

**DROSOPHILA MELANOGASTER'DE PARKİN GENİYLE  
ETKİLEŞEN VE LOKOMOTOR DAVRANIŞI ETKİLEYEN  
GENLERİN GENOMİK İLİŞKİLENDİRME MODELİYLE  
SAPTANMASI**

**DETERMINATION OF THE GENES UNDERLYING  
LOCOMOTOR BEHAVIOR AND INTERACTING WITH THE  
PARKIN GENE BY USING A GENOME WIDE  
ASSOCIATION MODEL OF DROSOPHILA  
MELANOGASTER**

**DAMLA AYGÜN**

**Prof. Dr. Ergi Deniz ÖZSOY**

**Tez Danışmanı**

Hacettepe Üniversitesi  
Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin  
Biyoloji Anabilim Dalı için Öngördüğü  
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

2017

**DAMLA AYGÜN**'ün hazırladığı “**Drosophila Melanogaster**'de **Parkin Geni İle Etkileşen Ve Lokomotor Davranışı Etkileyen Genlerin Genomik İlişkilendirme Modeliyle Saptanması**” adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Nurten AKARSU

Başkan

Prof. Dr. Ergi Deniz ÖZSOY

Danışman

Prof. Dr. Bülent ALTEN

Üye

Doç. Dr. Efe SEZGİN

Üye

Prof. Dr. İrfan KANDEMİR

Üye

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Menemşe GÜMÜŞDRELİOĞLU

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanması zorunlu metinlerin yazılı izin alarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.

(Bu seçenekle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etmeniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, tezinin arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir.)

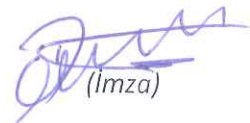
- Tezimin/Raporumun 09/06/2020 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.

(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı ve ya tamamının fotokopisi alınabilir)

- Tezimin/Raporumun ..... tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum, ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.

- Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi

03 / 07 / 2017

  
(İmza)

Öğrencinin Adı Soyadı

Damla AYGÜN

*Her iki Dedem'e ve Canım Ailem'e*

## ETİK

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

09/06/2017

DAMLAYGÜN

## ÖZET

# DROSOPHILA MELANOGASTER'DE PARKİN GENİ İLE ETKİLEŞEN VE LOKOMOTOR DAVRANIŞI ETKİLEYEN GENLERİN GENOMİK İLİŞKİLENDİRME MODELİYLE SAPTANMASI

Damla AYGÜN

Yüksek Lisans, Biyoloji Bölümü

Tez danışmanı: Prof. Dr. Ergi Deniz ÖZSOY

Haziran 2017, 171 sayfa

Tez kapsamında, lokomotor davranışı etkilediği iyi bilinen, *Drosophila melanogaster*'deki *parkin* geni mutantının genom çaplı ilişkilendirme analizi (GWAS) için kullanılmasıyla, *parkin* ile etkileşen ve lokomotor davranışı etkileyen diğer genlerin bulunması amaçlanmıştır. Tezin temel yöntemi, bir genin farklı genomlardaki ifade farklarından yola çıkarak, ilgili genin etkilediği özelliği etkileyen diğer genleri saptamayı olanaklı kılan “gizli genetik varyasyonun” salınması esasına dayanmaktadır. Bu bağlamda kullanılan gen, *parkin*, *D.melanogaster*'de yer almaktadır ve insan *PARK2* geninin ortoloğudur. Locomotor davranış açısından, *D.melanogaster*'de lokomotor davranış bileşeni olan ve *parkin* mutasyonlarının fenotipik yanıtlarını değiştirdiği bilinen irkilme sıçrama yanıtı çalışılarak fenotipik skorlar elde edilmiştir. Deneylerde, lokomotor davranışın ilerleyen yaşa bağlı olarak değişen yanıtlarını elde etmek amacıyla, *parkin* genini taşıyan stok ve kontrol stokları, genomları dizilenmiş ve genomik mimarisi yaklaşık 5 milyon SNP ile ayrıntılı bir şekilde ortaya konmuş 115 *Drosophila* Genetik Referans Paneli (DGRP) soyu ile çaprazlanmıştır. DGRP soyları ile, herhangi bir biyolojik özelliğin fenotip skorları kullanılarak, özelliği etkileyen genleri bulmayı sağlayan genom çaplı ilişkilendirme analizi (GWAS) kolaylıkla yapılabilmektedir. *Drosophila parkin* homozigotunun (*parkin/parkin; w<sup>1118</sup>/w<sup>1118</sup>*) ve bu genin kontrol stoğunun (*parkin<sup>+</sup>/parkin<sup>+</sup>; w<sup>1118</sup>/w<sup>1118</sup>*) DGRP soylarıyla

aprazlanmasıyla oluşan yavru doller, erkek ve dişiler olarak, irkilme-sıçrama davranışı için 3 yaş grubunda (0,15 ve 30 gün) ayrı ayrı fenotiplenmiştir. Öncelikle, *parkin* mutanrı ile kontrolü arasındaki fenotipik farkın genomdan genoma (soydan soya) değiştiği gözlenmiştir. Elde edilen fenotip skorları ile varyans analizi (ANOVA) gerçekleştirildiğinde, fenotipik fark büyüklüğü ve yönü bakımından görülen bu değişimlerin, genotip x genotip etkileşiminin varlığını doğrulayan bir Şekilde, istatistiksel olarak yüksek bir anlamlılık derecesinde olduğu saptanmıştır. Ardından, varyans analizleriyle hesaplanan genotip x genotip etkileşim terimlerinin istatistiksel anlamlılığına dayanan bir GWAS gerçekleştirilmiştir. Bu GWAS sonucunda, her yaş grubu için, temel SNP minör alel frekansı 0.05 çerçevesinde elde edilen ilişkilenmeler içerisinde, fenotipik kategoriler açısından (dişi etkisi; erkek etkisi, erkek-dişi farkı büyüklüğü) en az bir tanesi  $p= 10^{-5}$  düzeyinde ilişkilenme gösteren genetik varyantlar-genler belirlenmiştir. Bu ltler çerçevesinde, her üç yaş grubunda (0, 15 ve 30 gün yaş) sırasıyla 91, 75 ve 64 genetik varyant tespit edilmiştir. Tespit edilen genlerin kromozom lokasyonları biyolojik süreçteki etkileri ve insan ortologları bakımından incelemesi yapılmıştır. Sonuçta bu genlerin lokomotor davranışla ilgili süreçlerde ve lokomotor bozuklukla karakterize olan birçok hastalıkla ilişkili olduğu görülmüştür. Bu bağlamda; lokomotor davranışın altını çizen genetik yapının etkileşimsel bileşenleri konusunda önemli ipuçları elde edildiği söylenebilir. Etkileşimde bulunması olası olan bu genler içerisinde, lokomotor davranışın genetik repertuarına katkı sağlayacak birçok yeni gen bulunmasının yanısıra, Parkinson gibi lokomotor bozuklukla ilişkili hastalıklar açısından önemli bilgiler sunacağı düşünülen genler de yer almaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** *Drosophila*, lokomotor davranış, epistasi, *parkin*, genom çaplı ilişkilendirme analizi (GWAS)

## **ABSTRACT**

# **DETERMINATION OF THE GENES UNDERLYING LOCOMOTOR BEHAVIOR AND INTERACTING WITH THE PARKIN GENE BY USING A GENOM WIDE ASSOCIATION MODEL OF DROSOPHILA MELANOGASTER**

**Damla AYGÜN**

**Master of Science, Department of Biology**

**Supervisor: Prof. Dr. Ergi Deniz ÖZSOY**

**June 2017, 171 Pages**

The aim of this thesis was to locate by genome wide association study (GWAS) the genes which interacts with *D. melanogaster parkin*, a gene that affects locomotor behavior. The methodology of the thesis was based on release of 'hidden genetic variation', which makes detection of the epistatic genes available, by way of phenotypic variation in the expression of a focal gene across different genomes. The gene used this context, *parkin*, is located in *D.melonagaster* and is the ortholog of human *PARK2* gene. Phenotypic scores were obtained by measuring startle response which is known as an indicative component of locomotor behavior. It is well known that mutations in *parkin* affect the phenotypic variation in locomotion. In the experiments, *parkin* mutant and its control were crossed with the 115 lines from the Drosophila Genetic Reference Panel (DGRP), a genomic mapping population with a defined genetic architecture by way of about 5 million SNPs distributed genomewide. With DGRP lines, any biological trait can be easily mapped to its putative genes by using the phenotypic scores obtained. In this study, phenotypes of F<sub>1</sub> generations, which were obtained by crossing



*Drosophila parkin* homozygotes (*parkin/parkin; w<sup>1118</sup>/w<sup>1118</sup>*) with the control stock of this gene (*parkin<sup>+</sup>/parkin<sup>+</sup>; w<sup>1118</sup>/w<sup>1118</sup>*), were determined separately for 3 different age groups (0, 15 and 30 days). First, it was observed that the mean phenotypic difference between the *parkin* mutant and its control varied greatly across the genomes. After related ANOVAs, these changes in the magnitude of and the direction of the difference were statistically highly significant confirming the presence of a genotype x genotype interaction. Secondly, a GWAS model based on this genotype x genotype interaction was conducted. After that GWAS, for each age group, genes hit by the SNPs with minor allele frequency of 0.05 were picked out. A second elimination was done by focusing only on the genes which had significant (i.e.  $p = 10^{-5}$ ) association for at least one of the phenotypic ascertainment (i.e. female effect; male effect; magnitude of the female-male difference). On these criteria, for the three different age groups (0, 15 and 30 days of age) 91, 75 and 64 genetic variants were determined respectively. Those genes were classified with regard to their chromosome locations, relevant biological processes and human orthologs. It is suggested that these genes could be realistic candidates for many biological properties involved in locomotion and various disorders caused by locomotor defects. In conclusion, it is thought that important hints about the interactive genetic architecture of locomotor behavior have been obtained from the results of the studies comprising the thesis. In this repertoire of potentially interacting genes, while there are many new candidate genes to be confirmed for locomotion in general, there seem to be also genes that could enrich the information about the disorders related to locomotion, such as Parkinsonism.

**Key Words:** *Drosophila*, locomotor behavior, epistasis, *parkin*, genome wide association study (GWAS)

## TEŞEKKÜR

Lisans öğrenimimden bu yana gerek akademik bilgisi gerekse entelektüel birikimi ve deneyimleri ile büyük katkıda bulunan, desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Ergi Deniz ÖZSOY'a çalışmamdaki emeklerinden ötürü çok teşekkür ederim. Her şeyden önce hayatımda önemli bir yeri olan, hem hocam hem ağabeyim diyebildiğim ve maneviyatını ödeyemeyeceğimi bildiğim, bilgi birikimine ve düşüncesine hayran olduğum Dr. Murat YILMAZ'a tez çalışmamdaki yardımları ve kişisel olarak katkıları için çok teşekkür ederim.

Çalışmamıza olan desteklerinden ötürü Prof. Dr. Trudy MACKAY ve ekibine çok teşekkür ederim.

Çalışma arkadaşım Özge DÜZGÜN'e, özel çalışma öğrencilerimiz Çınar BAKIRCI ve Yiğit Ege ÇÖMLEKÇİ' ye, arkadaşlığımız için Alper ORHAN, Cansu AKSOY ve Bengisu SUBAŞI' na çok teşekkür ederim. Tez sürecimde destekleri ve yardımları dışında manevi katkıları için canım arkadaşlarım Özge Nur KANAT, Ece DOĞAN'na. Her zaman yanımda olan yardım etmenin ötesinde katkıları olan, emeklerimi en az benim kadar önemseyen ve yüzümü güldüren Özbeyen ATALAY ve Hazal ÇALIŞKAN'a varlıkları için çok teşekkür ederim.

Üniversite hayatımın ilk günlerinden beri olduğu gibi tez sürecimde de bana güç veren kardeşim kadar yakınım Çağrı GENÇOĞLU'na, yılmadan çalışabilmem için elinden geleni yapan ve yıllardır bana katlanan bir diğer kardeşim Emre GÜN'e hayatıma kattıkları değerler için ve her durumda yanımda olarak dostluk kelimesini anlamlandırdıkları için çok teşekkür ederim. Attığım her adımda benden daha istekli olan ve elimden tutan, sevgiye inancımı sağlayan, zorluklarımı paylaşan ve tezimde de katkıları olan Umut BOZDEMİR'e gelecek günlerimiz için çok teşekkür ederim. İkinci ailem Ekrem AKSOY, Elif AKSOY, Can AKSOY ve Gülcan AKSOY'a bugünlerde olmamdaki emekleri ve destekleri için çok teşekkür ederim.

Son olarak, aldığım her nefeste "iyi ki" dememe neden olan canım ailem İsmail AYGÜN, Meryem AYGÜN ve Onur AYGÜN'e bana inandıkları ve tüm eğitim hayatım boyunca hayallerimi gerçekleştirebilmem adına kendilerinden ödün vererek maddi manevi destek olarak aslında benden daha çok emek verdikleri için çok ama çok teşekkür ederim. Onları gururlandırabileceğim günlerin azmiyle çalışmamı sağlayan tüm AYGÜN ailesine çok teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	iii
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
<b>1.GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>2</b>
2.1. Lokomotor Davranışın Biyolojik Önemi .....	2
2.1.1 Lokomotor Davranış Bileşeni Olarak İrkilme-Sıçrama Davranışı ve Anomalileri.....	2
2.2. Lokomotor davranışın genetiği .....	3
2.2.1 Parkin Geni ve Lokomotor Davranış İlişkisi .....	4
2.3. Lokomotor Bozukluk Olarak Parkinson ve İlişkili Diğer Hastalıklar .....	6
2.3.1. Parkinson Hastalığı.....	6
2.3.2. Amyotrofik Lateral Sklerozis (ALS) .....	8
2.3.3. Alzheimer Hastalığı .....	8
2.3.4. Charcot-Marie-Tooth Hastalığı (CMT).....	9
2.3.5. Multipl Sklerozis (MS) .....	9
2.4. Genom Çaplı İlişkilendirme Analizleri.....	9
2.4.1 İnsanda GWAS çalışmaları .....	10
2.4.2 Drosophila melanogaster’de GWAS çalışmaları .....	12
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>	<b>14</b>
3.1 Deneylerde Kullanılan Soylar .....	14
3.1.1. Parkin mutanı ve kontrol soyu.....	14
3.1.2. Drosophila Genetik Referans Paneli soyları .....	14
3.2. Stokların Muhafaza Edilmesi ve Çoğaltılması.....	15
3.3. Deneysel Çaprazlar ve Yavru Döllere Yaşlandırılması .....	15
3.4. İrkilme- Sıçrama Yanıtı Ölçümleri.....	17

3.5 Ölçüm Sonuçlarından Elde Edilen Verilerin Analizi.....	18
3.5.1 Varyans Analizleri ve Epistasi (gen etkileşimi) .....	18
3.5.2 Genom Çaplı İlişkilendirme Analizi .....	19
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>21</b>
4.1.Kontrol( $w^{1118}/w^{1118}$ ) ve Parkin (parkin/parkin) stoklarının irkilme-sıçrama yanıtlarının 3 yaş grubu için değerlendirilmesi.....	21
4.2.Kontrol ( $w^{1118}/w^{1118}$ ) Ve Parkin Soylarının DGRP İle Çaprazları Sonucunda Elde Edilen Skorların Genomdan Genoma İfade Değişkenliğinin Gösterilmesi.....	23
4.2.1. Her Bir Soyun Üç Farklı Yaş Grubunda Eşeye ve Genotipe Göre Karşılaştırmaları .....	23
4.3. Kontrol( $w^{1118}$ ) – Parkin farklarının DGRP genomlarındaki dağılımı.....	27
4.4. Parkin ifadesindeki değişimin genetik etkileşime bağlı olduğunun gösterilmesi.....	29
4.5. Genom Çaplı İlişkilendirme Analizleri.....	33
4.5.1. Kromozomlara göre SNP bağlantı dengesizliği .....	33
4.5.2. Q-Q grafikleri ve istatistiksel anlamlı ilişkilenmeler .....	35
4.5.3. İlişkilenen genlerin kromozomlara dağılımı .....	39
4.5.4. İlişkilenen genlerin SNP isabet noktaları ve ifade ettikleri.....	42
4.5.4. İlişkilenen genetik varyantların SNP isabet noktaları.....	55
4.5.5. Genler ve işlevleri.....	58
4.5.6. İlişkilenen genler ve lokomotor davranış.....	72
4.5.7. İlişkilenen genlerin insan ortologları ve genetik hastalıklar .....	73
4.5.8. İlişkilenen genler ve Parkinsonizm .....	74
<b>5.TARTIŞMA .....</b>	<b>76</b>
<b>6.KAYNAKLAR.....</b>	<b>82</b>
<b>7.EKLER .....</b>	<b>88</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>162</b>

# 1.GİRİŞ

Lokomotor davranış, insan dâhil pek çok canlı için hayati öneme sahip çoklu genli bir özelliktir. Besinlerin ve eşleşilecek bireylerin yerlerinin saptanması, avcılardan kaçma davranışı, yaşam alanının savunulması ve stres yaratan koşullara verilen yanıtlar açısından lokomotor davranış pek çok hayvan davranışının önemli bir tamamlayıcısıdır. İnsanda, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve depresyonun da lokomotor davranış bozukluklarından kaynaklandığı bilinmektedir. Bu sebeplerden ötürü, lokomotor davranışın genetik etkileşim yapısının anlaşılması diğer canlı türlerinin genel davranış örüntülerinin yanısıra insan sağlığı açısından büyük önem arz etmektedir. Lokomotor davranışı belirleyen kalıtsallık miktarı ile standart genom çaplı ilişkilendirme ile bulunan eklemeli genetik etki arasında büyük farklılıklar bulunmaktadır. Bu durum, şimdiye kadar saptanabilen az sayıdaki lokomotor davranışla ilişkili genin etkilerinin basitçe toplamıyla ifade edilemeyen ve muhtemelen etkileşen gen ağlarının belirlediği karmaşık bir genetik etkinin var olduğuna işaret etmektedir. Genetik etkileşimler ise, ilgili biyolojik özelliğe genomun pek çok noktasından gelebilecek katkılar düşünüldüğünde, her biri kendi içinde genomik açıdan homojen olan çok sayıdaki farklı genetik haritalama soylarının kullanılmasıyla gerçekçi bir şekilde ortaya konulabilirler.

