ve T. Uller, Disposable Soma Theory and the Evolution of Maternal Effects on Ageing, *PLoS One*, 11 (2016) 1.
65. F. M. Hisama, S. M. Weissman ve G. M. Martin, Chromosomal Instability and Aging Basic Science and Clinical Implications, Marcel Dekker Inc. , United States of America, 2003.
66. L. Hayflick ve P. S. Moorhead, The Serial Cultivation of Human Diploid Cell Strains, *Experimental cell research*, 25 (1961) 3.
67. L. Hayflick, The Limited in Vitro Lifetime of Human Diploid Cell Strains, *Experimental cell research*, 37 (1965) 3.
68. G. Aubert ve P. M. Lansdorp, Telomeres and Aging, *Physiological reviews*, 88 (2008) 2.
69. D. Chakravarti, K. A. Labella ve R. A. Depinho, Telomeres: History, Health, and Hallmarks of Aging, *Cell*, 184 (2021) 2.
70. M. Jung ve G. P. Pfeifer, Aging and DNA Methylation, *BMC biology*, 13 (2015)
71. A. Guillaumet-Adkins, Y. Yañez, M. D. Peris-Diaz, I. Calabria, C. Palanca-Ballester ve J. Sandoval, Epigenetics and Oxidative Stress in Aging, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017 (2017)
72. C. Luevano-Contreras ve K. Chapman-Novakofski, Dietary Advanced Glycation End Products and Aging. *Nutrients* 2 (12): 1247–1265, Journal, 2010).
73. J. Bjorksten, The Crosslinkage Theory of Aging, *Journal of the American Geriatrics Society*, 16 (1968) 4.
74. J. Bjorksten ve H. Tenhu, The Crosslinking Theory of Aging—Added Evidence, *Experimental gerontology*, 25 (1990) 2.
75. S. Ventura, Protein Misfolding Diseases, *Future Science OA*, 1 (2015) 2.
76. A. V. Everitt, The Neuroendocrine System and Aging, *Gerontology*, 26 (1980)
77. N. Fabris, A Neuroendocrine-Immune Theory of Aging, *Intern. J. Neuroscience*, 51 (1990)

78. A. De Loof, W. De Haes, B. Boerjan ve L. Schoofs, The Fading Electricity Theory of Ageing: The Missing Biophysical Principle?, *Ageing Research Reviews*, 12 (2013) 1.
79. E. Jaul ve J. Barron, Age-Related Diseases and Clinical and Public Health Implications for the 85 Years Old and over Population, *Front Public Health*, 5 (2017)
80. T. Fulop, A. Larbi, J. M. Witkowski, J. Mcelhaney, M. Loeb, A. Mitnitski ve G. Pawelec, Aging, Frailty and Age-Related Diseases, *Biogerontology*, 11 (2010) 5.
81. K. Cuanalo-Contreras, A. Mukherjee ve C. Soto, Role of Protein Misfolding and Proteostasis Deficiency in Protein Misfolding Diseases and Aging, *International Journal of Cell Biology*, 2013 (2013)
82. P. Scheltens, K. Blennow, M. M. Breteler, B. De Strooper, G. B. Frisoni, S. Salloway ve W. M. Van Der Flier, Alzheimer's Disease, *The Lancet*, 388 (2016) 10043.
83. J. Luo, K. Mills, S. Le Cessie, R. Noordam ve D. Van Heemst, Ageing, Age-Related Diseases and Oxidative Stress: What to Do Next?, *Ageing Research Reviews*, 57 (2020)
84. D. Saul ve R. L. Kosinsky, Epigenetics of Aging and Aging-Associated Diseases, *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (2021) 1.
85. W. Poewe, K. Seppi, C. M. Tanner, G. M. Halliday, P. Brundin, J. Volkmann, A.-E. Schrag ve A. E. Lang, Parkinson Disease, *Nature reviews Disease primers*, 3 (2017) 1.
86. G. P. Bates, R. Dorsey, J. F. Gusella, M. R. Hayden, C. Kay, B. R. Leavitt, M. Nance, C. A. Ross, R. I. Scahill ve R. Wetzel, Huntington Disease, *Nature reviews Disease primers*, 1 (2015) 1.
87. R. Tracy, Emerging Relationships of Inflammation, Cardiovascular Disease and Chronic Diseases of Aging, *International Journal of Obesity*, 27 (2003) 3.
88. B. G. Childs, M. Durik, D. J. Baker ve J. M. Van Deursen, Cellular Senescence in Aging and Age-Related Disease: From Mechanisms to Therapy, *Nature Medicine*, 21 (2015) 12.
89. S. Varambally, S. M. Dhanasekaran, M. Zhou, T. R. Barrette, C. Kumar-Sinha, M. G. Sanda, D. Ghosh, K. J. Pienta, R. G. Sewalt ve A. P. Otte, The Polycomb Group Protein Ezh2 Is Involved in Progression of Prostate Cancer, *Nature*, 419 (2002) 6907.
90. C. G. Klee, Q. Cao, S. Varambally, R. Shen, I. Ota, S. A. Tomlins, D. Ghosh, R. G. Sewalt, A. P. Otte ve D. F. Hayes, Ezh2 Is a Marker of Aggressive Breast Cancer and Promotes Neoplastic Transformation of Breast Epithelial Cells, *Proceedings of the national academy of sciences*, 100 (2003) 20.

91. M.-L. Suvà, N. Riggi, M. Janiszewska, I. Radovanovic, P. Provero, J.-C. Stehle, K. Baumer, M.-A. Le Bitoux, D. Marino ve L. Cironi, Ezh2 Is Essential for Glioblastoma Cancer Stem Cell Maintenance, *Cancer research*, 69 (2009) 24.
92. G. Liu, A. Bollig-Fischer, B. Kreike, M. J. Van De Vijver, J. Abrams, S. P. Ethier ve Z.-Q. Yang, Genomic Amplification and Oncogenic Properties of the Gasc1 Histone Demethylase Gene in Breast Cancer, *Oncogene*, 28 (2009) 50.
93. Z.-Q. Yang, I. Imoto, Y. Fukuda, A. Pimkhaokham, Y. Shimada, M. Imamura, S. Sugano, Y. Nakamura ve J. Inazawa, Identification of a Novel Gene, Gasc1, within an Amplicon at 9p23–24 Frequently Detected in Esophageal Cancer Cell Lines, *Cancer research*, 60 (2000) 17.
94. J. Chen, Q. Luo, Y. Yuan, X. Huang, W. Cai, C. Li, T. Wei, L. Zhang, M. Yang ve Q. Liu, Pygo2 Associates with Mll2 Histone Methyltransferase and Gcn5 Histone Acetyltransferase Complexes to Augment Wnt Target Gene Expression and Breast Cancer Stem-Like Cell Expansion, *Molecular and cellular biology*, 30 (2010) 24.
95. X. J. Yang, Moz and Morf Acetyltransferases: Molecular Interaction, Animal Development and Human Disease, *Biochim Biophys Acta*, 1853 (2015) 8.
96. C. Pagiatakis, E. Musolino, R. Gornati, G. Bernardini ve R. Papait, Epigenetics of Aging and Disease: A Brief Overview, *Aging Clinical and Experimental Research*, 33 (2021) 4.
97. W. H. Wang Haifei, F. H. Feng Haiyue, S. J. Sun Juan, Z. Y. Zhou Yajing, Z. G. Zhu Guoqiang, W. S. Wu Shenglong ve B. W. Bao Wenbin, Age-Associated Changes in DNA Methylation and Expression of the Tnf A Gene in Pigs, (2018)
98. I. Varela, Splicing-Directed Therapy in a New Mouse Model of Human Accelerated Aging, *Journal, American Association for the Advancement of Science*, (Year),
99. H. J. Worman, Nuclear Lamins and Laminopathies, *The Journal of pathology*, 226 (2012) 2.
100. V. D. Longo ve R. M. Anderson, Nutrition, Longevity and Disease: From Molecular Mechanisms to Interventions, *Cell*, 185 (2022) 9.
101. V. A. Acosta-Rodríguez, F. Rijo-Ferreira, C. B. Green ve J. S. Takahashi, Importance of Circadian Timing for Aging and Longevity, *Nature Communications*, 12 (2021) 1.
102. V. D. Badal, E. D. Vaccariello, E. R. Murray, K. E. Yu, R. Knight, D. V. Jeste ve T. T. Nguyen, The Gut Microbiome, Aging, and Longevity: A Systematic Review, *Nutrients*, 12 (2020) 12.

103. A. G. Soerens, M. Künzli, C. F. Quarnstrom, M. C. Scott, L. Swanson, J. Locquiao, H. E. Ghoneim, D. Zehn, B. Youngblood, V. Vezys ve D. Masopust, Functional T Cells Are Capable of Supernumerary Cell Division and Longevity, *Nature*, 614 (2023) 7949.
104. A. Santoro, E. Bientinesi ve D. Monti, Immunosenescence and Inflammaging in the Aging Process: Age-Related Diseases or Longevity?, *Ageing Res Rev*, 71 (2021)
105. A. S. Mutlu, J. Duffy ve M. C. Wang, Lipid Metabolism and Lipid Signals in Aging and Longevity, *Dev Cell*, 56 (2021) 10.
106. S. Q. Wong, A. V. Kumar, J. Mills ve L. R. Lapierre, Autophagy in Aging and Longevity, *Human Genetics*, 139 (2020) 3.
107. M. Bhadra, P. Howell, S. Dutta, C. Heintz ve W. B. Mair, Alternative Splicing in Aging and Longevity, *Human Genetics*, 139 (2020) 3.
108. K. Christensen ve J. W. Vaupel, Determinants of Longevity: Genetic, Environmental and Medical Factors, *Journal of Internal Medicine*, 240 (1996) 6.
109. M. V Skulachev, F. F Severin ve V. P Skulachev, Aging as an Evolvability-Increasing Program Which Can Be Switched Off by Organism to Mobilize Additional Resources for Survival, *Current aging science*, 8 (2015) 1.
110. G. A. Shilovsky, T. S. Putyatina ve A. V. Markov, Evolution of Longevity as a Species-Specific Trait in Mammals, *Biochemistry (Mosc)*, 87 (2022) 12.
111. O. R. Jones, A. Scheuerlein, R. Salguero-Gómez, C. G. Camarda, R. Schaible, B. B. Casper, J. P. Dahlgren, J. Ehrlén, M. B. García ve E. S. Menges, Diversity of Ageing across the Tree of Life, *Nature*, 505 (2014) 7482.
112. R. G. Cutler, Evolution of Longevity in Primates, *Journal of Human Evolution*, 5 (1976)
113. C. E. Finch, Update on Slow Aging and Negligible Senescence – a Mini-Review, *Gerontology*, 55 (2009) 3.
114. F. Ringelhan, Aging in Basal Metazoans: A Biodemographic Approach, *Journal, Doctoral*(2015).
115. P. Stenvinkel ve P. G. Shiels, Long-Lived Animals with Negligible Senescence: Clues for Ageing Research, *Biochemical Society Transactions*, 47 (2019) 4.
116. G. Taormina, F. Ferrante, S. Vieni, N. Grassi, A. Russo ve M. G. Mirisola, Longevity: Lesson from Model Organisms, *Genes (Basel)*, 10 (2019) 7.
117. V. D. Longo, G. S. Shadel, M. Kaerberlein ve B. Kennedy, Replicative and Chronological Aging in *Saccharomyces Cerevisiae*, *Cell metabolism*, 16 (2012) 1.

118. H. Karathia, E. Vilaprinyo, A. Sorribas ve R. Alves, *Saccharomyces Cerevisiae* as a Model Organism: A Comparative Study, *PloS one*, 6 (2011) 2.
119. K. D. Kimura, H. A. Tissenbaum, Y. Liu ve G. Ruvkun, *Daf-2*, an Insulin Receptor-Like Gene That Regulates Longevity and Diapause in *Caenorhabditis Elegans*, *Science*, 277 (1997) 5328.
120. B.-B. Hm, Dwarf Mice and the Ageing Process, *Nature*, 384 (1996)
121. K. Flurkey, J. Papaconstantinou ve D. E. Harrison, The Snell Dwarf Mutation *Pit1* dw Can Increase Life Span in Mice, *Mechanisms of ageing and development*, 123 (2002) 2-3.
122. K. A. Greer, S. C. Canterbury ve K. E. Murphy, Statistical Analysis Regarding the Effects of Height and Weight on Life Span of the Domestic Dog, *Research in veterinary science*, 82 (2007) 2.
123. B. N. Bonnett ve A. Egenvall, Age Patterns of Disease and Death in Insured Swedish Dogs, Cats and Horses, *Journal of comparative pathology*, 142 (2010)
124. V. Schawaroch, Phylogeny of a Paradigm Lineage: The *Drosophila Melanogaster* Species Group (Diptera: Drosophilidae), *Biological Journal of the Linnean Society*, 76 (2002) 1.
125. R. R. Hyde, Inheritance of the Length of Life in *Drosophila Ampelophila*, *Journal*, (Year), 113-124.
126. M. D. Adams, S. E. Celniker, R. A. Holt, C. A. Evans, J. D. Gocayne, P. G. Amanatides, S. E. Scherer, P. W. Li, R. A. Hoskins ve R. F. Galle, The Genome Sequence of *Drosophila Melanogaster*, *Science*, 287 (2000) 5461.
127. S. L. Helfand ve B. Rogina, Genetics of Aging in the Fruit Fly, *Drosophila Melanogaster*, *Annual Review of Genetics*, 37 (2003) 1.
128. R. M. Murphey ve C. F. Hall, Some Correlates of Negative Geotaxis in *Drosophila Melanogaster*, *Animal Behaviour*, 17 (1969)
129. K. Cichewicz ve J. Hirsh, Shinyr-Dam: A Program Analyzing *Drosophila* Activity, Sleep and Circadian Rhythms, *Communications biology*, 1 (2018) 1.
130. A. Tsurumi ve W. X. Li, Aging Mechanisms—a Perspective Mostly from *Drosophila*, *Advanced Genetics*, 1 (2020) 1.
131. K. G. Iliadi, D. Knight ve G. L. Boulianne, Healthy Aging—Insights from *Drosophila*, *Frontiers in physiology*, 3 (2012)
132. T. Gan, L. Fan, L. Zhao, M. Misra, M. Liu, M. Zhang ve Y. Su, *Jnk* Signaling in *Drosophila* Aging and Longevity, *Int J Mol Sci*, 22 (2021) 17.

133. C. L. Green, D. W. Lamming ve L. Fontana, Molecular Mechanisms of Dietary Restriction Promoting Health and Longevity, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 23 (2022) 1.
134. H. A. Miller, E. S. Dean, S. D. Pletcher ve S. F. Leiser, Cell Non-Autonomous Regulation of Health and Longevity, *Elife*, 9 (2020)
135. T. Aigaki, K. H. Seong ve T. Matsuo, Longevity Determination Genes in *Drosophila Melanogaster*, *Mechanisms of ageing and development*, 123 (2002)
136. C. E. Finch ve G. Ruvkun, The Genetics of Aging, *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 2 (2001) 1.
137. A. A. Ogienko, E. S. Omelina, O. V. Bylino, M. A. Batin, P. G. Georgiev ve A. V. Pindyurin, *Drosophila* as a Model Organism to Study Basic Mechanisms of Longevity, *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (2022) 19.
138. T. B. L. Kirkwood ve M. R. Rose, Evolution of Senescence: Late Survival Sacrificed for Reproduction, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 332 (1991) 1262.
139. J. M. Smith, The Effects of Temperature and of Egg-Laying on the Longevity of *Drosophila Subobscura*, *Journal of Experimental Biology*, 35 (1958) 4.
140. A. G. Bell, *The Duration of Life and Conditions Associated with Longevity: A Study of the Hyde Genealogy*, Genealogical Record Office, 1918.
141. L. Broer, V. Codd, D. R. Nyholt, J. Deelen, M. Mangino, G. Willemsen, E. Albrecht, N. Amin, M. Beekman, E. J. C. De Geus, A. Henders, C. P. Nelson, C. J. Steves, M. J. Wright, A. J. M. De Craen, A. Isaacs, M. Matthews, A. Moayyeri, G. W. Montgomery, B. A. Oostra, J. M. Vink, T. D. Spector, P. E. Slagboom, N. G. Martin, N. J. Samani, C. M. Van Duijn ve D. I. Boomsma, Meta-Analysis of Telomere Length in 19 713 Subjects Reveals High Heritability, Stronger Maternal Inheritance and a Paternal Age Effect, *European Journal of Human Genetics*, 21 (2013) 10.
142. A. Kemkes-Grottenthaler, Parental Effects on Offspring Longevity--Evidence from 17th to 19th Century Reproductive Histories, *Ann Hum Biol*, 31 (2004) 2.
143. R. Fay, C. Barbraud, K. Delord ve H. Weimerskirch, Paternal but Not Maternal Age Influences Early-Life Performance of Offspring in a Long-Lived Seabird, *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 283 (2016) 1828.
144. K. Xie, D. P. Ryan, B. L. Pearson, K. S. Henzel, F. Neff, R. O. Vidal, M. Hennion, I. Lehmann, M. Schleif, S. Schroder, T. Adler, B. Rathkolb, J. Rozman, A. L. Schutz, C. Prehn, M. E. Mickael, M. Weiergraber, J. Adamski, D. H. Busch, G. Ehninger, A.