Tez kapsamında, lokomotor davranışı etkilediği iyi bilinen, *Drosophila melanogaster*'deki parkin geni mutantının genomik haritamalarda (GWAS) kullanılmasıyla, parkin ile etkileşen ve lokomotor davranışı etkileyen diğer etkileşimsel genlerin bulunması amaçlanmıştır. Bu çerçevede genomik model organizma soylarının kullanımıyla, çoklu genli bir özellik olan lokomotor davranışla ilişkilenen genlerin geniş etkileşimsel çerçevede ortaya konulmaya çalışılmıştır. Diğer yandan, lokomotor davranışın genel genetik etkileşimsel alt yapısına odaklanmakla birlikte, kullandığımız *D.melanogaster parkin* geninin insan eşleniği olan *PARK2* geninin insanda etkileştiği muhtemel genlere dair ipucu sağlayabilmesi ve böylece Parkinson hastalığının etkileşimsel genetiği hakkında da bilgi edinilmeye çalışılmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Lokomotor Davranışın Biyolojik Önemi

Bir türün evrimsel süreçte edindiği adaptasyonlar sonucunda farklı çevresel durumlar için gösterdiği hareket yanıtları olarak tanımlanan lokomotor davranış, *Drosophila*'da dispersal yeteneği, besin bulma, alan savunması, strese karşı yanıt ve predasyondan kaçınmayı etkileyen önemli bir faktör olmasının yanı sıra birçok hayvansal davranışın tamamlayıcı bileşenidir [1, 2]. Bununla birlikte evrimsel olarak da hayatta kalma, üreme ve uyum başarısında merkezi role sahiptir [3]. Lokomotor aktivite ve reaktivitede bireysel farklılıklar, eşeysel seçimle ilgili sonuçları doğurur. Aktivitenin bireysel farklılıklarının esas olarak genetik kontrol altında olduğu bilinmektedir. Lokomotor reaktivite ise *Drosophila*' da yapay seçilime güçlü bir yanıt göstermektedir. Reaktivite, bireyin durağan bir çevreye transferinden sonra zaman içerisinde ölçülen aktivite düzeyindeki değişim olarak tanımlanabilir ve lokomotor reaktivitenin kalıtsallığı davranışsal özellikler için oldukça yüksektir [1, 2].

*Drosophila melanogaster* gibi model organizmalarda, davranışın ortaya çıkmasında hangi genlerin iş gördüğünü anlamak için mutasyonların etkilerinin ortaya konması karmaşık yapıları davranışların genetik yapısının incelenmesini oldukça kolaylaştırmaktadır. İnsanda Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, aktivite bozukluğu ve depresyon gibi birçok nörolojik hastalık lokomotor eksiklikler ile ilişkilidir. Bu bağlamda lokomotor davranışın genetik yapısının anlaşılması, evrimsel biyoloji ve insan sağlığı açısından, iki yönlü perspektif sunması nedeniyle önemli bir çalışma alanıdır [2, 3, 4].

#### 2.1.1 Lokomotor Davranış Bileşeni Olarak İrkilme-Sıçrama Davranışı ve Anomalileri

Çevredeki zararlı değişikliklere hızlı yanıt verebilme kabiliyeti evrensel bir hayatta kalma özelliği olduğu için irkilme-sıçrama yanıtı; genler, beyin ve davranış arasındaki ilişkiyi aydınlatmaya yönelik çalışmalar için cazip bir davranış modelidir. Normal irkilme refleksi, yeni doğanlarda ve bebeklerde basit uyaranlara reaksiyon

verme şeklinde (yüz buruşturma gibi) hafif derecede görülebilmektedir. Ancak aşırı ya da ani uyaranların normal aktivitelere müdahale ederek patoloji oluşturduğu durumlarda ise lokomotor davranış bozuklukları ortaya çıkmaktadır [5]. Ani ve olumsuz çevresel değişimlerden hızlı bir şekilde kaçınma, türün hayatta kalabilmesi için şarttır ve bu nedenle, irkilme ile indüklenen lokomotor davranış, uyum başarısı ile ilişkilendirilir. İrkilme-sıçrama davranışının zarar görmesi hayatta kalmayı tehlikeye atabilirken, aşırı irkilme davranışı da beslenme, çiftleşme ve alan savunması da dâhil olmak üzere normal davranış işlevlerini engelleyeceği ve fazladan enerji kaybına neden olacağı için zararlı olabilmektedir [6, 7]. İrkilme sıçrama anomalilerine örnek olarak insanlarda şizofrenik hastalar gösterilebilir. Bu hastalarda, rahatsız edici etkilerin üstesinden gelmekte karakteristik problemler görülmektedir. Dış uyaranlara karşı yanıt vermede gözlenen anomaliler bilişsel bozukluk olarak genellenebilmekte ve irkilme yanıtı açısından duyu-motor sinyalizasyonunda bozulmalarla tanımlanmaktadır [8, 9].

## **2.2. Locomotor davranışın genetiği**

Locomotor davranış, karmaşık bir biyolojik özellik olup, etkileşmesi yüksek ihtimal dahilinde olan çok sayıda kantitatif özellik lokusundaki genetik etkilerle değişkenlik göstermektedir [1]. Son yıllarda genom düzeyindeki çalışmalarla da, lokomotor davranışın karmaşık genetiğine ilişkin önemli ipuçları elde edilmiştir. Bugüne kadar yapılan en kapsamlı çalışmaya göre, lokomotor davranışı belirleyen kalıtsallığın (genetik alt yapının) önemli bir bölümü gen etkileşiminin varlığını öne çıkaran eklemeli-olmayan kalıtsallıkla tanımlanmaktadır [2]. Bu çalışmalar ile saptanan aday genlerin sayısı hem görece düşük hem de bu genlerdeki moleküler alelik varyasyon bu kalıtsallık farkını izah etmekten uzaktır. Bu ve benzeri karmaşık yapıları (çoklu genli) özellikleri ele alan çalışmaların ortaya koyduğu eklemeli ve eklemeli olmayan-kalıtsallık arasındaki yüksek farkın başlıca nedenlerinden biri gen etkileşimidir [10]. Dolayısıyla, lokomotor davranışa katkıda bulunan genleri, etkileşimleri ve bu etkileşimlerin ifade ettiği biyolojik işlev sınıfları ile ortaya koymak büyük önem taşımaktadır [4].

Daha önce lokomotor davranışın genetik yapısını anlayabilmek üzerine model organizmalar kullanılarak çalışmalar yapılmıştır. *Drosophila melanogaster*'de beynin merkez kompleksinin spontan lokomotor davranışa zamansal etkisinin

araştırıldığı bir çalışmada yabancı tip Canton-S soyları ile erginde yürüme davranışı ile ilişkili olduğu bisoyun *nob*, *cex* ve *oc* genleri mutantları kullanılmıştır. Ancak bu çalışmada bu genlerin yürüme davranışına etkisi belirlenen zaman periyodunda skorlansa da daha çok mutasyonun beyinde yarattığı etkiye odaklanılmıştır [11]. Yine lokomotor davranışın genetiği ile ilgili diğer çalışmalarda daha çok genetik haritalama yöntemleri kullanılmış ve gen ekspresyon seviyesine bakılmıştır. Ancak bu şekilde gerçekleştirilen çalışmalar epiztazi bağlamı olmaksızın gerçekleştirilmiş olduğundan karmaşık bir özellik olan lokomotor davranışın genetik alt yapısını açıklamada gen etkileşimi yerine klasik kalıtsallık düzeyinde kalmıştır. Etkileşimsel bağlamda yapılan çalışmalarda genel olarak QTL (kantitatif özellik lokusu) haritalaması ve standart GWAS (genom çaplı ilişkilendirme analizi) kullanılmıştır. Epistatik çerçevede davranışın epistatik etkisine dair daha yakın bir çalışmada ise, *Drosophila*'da indüklenmiş irkilme davranışı fenotipik yanıtına etki eden ve lokomotor davranışla ilişkili *Sema-1a*, *neur*, *robo*, *Csp* genleri öne sürülerek bu mutasyonların aynı zamanda duyu kollarının sayısı, etanol duyarlılığı, kokudan kaçınma davranışı gibi özellikleri de etkilediği saptanmıştır. Biyolojik olarak ise saptanan genler çoğunlukla akson yönlendirme, sinir sistemi gelişimi, mekanoreseptör gelişimi gibi işlevleri olan genlerdir [7].

### **2.2.1 Parkin Geni ve Locomotor Davranış İlişkisi**

Tez kapsamındaki temel hedef itibarıyla seçilen gen olan *D. melanogaster parkin* geni 3. kromozom sol kolunda yer alır ve 1,3 megabaz uzunluğundadır. Bu gen, bir N-terminal ubiquitin benzeri domain, iki karboksi-terminal halka-parmak (ring finger) ve ikisi arasında bir halka-parmak (ring finger) (IBR) domaini olan bir polipeptid kodlar. Parkin, fonksiyonel olarak E3 ubiquitin ligaz aktivitesi gösterir ve E3 ubiquitin protein ligazlar, ubiquitinasyona yol açan enzim (E1) ve ubiquitin-konjuge edici (E2) enzimler ile birlikte çalışarak ubiquitinasyon yolağında substrat özgüllüğünü artırır [9]. Ubiquitin-proteozom yolu protein yıkımı seçici (özgül) olan bir yoldur ve hücre içindeki hasarlı, hatalı katlanan ve kısa ömürlü proteinlerin yıkımında önemli rolü olan proteolitik yolaktır. Birçok çalışma ile hücre içindeki proteinlerin %80'inin yıkımından ubiquitin-proteozom yolunun sorumlu olduğu gösterilmiştir. Yıkıma uğraması gereken hedef proteinler öncelikle ubiquitin ile



işaretlenerek poliubiquitin zinciri oluştururlar. İşaretlenmiş olan bu proteinler proteozoma yönlendirilerek burada peptidlere kadar parçalanırlar [12, 13].

*Parkin* null (tamamen işlevsiz) mutantları, ergin *Drosophila*'da indirgenmiş ömür uzunluğuna, lokomotor bozukluklara (uçma-yürüme-tırmanma) ve erkek sterilitesine neden olmaktadır. Locomotor bozukluklar, kas alt gruplarının apoptotik hücre ölümünden kaynaklanırken, steril erkek fenotipi, spermatogenezin geç aşamasında bir spermatidin bireyselleşme defektinden kaynaklanmaktadır. Mitokondriyal patoloji, kas dejenerasyonunun en erken göstergesidir [9, 14].

Memelilerde yapılan çalışmalarda *parkin*-null farelerde, motor ve bilişsel bozukluklar ile dopamin salınımı ve glutamat nörotransmisyonunun inhibisyonu görülmüştür. Bu farelerin beyнинin limbik bölgelerinde dopamin konsantrasyonları yüksektir ve dopamin metabolizması monoamin oksidaz yönünde değişime sahiptir. Bununla birlikte, *parkin*'in normal fonksiyonu, ubiquitin için immünoreaktif olan Lewy cisimciklerinin oluşumu için gerekli olmaktadır [14, 15]. Model organizma olan *D. melanogaster*'de *parkin* mutanlığı bireylerde bradikinezi benzeri fenotip ile lokomotor bozukluk görülmektedir. Mitokondri yeterli ATP'yi üretilmediğinden kas dinlenme potansiyelinde azalmaya neden olur ve bu da lokomotor defekt ile sonuçlanır. Kısaca, *parkin* geni çeşitli şekillerde mutasyona uğratıldığında, mitokondriyal bozulma ve kas dejenerasyonuna yol açmakta ve bunlara bağlı olarak da sineklerde (*D.melanogaster*'de) tırmanma ve uçma yetilerinde düşüşlerle karakterize edilen lokomotor işlev bozukluklarına yol açmaktadır [9].

*Drosophila parkin* geni, insanda bir lokomotor bozukluk olan erken başlangıçlı Parkinson hastalığının genetik etkenlerinden biri olan insan *PARK2* geninin işlevsel ve yapısal (moleküler) eşleniğidir. *PARK2*, 6. kromozomun uzun kolunda (q) 25.2 ile 27 bölgeleri arasında yer alır ve konum olarak, kanser hücrelerinde delesyonlar ve diğer bozulmalar için önemli bir nokta olan FRA6E'ye oldukça yakındır. Bu yönüyle *parkin*, insan sağlığı ve hastalıklar için merkezi rol oynamaktadır [16]. Nörodejeneratif hastalıkların fenotipik göstergelerinden biri olan lokomotor davranış, insanda, hareket kontrolünü temsil eder ve bilinçli bir şekilde tekrarlanabilen günlük hareketleri ifade eder. Mevcut koşullara otomatik olarak adapte olan lokomasyonun nöral kontrolü klinik sebeplerden dolayı geniş bir ilgi alanı oluşturmaktadır. Locomotor davranışın karakteristik bozuklukları merkezi ya

da periferik motor sistemin doku bozukluğuna ilk işarettir. Bununla birlikte defekte uğramış bir hareket sistemi, hatalı kodlama ve refleks işlevlerine de yansımaktadır [17].

### **2.3. Lokomotor Bozukluk Olarak Parkinson ve İlişkili Diğer Hastalıklar**

*D.melanogaster parkin* geni, insanda Parkinsonla ilişkisi kurulan bir genin eşleniği olduğu için ve Parkinson hastalığının geniş manasıyla lokomotor bir bozukluk olmasından dolayı, Parkinson ve lokomotor sistem bozukluğu temelli diğer nörodejeneratif hastalıklara ilişkin temel bilgiler aşağıda verilmektedir.

Nörodejeneratif hastalıklar; duyu kaybı, motor kontrol, hafıza ve bilişsel bozukluk gibi nöral semptomların karakteristik olarak git gide ağırlaşmasını içeren geniş ve çeşitli bir grubu kapsar. Bu hastalıklardan Alzheimer ve Parkinson oldukça yaygındır; yaşam boyunca 7 erkekten 1'i ve 5 kadından 1'i Alzheimer, 50 erkekten 1'i ve 75 kadından 1'i Parkinson riski taşımaktadır. Bununla birlikte, spesifik genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucu oluşan nörodejenerasyona bağlı lokomotor bozukluk ile ilişkili diğer hastalıklar; Charcot-Marie-Tooth hastalığı, Spinocerebellar Ataksi (SCA), Leigh Sendromu, Amyotropik Lateral Sklerozis (ALS) ve Multipl Sklerozis'tir. Alzheimer, Parkinson ve ALS hastalarının %90'ında genetik bozukluklar bilinmemesine rağmen, bu hastalıklarla ilişkileri şimdiye dek ortaya konmuş genlerin tahminen %10 kadarı nörodejenerasyonla ilişkili mutasyon taşımaktadır. Bu nedenle, model organizmalar ile yapılan çalışmalar bu hastalıkların genetik altyapısının anlaşılmasında önem taşımaktadır [18].

#### **2.3.1. Parkinson Hastalığı**

Merkezi ve periferik otonom sinir sisteminin etkilendiği Parkinson hastalığı ilk olarak 1817 yılında James Parkinson tarafından tanımlanmıştır. Klinik belirtileri titreme, kas sertliği, bradikinezi (hareket yavaşlığı) ve postural dengesizlik olan hastalığın nöral dejenerasyonla birlikte patolojik bulguları ise, Lewy cisimciği denilen sitoplazma içi birikmeleridir. Substantia nigra, locus ceruleus, hipotalamus ve cerebral korteks gibi birçok bÖlgede dopaminerjik nöronlar başta olmak üzere beyin sapındaki pigmentli nöronların dejenerasyonu ve bu bÖlgelerde saptanan Lewy cisimcikleri Parkinson hastalığına özgüdü [9, 19, 20]. Dopaminerjik substantia nigra'daki atrofinin ise hastaların motor fonksiyonlarını zorlaştırdığı dÜşünülmekle birlikte lokomotor fonksiyon bozukluğu hastalığın karakteristik bir

özelliğidir [21]. Lewy cisimciklerinin başlıca bileşeni olan  $\alpha$ -synuclein (*SNCA*) molekülünü kodlayan gendeki mutasyonların saptanmasıyla başlayan çalışmalar sonucunda, Parkinson hastalığı için 28 kromozomal bölgede 18 genetik lokus tanımlanmıştır [22]. Bu lokuslar, dominant genlerden  $\alpha$ -synuclein ve *LRRK2*, resesif genlerden DJ-1 ve PINK1' de dâhil birçok genetik bileşeni de içermektedir. Ayrıca, otozomal resesif Parkinson hastalığının %50 oranında sebebi olan ve ekzon duplikasyonları, delesyon, missense mutasyon gibi çeşitli şekillerde en sık mutasyona uğrayan gen PARK2 genidir [16].

Model organizma çalışmalarından bilindiği üzere, *Drosophila*'da parkin geninde meydana gelen işlev kaybı, oksidatif stres hassasiyeti ve anormal kanat fenotipi ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca kas morfolojisi, mitokondride belirgin dejenerasyona işaret etmektedir. Daha yakın çalışmalarda ise dopaminerjik nöron kaybı ve anormal lokomotor fonksiyon etkisi gösterilmiştir [23]. Parkinson hastalığının idiyopatik formunda,  $\alpha$ -synuclein'in nöral ekspresyonunu, doku ölümü sonrasında Lewy cisimciği benzeri protein agregatları oluşturmakta ve yaşa bağlı olarak lokomotor defekt de eşlik etmektedir. Dopaminerjik nöronların kaybı ve agregat oluşumu ile motor fonksiyon bozukluğunun görülmesi birbirine paralel olarak gelişmektedir [24].

**Tablo 2.3.1.1.** Parkinson hastalığı için önerilmiş aday genler ve işlevleri (Whitworth vd, 2006'dan düzenlenerek kullanılmıştır) [24].

Lokus	Gen / Protein	<i>Drosophila</i> Eşleniği	Fonksiyon
PARK1	SNCA/ $\alpha$ -synuclein	--	Sinaptik plastisite
PARK5	UCH-L1	Uch/CG4265	Ubiquitin hidrolaz/ligaz
PARK2	Parkin	Parkin/CG10523	E3 ubiquitin-protein ligaz
PARK7	DJ-1	DJ-1a, DJ-1b	Oksidatif stres algılayıcı
PARK6	PINK1	CG4523	Mitokondriyal kinaz
PARK8	LRRK2	CG5483	Kinaz

### **2.3.2. Amyotrofik Lateral Sklerozis (ALS)**

Charcot tarafından 1874 yılında yavaş ilerleyen felç olarak tanımlanan Amyotrofik lateral skleroz (ALS), merkezi sinir sisteminde, omurilikte ve beyin sapında bulunan motor nöronların kaybı ile karakterize edilen nörodejeneratif hastalıktır. Ailesel ALS'nin %20'si süperoksiti su ve hidrojen peroksite çeviren sitozolik enzimi kodlayan SOD1 (superoxide dismutase 1) geninde meydana gelen mutasyonla açıklanırken, %80'i diğer genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Sporadik ALS görülen hastaların ise %5'i SOD1 mutasyonuna sahiptir [25].

ALS hastalığında lokomotor bozukluklar, motor sinir hücrelerinin kaybına bağlı olarak kaslarda güçsüzlük ve atrofi olarak görülmektedir. Hastalık süreci boyunca yürüyüş şeklinin anormal olduğu ve yürüme hızında bir düşüş olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, kesin ilişki kurulmamış olsa da bazı hastalarda ALS ve Parkinsonizm birlikte gözlemlenmiştir [26, 27]

### **2.3.3. Alzheimer Hastalığı**

Alzheimer hastalığı 1911 yılında hastalığa ismini veren Alois Alzheimer tarafından klinik ve nöropatolojik özellikleri tanımlanan ilerleyici ve yaşa göre artış gösteren nörodejeneratif bir hastalıktır [28]. Alzheimer hastalığı, ilerleyen yaşla ortaya çıkan hatırlama (hafıza) yeteneğinde belirgin azalma ve ilerleyen demans ile karakterize edilmiştir. Beyin yapısındaki anahtar patolojik değişiklikler, amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) peptid'in hücre dışında yayılarak sinir plaklarında birikmesi ve hiperfosforile olmuş tau proteini (p-tau)'dir. Bunlara ek olarak, reaktif mikrogliozis ve nöronlarda, ak maddede ve sinapslarda geniş çaplı kayıplar görülür [29]. Ayrıca, APP proteini kodlayan Presenilin 1 ve 2 genlerindeki mutasyon (PS1 ve PS2) ailesel Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilmiştir [23].

Hastalar, sıklıkla yürüyüş şekli ve postural denge açısından önemli ölçüde zorluk yaşamaktadır. Demans sahibi kişiler genellikle adım uzunluğunda kısalık, kısıtlı yürüme hızı, adım atma frekansında düşüş ve bilişsel olarak sağlam olan yaşlı bireylere göre adımdan adıma büyük değişkenliğe sahiplerdir [18, 30].

#### **2.3.4. Charcot-Marie-Tooth Hastalığı (CMT)**

Charcot-Marie-Tooth hastalığı, periferik sinirlerin etkilendiği ilerleyici bozukluklar grubudur. Periferik sinirler, beyin ve omuriliği kaslara ve dokunma, ağrı, ısı ve ses gibi algıları tespit eden duyu hücrelerine bağlar. Periferik sinirlerin hasar görmesi, duyu kaybına ve ayaklar, bacaklar ve ellerdeki kasların atrofisine neden olabilir. Hastalığın ilerleyen aşamalarında, tipik olarak düşük ayak hastalığı ile sonuçlanan kaslarda zayıflama, yüksek basamaklı yürüyüş bozukluğu ve ayak orta eklemine yukarıya doğru kıvrılması durumları ortaya çıkmaktadır. Tüm bu semptomlar ince motor becerilerini yerine getirmekte güçlük çekilmesine neden olur [31].

CMT klinik bulgular ve kalıtım modeline göre oluşturulan kombinasyonlar ile sınıflandırılarak 7 ana kategoriye ayrılmıştır. Bunlardan en çok görülenler; düşük iletim hızı ve otozomal dominant aktarımlı olan CMT1, aksonal ve genellikle otozomal dominant kalımlı olan CMT2 ve otozomal resesif olarak aktarılan şiddetli demiyelinasyon/hipomiyelinasyon karakterli CMT3'tür [32].

#### **2.3.5. Multipl Sklerozis (MS)**

Multipl Sklerozis, merkezi sinir sisteminin demiyelizasyonlu otoimmün hastalığıdır. Ailesel risk büyük oranda genler tarafından belirlenirken, çevresel faktörlerden kuvvetle etkilenmektedir. Genetik epidemiyolojik araştırmalar tarafından da desteklenen bu durum ve hastalığa olan yatkınlığın oligogenik kalıtımını önermektedir. Yapılan çalışmalarda hastalığın HLA haplotipleri ile ilişkili olduğu belirlenmişse de ailesel riskin %10'u HLA lokusları ile açıklanabilmektedir [33, 34]. MS hastalarında, ekstremitelerde düşüklükler ve yürüme şekli anomalileri gibi yaygın etkilerle görülen motor bozukluklar belirgin özelliklerdir [35]

#### **2.4. Genom Çaplı İlişkilendirme Analizleri**

Lokomotor bozukluk ile karakterize olan nörodejeneratif hastalıkların genetik alt yapısı için çok sayıda aday gen önerilmiştir. Tanımlanan farklı lokuslarda henüz saptanamayan genetik etkiler hastalıkların ailesel ya da sporadik formlarının küçük bir bölümünü açıklayabilmektedir. Bu durum, hastalıkların çoklu genli (poligenik) karmaşık yapıya sahip olduklarını göstermektedir. Karmaşık hastalıkların önemli bir genotip-çevre etkileşimi gösterebilmelerinden ötürü, çevresel faktörlerle de etkilenebiliyor olduklarını göstermektedir. Yakın geçmişteki genom çaplı çalışmalar

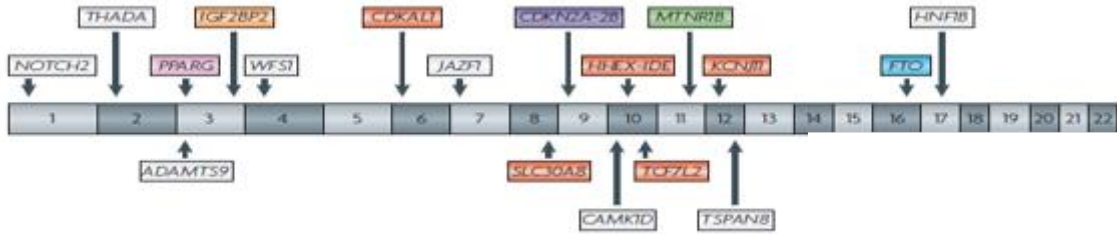
hastalıkların genetik temeli üzerine değerli bilgiler sağlamış olsa da, karmaşık özelliklerin kalıtsallığını nispeten daha az açıklamıştır. Bu çalışmalar yoluyla saptanan varyantların etkileri daha küçüktür. Bu durum karmaşık özelliklerin “kayıp kalıtsallığı” kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Kayıp kalıtsallık; popülasyondaki toplam fenotipik varyansın, ortak hastalıklar ve kantitatif nitelikler için genom çapında ilişkilendirme analizlerinde bireysel olarak önemli tüm lokuslar tarafından açıklandığı olgudur [36, 37, 38].

Genom çaplı ilişkilendirme çalışmalarının (GWAS) temel fikri, birbiriyle ilişkili olmayan bireylerin büyük örnekleminde eş zamanlı olarak 100 000 ila 5 milyon arasında hipotezi test etmektir. Her test, bir genetik belirtece ait bir ya da başka alelin yüksek ya da düşük fenotipik etkiye sahip olmasını değerlendirir. Test istatistiklerinin dağılımı, şans eseri beklenen dağılım ile karşılaştırılır. Yani herhangi bir belirteçle herhangi bir ilişki bulunmaması hipotezine göre değerlendirme esasına dayanır. Sonuçta p değerinin negatif logaritması alınarak genomdaki konumlarına göre grafikler çizilir. Beklenenden daha güçlü bir ilişki sergilediği görülen ( $p < 10^{-5}$ ) herhangi bir SNP (tek nükleotid polimorfizmi), aday genlerin belirteci olarak görülür ve bunlar raslantısal olmayan ilişkilenenin gerçek kaynağı olabilecek yakın varyantları işaretlerler. Kısaca GWAS, kalıtsallığa ortak katkısı bulunan varyantları saptamak üzerine tasarlanmıştır [39, 40].

#### **2.4.1 İnsanda GWAS çalışmaları**

Genom çaplı ilişkilendirme analizi (GWAS) kullanılarak çeşitli hastalıklarla ilişkili polimorfizmlerin tanımlanmasını takiben, standart testlerle tanımlanamayan diğer genetik veya çevresel faktörlerle olan etkileşimsel etkileri belirlemeye odaklanılmıştır. Lokuslar arasındaki etkileşimin tespit edilmesi, hastalığın ya da bir özelliğin biyolojik ve biyokimyasal yollarının aydınlatılmasına olanak sağlayabilecektir [39]. 2011 yılının ortalarından itibaren 1000’den fazla insanda GWAS yapılarak 210’den fazla hastalık incelenmiş ve 1200’den fazla SNP ilişkilimleri belirlenmiştir. Örneğin; 17 000 insanda 500 000 SNP kullanılarak gerçekleştirilen bir çalışmada romatizmal iltihaplanma ve tip 1 diyabet’e neden olan HLA-DRB1 geni tespit edilmiştir. Bununla birlikte, tip 1 diyabet ile ilişkili olan PTPN22 geninin, koroner damar hastalıklarında daha önce de belirtilmiş olan ApoE geni ile güçlü bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur [40,41].

Genomik aralıkları karmaşık özelliklerle birleştiren bilgi tabanının en etkileyici sonucu, birçok hastalığın moleküler temelini ve yollarını yeni bir şekilde anlamayı mümkün kılmıştır. Özellikle, GWA çalışmaları yoluyla tespit edilen genlerin veya genomik lokusların çoğunun, araştırılan karmaşık özellik ile ilişkili olduğu daha önceden bilinmemektedir. Çok sayıda ortak hastalık için yeni tanımlanan yollar, moleküler alt-fenotiplerin var olabileceğini göstermektedir; Yani, tüm vakalar göz önüne alındığında belirli bir hastalığın gelişiminde birkaç farklı yolun potansiyel olarak yer almasına rağmen, hastalığa yakalanan herhangi bir bireyde bu yolların sadece biri veya bir alt kümesi var olabilir. Örneğin, tip 2 diyabet (T2D) için genetik yatkınlık, açlık glukoz seviyelerini ve obeziteyi etkileyen yolların yanı sıra, pankreatik  $\beta$  hücresi oluşumunu ve fonksiyonunu etkileyen birkaç farklı yolda geni içeriyor gibi görünmektedir. Benzer şekilde, multipl sklerozla ilişkili lokusların birçoğu interlökin reseptörü genleri IL2RA ve IL7RA ve HLA-DRA lokusunu içeren bağışıklık fonksiyonunu, aksonal fonksiyonda yer alan bir proteini kodlayan bir gen olan kinesin ailesinin üyesi 1B'yi (KIF1B) içermektedir. Örnekler arasında, Crohn hastalığı, multipl skleroz, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit ile bağlantılı olan farklı interlökin reseptör genleri de bulunmaktadır. Daha önceleri bu tür hastalıkların, ümmün aracılı etiyojijiyi paylaştığı düşünülüyordu, ancak şimdi ortak bir genetik temel oluşturmak için ayrı kanıtlar bulunmaktadır. Genleri birçok hastalıkla ilişkilendiren bu yeni kanıtlar, belirgin hastalıkların altında yatan moleküler temel birbiriine bağlılığının anlaşılması için yeniden araştırılması gerektiğini düşündürmektedir [42].



**Şekil 2.4.1.1.** Tip 2 diyabet için GWAS ile belirlenmiş ilişkili lokus ve genomik aralıklar [42].

#### 2.4.2 *Drosophila melanogaster*'de GWAS çalışmaları

*Drosophila melanogaster*'in vücut pigmentasyonunda doğal varyasyonun genetik temeli araştırılmış ve etkileşimde olan birçok genin SNP lokasyonu, isabet bölgeleri ve ilgili kromozom kolları belirlenmiştir. Vücut pigmentasyonu, doğada bulunan biyoçeşitliliğe katkıda bulunmakla birlikte, eş seçimine, mimikriye ve termoregülasyon ve UV direnci gibi fizyolojik işlevlere de aracılık eder. Dolayısıyla uyum başarısına önemli bir katkısı olan pigmentasyon gibi karmaşık özelliklerin nasıl geliştiğini anlamak için bu özelliklerin altında yatan genetik varyantların tanımlanması gerekmektedir. Önceki çalışmalarda, dişi *D. Melanogaster*'in abdominal pigmentasyonundaki varyasyona katkıda bulunan, büyük etkilere sahip allelleri ile az miktarda gen tespit edilmiştir. Bu genlerden Bric-a-brac lokusuna (*bab1* ve *bab2*) karşılık gelen bir kantitatif özellik lokusunun (QTL), rekombinant kendileşmiş soylar arasında kaydedilen renk değişiminin ~% 60'ına katkıda bulunduğu bulunmuştur. *Bab1*'e ek olarak, doğal popülasyonlardan toplanan sinekleri kullanarak yapılan çalışmalarla, *tan* (t) ve *ebony* (e) genlerinde doğal varyantları tespit edilmiş ve ek olarak *bab1* ve *bab2* rolü ile birlikte *dsx* ve *Abd-B* genlerinin kalıtımını da doğrulanmıştır. Genom çaplı ilişkilendirme (GWA) çalışmaları, T5 ve T6 segmentleri arasındaki melanizasyon farkı ile ilişkili yaklaşık 84 gende 155 DNA varyant belirlenmiştir. Yüksek oranda ilişkili bulunan *tan*, *ebony* ve *bab1* genlerinin yanı sıra, *Pinstripe* (*pns*, CG7852), *triforce* (*tfc*, CG9134), *plush* (*ph*, CG1887) ve *farmer* (*frm*, CG10625) olmak üzere mutant ve / veya RNAi fenotiplerine dayanan 4 adet yeni gen adlandırılmıştır. GWA analizi ile tanımlanan yeni aday genlerdeki varyasyon, *D melanogaster*'te adaptif evrim ve eşeyssel seçim için hedef olarak gösterilmiştir [43].

Ömür uzunluğu için yapılan başka bir çalışmada ise, 197 DGRP (*Drosophila* Genetik Referans Paneli) soyları kullanılarak tek nükleotit polimorfizmleri (SNP) ile genom çapında ilişkilendirme analizi yapılmıştır. DGRP'lerde ömür uzunluğu için önemli derecede genetik varyasyonun varlığı bulunan bu çalışmada, yüksek oranda ilişkilenen genlerin aynı zamanda proteolizis, hücre ölümü düzenlenmesi ve karbonhidrat metabolizması gibi yaşlanmaya etki eden süreçlerle ilgili olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, yüksek anlamlılığa sahip ( $p = 4.79 \times 10^{-6}$ ) 100 gen arasından birkaçı, Rapamisin yolağında görev alan genlere katkı sağlamıştır[44].