- Matynia, W. S. Jackson, E. Wolf, H. Fuchs, V. Gailus-Durner, S. Bonn, M. Hrabe De Angelis ve D. Ehniger, Epigenetic Alterations in Longevity Regulators, Reduced Life Span, and Exacerbated Aging-Related Pathology in Old Father Offspring Mice, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 115 (2018) 10.
145. J. C. Perry ve L. Rowe, Neither Mating Rate nor Spermatophore Feeding Influences Longevity in a Ladybird Beetle, *Ethology*, 114 (2008) 5.
146. S. Ducatez, M. Baguette, V. M. Stevens, D. Legrand ve H. Fréville, Complex Interactions between Paternal and Maternal Effects: Parental Experience and Age at Reproduction Affect Fecundity and Offspring Performance in a Butterfly, *Evolution*, 66 (2012) 11.
147. H. S. Jennings ve R. S. Lynch, Age, Mortality, Fertility, and Individual Diversities in the Rotifer *Proales Sordida* Gosse. I. Effect of Age of the Parent on Characteristics of the Offspring, *Journal of Experimental Zoology* 50 (1928)
148. S. J. Plaistow ve T. G. Benton, The Influence of Context-Dependent Maternal Effects on Population Dynamics: An Experimental Test, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364 (2009) 1520.
149. C. W. Fox, The Influence of Maternal Age and Mating Frequency on Egg Size and Offspring Performance in *Callosobruchus Maculatus* (Coleoptera: Bruchidae), *Oecologia*, 96 (1993) 1.
150. K. Donohue, Completing the Cycle: Maternal Effects as the Missing Link in Plant Life Histories, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364 (2009) 1520.
151. Ç. Öztürk, *Planococcus Ficus* (Hemiptera: Pseudococcidae)'Un Üreme Ve Canlı Kalmasında Anne Yaşının Etkilerini Araştırılması, *Journal, Yüksek Lisans*(2016).
152. J. Clark, J. S. Garbutt, L. McNally ve T. J. Little, Disease Spread in Age Structured Populations with Maternal Age Effects, *Ecology Letters*, 20 (2017) 4.
153. C. Lenzi, A. Piat, P. Schlich, J. Ducau, J.-C. Bregliano, H. Aguilaniu ve A. Laurençon, Parental Age Effect on the Longevity and Healthspan in *Drosophila Melanogaster* and *Caenorhabditis Elegans*, *Aging*, (2023)
154. T. Dobzhansky ve A. H. Sturtevant, Further Data on Material Effects in *Drosophila Pseudoobscura* Hybrids, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 21 (1935) 10.
155. C. K. W. Tan, T. Pizzari ve S. Wigby, Parental Age, Gametic Age, and Inbreeding Interact to Modulate Offspring Viability in *Drosophila Melanogaster*, *Evolution*, (2013)

156. Z. Wylde, F. Spagopoulou, A. K. Hooper, A. A. Maklakov ve R. Bonduriansky, Parental Breeding Age Effects on Descendants' Longevity Interact over 2 Generations in Matrilines and Patriline, PLOS Biology, 17 (2019) 11.
157. C. E. King, A Re-Examination of the Lansing Effect, Hydrobiologia, 104 (1983) 1.
158. A. Liguori, S. Korm, A. Profetto, E. Richters ve K. E. Gribble, Maternal Age Effects on Offspring Lifespan and Reproduction Vary within a Species, Journal, (2023).
159. N. K. Priest, Maternal Age Effects on Offspring Longevity in *Drosophila Melanogaster*: I. Resolving the "Lansing Effect" Controversy; Ii. Indirect Costs and Benefits of Mating. , Journal, Master of Science(2001).
160. A. Comfort, Absence of a Lansing Effect in *Drosophila Subobscura*, Nature, 172 (1953)
161. M. Pigliucci, C. J. Murren ve C. D. Schlichting, Phenotypic Plasticity and Evolution by Genetic Assimilation, Journal of Experimental Biology, 209 (2006) 12.
162. T. A. Mousseau ve C. W. Fox, The Adaptive Significance of Maternal Effects, Trends in ecology & evolution, 13 (1998)
163. S. J. Plaistow, C. Shirley, H. Collin, S. J. Cornell ve E. D. Harney, Offspring Provisioning Explains Clone-Specific Maternal Age Effects on Life History and Life Span in the Water Flea, *Daphnia Pulex*, The American Naturalist, 186 (2015) 3.
164. P. Monaghan, A. A. Maklakov ve N. B. Metcalfe, Intergenerational Transfer of Ageing: Parental Age and Offspring Lifespan, Trends in Ecology & Evolution, 35 (2020) 10.
165. S. B. Kroeger, D. T. Blumstein, K. B. Armitage, J. M. Reid ve J. G. A. Martin, Older Mothers Produce More Successful Daughters, Proceedings of the National Academy of Sciences, 117 (2020) 9.
166. M. C. Bloch Qazi, P. B. Miller, P. M. Poeschel, M. H. Phan, J. L. Thayer ve C. L. Medrano, Transgenerational Effects of Maternal and Grandmaternal Age on Offspring Viability and Performance in *Drosophila Melanogaster*, J Insect Physiol, 100 (2017)
167. M. J. Hercus ve A. A. Hoffmann, Maternal and Grandmaternal Age Influence Offspring Fitness in *Drosophila*, Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences, 267 (2000) 1457.
168. H. Ostberg, L. Boehm Vock ve M. C. Bloch-Qazi, Advanced Maternal Age Has Negative Multigenerational Impacts During *Drosophila Melanogaster* Embryogenesis, Current Research in Insect Science, 4 (2023)

169. J. A. Moorad ve D. H. Nussey, Evolution of Maternal Effect Senescence, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113 (2016) 2.
170. E. Ivimey-Cook ve J. Moorad, The Diversity of Maternal-Age Effects Upon Pre-Adult Survival across Animal Species, *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 287 (2020) 1932.
171. N. K. Priest, B. Mackowiak ve D. E. L. Promislow, The Role of Parental Age Effects on the Evolution of Aging, *Evolution*, 56 (2002) 5.
172. R. T. Cox, J. Poulton ve S. A. Williams, The Role of Mitophagy During Oocyte Aging in Human, Mouse, and *Drosophila*: Implications for Oocyte Quality and Mitochondrial Disease, *Reproduction and Fertility*, 2 (2021) 4.
173. N. Desai, J. Ludgin, R. Sharma, R. K. Anirudh ve A. Agarwal, Female and Male Gametogenesis, 19-45, 2017.
174. R. Bastock ve D. St Johnston, *Drosophila* Oogenesis, *Curr Biol*, 18 (2008) 23.
175. J. M. McLaughlin ve D. P. Bratu, *Drosophila Melanogaster* Oogenesis: An Overview, *Methods Mol Biol*, 1328 (2015)
176. D. P. V. Lebo ve K. McCall, Murder on the Ovarian Express: A Tale of Non-Autonomous Cell Death in the *Drosophila* Ovary, *Cells*, 10 (2021) 6.
177. C. C. Preston, E. C. Storm, R. J. Leonard ve R. S. Faustino, Emerging Roles for Nucleoporins in Reproductive Cellular Physiology, *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 97 (2019) 4.
178. R. Zhao, Y. Xuan, X. Li ve R. Xi, Age-Related Changes of Germline Stem Cell Activity, Niche Signaling Activity and Egg Production in *Drosophila*, *Aging Cell*, 7 (2008) 3.
179. Å. Fredriksson, E. Johansson Krogh, M. Hernebring, E. Pettersson, A. Javadi, A. Almstedt ve T. Nyström, Effects of Aging and Reproduction on Protein Quality Control in Soma and Gametes of *Drosophila Melanogaster*, *Aging Cell*, 11 (2012) 4.
180. L. M. Kann, E. B. Rosenblum ve D. M. Rand, Aging, Mating, and the Evolution of Mtdna Heteroplasmy in *Drosophila Melanogaster*, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95 (1998) 5.
181. R. E. Koch, J. M. Phillips, M. F. Camus ve D. K. Dowling, Maternal Age Effects on Fecundity and Offspring Egg-to-Adult Viability Are Not Affected by Mitochondrial Haplotype, *Ecology and Evolution*, 8 (2018) 22.

182. T. E. S. Kauppila, A. Bratic, M. B. Jensen, F. Baggio, L. Partridge, H. Jasper, S. Gronke ve N. G. Larsson, Mutations of Mitochondrial DNA Are Not Major Contributors to Aging of Fruit Flies, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 115 (2018) 41.
183. M. F. Walter, M. R. Biessmann, C. Benitez, T. Török, J. M. Mason ve H. Biessmann, Effects of Telomere Length in *Drosophila Melanogaster* on Life Span, Fecundity, and Fertility, *Chromosoma*, 116 (2007) 1.
184. A. H. Handyside, M. Montag, M. C. Magli, S. Repping, J. Harper, A. Schmutzler, K. Vesela, L. Gianaroli ve J. Geraedts, Multiple Meiotic Errors Caused by Predivision of Chromatids in Women of Advanced Maternal Age Undergoing in Vitro Fertilisation, *European Journal of Human Genetics*, 20 (2012) 7.
185. Z. B. Wang, H. Schatten ve Q. Y. Sun, Why Is Chromosome Segregation Error in Oocytes Increased with Maternal Aging?, *Physiology (Bethesda)*, 26 (2011) 5.
186. M. Tsutsumi, R. Fujiwara, H. Nishizawa, M. Ito, H. Kogo, H. Inagaki, T. Ohye, T. Kato, T. Fujii ve H. Kurahashi, Age-Related Decrease of Meiotic Cohesins in Human Oocytes, *PLoS ONE*, 9 (2014) 5.
187. Z.-J. Ge, H. Schatten, C.-L. Zhang ve Q.-Y. Sun, Oocyte Ageing and Epigenetics, *REPRODUCTION*, 149 (2015) 3.
188. Z. Wang, T. Liu, W. Xue, Y. Fang, X. Chen, L. Xu, L. Zhang, K. Guan, J. Pan, L. Zheng, G. Qin ve T. Wang, *Arntl2* Promotes Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Progression through Tgf/Beta Pathway and Is Regulated by Mir-26a-5p, *Cell Death & Disease*, 11 (2020) 8.
189. M. Wilding, G. De Placido, L. De Matteo, M. Marino, C. Alviggi ve B. Dale, Chaotic Mosaicism in Human Preimplantation Embryos Is Correlated with a Low Mitochondrial Membrane Potential, *Fertility and sterility*, 79 (2003) 2.
190. H. E. Duran, F. Simsek-Duran, S. C. Oehninger, H. W. Jones ve F. J. Castora, The Association of Reproductive Senescence with Mitochondrial Quantity, Function, and DNA Integrity in Human Oocytes at Different Stages of Maturation, *Fertility and Sterility*, 96 (2011) 2.
191. C. Tatone, F. Amicarelli, M. C. Carbone, P. Monteleone, D. Caserta, R. Marci, P. G. Artini, P. Piomboni ve R. Focarelli, Cellular and Molecular Aspects of Ovarian Follicle Ageing, *Human Reproduction Update*, 14 (2008) 2.
192. C. Tatone ve F. Amicarelli, The Aging Ovary—the Poor Granulosa Cells, *Fertility and Sterility*, 99 (2013) 1.

193. B. J. Heidinger ve R. C. Young, Cross-Generational Effects of Parental Age on Offspring Longevity: Are Telomeres an Important Underlying Mechanism?, *BioEssays*, 42 (2020) 9.
194. D. Cimadomo, G. Fabozzi, A. Vaiarelli, N. Ubaldi, F. M. Ubaldi ve L. Rienzi, Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence, *Front Endocrinol (Lausanne)*, 9 (2018)
195. C. Zhang, L. Yan ve J. Qiao, Effect of Advanced Parental Age on Pregnancy Outcome and Offspring Health, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39 (2022) 9.
196. C. H. D. Fall, H. S. Sachdev, C. Osmond, M. C. Restrepo-Mendez, C. Victora, R. Martorell, A. D. Stein, S. Sinha, N. Tandon, L. Adair, I. Bas, S. Norris ve L. M. Richter, Association between Maternal Age at Childbirth and Child and Adult Outcomes in the Offspring: A Prospective Study in Five Low-Income and Middle-Income Countries (Cohorts Collaboration), *The Lancet Global Health*, 3 (2015) 7.
197. P. Sen, P. P. Shah, R. Nativio ve S. L. Berger, Epigenetic Mechanisms of Longevity and Aging, *Cell*, 166 (2016) 4.
198. K. L. Marshall ve R. M. Rivera, The Effects of Superovulation and Reproductive Aging on the Epigenome of the Oocyte and Embryo, *Molecular Reproduction and Development*, 85 (2018) 2.
199. D. M. Ruden ve X. Lu, Hsp90 Affecting Chromatin Remodeling Might Explain Transgenerational Epigenetic Inheritance in *Drosophila*, *Current genomics*, 9 (2008) 7.
200. E. Clough, W. Moon, S. Wang, K. Smith ve T. Hazelrigg, Histone Methylation Is Required for Oogenesis in *Drosophila*, (2007)
201. N. Iovino, F. Ciabrelli ve G. Cavalli, Prc2 Controls *Drosophila* Oocyte Cell Fate by Repressing Cell Cycle Genes, *Developmental cell*, 26 (2013) 4.
202. M. F. Perez ve B. Lehner, Intergenerational and Transgenerational Epigenetic Inheritance in Animals, *Nature Cell Biology*, 21 (2019) 2.
203. C. Waddington, Canalization of Development and Genetic Assimilation of Acquired Characters, *Nature*, 183 (1959)
204. C. Waddington, Selection of the Genetic Basis for an Acquired Character, *Nature*, 169 (1952)
205. N. Iovino, *Drosophila* Epigenome Reorganization During Oocyte Differentiation and Early Embryogenesis, *Brief Funct Genomics*, 13 (2014) 3.

206. C. Waddington, *The Strategy of the Genes: A Discussion of Some Aspects of Theoretical Biology*, Allen & Unwin, London, 262, **1957**.
207. J. E. Ferrell, Bistability, Bifurcations, and Waddington's Epigenetic Landscape, *Current biology*, 22 (**2012**) 11.
208. M. Abdul Halim, F. H. P. Tan, A. Azlan, I. I. Rasyid, N. Rosli, S. Shamsuddin ve G. Azzam, Ageing, *Drosophila Melanogaster* and Epigenetics, *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 27 (**2020**) 3.
209. J. Li, Y. Cao, Y. Yang, H. Ma, J. Zhao, Y. Zhang ve N. Liu, Quantitative Acetylomics Reveals Substrates of Lysine Acetyltransferase Gcn5 in Adult and Aging *Drosophila*, *J Proteome Res*, 22 (**2023**) 9.
210. S. Peleg, C. Feller, I. Forne, E. Schiller, D. C. Sevin, T. Schauer, C. Regnard, T. Straub, M. Prestel, C. Klima, M. Schmitt Nogueira, L. Becker, T. Klopstock, U. Sauer, P. B. Becker, A. Imhof ve A. G. Ladurner, Life Span Extension by Targeting a Link between Metabolism and Histone Acetylation in *Drosophila*, *EMBO Rep*, 17 (**2016**) 3.
211. K. T. Chang ve K.-T. Min, Regulation of Lifespan by Histone Deacetylase, *Ageing Research Reviews*, 1 (**2002**) 3.
212. I. Solovev, M. Shaposhnikov, A. Kudryavtseva ve A. Moskalev, *Drosophila Melanogaster* as a Model for Studying the Epigenetic Basis of Aging, 293-307, **2018**.
213. S. Timmermann, H. Lehrmann, A. Polesskaya ve A. Harel-Bellan, Histone Acetylation and Disease, *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 58 (**2001**)
214. J. P. Taylor, A. A. Taye, C. Campbell, P. Kazemi-Esfarjani, K. H. Fischbeck ve K.-T. Min, Aberrant Histone Acetylation, Altered Transcription, and Retinal Degeneration in a *Drosophila* Model of Polyglutamine Disease Are Rescued by Creb-Binding Protein, *Genes & Development*, 17 (**2003**) 12.
215. S. Peleg, C. Feller, A. G. Ladurner ve A. Imhof, The Metabolic Impact on Histone Acetylation and Transcription in Ageing, *Trends in biochemical sciences*, 41 (**2016**) 8.
216. I. Manosalva ve A. González, Aging Alters Histone H4 Acetylation and Cdc2a in Mouse Germinal Vesicle Stage Oocytes, *Biology of reproduction*, 81 (**2009**) 6.
217. N. Bozdemir ve F. Uysal, Histone Acetyltransferases and Histone Deacetyl Transferases Play Crucial Role During Oogenesis and Early Embryo Development, *genesis*, 61 (**2023**) 5.
218. J. L. Rinn ve H. Y. Chang, Genome Regulation by Long Noncoding Rnas, *Annual review of biochemistry*, 81 (**2012**)

219. F. P. Marchese ve M. Huarte, Long Non-Coding Rnas and Chromatin Modifiers: Their Place in the Epigenetic Code, *Epigenetics*, 9 (2014) 1.
220. J.-H. Yoon, K. Abdelmohsen ve M. Gorospe, Posttranscriptional Gene Regulation by Long Noncoding Rna, *Journal of molecular biology*, 425 (2013) 19.
221. T. Hung, Y. Wang, M. F. Lin, A. K. Koegel, Y. Kotake, G. D. Grant, H. M. Horlings, N. Shah, C. Umbricht ve P. Wang, Extensive and Coordinated Transcription of Noncoding Rnas within Cell-Cycle Promoters, *Nature genetics*, 43 (2011) 7.
222. L. Jin, Q. Song, W. Zhang, B. Geng ve J. Cai, Roles of Long Noncoding Rnas in Aging and Aging Complications, *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1865 (2019) 7.
223. W. Yan, Potential Roles of Noncoding Rnas in Environmental Epigenetic Transgenerational Inheritance, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 398 (2014) 1-2.
224. O. M. Rogoyski, J. I. Pueyo, J. P. Couso ve S. F. Newbury, Functions of Long Non-Coding Rnas in Human Disease and Their Conservation in *Drosophila* Development, *Biochem Soc Trans*, 45 (2017) 4.
225. T. F. C. Mackay, S. Richards, E. A. Stone, A. Barbadilla, J. F. Ayroles, D. Zhu, S. Casillas, Y. Han, M. M. Magwire, J. M. Cridland, M. F. Richardson, R. R. H. Anholt, M. Barrón, C. Bess, K. P. Blankenburg, M. A. Carbone, D. Castellano, L. Chaboub, L. Duncan, Z. Harris, M. Javaid, J. C. Jayaseelan, S. N. Jhangiani, K. W. Jordan, F. Lara, F. Lawrence, S. L. Lee, P. Librado, R. S. Linheiro, R. F. Lyman, A. J. Mackey, M. Munidasa, D. M. Muzny, L. Nazareth, I. Newsham, L. Perales, L.-L. Pu, C. Qu, M. Ràmia, J. G. Reid, S. M. Rollmann, J. Rozas, N. Saada, L. Turlapati, K. C. Worley, Y.-Q. Wu, A. Yamamoto, Y. Zhu, C. M. Bergman, K. R. Thornton, D. Mittelman ve R. A. Gibbs, The *Drosophila Melanogaster* Genetic Reference Panel, *Nature*, 482 (2012) 7384.
226. W. Huang, A. Massouras, Y. Inoue, J. Peiffer, M. Ràmia, A. M. Tarone, L. Turlapati, T. Zichner, D. Zhu, R. F. Lyman, M. M. Magwire, K. Blankenburg, M. A. Carbone, K. Chang, L. L. Ellis, S. Fernandez, Y. Han, G. Highnam, C. E. Hjelman, J. R. Jack, M. Javaid, J. Jayaseelan, D. Kalra, S. Lee, L. Lewis, M. Munidasa, F. Ongeri, S. Patel, L. Perales, A. Perez, L. Pu, S. M. Rollmann, R. Ruth, N. Saada, C. Warner, A. Williams, Y.-Q. Wu, A. Yamamoto, Y. Zhang, Y. Zhu, R. R. H. Anholt, J. O. Korbel, D. Mittelman, D. M. Muzny, R. A. Gibbs, A. Barbadilla, J. S. Johnston, E. A. Stone, S. Richards, B. Deplancke ve T. F. C. Mackay, Natural Variation in Genome Architecture among 205 *Drosophila Melanogaster* Genetic Reference Panel Lines, *Genome Research*, 24 (2014) 7.