## **Kayıp Kalıtsallık**

Parkinson dâhil pek çok karmaşık (çoklu genli) hastalığın insanda çalışılması, bu tür hastalıkların poligenik yapısı ve genotip-çevre etkileşimi içerebilmeleri dolayısıyla büyük zorluklarla karşı karşıyadır. Klasik kalıtsallık ile öne sürülen aday genler arasındaki nedensel uyumsuzluk çalışmaların verimi ve tedaviye giden yolların ortaya konması bakımından büyük sorunlar yaratmaktadır [45]. Hastalıkla ilişkili olduğu söylenen genlerdeki varyasyonun, hastalığın septomlarının fenotiplenmesi ile oluşturulan fenotipik varyasyon üzerinden hesaplanan kalıtsallığı açıklayamaması şeklinde tanımlanan “kayıp kalıtsallık”, karmaşık hastalıkların genetik analizlerindeki en önemli sorunu oluşturmaktadır [45, 37].

Çoklu genli karmaşık hastalıklar, poligenik kalıtım gösteren herhangi bir biyolojik özellik gibi ele alınabilirler ve kayıp kalıtsallık açısından değerlendirilebilirler. Biyolojik özellikler ve karmaşık hastalıklar için önerilen aday gen ya da genlerdeki varyasyon ile özelliğin ya da hastalığın klasik kalıtsallığı arasındaki uyumsuzluğu açıklayabilecek önemli bir biyolojik bileşen, genler arasındaki etkileşimi ifade eden epistasi düzeyidir. Genlerin çoğunlukla etkileşimsel şekilde birlikte hareket ettikleri ve biyolojik özelliklerin ve hastalıkların önemli oranda epistatik genetik etkilerle belirlendikleri bilinmektedir [46,10].

Karmaşık özelliklerin genetik mimarisinin anlaşılması, fenotipik varyasyon ile ilişkili DNA varyantları için genom çaplı analizler ile büyük ölçüde ilerlemiştir. Bugüne kadar, genom çaplı ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), insan karmaşık özellikleri ve sık görülen hastalıklarla sağlam bir şekilde ilişkili olan 6.000'den fazla ortak SNP tespit edilmiştir. Bu çalışmalar, fenotipik varyasyonlar ile ilişkilenen çok sayıda genetik lokus bulunduğunu ve bu lokusların kayıp kalıtsallık olgusunu doğuran genetik varyasyonun küçük bir bölümünü açıkladığını doğrulamıştır. Bütün SNP'leri eş zamanlı ve buna ek olarak doğrusal bir modele uydurmak, DNA varyantları tarafından açıklanan genetik varyasyonun fraksiyonunu önemli ölçüde artırabilir. Bu model, birçok zayıf etkileşimin varlığını öne sürmekte, büyük etkilere sahip nadir alellerin, SNP dışı varyantların (örneğin, kopya sayısı varyasyonları ve küçük indeller gibi yapısal varyantlar) ve düzensiz epigenetik modifikasyonların birlikte kayıp kalıtsallığını hesaba katmaktadır [47].

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1 Deneylerde Kullanılan Soylar

##### 3.1.1. Parkin mutanti ve kontrol soyu

Deneylerde kullanılan *D. melanogaster* soyları laboratuvar koşullarında yetiştirilmiş 3 farklı genetik yapıyı ifade etmektedir: Sıçrama-irkilme davranışının fenotipik varyansına etkileşerek katkıda bulunan genleri saptamak için seçilen aday gen, *D.melanogaster*'de bu davranışı etkilediği iyi bilinen parkin genidir [48]. Parkin geninin mutasyona uğratılmış bir soyu Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde yer alan Drosophila Exelixis Stok Merkezi'nden temin edilmiştir. Bu soydaki parkin geni piggyBac transpozonu ile mutasyona uğratılmış olup (Alel kodu: PBac{WH}park<sup>f01950</sup>), morfolojik belirteç olarak white geninin bir genotipini ( $w^{1118}/w^{1118}$ ) taşımaktadır. Ayrıca, aşağıda (**3.5.2. Genom Çaplı İlişkilendirme Analizi**) izah edildiği gibi, genom çaplı ilişkilendirme çalışmasında kullanılacak fenotipik veriyi oluşturmak için, mutant parkin ile aynı eş-izogenik arkaplana sahip ancak parkin geni normal olan ve sadece  $w^{1118}/w^{1118}$  genotipli belirtece sahip kontrol soyu da Bloomington stok merkezinden temin edilmiştir. Parkin geni piggybac transpozonu ile değiştirilmiş soyun önemli özelliği, oluşturulan mutasyonun doğadaki normal genetik varyasyon spektrumunda yer alması ve mutasyonu taşıyan bireylerin yaşayabilirliği ve yavru döl veriminin normal sınırlar dâhilinde olmasıdır [49].

##### 3.1.2. Drosophila Genetik Referans Paneli soyları

İrkilme-sıçrama davranışına katkıda bulunan ve etkileşen genleri saptamak amacıyla seçilen genomik soylar, Prof.Dr. Tudy Mackay ve ekibi tarafından geliştirilen ve 205 tane kendileşmiş farklı soyu içeren Drosophila Genetik Referans Panelinden (DGRP) seçilmiştir. Genom dizisi çıkarılmış bulunan bu 205 soyluk set yaklaşık 5 milyon SNP üzerinden, biyolojik ya da tıbbi önemi bulunan herhangi bir özellik açısından genom çaplı ilişkilendirme haritalaması yapmayı mümkün kılmaktadır [50, 51]. Tez kapsamında bu soy setine dâhil olan 115 tanesi kullanılmıştır. Kullanılan soyları içeren DGRP setinin tamamı ise North Carolina Eyalet Üniversitesi Genetik Bölümü'nden Prof.Dr. Trudy Mackay tarafından laboratuvarımıza gönderilmiştir. Tez kapsamına dâhil edilen 115 soy, 205 soyluk

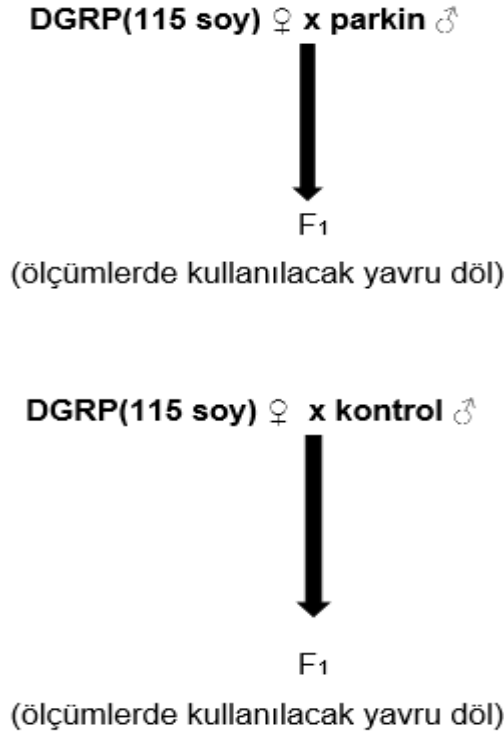
DGRP setinin bir alt kümesini oluşturan ve istatistiksel olarak yeterli genetik varyasyon düzeyine karşılık geldiği saptanan 128 soy içerisinde seçilmiştir.

### 3.2. Stokların Muhafaza Edilmesi ve Çoğaltılması

Bütün soy stokları ve deneysel çapraz setleri sabit 25°C sıcaklık, ortalama %65 bağıl nem ve 12 saatlik gece-gündüz döngüsü sağlayan iklim odasında, 16 gün aralıklarla transfer edilerek muhafaza edilmiştir. Stoklar ve deneysel çaprazlar standard *Drosophila* besin ortamını içeren (Markow and O'Grady ref) tüpler ve şişelerde gerçekleştirilmiştir.

### 3.3. Deneysel Çaprazlar ve Yavru Dölleri Yaşlandırılması

Deneysel olarak temel amaç, parkin geninin farklı genomlardaki ifade değişimini ortaya koyabilecek olan GWAS dizaynını oluşturmak olmuştur. Bu nedenle ilk olarak, parkin ve kontrol soylarının tekil olarak (herhangi bir genoma sokulmaksızın) irkilme-sıçrama yanıtlarını ortaya koymak üzere soy içi çaprazlar gerçekleştirilmiştir. Bu çerçevede, parkin (parkin/parkin;  $w^{1118}/w^{1118}$ ) için: dişi x erkek ve yine aynı şekilde kontrol (parkin+/parkin+ ;  $w^{1118}/w^{1118}$ ) için: dişi x erkek şeklinde çaprazlar gerçekleştirilmiştir. Her bir tüp için 3 dişi 3 erkek olmak üzere, çaprazlar 3 tekrarlı (çapraz başına 3 tüp) yapılmıştır. Çaprazlardan çıkan bireyler aşağıda belirtildiği gibi yaşlandırılarak, tez kapsamındaki üç yaş kategorisine dâhil erkek ve dişiler elde edilmiştir. Böylece, parkin mutanı ile kontrolü arasındaki ifade farkını yaşa bağımlı olarak hesaplamayı mümkün kılan bireyler elde edilmiştir. Parkin ile kontrolü arasındaki ifade farkının genomdan genoma nasıl değiştiğini gösterecek bireyler ise, ikinci çapraz setiyle elde edilmişlerdir. Parkin geninin farklı genomlardaki ifade farkını ortaya koyacak farklı genomları ise DGRP soyları oluşturmuştur ve DGRP soyları ile parkin ve kontrolünün ayrı ayrı çaprazlanması ile bu genomik ifade değişimini gösteren bireyler elde edilmişlerdir. Parkin ifadesini etkileyen tüm genetik katkının sağlanması amacıyla, DGRP soylarından dişiler parkin ya da kontrol soyundan ise erkek ebeveynler arasında çaprazlar oluşturulmuştur. Genomik ifade varyasyonunu saptamayı amaçlayan bu çaprazlarda dişilerin DGRP soylarından seçilmesinin sebebi, otozomlarla birlikte X-kromozomlarından gelen genetik katkının da böylece dâhil edilebilmesidir. Uygun eşeyssel olgunluğa sahip (4-5 günlük) eşleşmemiş dişi ve erkeklerin kullanıldığı çapraz dizaynı Şekil 3.3.1.'de özet biçimde gösterilmektedir.



**Şekil 3.3.1.** Kontrol ve *parkin* soylarının DGRP genomlarına sokularak yavru döllerin elde edilmesi için oluşturulmuş çaprazların şematik gösterimi.

DeneySEL ölçümlerde 3 farklı yaş kategorisinde, 0. gün, 15. gün ve 30. gün grupları oluşturmak üzere yavru dölleri yaşlandırılmıştır. 0. gün için pupadan çıkışları takip edilerek yeni ergin erkek ve dişi bireyler alınmış ve 24 saat süreyle eşey-karışık olarak standart besiyeri içeren tüpte tutulmuştur. Bu süre içerisinde eşleşen bireyler CO<sub>2</sub> ile bayıltılarak 1 erkek ve 1 dişi olacak şekilde yine besiyerli tüplere alınmıştır. Anestezi etkisinin geçmesi için 24 saat süre tanınmış ve her bir birey irkilme-sıçrama ölçümüne alınmıştır. Aynı ebeveynden gelen diğer yavru dölleri ise, 15 ve 30 gün yaşlandırmaları için her tüpte 10-12 birey olacak şekilde eşey karışık bir şekilde toplama besiyeri içeren tüplere aktarılmıştır. Her bir yaş grubu için ( 15 ve 30) 3'er tüpte bulunan sinekler 3 günde bir besiyeri değiştirilerek yaşlandırılması sağlanmıştır. Ölçüme alınacak sinekler: 15 günlük olacaklar için 14. günde, 30 günlük olacaklar için de 29. günde yine CO<sub>2</sub> ile bayıltılarak 1 erkek ve 1 dişi olacak şekilde ayrı tüplere alınmış ve 24 saat sonra irkilme-sıçrama yanıtları ölçülmüştür.

### 3.4. İrkilme- Sıçrama Yanıtı Ölçümleri

İrkilme-sıçrama yanıtı fenotipik skorları, genomik soyların çaprazlanmasından elde edilen yavru döllerin aynı tüp içerisinde 1 erkek ve 1 dişi olarak, her bir eşeyden en az 10'ar tanesi ile gerçekleştirilmiştir. Çapraz başına irkilme-sıçrama yanıtı ölçümü için seçilen 10 dişi ve 10 erkek birey, tüm yaş grupları için yavru döl stoklarından rastgele olacak şekilde deneye alınmıştır. Çaprazdan önce kontrol ve parkin soylarının DGRP genomuna sokulmadan önceki fenotipik yanıtını belirleyebilmek için ise, her iki stoktan bireyler yukarıda anlatıldığı gibi çoğaltılmış ve bu soylardan rastgele seçilen 25 erkek ve 25 dişi birey 0,15 ve 30 gün için ayrıca ölçülmüştür.

Her bir tüp içindeki 1 erkek ve 1 dişiden her defasında sadece bir tanesine odaklanmayı gerektiren deneylerde, eş zamanlı iki farklı kronometre kullanılarak, sabit bir deneysel süre olan 45 saniyelik zaman içerisinde, erkek ya da dişi sineğin hareketli kalma süresi belirlenerek irkilme-sıçrama fenotip skoru elde edilmiştir.

Ölçümler şu şekilde gerçekleştirilmiştir:

Aynı genomik soy çaprazından gelen ve sadece tek bir erkekle tek bir dişinin yer aldığı besiyerli tüpün sabit bir zemine bir kez vurulmasıyla sinekler irrite edilmiş (strese maruz bırakılmış) ve hemen ardından bu tüp seri şekilde yatay pozisyona getirilmiştir. Tüp yatay pozisyona geldiği anda birinci kronometre 45 saniyeden geriye doğru sayacak şekilde çalıştırılmış ve bu süre boyunca erkek ya da dişi sineğin hareketli kalma zamanı, birinci ile aynı anda başlatılmış olan ikinci kronometre 0'dan ileriye doğru çalışırken sineğin durduğu anlarda durdurularak ve hareket ettiği anlarda tekrar çalıştırılması ile saniye cinsinden saptanmıştır. Aynı tüp içerisinde iki eşey bulunduğundan, deneyler yapıldığı sırada tüp içerisindeki diğer eşeyin peş peşe iki kez irrite olmaması için, önce her 10 tüpten 1'er eşey ölçülerek aynı sırayla tekrar dizilmiş, bu sayede dinlenmeleri için bekletilerek en baştan diğer eşeyler için tekrar irrite edilerek ölçümler gerçekleştirilmiştir.

Deneyler, *Drosophila melanogaster* için, lokomotor davranışın biyolojik ritimle en uygun olduğu, 08:30-12:30 zaman diliminde, her gün aynı ortamda ve ölçümlerde etki oluşturabilecek ışık, ses, sıcaklık ve diğer çevresel etmenlerden korunarak gerçekleştirilmiştir. Çapraz başına en az 10 dişi ve erkek bireyin, üç farklı yaş grubu için (0, 15 ve 30 günlük sinekler) ayrı ayrı ölçülmesiyle toplamda yaklaşık 14 000 irkilme-sıçrama yanıtı ölçümü yapılmıştır.

### 3.5 Ölçüm Sonuçlarından Elde Edilen Verilerin Analizi

Deneyle sonuç elde edilen verilerin analizi iki basamaklı şekilde gerçekleştirilmiştir. İlk olarak, çaprazlar sonucu yavru döllerden elde edilen irkilme-sıçrama fenotipi skorlarının ortalamaları hesaplanmış ve ardından bu ortalamaların büyüklüğünü etkileyen (ve deneyde değişken olarak alınan) faktörlerin aralarındaki ilişkilerin düzeyini gösteren varyans analizleri gerçekleştirilmiştir. İkinci analitik basamak, bu varyans analizi sonuçlarına göre seçilen genom çaplı ilişkilendirmeden ibarettir.

#### 3.5.1 Varyans Analizleri ve Epistasi (gen etkileşimi)

Varyans analizleri için: SPSS programına, Genotip (parkin veya kontrol), Eşey(erkek ve dişi), Soy(DGRP) değişkenleri olarak aktarılan ölçüm sonuçları kullanılarak, her bir çaprazdan gelen yavru döllerin, iki ayrı eşey bazında irkilme-sıçrama skorlarının aritmetik ortalaması, her üç yaş grubu için hesaplanmıştır. Daha sonra, çok-değişkenli varyans analizi gerçekleştirilerek, bu değişkenlerin etkileşimi ve fenotipik varyans üzerine etkileri yine her bir yaş grubu için saptanmıştır.

Varyans analizi modeli şu bileşenlerden oluşmuştur;

GENOMİK SOY (DGRP)

EŞEY (erkek ya da dişi)

GENOTİP (parkin ya da kontrol)

GENOMİK SOY x EŞEY

**GENOMİK SOY x GENOTİP**

EŞEY x GENOTİP

**GENOMİK SOY x EŞEY x GENOTİP**

Bu modele göre özellikle GENOTİP x SOY ve GENOTİP x EŞEY x SOY terimleri büyük önem taşımaktadır. Bu terimler, genomik soy olarak ifade edilen DGRP soylarının her biri kendi içinde homojen bir genetik alt yapıyı oluşturması ve eşeylerin de eşeye özgü kalıtım göstermesi nedeniyle, genotip-genotip etkileşimini yani epistasiyi ifade etmektedirler. Etkileşim terimleri, herhangi bir mutantın genomlara sokulmasıyla yanıt veren çoklu genli ağların ifade düzeyine işaret ettiği için, bu terimlerin istatistiksel anlam düzeylerine bakılarak *parkin*'in etkileştiği

genleri bulmayı sağlayacak genom çaplı ilişkilendirme analizinin biçimine karar verilmiştir.

### 3.5.2 Genom Çaplı İlişkilendirme Analizi

Varyans analizleri sonucunda yüksek oranda anlamlı ( $p < 0.005$ ) olarak GENOTİP x SOY ve GENOTİP x EŞEY x SOY etkileşimi varlığı belirlenmiştir. Bu sonuca göre genom çaplı ilişkilendirme analizinde kullanılacak girdiyi oluşturmak üzere, 115 soy için her iki eşey açısından kontrol skorları ortalaması - parkin skorları ortalaması şeklinde farklar hesaplanmıştır. Her bir yaş grubu için elde edilen bu genomik farklar Prof. Dr. Trudy Mackay ve ekibi tarafından geliştirilen DGRP genomlarındaki SNP ilişkilendirmelerini tespit edebilecek genom çaplı ilişkilendirmeyi sağlayan veritabanı olan, <http://dgrp2.gnets.ncsu.edu/> web sitesinde bulunan programa yüklenmiştir. Bu program, genomik yapısı belirlenmiş yaklaşık 5 milyon SNP karşılaştırması sağlayan 205 kendileşmiş DGRP soyunun genom dizisine dayalı olarak yüksek standardizasyona sahip bir ilişkilendirme sunmaktadır.

Genotip ile fenotip arasındaki ilişkiyi SNP isabetlerinin belirttiği genetik varyantlar üzerinden tanımlamayı mümkün kılan bu program, standart eklemeli modele dayanmaktadır. Program sonucunda, SNP'ler arası bağlantı dengesizliği (LD) düzeyi hesaplanarak, kromozom kollarına dağılmış bağlantı dengesizliği büyüklüğünü gösteren grafikler doğrudan elde edilebilmektedir. Ayrıca, analiz sonucunda, belirli bir genetik varyant ile ilişkilendirme düzeyini ifade eden "p değeri" ile herhangi bir ilişkilendirme olmadığında ortaya çıkması gereken p değeri arasındaki örtüşmeyi ifade eden Q-Q ( Quantile – Quantile ) plot grafikleri de elde edilmektedir.

*Drosophila melanogaster* ve dolayısıyla da DGRP genomlarında yaygın olarak inversiyonlar ve bir endosimbiyont bakteri olan Wolbachia bulunmaktadır. DGRP soylarının çok azında Wolbachia genomik insersiyon vardır ve inversiyon içeren soylar da genellikle inversiyon homozigotlarıdır. Bununla birlikte ilgili program, wolbachia ve inversiyonların ölçülen fenotiplere olan etkisinin, ilişkilendirme sonuçlarına hangi düzeyde yansıdığını eşey bazında ölçen istatistiksel bir teste de sahiptir. Wolbachia ve çeşitli inversiyonların etkisini kromozom bazında ortaya koyan varyans analizi temelli test sonucunda, istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir etki söz konusu ise, yine program tarafından gerçek veri seti üzerinden türetilen

düzeltilmiş fenotipik veri seti ile yeniden genom çaplı ilişkilendirme yapılması mümkün olmaktadır.

Tez kapsamındaki çalışma ise aşağıdaki gibidir ve doğrusal - karışık bir ilişkilendirme modelini ifade etmektedir:

$$y = Xb + Zu + e$$

Burada  $y$ , ( kontrol – parkin ) ortalamasını;  $X$ ,  $b$  şeklindeki sabit SNP etkisi için dizayn edilen matrisi;  $Z$ ,  $u$  şeklindeki rastgele poligenik etkinin insidans matrisini ve  $e$  değeri ise modeldeki artığı ifade etmektedir. Tez kapsamında kurulan GWAS modeli için, programın standart olarak hesapladığı ilişkilendirmeleri içeren bir analiz sonuç sayfası bulunmaktadır. Bu sayfa, ilişkilenen her bir genetik varyantı, isabet sayısını, ilgili SNP veya SNP'lerin kromozomal kimliği ve minör alel frekansını (MAF), genetik varyantın ilgili fenotipe katkı derecesini eşey bazında gösteren  $p$  değerlerini sabit ve karışık yapıllı modelleri çerçevesinde vermekte ve eşeyler arasındaki farkın büyüklüğünü bulunan her bir genetik varyant için istatistiksel olarak anlamlandırmaktadır. Sonuçlar ayrıca, isabet eden SNP' in ortaya koyduğu varyantın genetik kimliğini ve varyanttaki SNP isabet noktasını açık şekilde göstermektedir. Tez kapsamda gerçekleştirilen GWAS için hem düzeltilmemiş hem de düzeltilmiş fenotip verileri kullanılmıştır. Düzeltilmiş veriler sonunda, wolbachia ve inversiyonlardan kaynaklanan ilişkilendirme bileşenleri tamamen elimine edilmiş olmakla birlikte, düzeltilmemiş ve düzeltilmiş veriler ile her üç yaş grubu için gerçekleştirilen GWAS sonucunda bulunan genetik varyantların sayısı ve kimlikleri, SNP isabet miktarı, MAF ve  $p$  değerleri değişmediğinden, düzeltilmiş verilerle bulunan genetik varyantlar ileri değerlendirmeye alınmamışlardır. Bu çerçevede oluşturulan çizelgeler ve şekiller BULGULAR kısmının ilgili bölümlerinde sunulmaktadır.

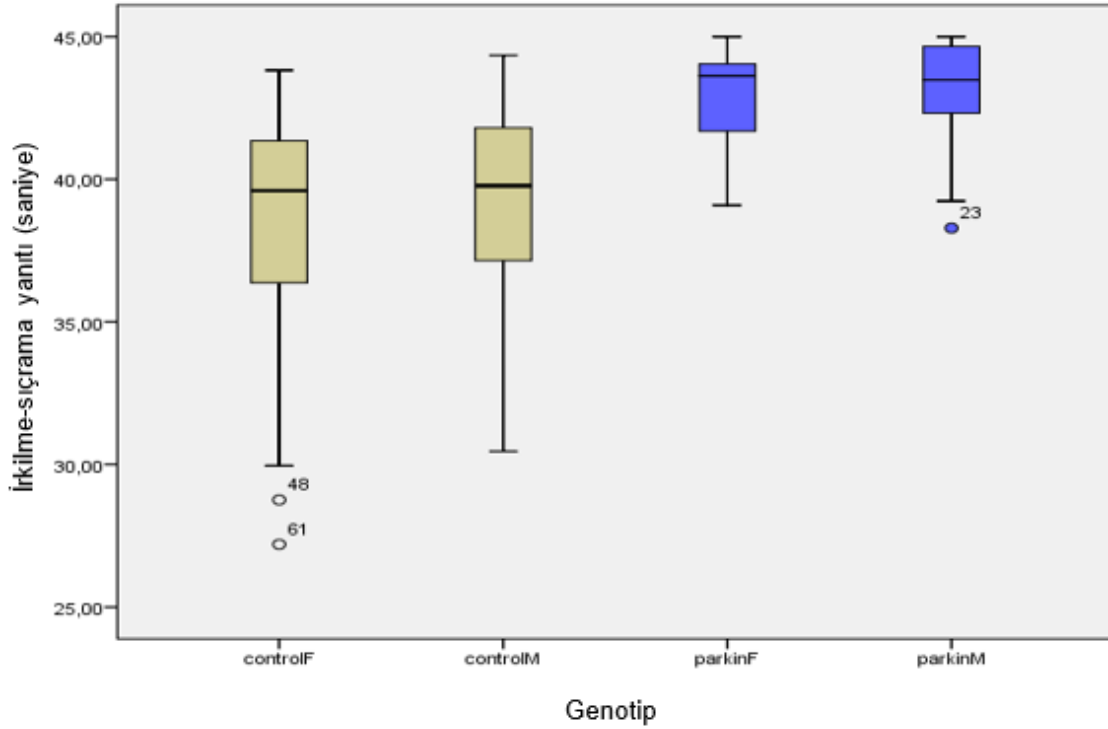


## 4.BULGULAR

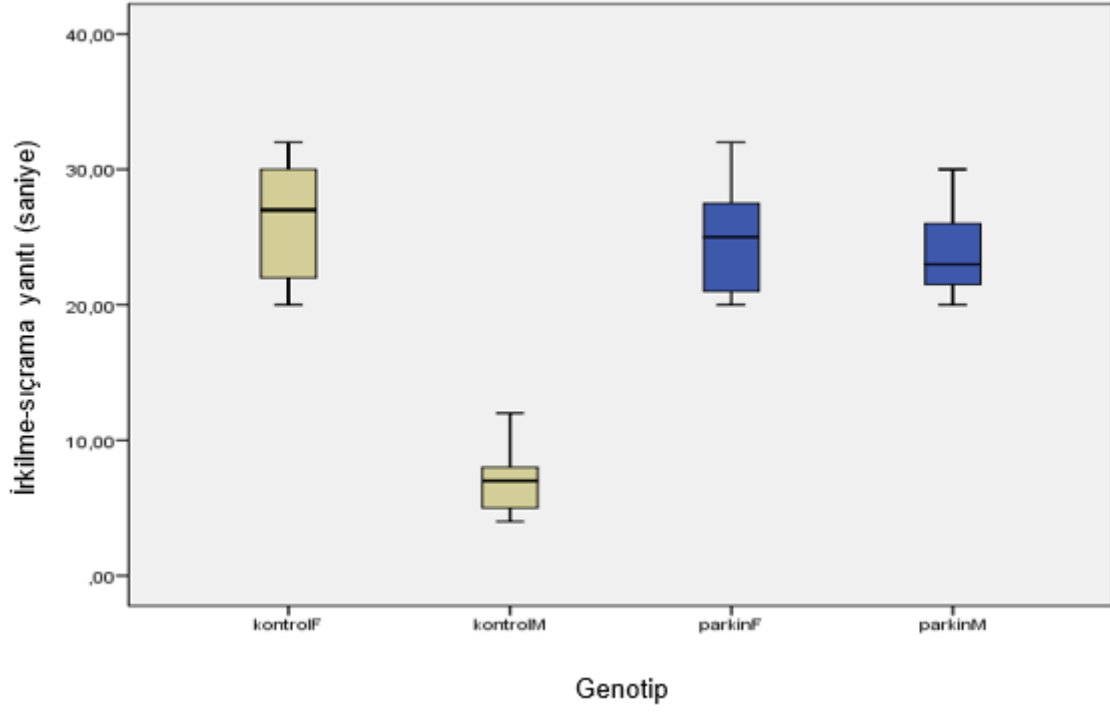
### 4.1.Kontrol( $w^{1118}/w^{1118}$ ) ve Parkin (parkin/parkin) stoklarının irkilme-sıçrama yanıtlarının 3 yaş grubu için değerlendirilmesi

Parkin geninin DGRP genomlarındaki ifadelerinin saptanması öncesinde, kontrol( $w^{1118}/w^{1118}$ ) ve parkin stok soylarının irkilme sıçrama yanıtları ölçülmüştür. Bu soylardan ayrı ayrı elde edilen F1 döllerinin kullanılmasıyla 0, 15 ve 30.gün yaşları olmak üzere, 3 yaş grubu için irkilme-sıçrama davranışı skorları elde edilmiştir. Bu soyların eşeyleri arasında değişen yanıtlar ve fenotipik ifade bakımından genotiplerin karşılaştırılması, ilgili yaşlar çerçevesinde, Şekil 1.1 'de gösterilmektedir.

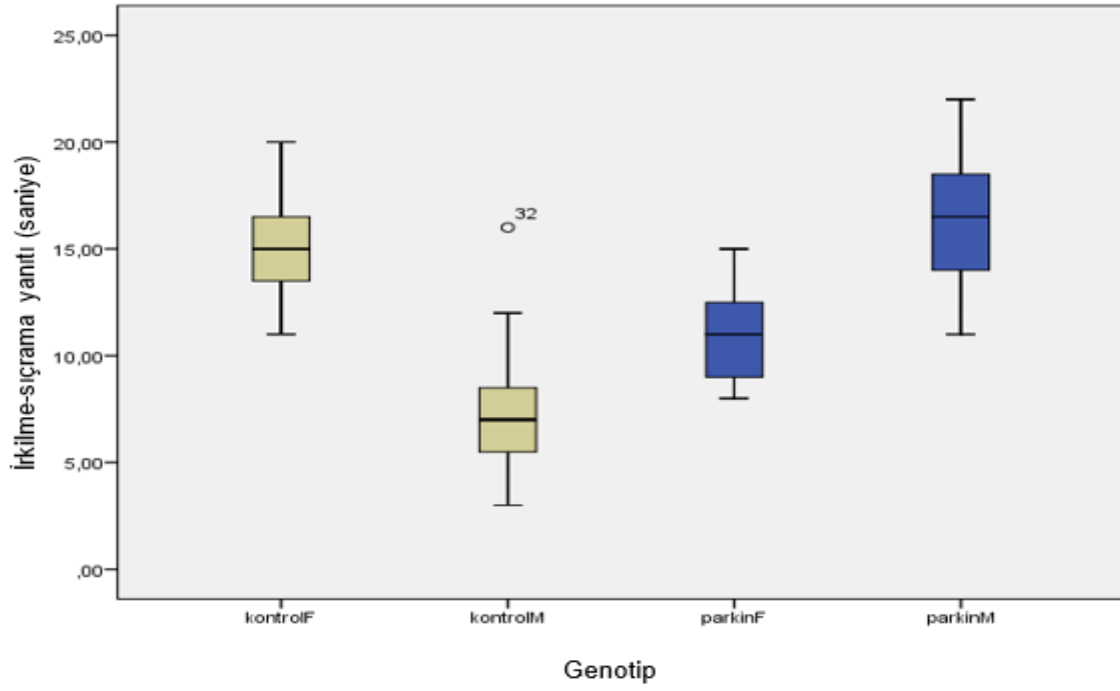
#### a) 0 YAŞ



b) 15 YAŞ



c) 30 YAŞ



**Şekil 4.1.1.** Stok soylarının DGRP ile çaprazlanmadan önce 3 yaş grubu için ayrı ayrı ölçümünden elde edilen irkime sıçrama yanıtları.

Şekil 4.1.1.'deki grafiklerin gösterdiği üzere, 0. gün ölçümlerinde *parkin* grubu fenotipik skorları kontrol grubundan yüksek görülmektedir. Bunun yanında erkek bireyler her iki genotipte de daha yüksek skorlara sahiptir. 15 günlük bireylerden elde edilen yanıtlarda ise, kontrol ve *parkin* arasında yanıt farkı eşeye göre değişmektedir. Dişi eşey bakımından kontrol grubu daha yüksek, erkek eşey bakımından ise *parkin* grubu daha yüksek görülmektedir. Genotiplerin kendi içerisindeki farkına bakıldığında ise, her iki stokta da 0. günün aksine dişi bireyler daha yüksek skorlara sahiptir. Aynı şekilde 30 günlük bireylerde genotipler arasında yanıt dişi birey bakımından kontrol grubu daha yüksek, erkek birey bakımından *parkin* grubu daha yüksek görülmektedir. Kontrol grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde dişi birey skorları erkeklerden daha yüksektir, *parkin* grubunda ise erkek bireyler daha yüksek yanıtlar vermiştir.