227. T. F. C. Mackay ve R. R. H. Anholt, Pleiotropy, Epistasis and the Genetic Architecture of Quantitative Traits, *Nature Reviews Genetics*, (2024)
228. E. Uffelmann, Q. Q. Huang, N. S. Munung, J. De Vries, Y. Okada, A. R. Martin, H. C. Martin, T. Lappalainen ve D. Posthuma, Genome-Wide Association Studies, *Nature Reviews Methods Primers*, 1 (2021) 1.
229. M. F. Wangler, Y. Hu ve J. M. Shulman, *Drosophila* and Genome-Wide Association Studies: A Review and Resource for the Functional Dissection of Human Complex Traits, *Disease Models & Mechanisms*, 10 (2017) 2.
230. K. Fortney, E. Dobriban, P. Garagnani, C. Pirazzini, D. Monti, D. Mari, G. Atzmon, N. Barzilai, C. Franceschi, A. B. Owen ve S. K. Kim, Genome-Wide Scan Informed by Age-Related Disease Identifies Loci for Exceptional Human Longevity, *PLOS Genetics*, 11 (2015) 12.
231. D. K. Ivanov, V. Escott-Price, M. Ziehm, M. M. Magwire, T. F. Mackay, L. Partridge ve J. M. Thornton, Longevity Gwas Using the *Drosophila* Genetic Reference Panel, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 70 (2015) 12.
232. M. F. Durham, M. M. Magwire, E. A. Stone ve J. Leips, Genome-Wide Analysis in *Drosophila* Reveals Age-Specific Effects of Snps on Fitness Traits, *Nat Commun*, 5 (2014)
233. T. A. Markow ve P. O'grady, *Drosophila: A Guide to Species Identification and Use*, Elsevier, 2005.
234. 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*, 201 (2015) 3.
235. J. M. Hoffman, S. K. Dudeck, H. K. Patterson ve S. N. Austad, Sex, Mating and Repeatability of *Drosophila Melanogaster* Longevity, *Royal Society open science*, 8 (2021) 8.
236. Anonim, Biorender Templates, <https://app.biorender.com/biorender-templates>. (15 Nisan 2024).
237. R. C. Team, *R: A Language and Environment for Statistical Computing*, <https://www.R-project.org/> (17 Nisan 2024).
238. Y. Hu, A. Comjean, H. Attrill, G. Antonazzo, J. Thurmond, W. Chen, F. Li, T. Chao, S. E. Mohr ve N. H. Brown, Pangea: A New Gene Set Enrichment Tool for *Drosophila* and Common Research Organisms, *Nucleic Acids Research*, 51 (2023) W1.
239. S. Pantalacci, N. Tapon ve P. Leopold, The Salvador Partner Hippo Promotes Apoptosis and Cell-Cycle Exit in *Drosophila*, *Nat Cell Biol*, 5 (2003) 10.

240. B. S. Robinson ve K. H. Moberg, Drosophila Endocytic Neoplastic Tumor Suppressor Genes Regulate Sav/Wts/Hpo Signaling and the C-Jun N-Terminal Kinase Pathway, *Cell Cycle*, 10 (2011) 23.
241. M. Kango-Singh ve A. Singh, Regulation of Organ Size: Insights from the *Drosophila* Hippo Signaling Pathway, *Developmental Dynamics*, 238 (2009) 7.
242. J.-W. Mok ve K.-W. Choi, Modulation of Hippo Signaling by Mnat9 N-Acetyltransferase for Normal Growth and Tumorigenesis in *Drosophila*, *Cell Death & Disease*, 13 (2022) 2.
243. D. P. Sarikaya ve C. G. Extavour, The Hippo Pathway Regulates Homeostatic Growth of Stem Cell Niche Precursors in the *Drosophila* Ovary, *PLOS Genetics*, 11 (2015) 2.
244. K. F. Harvey, C. M. Pflieger ve I. K. Hariharan, The *Drosophila* Mst Ortholog, Hippo, Restricts Growth and Cell Proliferation and Promotes Apoptosis, *Cell*, 114 (2003) 4.
245. B. Chen, W. N. Chan, C. W. Mui, X. Liu, J. Zhang, Y. Wang, A. H. K. Cheung, A. K. Y. Chan, R. C. K. Chan, K. T. Leung, Y. Dong, Y. Pan, H. Ke, L. Liang, Z. Zhou, C. C. Wong, W. K. K. Wu, A. S. L. Cheng, J. Yu, K. W. Lo, K. F. To ve W. Kang, Stk3 Promotes Gastric Carcinogenesis by Activating Ras-Mapk Mediated Cell Cycle Progression and Serves as an Independent Prognostic Biomarker, *Molecular Cancer*, 20 (2021) 1.
246. X. Wang, F. Wang, Z.-G. Zhang, X.-M. Yang, R. Zhang ve J. Song, Stk3 Suppresses Ovarian Cancer Progression by Activating Nf-Kb Signaling to Recruit Cd8+ T-Cells, *Journal of Immunology Research*, 2020 (2020)
247. B. Hallier, J. Hoffmann, T. Roeder, M. Tögel, H. Meyer ve A. Paululat, The Bhlh Transcription Factor Hand Regulates the Expression of Genes Critical to Heart and Muscle Function in *Drosophila Melanogaster*, *PLOS ONE*, 10 (2015) 8.
248. P. C. H. Lo, S. Zaffran, S. Sénatore ve M. Frasch, The *Drosophila* Hand Gene Is Required for Remodeling of the Developing Adult Heart and Midgut During Metamorphosis, *Developmental Biology*, 311 (2007) 2.
249. M. A. Abdou, Q. He, D. Wen, O. Zyaan, J. Wang, J. Xu, A. A. Baumann, J. Joseph, T. G. Wilson, S. Li ve J. Wang, *Drosophila* Met and Gce Are Partially Redundant in Transducing Juvenile Hormone Action, *Insect Biochem Mol Biol*, 41 (2011) 12.
250. N.-H. Ha, J. Long, Q. Cai, X. O. Shu ve K. W. Hunter, The Circadian Rhythm Gene Arntl2 Is a Metastasis Susceptibility Gene for Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer, *PLOS Genetics*, 12 (2016) 9.

251. M. Mandl, H. P. Viertler, M. Zopoglou, M. C. Mitterberger-Vogt, J. Gasser, F. M. Hatzmann, T. Rauchenwald, M. E. Zwierzina, M. Mattesich, A. K. H. Weiss, L. Mottes, C. Brucker, P. Waldegger, G. Pierer ve W. Zwerschke, The Circadian Transcription Factor Arntl2 Is Regulated by Weight-Loss Interventions in Human White Adipose Tissue and Inhibits Adipogenesis, *Cell Death Discovery*, 8 (2022) 1.
252. D. N. Robinson, T. A. Smith-Leiker, N. S. Sokol, A. M. Hudson ve L. Cooley, Formation of the *Drosophila* Ovarian Ring Canal Inner Rim Depends on Cheerio, *Genetics*, 145 (1997) 4.
253. E. Külshammer, M. Kilinc, G. Csordás, T. Bresser, H. Nolte ve M. Uhlirova, The Mechanosensor Filamin a/Cheerio Promotes Tumourigenesis Via Specific Interactions with Components of the Cell Cortex, *The FEBS Journal*, 289 (2022) 15.
254. S. Jeong, D.-S. Yang, Y. G. Hong, S. P. Mitchell, M. P. Brown ve A. L. Kolodkin, Varicose and Cheerio Collaborate with Pebble to Mediate Semaphorin-1a Reverse Signaling in *Drosophila*, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114 (2017) 39.
255. Y. Feng, M. H. Chen, I. P. Moskowitz, A. M. Mendonza, L. Vidali, F. Nakamura, D. J. Kwiatkowski ve C. A. Walsh, Filamin a (Flna) Is Required for Cell–Cell Contact in Vascular Development and Cardiac Morphogenesis, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103 (2006) 52.
256. X. Xie ve J. A. Fischer, On the Roles of the *Drosophila* Kash Domain Proteins Msp-300 and Klarsicht, *Fly*, 2 (2008) 2.
257. J. Yu, D. A. Starr, X. Wu, S. M. Parkhurst, Y. Zhuang, T. Xu, R. Xu ve M. Han, The Kash Domain Protein Msp-300 Plays an Essential Role in Nuclear Anchoring During *Drosophila* Oogenesis, *Developmental biology*, 289 (2006) 2.
258. M. Baumann, E. Steichen-Gersdorf, B. Krabichler, B.-S. Petersen, U. Weber, W. M. Schmidt, J. Zschocke, T. Müller, R. E. Bittner ve A. R. Janecke, Homozygous Syne1 Mutation Causes Congenital Onset of Muscular Weakness with Distal Arthrogryposis: A Genotype–Phenotype Correlation, *European Journal of Human Genetics*, 25 (2017) 2.
259. A. Noreau, C. V. Bourassa, A. Szuto, A. Levert, S. Dobrzeniecka, J. Gauthier, S. Forlani, A. Durr, M. Anheim ve G. Stevanin, Syne1 Mutations in Autosomal Recessive Cerebellar Ataxia, *JAMA neurology*, 70 (2013) 10.
260. P. J. Dimario ve A. P. Mahowald, Female Sterile (1) Yolkless: A Recessive Female Sterile Mutation in *Drosophila Melanogaster* with Depressed Numbers of Coated Pits and

- Coated Vesicles within the Developing Oocytes, *The Journal of cell biology*, 105 (1987) 1.
261. I. Fijalkowski, E. Geets, E. Steenackers, V. Van Hoof, F. J. Ramos, G. Mortier, A. M. Fortuna, W. Van Hul ve E. Boudin, A Novel Domain-Specific Mutation in a Sclerosteosis Patient Suggests a Role of Lrp4 as an Anchor for Sclerostin in Human Bone, *Journal of Bone and Mineral Research*, 31 (2016) 4.
262. A. Rau, D. Buttgerit, A. Holz, R. Fetter, S. K. Doberstein, A. Paululat, N. Staudt, J. Skeath, A. M. Michelson ve R. Renkawitz-Pohl, Rolling Pebbles (Rols) Is Required in *Drosophila* Muscle Precursors for Recruitment of Myoblasts for Fusion, (2001)
263. M. Pütz, D. A. Kesper, D. Buttgerit ve R. Renkawitz-Pohl, In *Drosophila Melanogaster*, the Rolling Pebbles Isoform 6 (Rols6) Is Essential for Proper Malpighian Tubule Morphology, *Mechanisms of development*, 122 (2005) 11.
264. L. Borghese, G. Fletcher, J. Mathieu, A. Atzberger, W. C. Eades, R. L. Cagan ve P. Rørth, Systematic Analysis of the Transcriptional Switch Inducing Migration of Border Cells, *Developmental Cell*, 10 (2006) 4.
265. S.-G. Kim, S. Lee, Y. Kim, J. Park, D. Woo, D. Kim, Y. Li, W. Shin, H. Kang ve C. Yook, Tanc2-Mediated Mtor Inhibition Balances Mtorc1/2 Signaling in the Developing Mouse Brain and Human Neurons, *Nature communications*, 12 (2021) 1.
266. H. Guo, E. Bettella, P. C. Marcogliese, R. Zhao, J. C. Andrews, T. J. Nowakowski, M. A. Gillentine, K. Hoekzema, T. Wang ve H. Wu, Disruptive Mutations in Tanc2 Define a Neurodevelopmental Syndrome Associated with Psychiatric Disorders, *Nature communications*, 10 (2019) 1.
267. L. You, K. Yan, J. Zou, H. Zhao, N. R. Bertos, M. Park, E. Wang ve X.-J. Yang, The Chromatin Regulator Brpf1 Regulates Embryo Development and Cell Proliferation, *Journal of Biological Chemistry*, 290 (2015) 18.
268. T. Viita ve J. Côté, The Moz-Brpf1 Acetyltransferase Complex in Epigenetic Crosstalk Linked to Gene Regulation, Development, and Human Diseases, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10 (2023)
269. H. Kang, Y. L. Jung, K. A. Mcelroy, B. M. Zee, H. A. Wallace, J. L. Woolnough, P. J. Park ve M. I. Kuroda, Bivalent Complexes of Prc1 with Orthologs of Brd4 and Moz/Morf Target Developmental Genes in *Drosophila*, *Genes & Development*, 31 (2017) 19.

270. D. Bettler, S. Pearson ve B. Yedvobnick, The Nuclear Protein Encoded by the *Drosophila* Neurogenic Gene Mastermind Is Widely Expressed and Associates with Specific Chromosomal Regions, *Genetics*, 143 (1996) 2.
271. D. R. Bettler Jr, The Localization and Chromosome Binding of the Mastermind Protein, *Journal*, 1996).
272. M. Lobo-Pecellín, M. Marín-Menguiano ve A. González-Reyes, Mastermind Regulates Niche Ageing Independently of the Notch Pathway in the *Drosophila* Ovary, *Open Biology*, 9 (2019) 11.
273. F.-Y. Wu, R.-M. Yang, H.-Y. Zhang, M. Zhan, P.-H. Tu, Y. Fang, C.-X. Zhang, S.-Y. Song, M. Dong ve R.-J. Cui, Pathogenic Variations in *Maml2* and *Mamld1* Contribute to Congenital Hypothyroidism Due to Dysmorphogenesis by Regulating the Notch Signalling Pathway, *Journal of Medical Genetics*, 60 (2023) 9.
274. U. Del Castillo, R. Norkett, W. Lu, A. Serpinskaya ve V. I. Gelfand, *Ataxin-2* Is Essential for Cytoskeletal Dynamics and Neurodevelopment in *Drosophila*, *iScience*, 25 (2022) 1.
275. J. Lee, M. Kim, T. Q. Itoh ve C. Lim, *Ataxin-2*: A Versatile Posttranscriptional Regulator and Its Implication in Neural Function, *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*, 9 (2018) 6.
276. C. Kaehler, A. Guenther, A. Uhlich ve S. Krobitsch, *Prmt1*-Mediated Arginine Methylation Controls *Atxn2l* Localization, *Experimental Cell Research*, 334 (2015) 1.
277. C. Kaehler, J. Isensee, U. Nonhoff, M. Terrey, T. Hucho, H. Lehrach ve S. Krobitsch, *Ataxin-2-Like* Is a Regulator of Stress Granules and Processing Bodies, *PloS one*, 7 (2012) 11.
278. J. G. Conboy, Developmental Regulation of Rna Processing by *Rbfox* Proteins, *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*, 8 (2017) 2.
279. A. Carreira-Rosario, V. Bhargava, J. Hillebrand, R. K. Kollipara, M. Ramaswami ve M. Buszczak, Repression of *Pumilio* Protein Expression by *Rbfox1* Promotes Germ Cell Differentiation, *Developmental cell*, 36 (2016) 5.
280. B. L. Fogel, E. Wexler, A. Wahnich, T. Friedrich, C. Vijayendran, F. Gao, N. Parikshak, G. Konopka ve D. H. Geschwind, *Rbfox1* Regulates Both Splicing and Transcriptional Networks in Human Neuronal Development, *Human molecular genetics*, 21 (2012) 19.

281. J.-A. Lee, A. Damianov, C.-H. Lin, M. Fontes, N. N. Parikshak, E. S. Anderson, D. H. Geschwind, D. L. Black ve K. C. Martin, Cytoplasmic Rbfox1 Regulates the Expression of Synaptic and Autism-Related Genes, *Neuron*, 89 (2016) 1.
282. M. Mohan, H.-M. Herz, E. R. Smith, Y. Zhang, J. Jackson, M. P. Washburn, L. Florens, J. C. Eissenberg ve A. Shilatifard, The Compass Family of H3k4 Methylases in *Drosophila*, *Molecular and cellular biology*, (2011)
283. J. C. Eissenberg ve A. Shilatifard, Histone H3 Lysine 4 (H3k4) Methylation in Development and Differentiation, *Developmental biology*, 339 (2010) 2.
284. M. Wu, P. F. Wang, J. S. Lee, S. Martin-Brown, L. Florens, M. Washburn ve A. Shilatifard, Molecular Regulation of H3k4 Trimethylation by Wdr82, a Component of Human Set1/Compass, *Molecular and cellular biology*, 28 (2008) 24.
285. J.-H. Lee ve D. G. Skalnik, Wdr82 Is a C-Terminal Domain-Binding Protein That Recruits the Setd1a Histone H3-Lys4 Methyltransferase Complex to Transcription Start Sites of Transcribed Human Genes, *Molecular and cellular biology*, (2008)
286. Y. Bi, Z. Lv, Y. Wang, T. Hai, R. Huo, Z. Zhou, Q. Zhou ve J. Sha, Wdr82, a Key Epigenetics-Related Factor, Plays a Crucial Role in Normal Early Embryonic Development in Mice, *Biology of reproduction*, 84 (2011) 4.
287. A. Kumar, M. D. Birnbaum, D. M. Patel, W. M. Morgan, J. Singh, A. Barrientos ve F. Zhang, Posttranslational Arginylation Enzyme Ate1 Affects DNA Mutagenesis by Regulating Stress Response, *Cell death & disease*, 7 (2016) 9.
288. V. Van ve A. T. Smith, Ate1-Mediated Post-Translational Arginylation Is an Essential Regulator of Eukaryotic Cellular Homeostasis, *ACS chemical biology*, 15 (2020) 12.
289. M. Kalinina, D. Skvortsov, S. Kalmykova, T. Ivanov, O. Dontsova ve D. D. Pervouchine, Multiple Competing Rna Structures Dynamically Control Alternative Splicing in the Human Ate1 Gene, *Nucleic Acids Research*, 49 (2021) 1.
290. F. Vetrini, S. Mckee, J. A. Rosenfeld, M. Suri, A. M. Lewis, K. M. Nugent, E. Roeder, R. O. Littlejohn, S. Holder ve W. Zhu, De Novo and Inherited Tcf20 Pathogenic Variants Are Associated with Intellectual Disability, Dysmorphic Features, Hypotonia, and Neurological Impairments with Similarities to Smith–Magenis Syndrome, *Genome medicine*, 11 (2019)
291. C. Babbs, D. Lloyd, A. T. Pagnamenta, S. R. Twigg, J. Green, S. J. McGowan, G. Mirza, R. Naples, V. P. Sharma ve E. V. Volpi, De Novo and Rare Inherited Mutations

- Implicate the Transcriptional Coregulator Tcf20/Spbp in Autism Spectrum Disorder, *Journal of medical genetics*, 51 (2014) 11.
292. S. Layalle, E. Coessens, A. Ghysen ve C. Dambly-Chaudière, Smooth, a Hnrnp Encoding Gene, Controls Axonal Navigation in *Drosophila*, *Genes to Cells*, 10 (2005) 2.
293. T. A. Godenschwege, H. Hu, X. Shan-Crofts, C. S. Goodman ve R. K. Murphey, Bi-Directional Signaling by Semaphorin 1a During Central Synapse Formation in *Drosophila*, *Nature neuroscience*, 5 (2002) 12.
294. M. Weng, K. L. Golden ve C.-Y. Lee, Dfezf/Earmuff Maintains the Restricted Developmental Potential of Intermediate Neural Progenitors in *Drosophila*, *Developmental cell*, 18 (2010) 1.
295. S. Menon, D. Goldfarb, C. T. Ho, E. W. Cloer, N. P. Boyer, C. Hardie, A. J. Bock, E. C. Johnson, J. Anil ve M. B. Major, The Trim9/Trim67 Neuronal Interactome Reveals Novel Activators of Morphogenesis, *Molecular biology of the cell*, 32 (2021) 4.
296. D. Pan ve G. M. Rubin, Kuzbanian Controls Proteolytic Processing of Notch and Mediates Lateral Inhibition During *Drosophila* and Vertebrate Neurogenesis, *Cell*, 90 (1997) 2.
297. J. Hui, G. Reither ve A. Bindereif, Novel Functional Role of Ca Repeats and Hnrnp L in Rna Stability, *Rna*, 9 (2003) 8.
298. O. Rossbach, L.-H. Hung, S. Schreiner, I. Grishina, M. Heiner, J. Hui ve A. Bindereif, Auto-and Cross-Regulation of the Hnrnp L Proteins by Alternative Splicing, *Molecular and cellular biology*, 29 (2009) 6.
299. C.-Y. Shen, Y.-C. Chang, L.-H. Chen, W.-C. Lin, Y.-H. Lee, S.-T. Yeh, H.-K. Chen, W. Fang, C.-P. Hsu ve J.-M. Lee, The Extracellular Sema Domain Attenuates Intracellular Apoptotic Signaling of Semaphorin 6a in Lung Cancer Cells, *Oncogenesis*, 7 (2018) 12.
300. J. Renaud, G. Kerjan, I. Sumita, Y. Zagar, V. Georget, D. Kim, C. Fouquet, K. Suda, M. Sanbo ve F. Suto, Plexin-A2 and Its Ligand, Sema6a, Control Nucleus-Centrosome Coupling in Migrating Granule Cells, *Nature neuroscience*, 11 (2008) 4.
301. M. J. Eckler, K. A. Larkin, W. L. Mckenna, S. Katzman, C. Guo, R. Roque, A. Visel, J. L. Rubenstein ve B. Chen, Multiple Conserved Regulatory Domains Promote Fezf2 Expression in the Developing Cerebral Cortex, *Neural development*, 9 (2014)
302. M. Kmet, C. Guo, C. Edmondson ve B. Chen, Directed Differentiation of Human Embryonic Stem Cells into Corticofugal Neurons Uncovers Heterogeneous Fezf2-Expressing Subpopulations, *PloS one*, 8 (2013) 6.

303. X. Wang, Y. Shu, H. Shi, S. Lu, K. Wang, C. Sun, J. He, W. Jin, X. Lv ve H. Zou, Trim9 Is up-Regulated in Human Lung Cancer and Involved in Cell Proliferation and Apoptosis, *Int J Clin Exp Med*, 9 (2016) 6.
304. K. Tanji, T. Kamitani, F. Mori, A. Kakita, H. Takahashi ve K. Wakabayashi, Trim9, a Novel Brain-Specific E3 Ubiquitin Ligase, Is Repressed in the Brain of Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies, *Neurobiol Dis*, 38 (2010) 2.
305. C. Prinzen, U. Müller, K. Endres, F. Fahrenholz ve R. Postina, Genomic Structure and Functional Characterization of the Human Adam10 Promoter, *The FASEB Journal*, 19 (2005) 11.
306. X. B. Lin, E. M.; Perrimon, N., & Michelson, A. M. , Heparan Sulfate Proteoglycans Are Essential for Fgf Receptor Signaling During Drosophila Embryonic Development, *Development*, 126 (1999)
307. K. A. Hope, D. Flatten, P. Cavitch, B. May, J. S. Sutcliffe, J. O'donnell ve L. T. Reiter, The Drosophila Gene Sulfateless Modulates Autism-Like Behaviors, *Front Genet*, 10 (2019)
308. S. H. Sandin, C. M.; Kolevzon, A.; Gross, R.; Maccabe, J. H.; & Reichenberg, A. , Advancing Maternal Age Is Associated with Increasing Risk for Autism: A Review and Meta-Analysis, *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51 (2012)
309. S. Gururaja Rao, P. Bednarczyk, A. Towheed, K. Shah, P. Karekar, D. Ponnalagu, H. N. Jensen, S. Addya, B. a. S. Reyes, E. J. Van Bockstaele, A. Szewczyk, D. C. Wallace ve H. Singh, Bk(Ca) (Slo) Channel Regulates Mitochondrial Function and Lifespan in Drosophila Melanogaster, *Cells*, 8 (2019) 9.
310. M. F. Ceriani, J. B. Hogenesch, M. Yanovsky, S. Panda, M. Straume ve S. A. Kay, Genome-Wide Expression Analysis in *Drosophila* Reveals Genes Controlling Circadian Behavior, *The Journal of Neuroscience*, 22 (2002) 21.
311. L. Liang, X. Li, S. Moutton, S. A. Schrier Vergano, B. Cogné, A. Saint-Martin, A. C. E. Hurst, Y. Hu, O. Bodamer, J. Thevenon, C. Y. Hung, B. Isidor, B. Gerard, A. Rega, S. Nambot, D. Lehalle, Y. Duffourd, C. Thauvin-Robinet, L. Faivre, S. Bézieau, L. S. Dure, D. C. Helbling, D. Bick, C. Xu, Q. Chen, G. M. S. Mancini, A. Vitobello ve Q. K. Wang, De Novo Loss-of-Function Kcnma1 Variants Are Associated with a New Multiple Malformation Syndrome and a Broad Spectrum of Developmental and Neurological Phenotypes, *Human Molecular Genetics*, 28 (2019) 17.

312. H. Jiao, Arner, P., Hoffstedt, J., Brodin, D., Dubern, B., Czernichow, S., Van't Hooft, F., Axelsson, T., Pedersen, O., Hansen, T. And Sørensen, T.I., Genome Wide Association Study Identifies Kcnma1 Contributing to Human Obesity, *BMC medical genomics*, 4 (2011)
313. C. S. Bailey, H. J. Moldenhauer, S. M. Park, S. Keros ve A. L. Meredith, Kcnma1-Linked Channelopathy, *J Gen Physiol*, 151 (2019) 10.
314. D. L. Van De Hoef, J. M. Bonner ve G. L. Boulianne, *Fkbp14* Is an Essential Gene That Regulates Presenilin Protein Levels and Notch Signaling in *Drosophila*, *Development*, 140 (2013) 4.
315. R. Wang, H. Fang ve Q. Fang, Downregulation of Fkbp14 by Rna Interference Inhibits the Proliferation, Adhesion and Invasion of Gastric Cancer Cells, *Oncol Lett*, 13 (2017) 4.
316. M. Baumann, C. Giunta, B. Krabichler, F. Ruschendorf, N. Zoppi, M. Colombi, R. E. Bittner, S. Quijano-Roy, F. Muntoni, S. Cirak, G. Schreiber, Y. Zou, Y. Hu, N. B. Romero, R. Y. Carlier, A. Amberger, A. Deutschmann, V. Straub, M. Rohrbach, B. Steinmann, K. Rostasy, D. Karall, C. G. Bonnemann, J. Zschocke ve C. Fauth, Mutations in Fkbp14 Cause a Variant of Ehlers-Danlos Syndrome with Progressive Kyphoscoliosis, Myopathy, and Hearing Loss, *Am J Hum Genet*, 90 (2012) 2.
317. M. Lu, Y. Miao, L. Qi, M. Bai, J. Zhang ve Y. Feng, Rnai-Mediated Downregulation of Fkbp14 Suppresses the Growth of Human Ovarian Cancer Cells, *Oncol Res*, 23 (2016) 6.
318. M. H. Sieber ve C. S. Thummel, The Dhr96 Nuclear Receptor Controls Triacylglycerol Homeostasis in *Drosophila*, *Cell Metab*, 10 (2009) 6.
319. D. Kong, S. Zhao, W. Xu, J. Dong ve X. Ma, Fat Body-Derived Spz5 Remotely Facilitates Tumor-Suppressive Cell Competition through Toll-6-A-Spectrin Axis-Mediated Hippo Activation, *Cell Reports*, 39 (2022) 12.
320. E. L. Kleinbrink, N. Gomez-Lopez, D. Ju, B. Done, A.-S. Goustin, A. L. Tarca, R. Romero ve L. Lipovich, Gestational Age Dependence of the Maternal Circulating Long Non-Coding Rna Transcriptome During Normal Pregnancy Highlights Antisense and Pseudogene Transcripts, *Frontiers in Genetics*, 12 (2021)
321. A. Caponnetto, R. Battaglia, C. Ferrara, M. E. Vento, P. Borzi, M. Paradiso, P. Scollo, M. Purrello, S. Longobardi ve T. D'hooghe, Down-Regulation of Long Non-Coding Rnas in Reproductive Aging and Analysis of the Lncrna-Mirna-Mrna Networks in Human Cumulus Cells, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39 (2022) 4.

322. J. Bouckenheimer, P. Fauque, C.-H. Lecellier, C. Bruno, T. Commes, J.-M. Lemaître, J. De Vos ve S. Assou, Differential Long Non-Coding Rna Expression Profiles in Human Oocytes and Cumulus Cells, *Scientific reports*, 8 (2018) 1.
323. W. A. Rocca, C. Van Duijn, D. Clayton, V. Chandra, L. Fratiglioni, A. Graves, A. Heyman, A. Jorm, E. Kokmen ve K. Kondo, Maternal Age and Alzheimer's Disease: A Collaborative Re-Analysis of Case-Control Studies, *International Journal of Epidemiology*, 20 (1991) Supplement_2.
324. H. Leonard, N. De Klerk, J. Bourke ve C. Bower, Maternal Health in Pregnancy and Intellectual Disability in the Offspring: A Population-Based Study, *Annals of epidemiology*, 16 (2006) 6.
325. C. L. M. Cooke, A. Shah, R. D. Kirschenman, A. L. Quon, J. S. Morton, A. S. Care ve S. T. Davidge, Increased Susceptibility to Cardiovascular Disease in Offspring Born from Dams of Advanced Maternal Age, *The Journal of physiology*, 596 (2018) 23.
326. C. M. Pirkle, A. C. P. De Albuquerque Sousa, B. Alvarado ve M.-V. Zunzunegui, Early Maternal Age at First Birth Is Associated with Chronic Diseases and Poor Physical Performance in Older Age: Cross-Sectional Analysis from the International Mobility in Aging Study, *BMC Public Health*, 14 (2014) 1.
327. T. F. C. Mackay ve W. Huang, Charting the Genotype–Phenotype Map: Lessons from the *Drosophila Melanogaster* Genetic Reference Panel, *WIREs Developmental Biology*, 7 (2018) 1.
328. B. P. Mihalas, K. A. Redgrove, E. A. Mclaughlin ve B. Nixon, Molecular Mechanisms Responsible for Increased Vulnerability of the Ageing Oocyte to Oxidative Damage, *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017 (2017)
329. E. Ryder ve S. Russell, Transposable Elements as Tools for Genomics and Genetics in *Drosophila*, *Briefings in Functional Genomics*, 2 (2003) 1.
330. J. B. Duffy, Gal4 System in *Drosophila*: A Fly Geneticist's Swiss Army Knife, *genesis*, 34 (2002) 1-2.
331. F. Port ve S. L. Bullock, Creating Heritable Mutations in *Drosophila* with Crispr-Cas9, *Drosophila: Methods and Protocols*, (2016)
332. B. M. Baker, M. A. Carbone, W. Huang, R. R. H. Anholt ve T. F. C. Mackay, Genetic Basis of Variation in Cocaine and Methamphetamine Consumption in Outbred Populations of *Drosophila Melanogaster*, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118 (2021) 23.

EKLER

EK 1 – Tez Kapsamında Kullanılan ve Kullanılmayan DGRP Soyuları

DGRP	Deney	138	Yapıldı	783	Yapıldı	DGRP	Deney
31	Yapıldı	142	Yapıldı	786	Yapıldı	332	Yapılamadı
48	Yapıldı	158	Yapıldı	804	Yapıldı	75	Yapılamadı
57	Yapıldı	176	Yapıldı	805	Yapıldı	40	Yapılamadı
100	Yapıldı	181	Yapıldı	808	Yapıldı	41	Yapılamadı
101	Yapıldı	195	Yapıldı	843	Yapıldı	149	Yapılamadı
237	Yapıldı	217	Yapıldı	850	Yapıldı	177	Yapılamadı
303	Yapıldı	227	Yapıldı	852	Yapıldı	42	Yapılamadı
306	Yapıldı	32	Yapıldı	861	Yapıldı	228	Yapılamadı
309	Yapıldı	45	Yapıldı	882	Yapıldı	235	Yapılamadı
317	Yapıldı	189	Yapıldı	892	Yapıldı	304	Yapılamadı
319	Yapıldı	229	Yapıldı	897	Yapıldı	307	Yapılamadı
335	Yapıldı	239	Yapıldı	900	Yapıldı	310	Yapılamadı
336	Yapıldı	280	Yapıldı	911	Yapıldı	313	Yapılamadı
350	Yapıldı	287	Yapıldı	913	Yapıldı	315	Yapılamadı
352	Yapıldı	318	Yapıldı			321	Yapılamadı
373	Yapıldı	320	Yapıldı			340	Yapılamadı
381	Yapıldı	348	Yapıldı			354	Yapılamadı
390	Yapıldı	357	Yapıldı			356	Yapılamadı
392	Yapıldı	362	Yapıldı			596	Yapılamadı
397	Yapıldı	820	Yapıldı			730	Yapılamadı
405	Yapıldı	486	Yapıldı				
426	Yapıldı	491	Yapıldı				
440	Yapıldı	505	Yapıldı				
443	Yapıldı	508	Yapıldı				
492	Yapıldı	509	Yapıldı				
502	Yapıldı	513	Yapıldı				
551	Yapıldı	517	Yapıldı				
563	Yapıldı	530	Yapıldı				
566	Yapıldı	535	Yapıldı				
21	Yapıldı	555	Yapıldı				
26	Yapıldı	584	Yapıldı				
59	Yapıldı	589	Yapıldı				
83	Yapıldı	627	Yapıldı				
91	Yapıldı	721	Yapıldı				
93	Yapıldı	727	Yapıldı				