#### **4.2.Kontrol ( $w^{1118}/w^{1118}$ ) Ve Parkin Soylarının DGRP İle Çaprazları Sonucunda Elde Edilen Skorların Genomdan Genoma İfade Değişkenliğinin Gösterilmesi.**

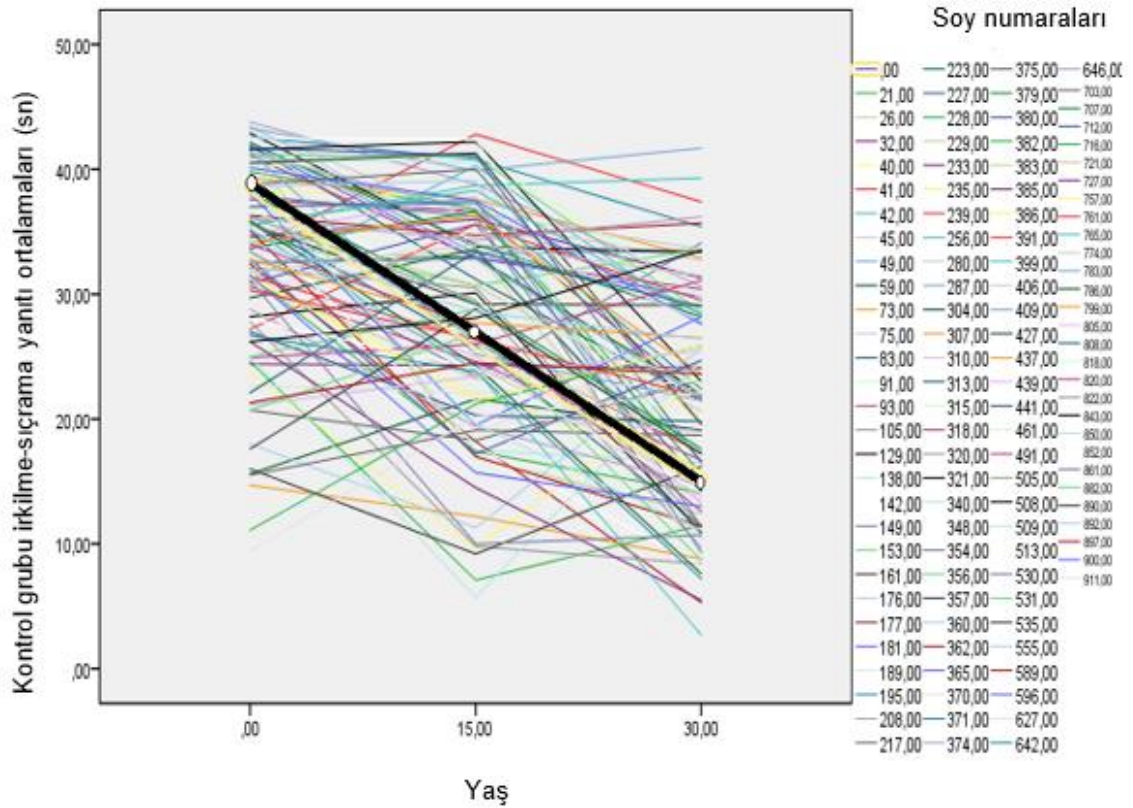
##### **4.2.1. Her Bir Soyun Üç Farklı Yaş Grubunda Eşeye ve Genotipe Göre Karşılaştırmaları**

Laboratuvar koşullarında her biri kendi içinde homojen olarak kendileşmiş olan DGRP soyları ile *parkin* mutanti (*parkin/parkin*) ve eş-izogenik kontrol soyunun ( $w^{1118}/w^{1118}$ ) çaprazlanması sonucunda elde edilen F<sub>1</sub> kuşaklarının 3 yaş grubu için irkilme-sıçrama yanıtları ölçülmüştür. Genomdan genoma irkilme-sıçrama yanıtı ifade değişkenliği farklı eşey ve farklı yaş grupları için Şekil 4.2.1.1'de ve Şekil 4.2.1.2'de gösterilmektedir.

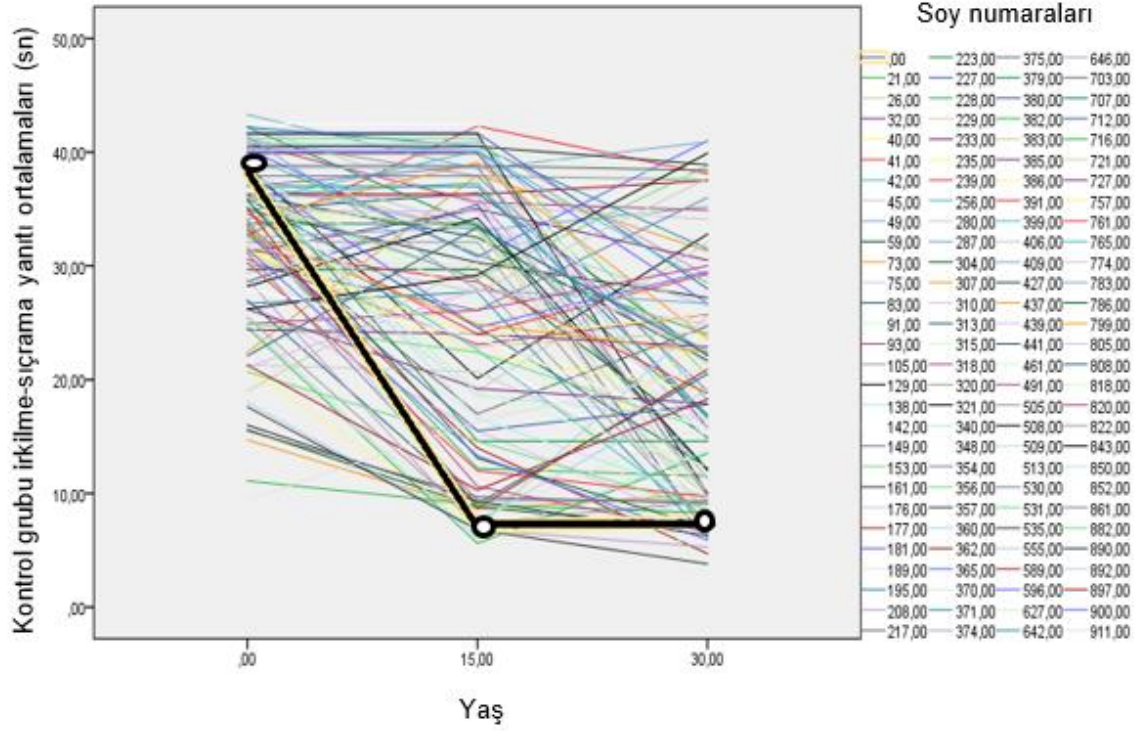
Şekil 4.2.1.1'de görüldüğü gibi, *parkin* geni değişime uğratılmamış kontrol genotipinin DGRP genomlarına sokulmasıyla elde edilen yavru döllerin irkilme-sıçrama yanıtları genomdan genoma değişim göstermektedir. Kontrol soyu farklı DGRP genomlarında ve yaşlarında çarpıcı bir ifade farklılığı göstermektedir. Bu farklar, eşey bazında da belirgindir; eşeyler arasında DGRP genomlarındaki ifade değişimi açısından net bir farklılık olduğu görülmektedir. *Parkin* mutant genotipinin DGRP genomlarına sokulması sonucunda oluşan yavru döllerin irkilme-sıçrama yanıtı açısından da benzeri bir durum söz konusudur; genomdan genoma

farklılıklar her bir yaş grubu ve eşey açısından da farklıdır (Şekil 4.2.1.2). Kontrol ve parkin soylarının DGRP genomlarındaki ifadesi, bu soyların taşıdığı genotiplerin yalnızca tek bir alelinin temsil edildiği heterozigot yavru döller üzerinden hesaplanmakla birlikte, aynı bir alelin çok sayıda farklı genomlardaki ifadelerini yansıttığı için, genomik arkaplan etkileşimini bir başka deyişle epistasi varlığını test etmeye olanak tanımaktadır. Her bir yaş grubundaki DGRP soylarının belirgin varyans göstermesi (soy ortalamalarının geniş bir aralıkta dağılıyor olması) epistasinin açık bir kanıtıdır. Epistasi varlığının bir diğer göstergesi ise, DGRP çaprazı yavru döl skorlarının yaşa bağımlılık göstermesidir. Aynı bir homozigot genotipten (kontrol ve parkin) gelen alellerin farklı genomlarda yaşa bağımlı farklı ifade vermesi, parkin ile etkileşen diğer genlerin yaşa bağımlı ifade değişkenliğinden kaynaklanıyor olmalıdır. Dolayısıyla, yaşa bağımlı F1 varyasyonu, etkileşen genlerin ifade farklarıyla ilişkilidir denebilir.

#### a) Dişiler

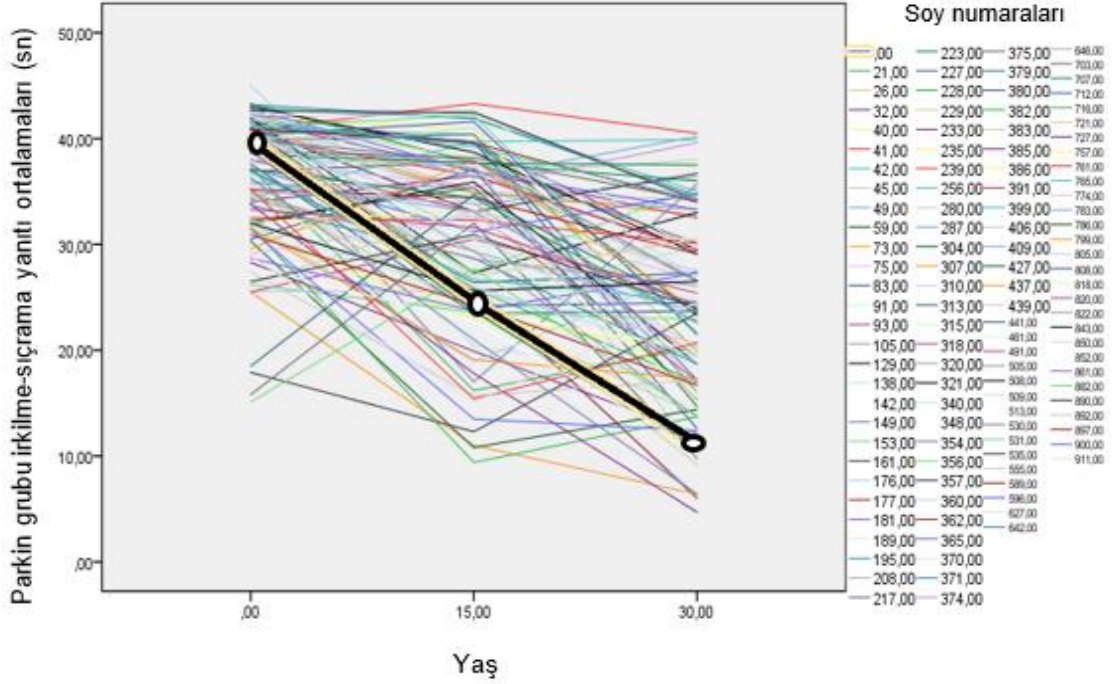


b) Erkekler

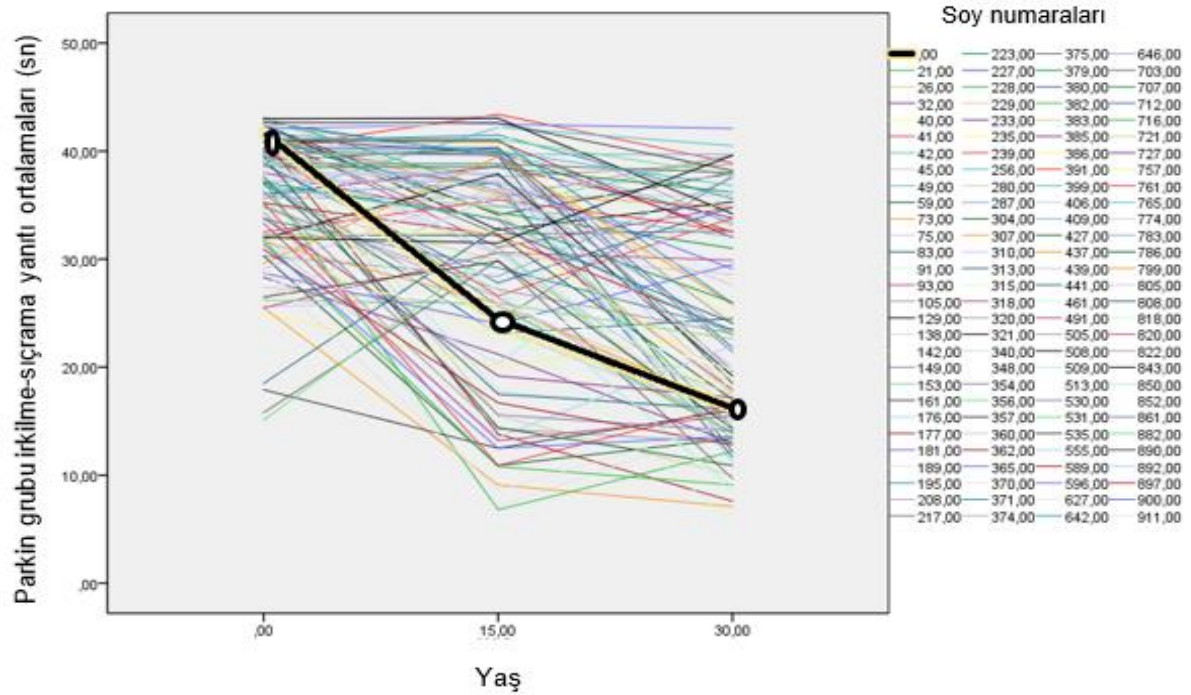


**Şekil 4.2.1.1.** Çaprazlar sonucunda elde edilen kontrol grubu fenotipik yanıtlarının genomdan genoma değişimi. a ) Kontrol grubu dişi bireylerinin lokomotor davranış yanıtlarına ait çizgisel grafik. b ) Kontrol grubu erkek bireylerine ait lokomotor davranış yanıtlarını gösteren çizgisel grafik. Her bir grafikteki kalın siyah çizgi, salt mutant ya da kontrol soylarının ortalamalarına ilişkin değerleri (açık daireler) gösteriyor.

a) Dişiler



b) Erkekler



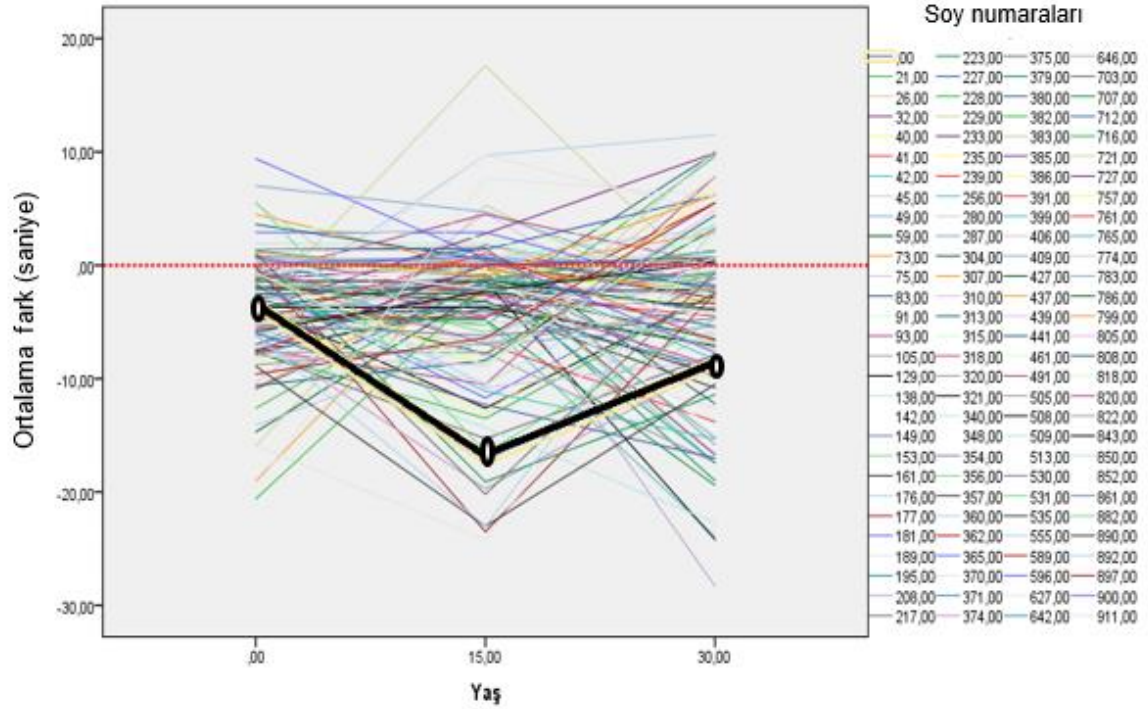
**Şekil 4.2.1.2.** Çaprazlar sonucu elde edilen parkin mutanti soylarının fenotipik yanıtlarının genomdan genoma değişimi. a) parkin mutanti diş bireylerinin lokomotor davranış yanıtlarına ait çizgisel grafik. b ) parkin mutanti erkek bireylerine ait fenotipik yanıtları gösteren çizgisel grafik. Her bir grafikteki kalın siyah çizgi, salt mutant ya da kontrol soylarının ortalamalarına ilişkin değerleri (açık daireler) gösteriyor.