105	Yapıldı	761	Yapıldı
129	Yapıldı	774	Yapıldı

EK 2 – Deney Sonucu Elde Edilen Verilerin Özet İstatistik Çizelgesi

Soy	Eşey	Anne Yaşı	N	Yaş Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Güven Aralığı
21	Dişi	5d	35	48,7142857	7,65264825	1,29353365	2,62877665
26	Dişi	5d	36	43,0555556	7,5666352	1,26110587	2,56018102
31	Dişi	5d	30	79,0333333	8,29824798	1,51504587	3,09861672
32	Dişi	5d	32	46,8125	7,0181217	1,24064036	2,5303027
45	Dişi	5d	28	47,6071429	6,44256267	1,2175299	2,49816501
48	Dişi	5d	34	68,5294118	5,94538423	1,01962498	2,07444262
57	Dişi	5d	23	59,8695652	13,3801221	2,78994832	5,78599869
59	Dişi	5d	31	56,6129032	8,18403902	1,4698968	3,00192975
83	Dişi	5d	35	51,2	10,1280043	1,71194518	3,47909119
91	Dişi	5d	27	78,1111111	12,7319505	2,45026502	5,03659188
93	Dişi	5d	32	46,28125	10,5103156	1,85797886	3,78937286
100	Dişi	5d	35	54,4571429	14,1760835	2,39619546	4,86965507
101	Dişi	5d	33	57,2424242	11,7261202	2,04125551	4,15790141
105	Dişi	5d	32	69,03125	7,98177107	1,41099111	2,87773535
129	Dişi	5d	30	64,8666667	15,2218838	2,77912305	5,68394483
138	Dişi	5d	32	48,3125	9,62670178	1,70177653	3,47079611
142	Dişi	5d	28	56,1785714	10,5656802	1,99672587	4,09694308
158	Dişi	5d	31	63,7419355	4,4419796	0,79780309	1,62933127
176	Dişi	5d	34	42,6764706	7,88831352	1,35283461	2,7523627
181	Dişi	5d	36	38,3611111	16,3010127	2,71683545	5,5154692
189	Dişi	5d	27	76,0740741	11,6748445	2,24682487	4,61841467
195	Dişi	5d	31	63,2903226	7,98829789	1,43474066	2,93013132
217	Dişi	5d	33	59,1818182	9,03276863	1,57240319	3,20288049
227	Dişi	5d	28	40,2142857	9,38224147	1,77307698	3,63805345
229	Dişi	5d	35	26,9142857	10,4779079	1,77108969	3,59928731
237	Dişi	5d	30	48,3333333	13,363185	2,43977262	4,98989528
239	Dişi	5d	35	34,4857143	5,88803087	0,99525887	2,02260937
280	Dişi	5d	29	59,6206897	6,73166183	1,25003822	2,56058722
287	Dişi	5d	31	55,4193548	11,7182883	2,1046667	4,29830283
303	Dişi	5d	35	64,0857143	7,62492595	1,28884772	2,61925371

306	Dişi	5d	23	59,9565217	11,8685155	2,47475655	5,13233097
309	Dişi	5d	18	65,6666667	10,649496	2,51011028	5,29586976
317	Dişi	5d	31	71,8709677	9,68415178	1,73932501	3,55217555
318	Dişi	5d	33	71,1818182	11,5256631	2,00636041	4,08682242
319	Dişi	5d	24	75,0833333	10,5621007	2,15597978	4,45998397
320	Dişi	5d	32	56,875	13,6044348	2,40494702	4,90492178
335	Dişi	5d	29	69,1034483	11,583069	2,15092192	4,40596382
336	Dişi	5d	34	63,1764706	11,6605281	1,99976406	4,06855058
348	Dişi	5d	35	43,2857143	9,34807759	1,58011351	3,211177
350	Dişi	5d	24	62,2083333	11,4435445	2,33590373	4,83218504
352	Dişi	5d	30	55,2333333	8,99687046	1,6425963	3,35948664
357	Dişi	5d	31	41,9354839	11,6187649	2,08679179	4,26179739
362	Dişi	5d	29	58,5517241	7,45264194	1,38392087	2,83483339
373	Dişi	5d	26	52,5769231	10,1751583	1,99551272	4,10983537
381	Dişi	5d	34	60,5882353	14,1702156	2,43017192	4,94422194
390	Dişi	5d	15	65,5333333	10,1126983	2,61108747	5,60022565
392	Dişi	5d	30	50,4	16,3719693	2,98909897	6,11339381
397	Dişi	5d	36	63,9722222	8,82686196	1,47114366	2,98658041
405	Dişi	5d	33	60,4242424	13,1101828	2,2821899	4,6486687
426	Dişi	5d	13	76,2307692	4,67535821	1,29671106	2,82529069
440	Dişi	5d	33	59,7575758	10,7093134	1,86425218	3,79735742
443	Dişi	5d	33	67	10,7935166	1,87891006	3,82721456
486	Dişi	5d	27	70,7037037	10,6258568	2,04494709	4,20344894
491	Dişi	5d	30	60,2	12,4440818	2,27196811	4,64669652
492	Dişi	5d	27	74,962963	7,88124103	1,51674554	3,11771511
502	Dişi	5d	34	54,2941176	17,5905095	3,01674749	6,13761892
505	Dişi	5d	31	62,1612903	8,40673053	1,50989338	3,08361366
508	Dişi	5d	30	45,1666667	15,9829291	2,91807027	5,96812381
509	Dişi	5d	31	29,3548387	14,9210107	2,67989263	5,4730709
513	Dişi	5d	30	57,4333333	9,27615903	1,69358718	3,46377471
517	Dişi	5d	29	60,8275862	15,0974666	2,80352916	5,74276916
530	Dişi	5d	26	32,1538462	12,3180918	2,41577655	4,97538494
535	Dişi	5d	30	42,3666667	11,8917048	2,17111833	4,44043556

551	Dişi	5d	29	44,4482759	10,6823827	1,98366867	4,06336107
555	Dişi	5d	33	43,5151515	7,43354396	1,29401391	2,63582007
563	Dişi	5d	33	31,4545455	12,674016	2,206263	4,49401067
566	Dişi	5d	29	54,4137931	6,82179931	1,26677633	2,59487368
584	Dişi	5d	24	49,125	13,9761054	2,85286057	5,90159172
589	Dişi	5d	36	22,0277778	8,94901786	1,49150298	3,02791202
627	Dişi	5d	31	56,9677419	10,8058129	1,94078128	3,96360415
721	Dişi	5d	35	56,8285714	11,5973773	1,96031455	3,98383848
727	Dişi	5d	34	45,4411765	14,7590572	2,53115742	5,14967849
761	Dişi	5d	34	52,7647059	8,55661652	1,46744763	2,98554464
774	Dişi	5d	29	76,4137931	9,06136714	1,68265363	3,44675972
783	Dişi	5d	34	53,6764706	11,3770651	1,95115058	3,96964569
786	Dişi	5d	33	58,6363636	7,18861157	1,25137665	2,54897083
804	Dişi	5d	27	49,4074074	9,48382939	1,82516382	3,75167796
805	Dişi	5d	35	52,7142857	6,87951532	1,16285033	2,3631962
808	Dişi	5d	31	56,5806452	8,16404391	1,46630557	2,99459548
820	Dişi	5d	38	44,9473684	9,82811018	1,59433	3,23041943
843	Dişi	5d	26	61,3076923	11,7601675	2,30635859	4,75003443
850	Dişi	5d	30	51,3	11,8442478	2,16245391	4,42271483
852	Dişi	5d	30	84,2333333	12,5826463	2,29726641	4,69843735
861	Dişi	5d	26	61,5384615	7,89547095	1,54842925	3,18904973
882	Dişi	5d	30	52,3333333	10,9932058	2,00707561	4,10493052
892	Dişi	5d	32	52,125	8,50332003	1,50318881	3,0657738
897	Dişi	5d	34	66,3529412	9,6291299	1,65138215	3,35976225
900	Dişi	5d	27	67,3703704	7,64675974	1,4716196	3,02495741
911	Dişi	5d	35	39,7428571	11,7381802	1,98411458	4,03220597
913	Dişi	5d	32	68,09375	9,73639456	1,72116765	3,51034457
21	Erkek	5d	34	53,5588235	10,4016059	1,78386069	3,62929186
26	Erkek	5d	20	49,6	5,44252263	1,21698506	2,547179
31	Erkek	5d	33	68,8484848	11,6165862	2,0221881	4,11906237
32	Erkek	5d	31	47,0645161	11,7754985	2,11494197	4,31928773
45	Erkek	5d	35	48,0285714	4,82326296	0,81528024	1,6568488
48	Erkek	5d	35	56,8571429	6,98798489	1,18118503	2,4004568

57	Erkek	5d	23	61,6956522	11,1291378	2,32058564	4,81260006
59	Erkek	5d	26	44,6153846	9,51242103	1,86553925	3,84215
83	Erkek	5d	33	62,7878788	4,78119739	0,83229963	1,69533888
91	Erkek	5d	25	73,96	9,62410169	1,92482034	3,97263393
93	Erkek	5d	35	49,7142857	7,78977999	1,31671314	2,67588305
100	Erkek	5d	20	73,9	12,7935016	2,86071393	5,98754308
101	Erkek	5d	32	62,34375	12,445	2,19998597	4,48690096
105	Erkek	5d	22	62,8636364	12,0328734	2,56541724	5,33507721
129	Erkek	5d	27	77,8888889	13,9844236	2,69130357	5,53205372
138	Erkek	5d	32	48,75	6,09071213	1,07669596	2,19593589
142	Erkek	5d	29	45,0689655	11,2850439	2,09558005	4,29260114
158	Erkek	5d	33	65,3333333	7,5318767	1,31113144	2,67068735
176	Erkek	5d	35	51,6857143	9,4332685	1,5945134	3,24044111
181	Erkek	5d	30	60,6	8,8380057	1,6135917	3,30016557
189	Erkek	5d	32	70,34375	11,4683558	2,02733804	4,1347832
195	Erkek	5d	30	56,7666667	7,70885444	1,40743782	2,87853356
217	Erkek	5d	24	52,5416667	6,62655505	1,35263989	2,79814879
227	Erkek	5d	31	45	3,67876791	0,66072622	1,34938296
229	Erkek	5d	31	40,8709677	13,598387	2,4423424	4,98792862
237	Erkek	5d	31	41,483871	8,12350896	1,45902528	2,97972714
239	Erkek	5d	33	45,8181818	11,8148597	2,05670308	4,18936708
280	Erkek	5d	27	62,6666667	8,80122369	1,69379629	3,48164814
287	Erkek	5d	31	50,0645161	8,92537762	1,60304514	3,27385494
303	Erkek	5d	36	63,7777778	8,66226995	1,44371166	2,93089048
306	Erkek	5d	23	54,6086957	8,33251643	1,73744978	3,60325031
309	Erkek	5d	31	72,483871	7,98277716	1,4337491	2,9281063
317	Erkek	5d	27	76,6296296	9,29494548	1,78881309	3,67695797
318	Erkek	5d	20	73,3	9,00935187	2,01455232	4,21650647
319	Erkek	5d	28	57,8928571	11,8426076	2,23804247	4,59208383
320	Erkek	5d	33	55,6969697	12,967471	2,25734695	4,59806527
335	Erkek	5d	30	65,0333333	8,31485307	1,51807753	3,10481716
336	Erkek	5d	30	51,5	12,9741122	2,36873796	4,8446131
348	Erkek	5d	31	51	8,96288644	1,60978193	3,28761329

350	Erkek	5d	26	64,0769231	12,2144933	2,39545922	4,93354061
352	Erkek	5d	36	46,3611111	11,089642	1,84827366	3,75219501
357	Erkek	5d	35	37,3428571	11,300554	1,91014226	3,88187612
362	Erkek	5d	22	72,1818182	6,85660171	1,4618324	3,04004689
373	Erkek	5d	28	52,7142857	11,5625742	2,18512113	4,48349821
381	Erkek	5d	34	53,5294118	12,6304953	2,16611208	4,40698815
390	Erkek	5d	34	39,6470588	9,56598251	1,64055247	3,33772909
392	Erkek	5d	33	55,4545455	7,62844557	1,32794192	2,70492918
397	Erkek	5d	30	71,3333333	9,72495309	1,77552539	3,63135716
405	Erkek	5d	32	53,96875	13,9711324	2,46977061	5,03713038
426	Erkek	5d	30	52,8333333	12,9563813	2,36550077	4,83799228
440	Erkek	5d	30	53,8	12,8234699	2,34123457	4,78836234
443	Erkek	5d	23	50,2608696	9,71043203	2,02476504	4,19910569
486	Erkek	5d	28	57,2857143	11,4596139	2,16566347	4,44357439
491	Erkek	5d	24	64,0416667	12,7158893	2,59562003	5,36944914
492	Erkek	5d	22	76,3181818	6,72866196	1,43455555	2,98332158
502	Erkek	5d	27	56,7407407	12,7508449	2,45390124	5,04406625
505	Erkek	5d	27	62,1481481	7,94550528	1,5291132	3,14313721
508	Erkek	5d	26	52	9,61249187	1,88516476	3,88256949
509	Erkek	5d	30	41,4	11,2697337	2,05756245	4,2081877
513	Erkek	5d	24	53,75	6,60862414	1,34897975	2,79057723
517	Erkek	5d	30	49,9	11,5619769	2,11091852	4,31731314
530	Erkek	5d	24	43,9166667	13,4678899	2,74912151	5,68699114
535	Erkek	5d	42	36,9285714	10,2085398	1,5752119	3,18120496
551	Erkek	5d	31	47,2580645	9,36293309	1,68163243	3,43435159
555	Erkek	5d	24	53,9583333	10,3481952	2,11231651	4,36965962
563	Erkek	5d	29	40	12,8813265	2,39200227	4,89979454
566	Erkek	5d	27	60,2962963	9,3964593	1,80834943	3,7171155
584	Erkek	5d	26	49,9230769	12,1751323	2,38773989	4,91764235
589	Erkek	5d	33	26,0909091	13,7962034	2,40161074	4,891921
627	Erkek	5d	23	68,6521739	15,772844	3,28886533	6,82068923
721	Erkek	5d	29	59,5517241	15,7901104	2,93214989	6,00623677
727	Erkek	5d	32	63,25	11,0745276	1,95771839	3,99279298

761	Erkek	5d	32	59,03125	10,7837523	1,9063161	3,88795732
774	Erkek	5d	19	70,4736842	9,71464199	2,22869172	4,68230756
783	Erkek	5d	31	53,8387097	9,01146224	1,6185064	3,30543103
786	Erkek	5d	26	56,1538462	9,30243971	1,82435852	3,75733671
804	Erkek	5d	30	43,6333333	7,80575974	1,42513023	2,91471859
805	Erkek	5d	31	49,5483871	9,42634149	1,69302091	3,45760997
808	Erkek	5d	22	56,6818182	7,71137912	1,64407155	3,41903396
820	Erkek	5d	32	36,5	9,24574881	1,63443292	3,33344792
843	Erkek	5d	12	71	9,0252172	2,60535579	5,73434943
850	Erkek	5d	33	48,8181818	6,86228162	1,1945699	2,43325926
852	Erkek	5d	20	81,15	10,2765702	2,29791095	4,80958289
861	Erkek	5d	29	60,1724138	9,63278986	1,78876417	3,6641173
882	Erkek	5d	24	45,9166667	8,63721305	1,76306373	3,6471752
892	Erkek	5d	27	64,0740741	9,11856064	1,75486781	3,60718245
897	Erkek	5d	33	40,4545455	7,2114965	1,25536041	2,55708547
900	Erkek	5d	31	63,0645161	10,1880174	1,82982195	3,73699496
911	Erkek	5d	31	42,6774194	6,9011453	1,23948229	2,53136053
913	Erkek	5d	25	83,64	9,26858493	1,85371699	3,82588382
21	Dişi	35d	32	42,25	9,16867036	1,62080725	3,30565817
26	Dişi	35d	30	41	10,2351659	1,86867708	3,82187375
31	Dişi	35d	29	81,5517241	7,94438799	1,47523581	3,02188358
32	Dişi	35d	36	47,6388889	8,9127606	1,4854601	3,01564433
45	Dişi	35d	36	41,25	6,48239374	1,08039896	2,19332649
48	Dişi	35d	34	58,8235294	10,094915	1,73126364	3,52228235
57	Dişi	35d	21	62,047619	12,3712416	2,69962624	5,63132167
59	Dişi	35d	31	53,5483871	8,4175955	1,51184478	3,08759896
83	Dişi	35d	33	33,2727273	14,8540246	2,58575378	5,26700808
91	Dişi	35d	30	65,7	12,4572372	2,27436994	4,65160882
93	Dişi	35d	27	48,2592593	10,9284125	2,10317396	4,323136
100	Dişi	35d	35	44,1428571	15,3261462	2,59059153	5,26471541
101	Dişi	35d	29	54,0344828	14,0597774	2,61083511	5,3480533
105	Dişi	35d	29	64,1724138	12,1950487	2,26456369	4,63874843
129	Dişi	35d	31	75,2903226	8,47031502	1,52131349	3,10693663

138	Dişi	35d	34	44,0294118	5,09000979	0,87292948	1,77598837
142	Dişi	35d	31	55,0322581	13,6026563	2,44310919	4,98949461
158	Dişi	35d	32	58,84375	6,8819979	1,21657685	2,48122484
176	Dişi	35d	35	48,5714286	9,31565954	1,57463386	3,20004101
181	Dişi	35d	30	42	12,2587056	2,23812319	4,57747589
189	Dişi	35d	20	75,35	14,0460708	3,14079692	6,57376349
195	Dişi	35d	29	58,1034483	10,314154	1,91529032	3,92329437
217	Dişi	35d	28	54,25	7,90510852	1,49392509	3,06528109
227	Dişi	35d	32	46,78125	6,23587113	1,10235669	2,24827129
229	Dişi	35d	11	33,9090909	9,70004686	2,92467417	6,51658015
237	Dişi	35d	33	49,1515152	9,2199553	1,60498821	3,26925399
239	Dişi	35d	31	48,4193548	14,4309256	2,59187075	5,29330624
280	Dişi	35d	35	49,1714286	10,1560927	1,71669299	3,4887399
287	Dişi	35d	36	53,9722222	10,2997534	1,71662557	3,48493518
303	Dişi	35d	34	55,7058824	12,4548382	2,13598713	4,34569849
306	Dişi	35d	33	64,5757576	8,40769849	1,46359245	2,98124025
309	Dişi	35d	28	64,8928571	11,4417665	2,16229063	4,43665389
317	Dişi	35d	38	58,2368421	14,9439208	2,42422407	4,91194453
318	Dişi	35d	24	64,875	9,41927949	1,92270237	3,9774129
319	Dişi	35d	28	72,4285714	10,0680226	1,90267743	3,90397162
320	Dişi	35d	32	38,1875	13,5299846	2,39178597	4,87807964
335	Dişi	35d	31	71	9,14330356	1,6421858	3,35379082
336	Dişi	35d	35	71,0285714	12,6362823	2,13592155	4,34071484
348	Dişi	35d	32	43,46875	10,9160562	1,92970434	3,93565794
350	Dişi	35d	30	62,2666667	14,8577933	2,71264952	5,54799121
352	Dişi	35d	35	50,1142857	9,18045055	1,55177937	3,1535951
357	Dişi	35d	35	40,8571429	10,4968983	1,77429965	3,60581073
362	Dişi	35d	26	48,9615385	8,38322501	1,64408569	3,38605786
373	Dişi	35d	24	66,75	10,5552377	2,15457888	4,45708599
381	Dişi	35d	33	53,4545455	9,98777662	1,73864874	3,5415116
390	Dişi	35d	27	63,7407407	16,8764574	3,24787574	6,6761042
392	Dişi	35d	33	33,5151515	16,5588368	2,88252349	5,87150822
397	Dişi	35d	32	63,3125	8,48314268	1,49962193	3,05849909

405	Dişi	35d	25	54,48	16,7260276	3,34520552	6,90416487
426	Dişi	35d	20	57,45	12,4793514	2,7904678	5,84051622
440	Dişi	35d	31	59,2903226	9,02290991	1,62056246	3,30963007
443	Dişi	35d	23	74,5217391	8,4469982	1,76132088	3,65275594
486	Dişi	35d	24	65	12,3429262	2,51948925	5,21196061
491	Dişi	35d	33	55,0606061	9,45032868	1,64509106	3,35094084
492	Dişi	35d	21	79,5714286	9,37321412	2,04540301	4,26663591
502	Dişi	35d	36	53,4722222	13,5403864	2,25673106	4,58140763
505	Dişi	35d	35	39,7142857	9,620968	1,62624041	3,30491814
508	Dişi	35d	28	40,1785714	8,22846717	1,55503413	3,19066648
509	Dişi	35d	24	39,25	16,5824685	3,3848822	7,00216233
513	Dişi	35d	26	34,1923077	14,5052245	2,84470857	5,85878698
517	Dişi	35d	35	50,8	11,1032587	1,87679326	3,8141028
530	Dişi	35d	34	30,8235294	11,7279014	2,0113185	4,09205826
535	Dişi	35d	33	41,1515152	11,4075666	1,98580245	4,04494723
551	Dişi	35d	32	30,71875	12,7437129	2,25279145	4,59459845
555	Dişi	35d	34	41,7352941	9,89431678	1,69686133	3,45229033
563	Dişi	35d	28	39,7142857	14,4679906	2,73419322	5,61010108
566	Dişi	35d	25	58,08	11,2320969	2,24641937	4,63638171
584	Dişi	35d	27	59,4814815	12,8253666	2,46824295	5,07354605
589	Dişi	35d	27	55,8888889	18,0625693	3,47614309	7,14531444
627	Dişi	35d	30	54,8	7,07301818	1,29135054	2,64110839
721	Dişi	35d	34	50,6176471	6,42445473	1,1017849	2,24159823
727	Dişi	35d	35	23,7714286	6,26421074	1,05884487	2,15183168
761	Dişi	35d	34	53,3235294	7,52660166	1,29080154	2,62615547
774	Dişi	35d	35	67,7142857	10,8263606	1,82998895	3,71898499
783	Dişi	35d	37	42,7567568	11,0010237	1,80855716	3,66792392
786	Dişi	35d	34	52,8823529	7,44582334	1,27694817	2,59797058
804	Dişi	35d	38	30,3684211	4,8514197	0,7870042	1,59462198
805	Dişi	35d	30	49,2	8,65587303	1,58033897	3,23215611
808	Dişi	35d	33	43,6666667	8,85531855	1,5415131	3,13995943
820	Dişi	35d	32	42,28125	10,1734454	1,79842806	3,66791822
843	Dişi	35d	29	56,5517241	10,0199309	1,86065445	3,81137787

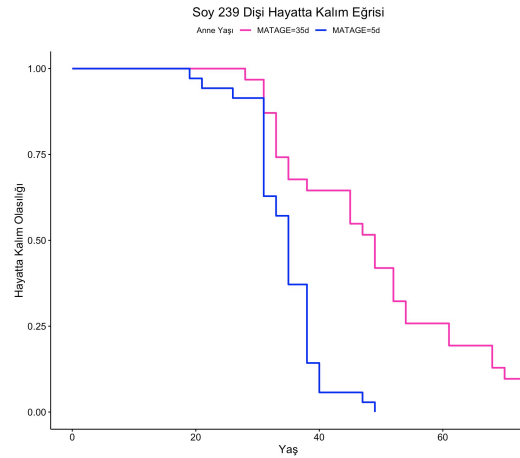
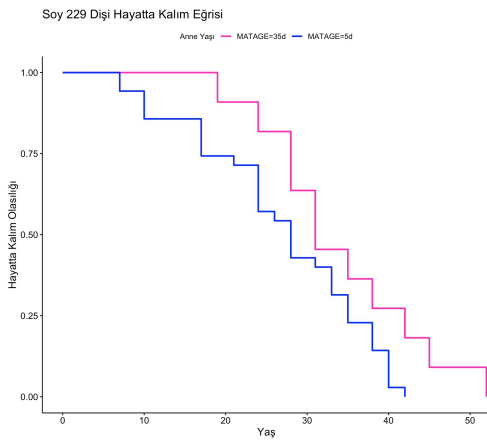
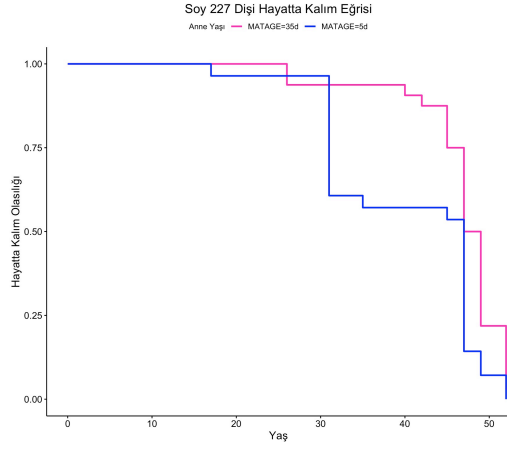
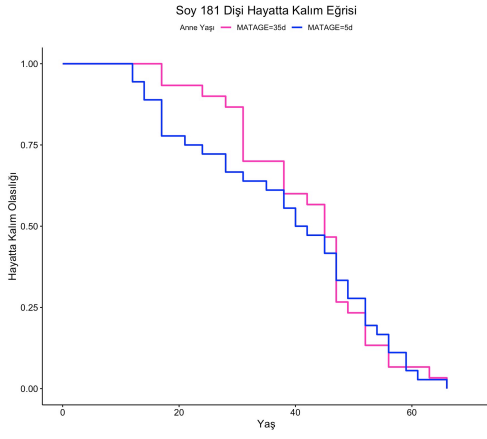
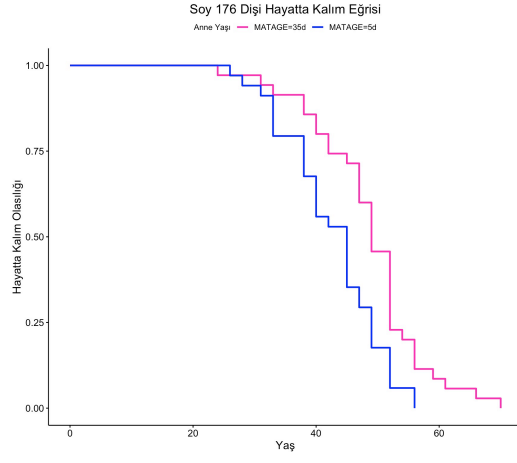
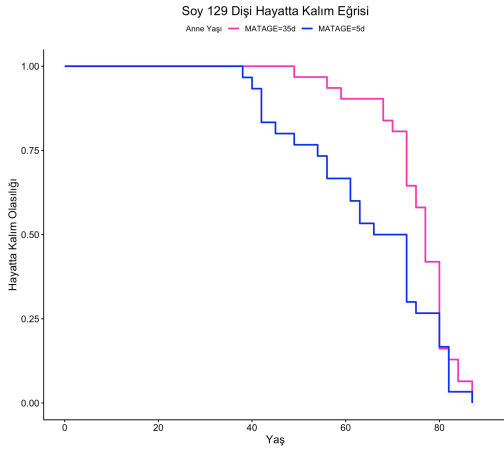
850	Dişi	35d	33	39,2121212	7,12283992	1,23992728	2,52564921
852	Dişi	35d	29	80,7931034	10,4039117	1,93195791	3,95743637
861	Dişi	35d	32	63,21875	7,73235504	1,36690017	2,78781128
882	Dişi	35d	29	39,7931034	12,5935905	2,33857105	4,79034564
892	Dişi	35d	32	45,40625	8,88223808	1,57017269	3,20238832
897	Dişi	35d	33	55,8181818	7,91933767	1,37857974	2,80807503
900	Dişi	35d	28	53,4285714	11,7234446	2,21552278	4,54587725
911	Dişi	35d	35	24,1428571	8,34598479	1,41072891	2,86694609
913	Dişi	35d	32	40,34375	13,7761116	2,43529548	4,96681787
21	Erkek	35d	35	37,6857143	11,2374673	1,89947867	3,86020509
26	Erkek	35d	31	47,1612903	7,43907151	1,33609669	2,72867346
31	Erkek	35d	28	68,4642857	9,90129862	1,87116956	3,8393228
32	Erkek	35d	31	45,3225806	12,4616401	2,23817663	4,57096648
45	Erkek	35d	41	39,804878	5,66665471	0,88498278	1,78861692
48	Erkek	35d	30	48,6333333	8,74340474	1,59632	3,26484099
57	Erkek	35d	26	59,5	9,39893611	1,84328302	3,79631245
59	Erkek	35d	20	51	10,4428268	2,33508706	4,88739339
83	Erkek	35d	32	42,71875	12,4854351	2,20713395	4,50147937
91	Erkek	35d	35	63,5428571	13,4893048	2,28010867	4,63373833
93	Erkek	35d	26	46,5384615	9,14431307	1,79334734	3,69346798
100	Erkek	35d	30	75,8	13,0606015	2,38452868	4,87690873
101	Erkek	35d	28	54,7857143	12,3718831	2,33806614	4,79731546
105	Erkek	35d	30	57,5666667	13,0243362	2,37790758	4,86336706
129	Erkek	35d	27	76,2222222	12,3080128	2,36867817	4,86888771
138	Erkek	35d	34	42,3529412	8,69999078	1,49203611	3,03557029
142	Erkek	35d	29	43,6206897	9,68582836	1,79861317	3,68429207
158	Erkek	35d	27	66,2962963	7,84373741	1,50952797	3,10287918
176	Erkek	35d	35	50,9428571	9,83972398	1,66321692	3,38006345
181	Erkek	35d	32	55,875	10,9831249	1,94156052	3,95983879
189	Erkek	35d	32	69,5	9,94825321	1,75861933	3,58672776
195	Erkek	35d	30	50,8	7,10706302	1,29756625	2,65382095
217	Erkek	35d	30	46,5666667	6,22942591	1,13733236	2,32610586
227	Erkek	35d	32	45,875	3,27009914	0,57807732	1,17899647

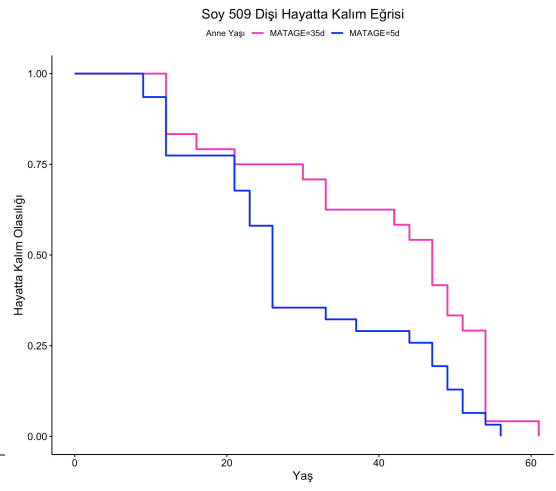
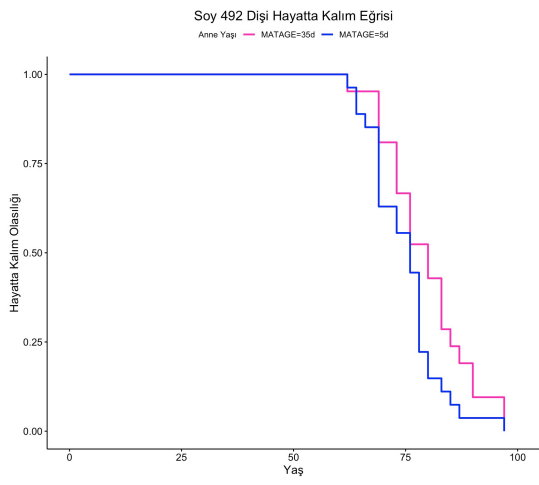
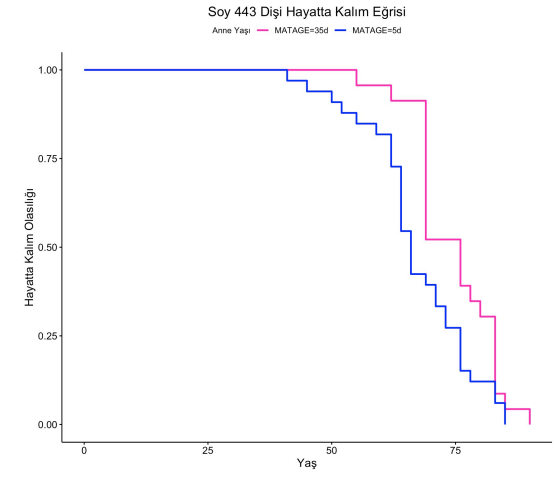
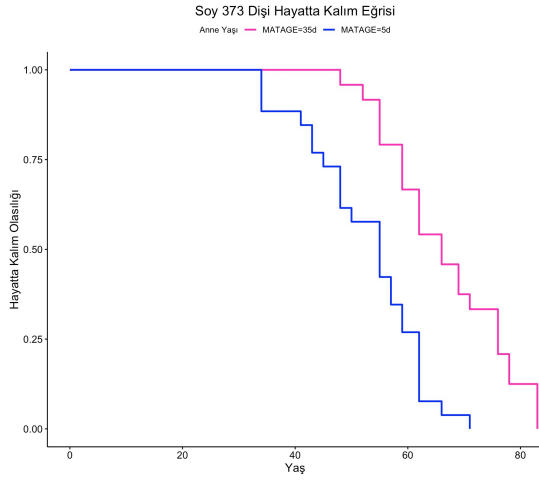
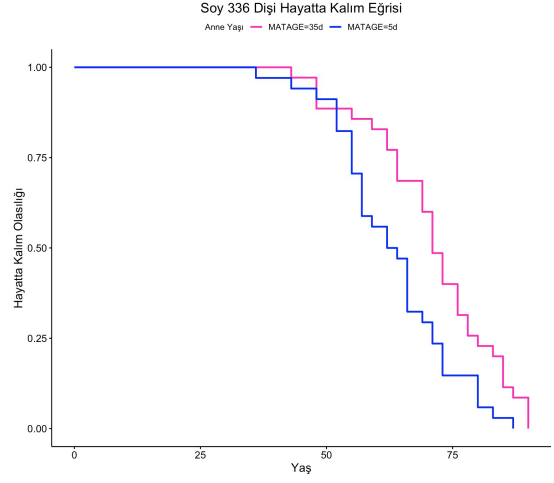
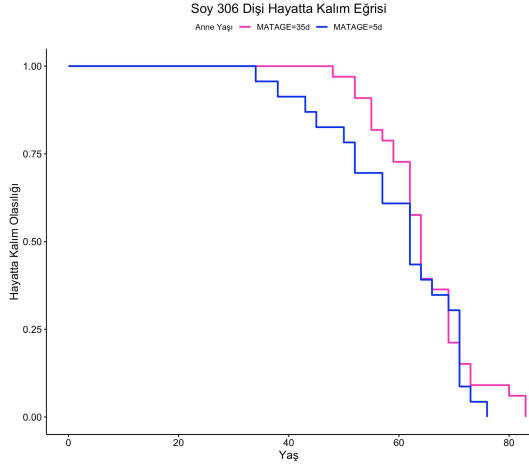
229	Erkek	35d	24	43,125	16,2006777	3,30694948	6,84094621
237	Erkek	35d	35	34,3428571	11,4299474	1,93201373	3,9263243
239	Erkek	35d	34	45,3529412	13,5465133	2,32320786	4,72660192
280	Erkek	35d	25	56,44	9,50473566	1,90094713	3,92336205
287	Erkek	35d	30	53,4333333	8,4921194	1,55044179	3,1710095
303	Erkek	35d	36	62,1111111	10,9199105	1,81998508	3,69476613
306	Erkek	35d	24	73,75	10,5552377	2,15457888	4,45708599
309	Erkek	35d	22	65,0454545	13,0035793	2,77237241	5,76546405
317	Erkek	35d	23	70,4347826	11,7350527	2,44692764	5,07461734
318	Erkek	35d	19	63,4210526	11,3593612	2,60601619	5,47503686
319	Erkek	35d	27	55,1111111	11,004661	2,117848	4,35329891
320	Erkek	35d	30	53,1666667	16,4360481	3,00079811	6,13732124
335	Erkek	35d	28	66,3571429	8,63761921	1,6323566	3,34931908
336	Erkek	35d	31	59,8064516	13,6758165	2,45624915	5,01632999
348	Erkek	35d	28	44,8214286	11,6937893	2,20991846	4,53437814
350	Erkek	35d	26	59,2692308	9,5605761	1,87498323	3,86160026
352	Erkek	35d	33	44,6969697	10,5696643	1,83994238	3,74783999
357	Erkek	35d	32	42,25	13,7489002	2,43048515	4,95700714
362	Erkek	35d	14	69,8571429	6,28621377	1,6800613	3,62955177
373	Erkek	35d	33	53,3939394	13,7088917	2,38641174	4,86096164
381	Erkek	35d	31	50,1935484	10,8609986	1,95069293	3,98384645
390	Erkek	35d	33	41,7272727	9,55991869	1,66416824	3,38979977
392	Erkek	35d	31	43,1935484	6,58998915	1,18359699	2,41722754
397	Erkek	35d	30	63,9666667	13,1633853	2,40329435	4,91528885
405	Erkek	35d	30	49,4	15,5177318	2,83313725	5,79441628
426	Erkek	35d	25	50,28	11,4692342	2,29384684	4,7342672
440	Erkek	35d	37	57	10,2821312	1,69037196	3,42823323
443	Erkek	35d	23	52,5217391	13,2591977	2,76473384	5,73370706
486	Erkek	35d	29	64,0689655	13,3388022	2,47695339	5,07380902
491	Erkek	35d	29	48,3448276	13,1889452	2,44912564	5,01680646
492	Erkek	35d	33	81,2424242	10,4673012	1,82212325	3,71154361
502	Erkek	35d	31	57,516129	10,7853943	1,93711401	3,95611459
505	Erkek	35d	30	52,8	10,151949	1,85348383	3,79080007