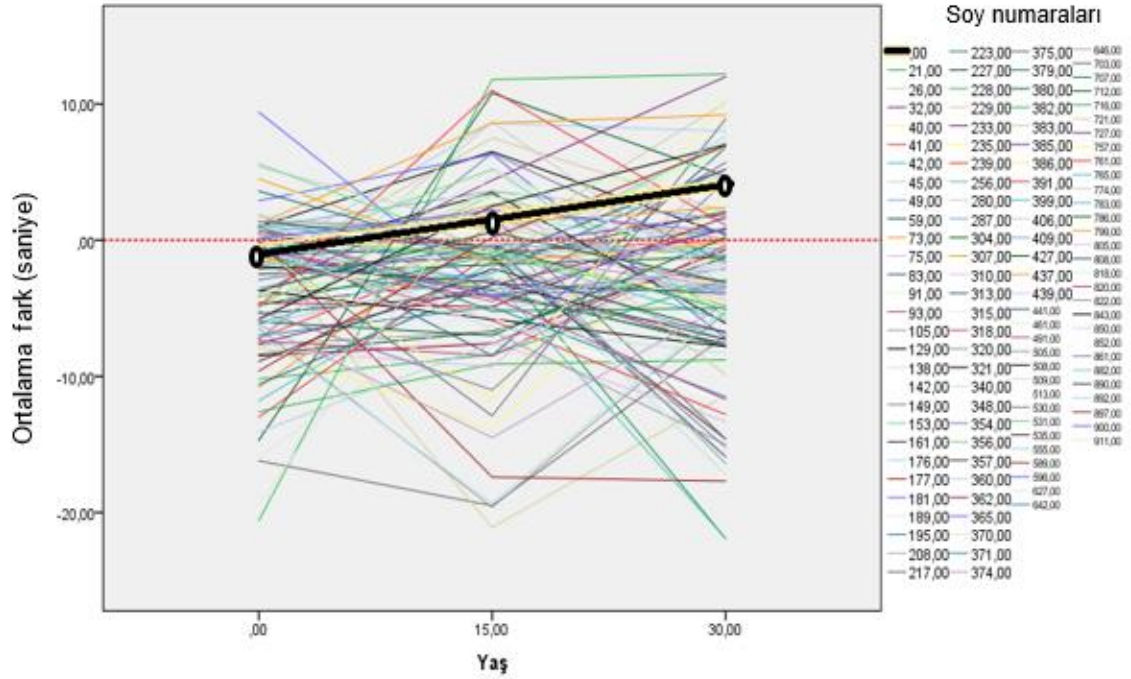
#### 4.3. Kontrol( $w^{1118}$ ) – Parkin farklarının DGRP genomlarındaki dağılımı

Deneylerde kullanılan stoklar olan *parkin* ve kontrol soyları arasındaki farkların yönü eşey bazında ve yaş gruplarında ortaya konmuştur. Genetik etkileşim olmadığı zamanki durumu gösteren bu yönlerin, *parkin* ve kontrolü DGRP genomlarına sokulduktan sonraki değişimi ise Şekil 4.3.1 ve Şekil 4.3.2’de kontrol-*parkin* farklarının ortalamaları ile gösterilmektedir. Görüleceği gibi, mutant (*parkin*) ile kontrolü arasındaki farklar genomdan genoma ve yaşa bağımlı olarak büyük değişkenlik göstermektedir. Aynı eş izogenik arka plana sahip, sadece *parkin* ve sadece kontrol stoklarının irkilme-sıçrama davranışı skorlarının ortaya koyduğu dişi ve erkekler arası farklar ve bu farkların yönü, kimi DGRP soyunda az miktarda kimisinde çok miktardaki değişimle ve kimisinde de hiçbir değişim olmamak üzere, geniş bir varyansa sahiptir. Farklı genomlarda farklı ifade büyüklükleri ve yönleri gösteren bu kontrol-*parkin* fark dağılımı, *parkin* geninin ifadesinin genomdan genoma değiştiğinin açık bir kanıtıdır.

##### a) Erkekler

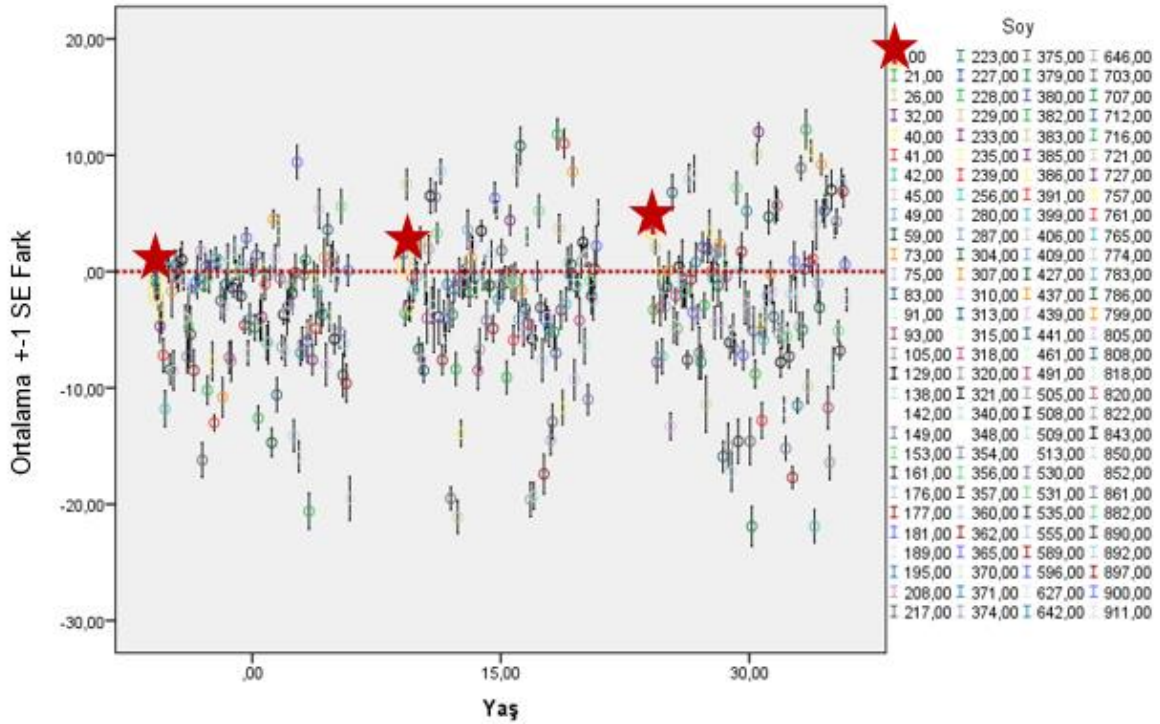


b) Dişiler



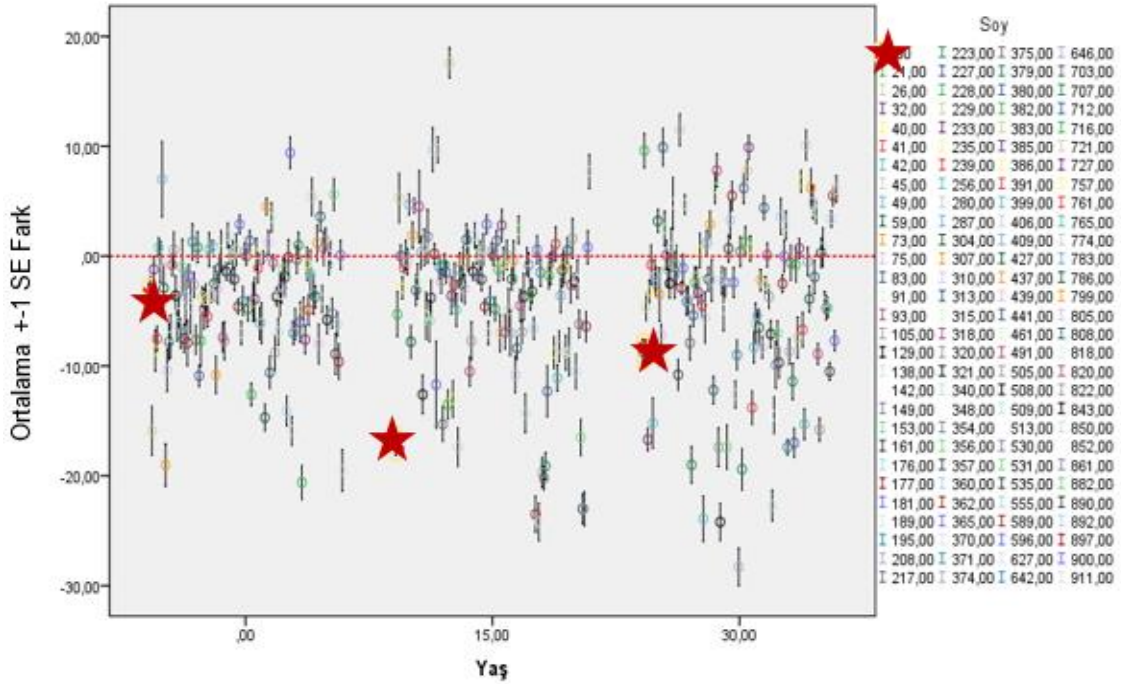
**Şekil 4.3.1.** DGRP genomlarındaki irkilme-sıçrama ifadelerinin kontrol-*parkin* farklarının dağılımı. Her bir grafikteki kalın siyah çizgi, kontrol-*parkin* farklarının genomlara sokulmazdan önceki ortalamalarını (açık daireler) gösteriyor.

a) Dişiler





## b)Erkekler



**Şekil 4.3.2.** İrkilme-sıçrama fenotip ifadelerinin kontrol-*parkin* farklarının DGRP genomlarındaki dağılım değişkenliği. Her bir grafikteki yıldızlar, kontrol-*parkin* farklarının genomlara sokulmazdan önceki ortalamalarını gösteriyor.

## 4.4. *Parkin* ifadesindeki değişimin genetik etkileşime bağlı olduğunun gösterilmesi

Kontrol( $w^{1118}/w^{1118}$ ) ve *parkin* stok soylarının DGRP genomlarına sokulması sonrasında irkilme sıçrama yanıtları ölçülerek fenotipik skorlar elde edilmiştir. İfade değişiminin dağılım açısından değerlendirilmesinin ardından, varyans analizleri (ANOVA) yapılarak, kontrol ve *parkin* genotiplerinin DGRP genomlarındaki ifadelerinin oluşumunu etkileyen faktörler ve etkileşimleri açısından istatistiksel anlamlılık derecesi ortaya konulmuştur. Her üç yaş grubu için (0, 15, 30) ayrı ayrı olmak üzere Çizelge 4.4.1'de; SOY (DGRP), GENOTİP (Kontrol ve *parkin*) ve EŞEY faktörleri çerçevesinde çok-faktörlü varyans analizi sonuçları gösterilmektedir. Her üç yaş grubu için de görüleceği gibi, *parkin* ve kontrol ifadelerinin genomdan genoma değişimini farklı genomlardaki farklı genetik elementlerin varlığına bağlayan SOY x GENOTİP ve SOY x GENOTİP x EŞEY etkileşim terimleri istatistiksel açıdan hayli anlamlıdır (her üç yaş grubu için bu iki

terim açısından  $p < 0.005$ 'tir). Bu işlemin ardından, her bir eşey dâhilindeki GENOTİP x SOY etkileşim anlam derecesi de ANOVA ile ortaya konmuştur ve sonuçlar Çizelge 4.4.2'de erkek ve dişi için ayrı ayrı gösterilmektedir. Görüleceği gibi, hem erkek hem de dişi açısından, epistasi varlığını işaret eden GENOTİP x SOY etkileşim terimleri istatistiksel açıdan son derece anlamlıdır (hem dişi hem erkek için  $p < 0.005$ 'tir). Özetle, Çizelgelerden de görüleceği üzere, *parkin* mutanlığı ifadesinin genomdan genoma değişiminin temel nedeni epistasi olarak gözükmektedir.

**Çizelge 4.4.1.** Farklı yaş gruplarında GENOTİP, SOY ve EŞEY faktörlerinin ve bu faktörlerin etkileşimlerinin irkilme-sıçrama yanıtı üzerine etkilerini gösteren ANOVA sonuçları.

a)0 yaş

	S.d.	Ortalama kare	F	p
Genotip	1	9206,715	65,164	,000
eşey	1	3600,728	17,428	,000
soy	114	1033,540	3,907	,000
genotip * eşey	1	1035,921	12,425	,001
<b>genotip * soy</b>	114	141,285	1,695	,003
eşey * soy	114	206,606	2,478	,000
<b>genotip * eşey * soy</b>	114	83,374	8,863	,000

b)15 yaş

	S.d.	Ortalama Kare	F	p
genotip	1	11240,154	37,226	,000
eşey	1	2558,988	14,421	,000
Soy	114	3137,459	9,371	,000
genotip * eşey	1	919,894	6,361	,013
<b>genotip * Soy</b>	114	301,956	2,088	,000
eşey * Soy	114	177,456	1,227	,138
<b>genotip * eşey * Soy</b>	114	144,613	14,699	,000

c) 30 Yaş

	S.d.	Ortalama Kare	F	p
genotip	1	11824,049	27,682	,000
eşey	1	429,136	1,504	,223
Soy	114	2729,241	4,824	,000
genotip * eşey	1	392,098	2,670	,105
<b>genotip * Soy</b>	114	427,138	2,909	,000
eşey * Soy	114	285,422	1,944	,000
<b>genotip * eşey * Soy</b>	114	146,841	14,732	,000

**Çizelge 4.2.2.** Farklı yaş gruplarında ve her bir eşeye özgü olmak üzere, GENOTİP ve SOY faktörlerinin ve bu faktörlerin etkileşimlerinin irkilme-sıçrama yanıtı üzerine etkilerini gösteren ANOVA sonuçları.

a) 0. gün dişi

	S.d.	Ortalama Kare	F	p
genotipF	1	6366,211	47,352	,000
SoyF	114	863,632	6,424	,000
<b>genotipF * SoyF</b>	114	134,447	14,910	,000

b) 0. gün erkek

	S.d.	Ortalama Kare	F	p
genoM	1	8205,987	57,908	,000
SoyM	114	807,564	5,699	,000
<b>genoM * SoyM</b>	114	141,711	12,462	,000

c) 15. gün dişi

	S.d.	Ortalama Kare	F	p
genotipF	1	2854,296	14,733	,000
SoyF	114	1330,820	6,868	,000
<b>genotipF * SoyF</b>	114	193,773	20,943	,000

d)15. gün erkek

	S.d.	Ortalama Kare	F	p
genoM	1	9293,888	37,019	,000
SoyM	114	1978,028	7,877	,000
<b>genoM * SoyM</b>	114	251,103	23,128	,000

e) 30. gün dişi

	S.d.	Ortalama Kare	F	p
genotipF	1	3954,894	15,570	,000
SoyF	114	1259,800	4,960	,000
<b>genotipF * SoyF</b>	114	254,007	26,107	,000

f)30. gün erkek

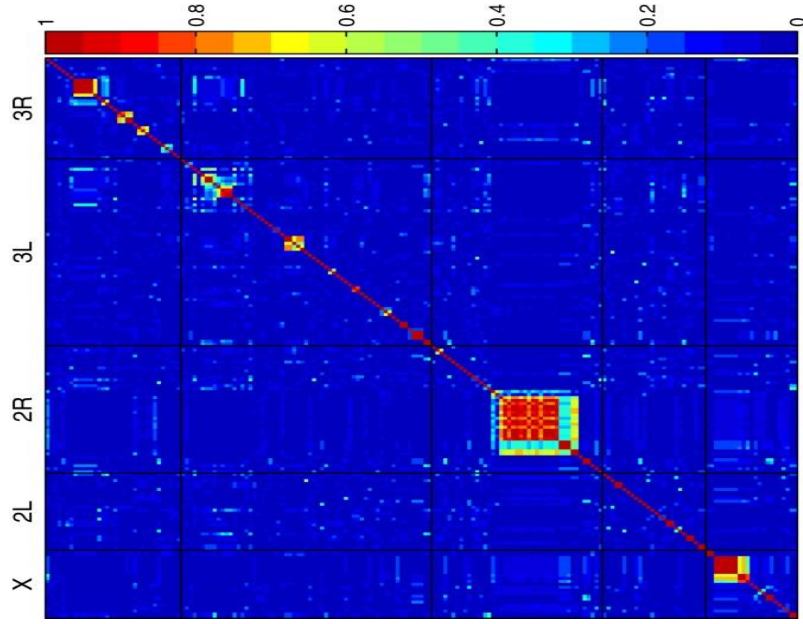
	S.d.	Ortalama Kare	F	p
genoM	1	8261,253	25,819	,000
SoyM	114	1754,863	5,484	,000
<b>genoM * SoyM</b>	114	319,972	31,355	,000

#### 4.5. Genom Çaplı İlişkilendirme Analizleri

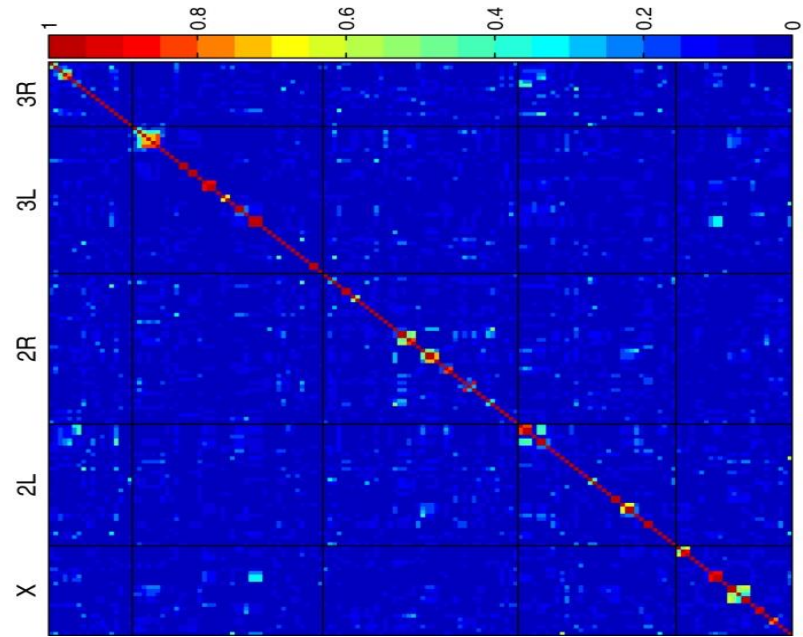
Etkileşimin anlamlılık derecesini gösteren varyans analizleri ile epistazinin varlığı belirlendikten sonra, genomdan genomla değişen ifade farkına neden olan genotipik alt yapıyı ve etkileşen genleri ortaya koyabilmek amacıyla genom çaplı ilişkilendirme analizi (GWAS) gerçekleştirilmiştir. Analiz sonucunda her bir yaş grubu için elde edilen SNP ilişkilenmeleri ve belirlenen genlere ait sonuçlar aşağıda verilmiştir.