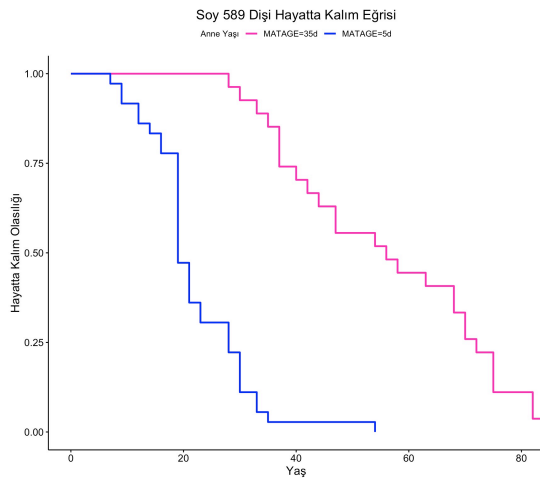
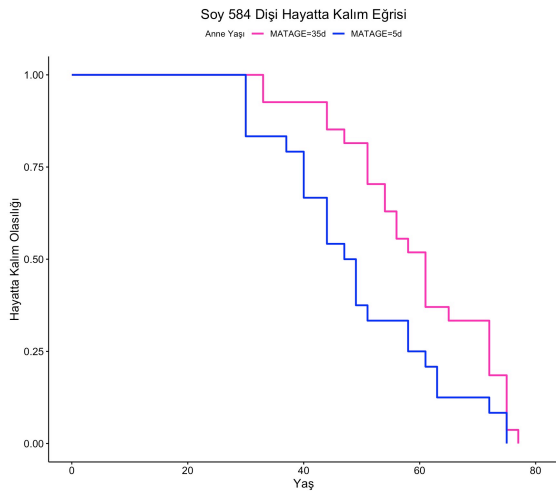
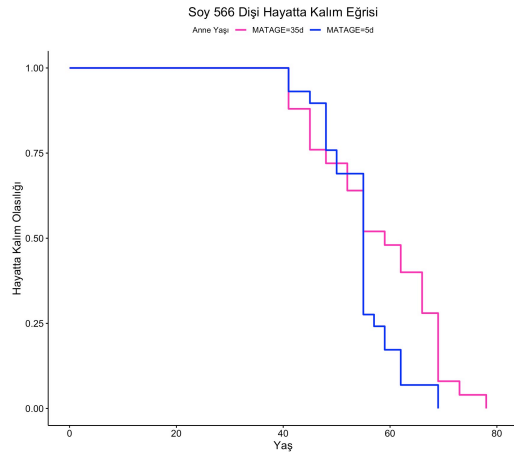
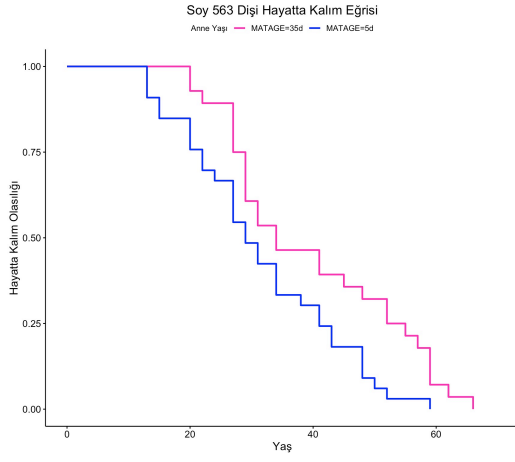
508	Erkek	35d	32	40,03125	9,21599022	1,6291723	3,3227188
509	Erkek	35d	27	36,962963	9,90136541	1,90551866	3,91684971
513	Erkek	35d	30	27,6	13,2316236	2,4157529	4,94076944
517	Erkek	35d	35	41,3428571	7,47128959	1,26287844	2,56647777
530	Erkek	35d	28	42,4285714	16,0402932	3,03133048	6,21977638
535	Erkek	35d	33	33,2727273	8,25860433	1,43763848	2,92837376
551	Erkek	35d	28	45,1428571	8,70382753	1,64486879	3,37499199
555	Erkek	35d	33	44,0909091	15,5851765	2,713031	5,5262633
563	Erkek	35d	34	41,5588235	10,9383705	1,87591507	3,81657791
566	Erkek	35d	31	50,1935484	11,2262174	2,01628817	4,11780978
584	Erkek	35d	34	47,4411765	8,74622404	1,49996505	3,05170184
589	Erkek	35d	32	48,03125	15,6997727	2,77535394	5,66037167
627	Erkek	35d	28	66,9285714	13,2075415	2,49599074	5,12134997
721	Erkek	35d	30	52,3	9,32608503	1,70270238	3,48241738
727	Erkek	35d	35	37,8285714	11,6555609	1,97014938	4,00382527
761	Erkek	35d	31	51,7419355	10,8196357	1,94326393	3,96867441
774	Erkek	35d	25	59,96	9,17187731	1,83437546	3,78596488
783	Erkek	35d	36	46,3888889	8,35045859	1,3917431	2,8253887
786	Erkek	35d	31	55,7741935	6,37552444	1,14507799	2,33856124
804	Erkek	35d	32	37,78125	7,48647975	1,32343515	2,69916378
805	Erkek	35d	36	51,6111111	6,72852256	1,12142043	2,2766045
808	Erkek	35d	31	42,9354839	10,3148291	1,85259799	3,78350985
820	Erkek	35d	32	37,53125	9,61512376	1,6997298	3,46662179
843	Erkek	35d	25	70,92	3,60462666	0,72092533	1,48791675
850	Erkek	35d	33	34,0909091	6,77939726	1,18014158	2,40386974
852	Erkek	35d	32	76,78125	11,0475056	1,95294152	3,9830505
861	Erkek	35d	34	60,3529412	10,7277108	1,83978722	3,74307525
882	Erkek	35d	28	40,3571429	10,2567567	1,93834482	3,97715506
892	Erkek	35d	13	59,9230769	8,82667867	2,4480802	5,33390854
897	Erkek	35d	30	33,0333333	7,82781659	1,42915724	2,92295475
900	Erkek	35d	31	51,483871	11,159065	2,00422724	4,09317808
911	Erkek	35d	35	23,4	5,22550307	0,88327123	1,79502311
913	Erkek	35d	32	42,625	13,4614144	2,37966435	4,85335744

Ek 3 – Lansing Etkisine Aykırılıklar Gösteren Soyların Hayatta Kalım Grafikleri

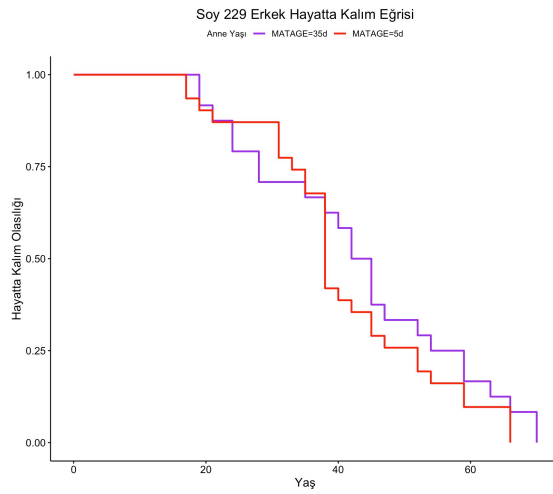
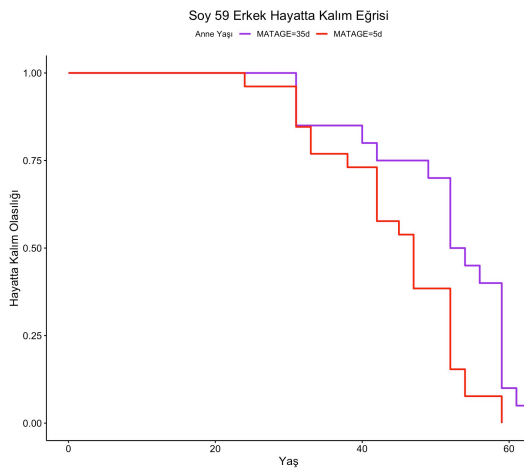
Dişiler

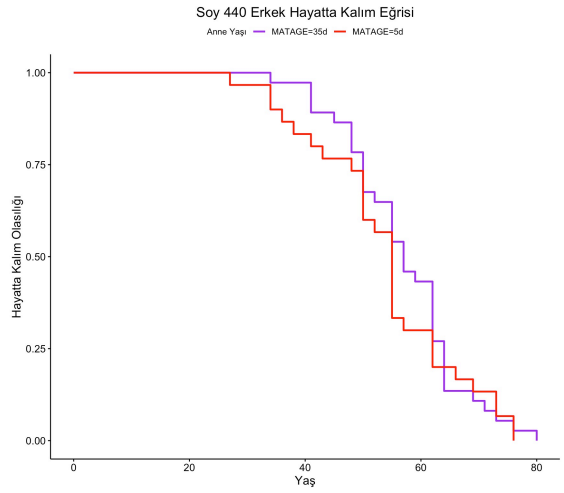
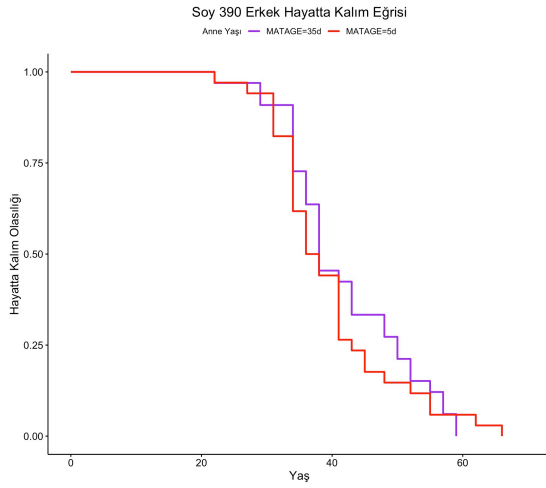
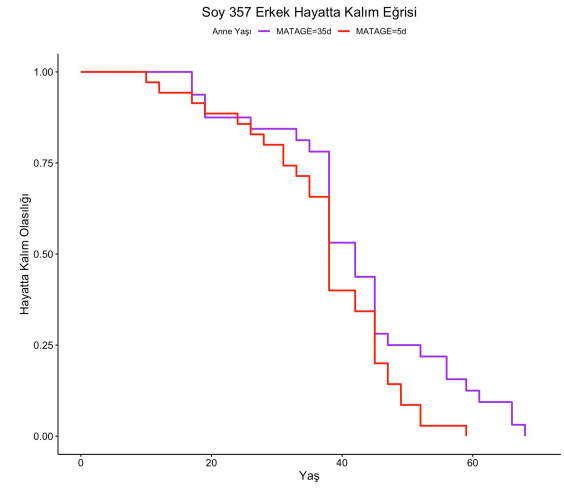
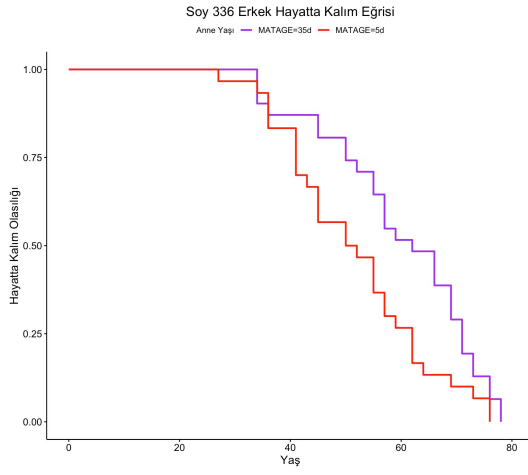
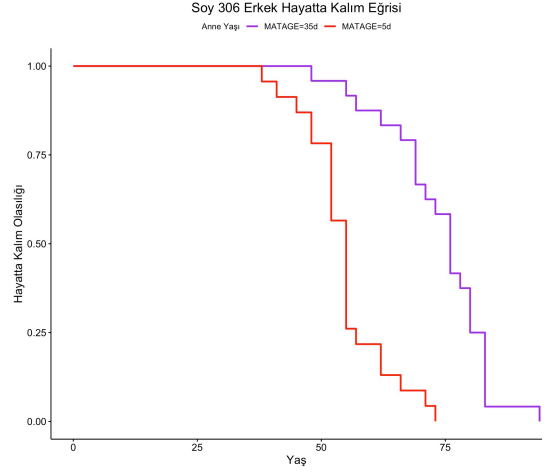
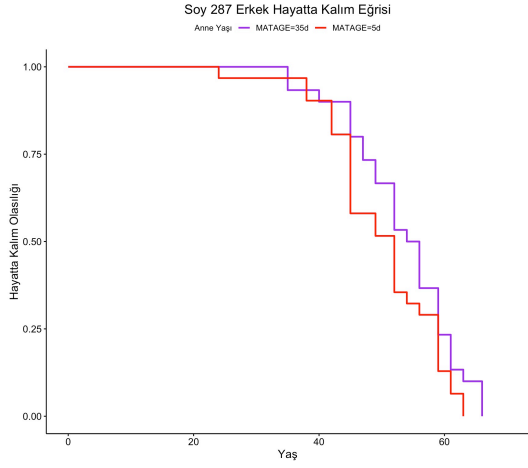


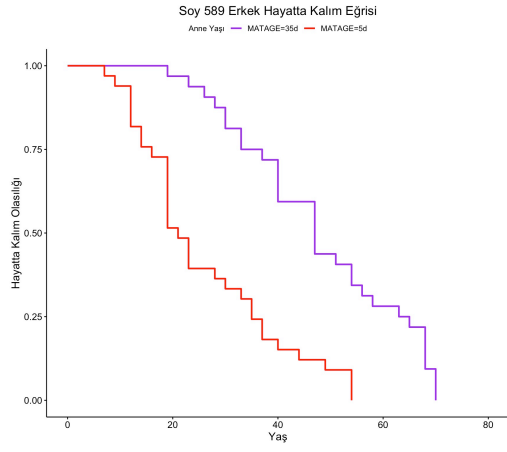
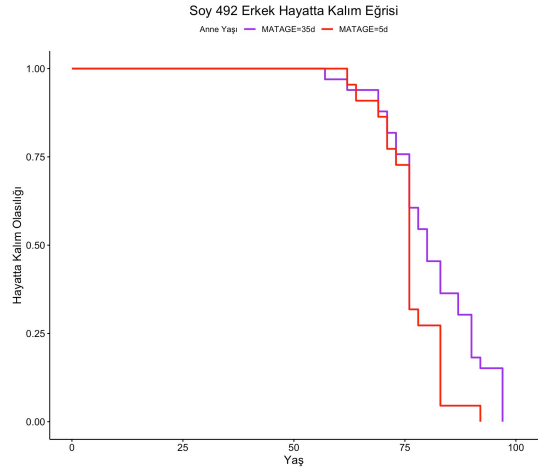
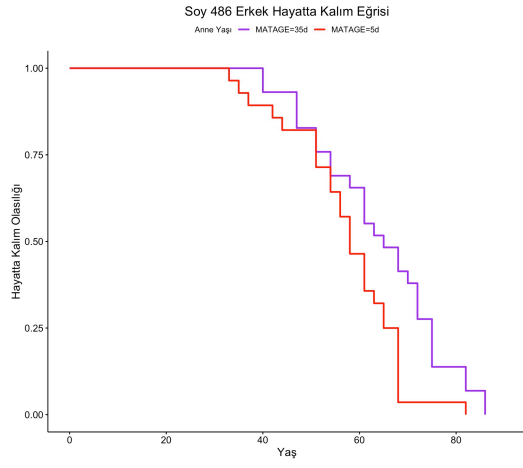




Erkekler







EK 4 – GWAS Sonucu Elde Edilen Aday Varyantların İnsan Ortologları

GWAS	<i>Drosophila</i>	İnsan
5 Günlük	<i>alphaKap4</i>	KPNA4
5 Günlük	<i>asRNA:CR43948</i>	- Yok -
5 Günlük	<i>Atx2</i>	ATXN2L
5 Günlük	<i>beat-1c</i>	NECTIN4
5 Günlük	<i>Br140</i>	BRPF1
5 Günlük	<i>c11.1</i>	MROH1
5 Günlük	<i>CG12516</i>	ALDH2
5 Günlük	<i>CG30457</i>	CDKN1C
5 Günlük	<i>CG31157</i>	TMEM135
5 Günlük	<i>CG32204</i>	- Yok -
5 Günlük	<i>CG33144</i>	RNF144A
5 Günlük	<i>CG4259</i>	TPSG1
5 Günlük	<i>CG6125</i>	SLC26A11
5 Günlük	<i>DIP-kappa</i>	OPCML
5 Günlük	<i>eve</i>	EVX2
5 Günlük	<i>Gmap</i>	TRIP11
5 Günlük	<i>Hsc70-2</i>	HSPA1A
5 Günlük	<i>Hsc70-2</i>	HSPA1B
5 Günlük	<i>IRSp53</i>	BAIAP2
5 Günlük	<i>lncRNA:CR44301</i>	- Yok -
5 Günlük	<i>lncRNA:CR44888</i>	- Yok -
5 Günlük	<i>mam</i>	MAML2
5 Günlük	<i>mbl</i>	MBNL2
5 Günlük	<i>Msp300</i>	SYNE1
5 Günlük	<i>MYPT-75D</i>	PPP1R16B
5 Günlük	<i>PVRAP</i>	TNS4
5 Günlük	<i>Rbfox1</i>	RBFOX2
5 Günlük	<i>Rbfox1</i>	RBFOX1
5 Günlük	<i>Rbfox1</i>	RBFOX3
5 Günlük	<i>SKIP</i>	SAMSN1
5 Günlük	<i>SKIP</i>	SAMD5
5 Günlük	<i>Syt1</i>	SYT1
5 Günlük	<i>Sytbeta</i>	SYT6
5 Günlük	<i>Sytbeta</i>	SYT10
5 Günlük	<i>Sytbeta</i>	SYT9
5 Günlük	<i>tra2</i>	TRA2B
5 Günlük	<i>tRNA:Ala-AGC-2-2</i>	- Yok -
35 Günlük	<i>Ae2</i>	SLC4A2
35 Günlük	<i>CAH3</i>	CA4
35 Günlük	<i>CG12516</i>	ALDH2
35 Günlük	<i>CG13325</i>	- Yok -
35 Günlük	<i>CG30274</i>	CKB
35 Günlük	<i>CG33144</i>	RNF144A
35 Günlük	<i>CG33783</i>	- Yok -
35 Günlük	<i>CG33784</i>	- Yok -

35 Günlük	<i>CG33985</i>	LOC105375809
35 Günlük	<i>CG33986</i>	LOC105375809
35 Günlük	<i>CG42284</i>	EHMT1
35 Günlük	<i>CG42445</i>	- Yok -
35 Günlük	<i>CG42663</i>	NCKAP5
35 Günlük	<i>CG43901</i>	- Yok -
35 Günlük	<i>CG43993</i>	- Yok -
35 Günlük	<i>CG5098</i>	TCF20
35 Günlük	<i>CG5756</i>	- Yok -
35 Günlük	<i>CG6836</i>	SLC51A
35 Günlük	<i>CG9970</i>	KLHL35
35 Günlük	<i>cher</i>	FLNA
35 Günlük	<i>Dop1R1</i>	DRD1
35 Günlük	<i>dpr20</i>	CD86
35 Günlük	<i>Fife</i>	RIMS1
35 Günlük	<i>Fkbp14</i>	FKBP14
35 Günlük	<i>Glut1</i>	SLC2A3
35 Günlük	<i>l(2)01289</i>	ERP27
35 Günlük	<i>lncRNA:CR44022</i>	- Yok -
35 Günlük	<i>lncRNA:CR45568</i>	- Yok-
35 Günlük	<i>prage</i>	REXO1
35 Günlük	<i>Ptp99A</i>	PTPRG
35 Günlük	<i>rols</i>	TANC2
35 Günlük	<i>Sema1a</i>	SEMA6A
35 Günlük	<i>sfl</i>	NDST2
35 Günlük	<i>Shab</i>	KCNB1
35 Günlük	<i>sima</i>	HIF1A
35 Günlük	<i>sima</i>	EPAS1
35 Günlük	<i>slo</i>	KCNMA1
35 Günlük	<i>sm</i>	HNRNPL
35 Günlük	<i>sprt</i>	TAMALIN
35 Günlük	<i>stl</i>	ADAMTS6
35 Günlük	<i>Sybeta</i>	SYT6
35 Günlük	<i>Sybeta</i>	SYT10
35 Günlük	<i>Sybeta</i>	SYT9
diff	<i>ASPP</i>	PPP1R13B
diff	<i>AstA-R1</i>	GALR2
diff	<i>AstC-R1</i>	SSTR2
diff	<i>Ate1</i>	ATE1
diff	<i>Atg5</i>	ATG5
diff	<i>CG13282</i>	LIPC
diff	<i>CG13284</i>	HSDL1
diff	<i>CG13284</i>	HSDL1
diff	<i>CG13699</i>	- Yok -
diff	<i>CG14230</i>	NOL8
diff	<i>CG1677</i>	ZC3H18
diff	<i>CG17292</i>	PNLIP
diff	<i>CG3097</i>	CPA6

diff	<i>CG31810</i>	HSDL1
diff	<i>CG32102</i>	- Yok -
diff	<i>CG32591</i>	ENKD1
diff	<i>CG32982</i>	- Yok -
diff	<i>CG33645</i>	- Yok -
diff	<i>CG34160</i>	- Yok -
diff	<i>CG34353</i>	LSAMP
diff	<i>CG34435</i>	MYL1
diff	<i>CG42258</i>	- Yok -
diff	<i>CG42264</i>	CPO
diff	<i>CG42699</i>	CEP162
diff	<i>CG43333</i>	TGFBI
diff	<i>CG9483</i>	- Yok -
diff	<i>CG9864</i>	SLC17A5
diff	<i>DAAM</i>	DAAM1
diff	<i>DNApol-alpha180</i>	POLA1
diff	<i>dpr13</i>	CD86
diff	<i>eg</i>	ESRRB
diff	<i>Eglp2</i>	AQP9
diff	<i>Eph</i>	EPHB1
diff	<i>erm</i>	FEZF2
diff	<i>eyg</i>	MIXL1
diff	<i>Flo2</i>	FLOT2
diff	<i>Gr58a</i>	- Yok -
diff	<i>Gr58b</i>	- Yok -
diff	<i>Gyc88E</i>	GUCY1B2
diff	<i>Hand</i>	HAND2
diff	<i>hpo</i>	STK3
diff	<i>kek5</i>	SLITRK4
diff	<i>kek5</i>	LRRC24
diff	<i>Klp98A</i>	KIF16B
diff	<i>kuz</i>	ADAM10
diff	<i>lncRNA:CR44206</i>	- Yok -
diff	<i>lncRNA:CR44393</i>	- Yok -
diff	<i>lncRNA:CR44414</i>	- Yok -
diff	<i>lncRNA:CR44490</i>	- Yok -
diff	<i>MAPk-Ak2</i>	MAPKAPK3
diff	<i>meng</i>	SBK1
diff	<i>meso18E</i>	LOC100421372
diff	<i>Met</i>	ARNTL2
diff	<i>mtt</i>	GRM8
diff	<i>Nepl9</i>	PHEX
diff	<i>Nos</i>	NOS3
diff	<i>Nos</i>	NOS1
diff	<i>Oseg6</i>	WDR19
diff	<i>Rep</i>	CHM
diff	<i>Rgk3</i>	REM2
diff	<i>Stacl</i>	STAC3

diff	<i>Tbh</i>	DBH
diff	<i>Trim9</i>	TRIM9
diff	<i>tun</i>	NTAQ1
diff	<i>twi</i>	TWIST1
diff	<i>twi</i>	TWIST2
diff	<i>Ufd4</i>	HECTD1
diff	<i>Vsx1</i>	VSX2
diff	<i>Wdr82</i>	WDR82
diff	<i>yl</i>	LRP4
diff	<i>Zasp52</i>	PDLIM7
diff	<i>Zasp52</i>	LDB3

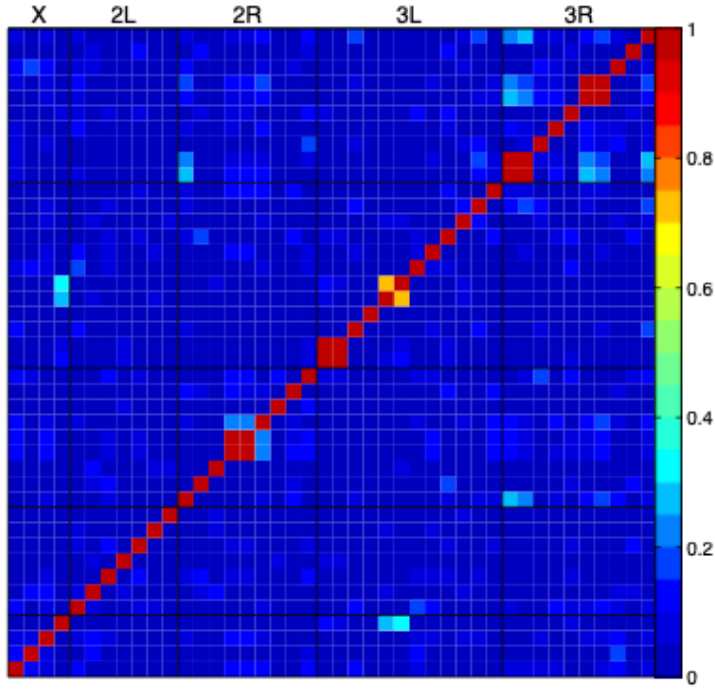
EK 5 – GWAS Sonucu Tespit Edilen Aday Varyantların İnsan Ortologlarının Hastalık İlişkileri

Hastalıklar	İlişkili İnsan Ortologlar
Alzheimer Hastalığı	ADAM10, ALDH2, DRD1, HIF1A, HSPA1A, HSPA1B, KCNMA1, LIPC, NOS1, NOS3, SLC2A3, BAIAP2
Epilepsi	FLNA, GRM8, KCNB1, KCNMA1, NOS1, NOS3
Zihinsel Yetersizlik	NDST2, RBFOX2, RBFOX1, RBFOX3
Beyin İskemisi	DBH, HIF1A, HSPA1B, NOS1, NOS3
Yoksunluk Hastalığı	DRD1, KCNMA1
Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	DBH, GRM8, BAIAP2
Şizofreni	GRM8, HSPA1A, HSPA1B, NOS1, RIMS1
Parkinsonizm	GRM8, HSPA1A, NOS1
Görsel Epilepsi	GRM8, HSPA1A, NOS1
Otizm Spektrum Bozukluğu	TCF20, NDST2, BAIAP2, RIMS1
Mental Depresyon	TCF20, NDST2, BAIAP2, RIMS1
Majör Depresif Bozukluk	HSPA1A, NOS1
Serebral Enfarktüs	HIF1A, NOS3
Parkinson Hastalığı	DBH, DRD1, NOS1, SSTR2
Geçici Beyin İskemisi	HIF1A, NOS1, NOS3
Huntington Hastalığı	DRD1, NOS3
Multipl Skleroz	CD86, GRM8
Kesintisiz Epilepsi	ADAM10, HSPA1A
Kardiyomiyopati	ADAM10, NOS1, NOS3, PDLIM7, LDB3
Uzuv İskemisi	HIF1A, NOS3

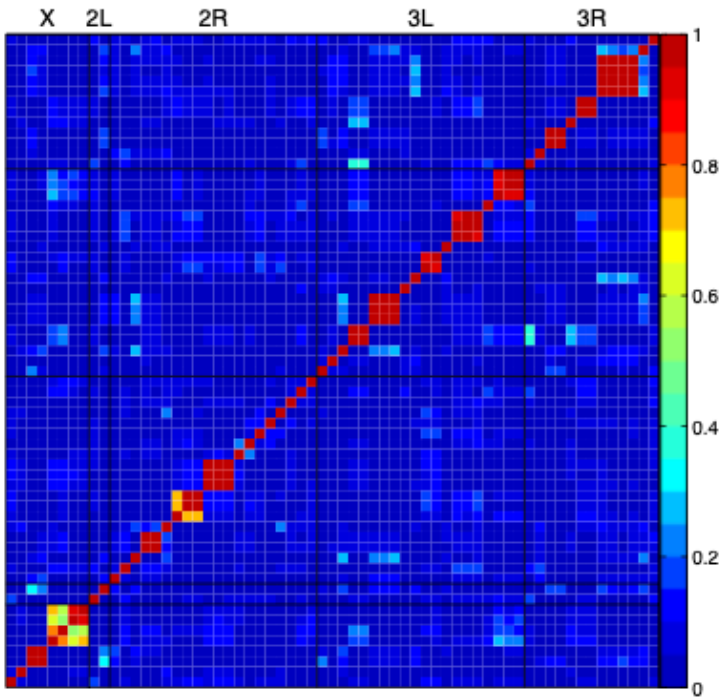
Hipertansiyon	ALDH2, DBH, DRD1, HIF1A, NOS1, NOS3, SLC2A3
Portal Hipertansiyon	DBH, NOS1, NOS3
Pulmoner Hipertansiyon	CD86, EPAS1, HIF1A, NOS3, TWIST1
İskemi	LIPC, ATG5
Damar Sertleşmesi	HSPA1A, NOS3
Miyokardiyal Enfarktüs	ALDH2, EPAS1, HIF1A, NOS3
Konjestif Kalp Yetmezliği	HIF1A, NOS1, NOS3
Orta Serebral Arter Enfarktüsü	CD86, HIF1A
Koroner Arter Hastalığı	LIPC, NOS3
Dilate Kardiyomiopati	ESRRB, LDB3
Myofibril Miyopati 4	PDLIM7, LDB3
Saethre-Chotzen Sendromu	TWIST1, TWIST2
Miyotonik Distrofi Tip 1	MBNL2, LDB3
Miyopati	FLNA, PDLIM7, LDB3
Duchenne Kas Distrofisi	KCNMA1, NOS1
Kireçlenme	EPAS1, HIF1A
Mesane Boynu Obstrüksiyonu	HIF1A, NOS3
Sistik Fibroz	HSPA1A, NOS1, NOS3
Bronşiyolitis Obliterans	CD86, NOS3
Astım	CD86, NOS1, NOS3
Kronik Obstrüktif Pulmoner Hastalık	CD86, NOS1
Sedef Hastalığı	EPAS1, HIF1A
Eklem İltihabı	EPAS1, HIF1A
Sistemik Lupus Eritematozus	HSPA1A, ATG5
Kraniyosinostoz	FLNA, TWIST1

Prematüre Retinopatisi	NOS1, NOS3
Preklamsi	CDKN1C, EPAS1, NOS3
Lizensefali	NOS1, NOS3
Yumurtalık Kanseri	HIF1A, NOS3, OPCML
Akut Limfoblastik Lösemi	CD86, NOS3
Kanser	EPAS1, ESRRB, STK3
Akciğer Kanseri	CDKN1C, HNRNPL
Akut Miyeloid Lösemi	CD86, NOS3
Prostat Kanseri	EPHB1, HIF1A, NOS3
Mesane Kanseri	HSPA1A, NOS3
Hepatoselüler Karsinoma	ALDH2, CDKN1C, HIF1A, HNRNPL
Renal Hücre Karsinoması	EPAS1, HIF1A
Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Karsinoma	EPAS1, HIF1A
Kolorektal Kanser	ADAM10, HIF1A
Meme Kanseri	NOS3, TWIST1
Polikistik Böbrek Hastalığı	EPAS1, HIF1A, NOS3
Böbrek Yetmezliği	DRD1, HIF1A, PHEX
Akut Böbrek Yetmezliği	EPAS1, HIF1A, NOS1, NOS3
Son Aşama Böbrek Hastalığı	DRD1, LIPC, NOS1, NOS3
Böbrek Hastalığı	AQP9, LIPC, TGFBI
Nefrotik Sendromu	LIPC, NOS1
Hepatik Ensalopati	HIF1A, NOS1
Azospermi	ESRRB, NDST2
Cinsel Güçsüzlük	NOS1, NOS3
Alkol Kullanım Bozukluğu	ALDH2, DBH, DRD1, KCNMA1
Katarakt	ADAM10, SLC2A3
Ağkatman Körlüğü	CA4, WDR19
Sistemik Skleroderma	CD86, HNRNPL
Ailesel Hiperlipidemi	HSPA1B, LIPC, NOS3
Tip 2 Diyabet	ALDH2, EPAS1, HIF1A, HSPA1B, LIPC, NOS1, NOS3, SLC2A3
Obezite	ALDH2, DRD1, HSPA1B, LIPC, NOS1, NOS3, PNLIP, STK3
Hiperinsülinizm	CDKN1C, LIPC
Diyabetik Retinopati	HIF1A, NOS1, NOS3
Hiperglisemi	DRD1, EPAS1
Tip 1 Diyabet	ALDH2, CD86, LIPC
Hipertiroidizm	LIPC, NOS3

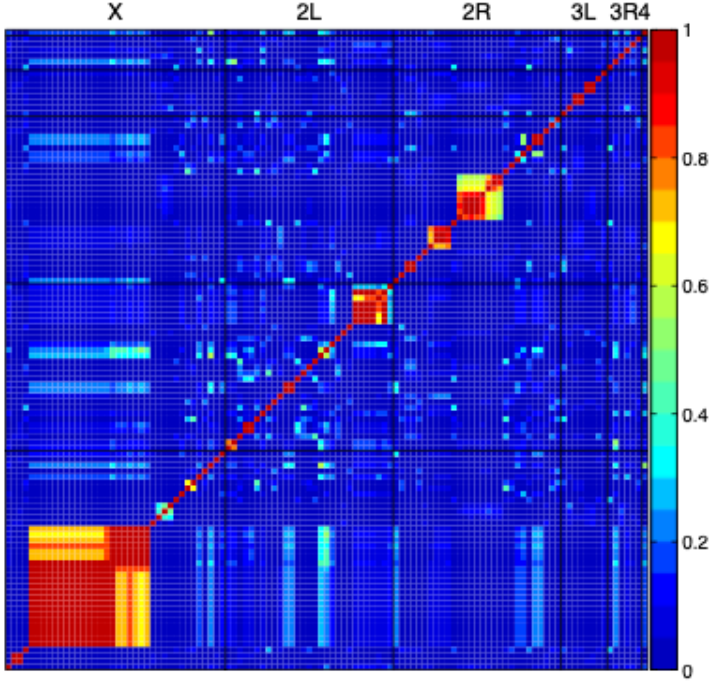
EK 6 – GWAS LD(Bağlantı Eşitsizliği) Isı Haritaları



5 Günlük Annelerden Gelen
Yavruların Ömür Uzunluklarına ait
GWAS Sonucu LD Isı Haritası



35 Günlük Annelerden Gelen
Yavruların Ömür Uzunluklarına ait
GWAS Sonucu LD Isı Haritası



5- 35 Günlük Annelerden Gelen
Yavruların Ömür Uzunlukları
Ortalamaları Farkına ait GWAS