##### 4.5.1. Kromozomlara göre SNP bağlantı dengesizliği

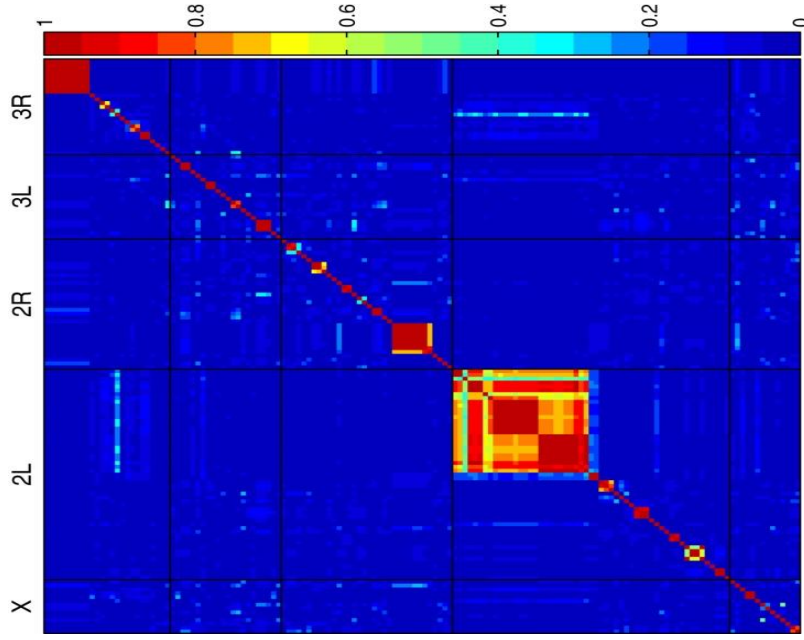
Genom çaplı ilişkilendirme (GWA) analizleri genomdaki tek nükleotit polimorfizmlerinin fenotiple ilişkisini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda deneyler kapsamındaki 3 yaş grubu (0,15 ve 30 günler) için analizler dgrp2 veritabanı (<http://dgrp2.gnets.ncsu.edu/>) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Her yaş grubunda ilişkilenen rastgele olduğunu gösteren SNP'lerin bağlantı dengesizliğinin düşüklüğü Şekil 4.5.1.1, Şekil 4.5.1.2 ve Şekil 4.5.1.3'te gösterilmektedir. Bağlantı dengesizliği oranı olan  $r^2$ 'nin büyüklüğü 0 ile 1 arasında tüm genom için saptanmış olup,  $r^2=0$  iken koyu mavi  $r^2=1$  iken koyu kırmızı olarak gösterilmektedir. Bu grafiklerden de görüldüğü üzere üç yaş grubunda da bağlantı dengesizliği çok düşüktür (koyu mavi). Buradan hareketle GWAS sonucunda *parkin* ile etkileşimde olduğu tespit edilen genlerin doğruluğu kabul edilebilir. Bir başka deyişle, ortaya konulan ilişkilenenler SNPler arası bağlantı dengesizliğinden kaynaklanan yapay ilişkilenenler olmayıp, irkilme-sıçrama davranışını etkilemesi muhtemel genetik varyantları gösteren gerçek ilişkilenenlerdir.



**Şekil 4.5.1.1.** SNP'ler arasındaki bağlantı dengesizliğini 0. gün için gösteren grafik. Mavi renkli bölgeler düşük bağlantı dengesizliği anlamına gelmektedir.



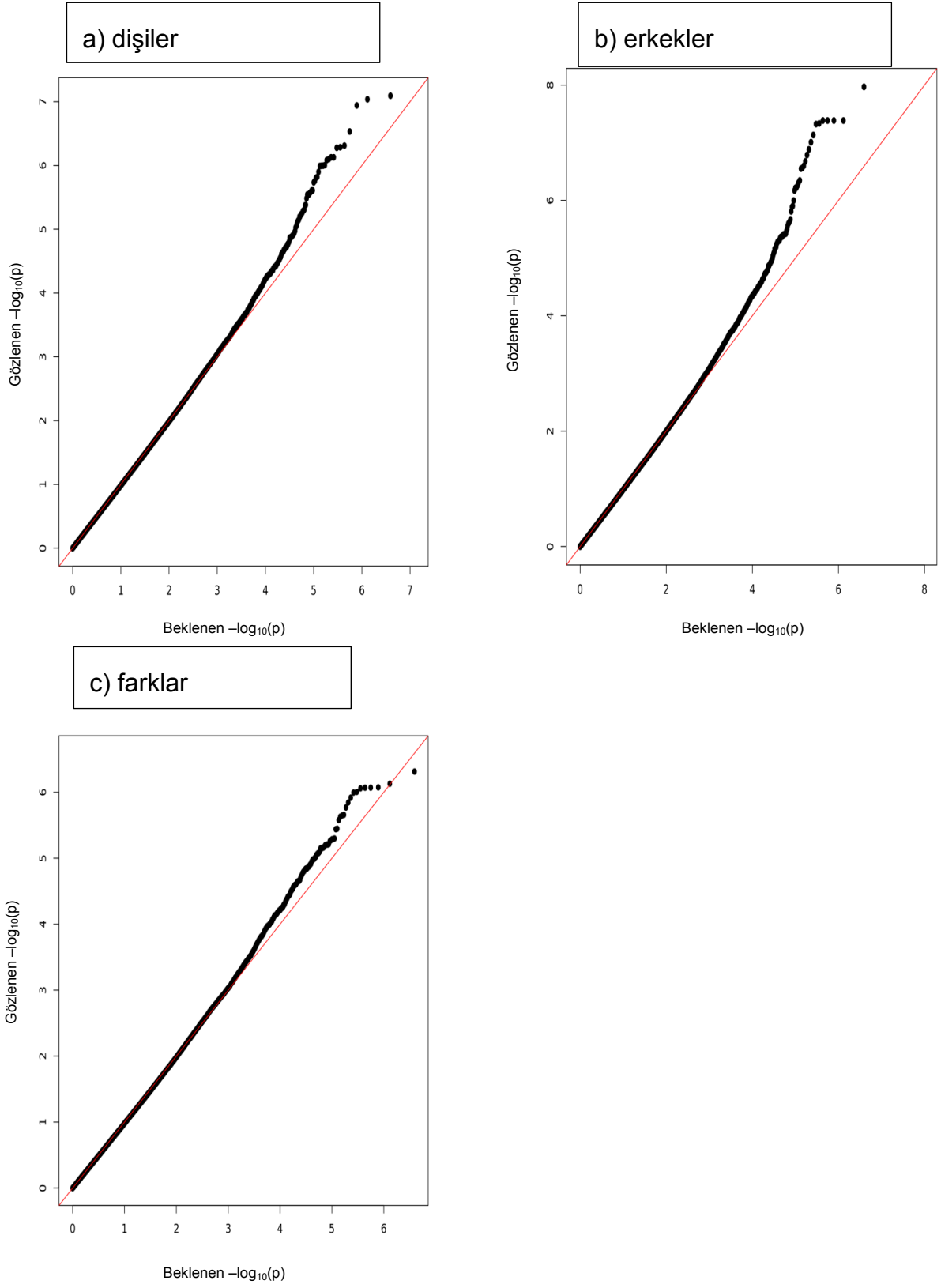
**Şekil 4.5.1.2.** SNP'ler arasındaki bağlantı dengesizliğini 15. gün için gösteren grafik. Mavi renkli bölgeler düşük bağlantı dengesizliği anlamına gelmektedir.



**Şekil 4.5.1.3.** SNP'ler arasındaki bağlantı dengesizliğini 30. gün için gösteren grafik. Mavi renkli bölgeler düşük bağlantı dengesizliği anlamına gelmektedir.

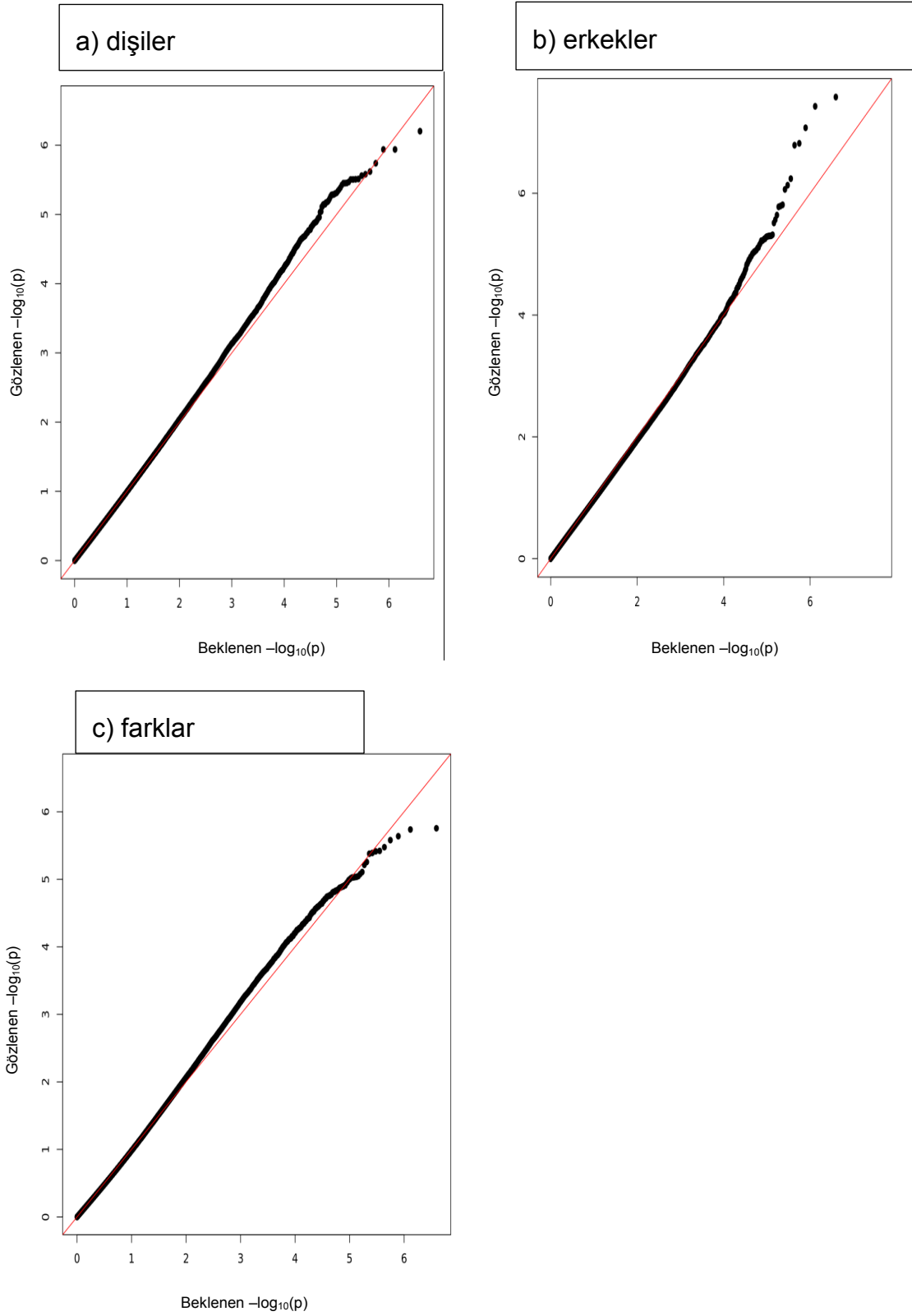
#### 4.5.2. Q-Q grafikleri ve istatistiksel anlamlı ilişkilenmeler

Genom çaplı ilişkilendirme analizi sonucunda SNP'lerin fenotip ile ilişkisine dair istatistiksel anlamlılığı ortaya koymanın bir başka yolu olan "q-q plot" grafikleri çizilmiştir. İlişkinin bulunmadığına dair başlangıç hipotezi altında beklenen ve gözlenen p değerinin karşılaştırılmasını sağlayan bu grafikler dgrp2 veri tabanı (<http://dgrp2.gnets.ncsu.edu/>) kullanılarak elde edilmiştir. X ekseninde beklenen p değerleri Y ekseninde ise gözlenen p değerleri için SNP ilişkilenmelerini, doğrusal kırmızı çizgi ise ilişkilenmenin olmaması durumunu göstermektedir. Grafiklerden görüldüğü üzere 0,15 ve 30 günlük tüm yaş gruplarında ve her iki eşeyde de beklenenden farklı olarak gözlenen değerler normal dağılımdan sapmalar şeklinde ifade edilmektedir. İstatistiksel anlamlılığı ifade eden  $p < 1 \times 10^{-6}$  eşik değerin (NLP: negatif logaritması alınmış p değeri) üzerindeki tüm SNP sapmaları gen etkileşiminin varlığının önemli bir kanıtıdır. (Şekil 4.5.2.1-3: a ve b). Ayrıca erkek ve dişiler arasındaki fenotipik farkın ilişkilenen genetik varyantlara yansıdığı da görülmektedir. Eşeyler arasındaki irkilme sıçrama fenotipinin genetik olarak farklı alt yapılara sahip olduğu anlaşılmaktadır (Şekil 4.5.2.1-3: c). Oluşturulan GWA modelinde *parkin* ile kontrolü arasındaki fenotipik fark ortalamaları girdi olarak kullanıldığı için, elde edilen bu q-q grafiklerinin *parkin* ile etkileşen genetik varyantların varlığını göstermektedir.

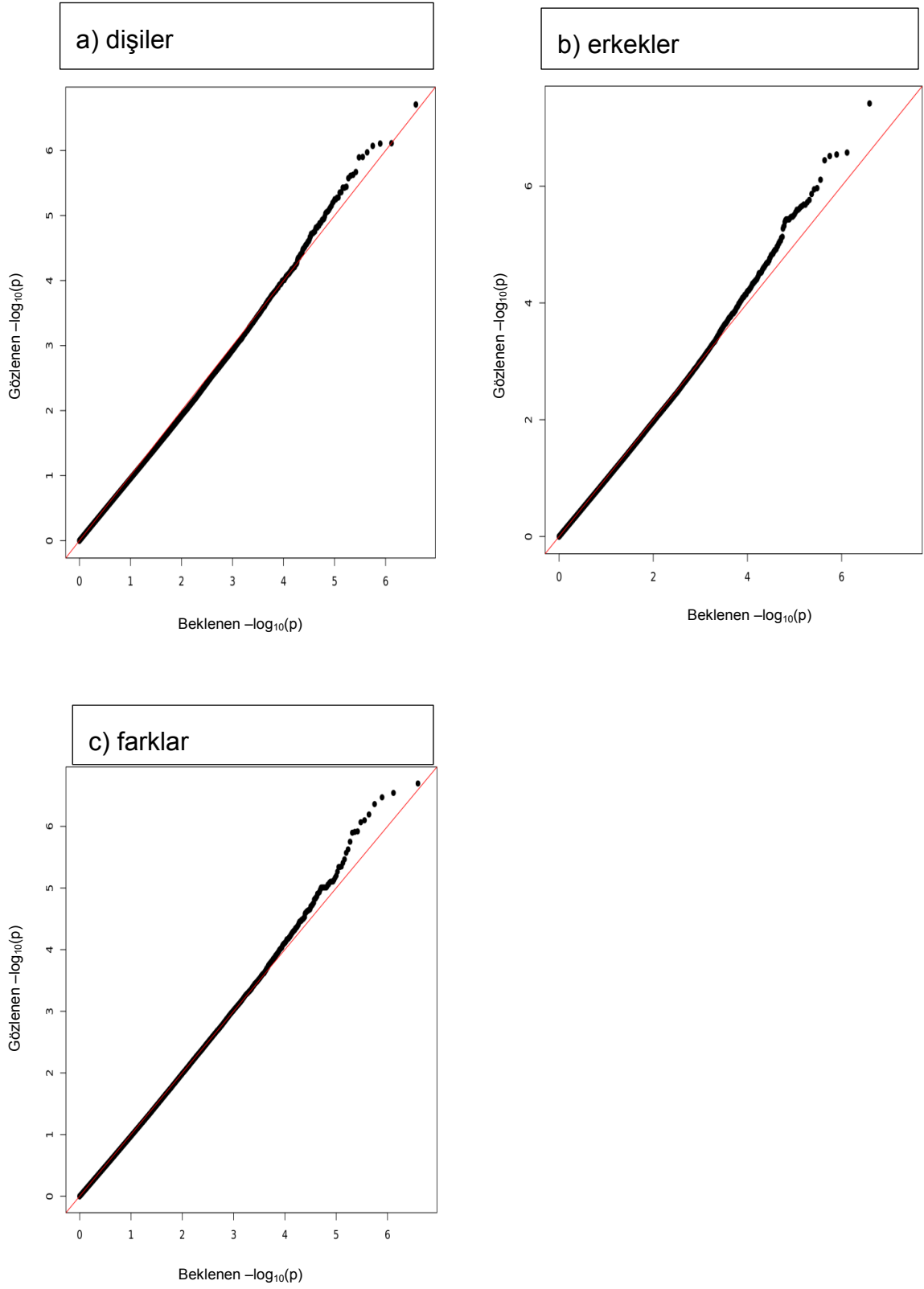


**Şekil 4.5.2.1.** 0 yaş grubunda erkek, dişi ve farklar için SNP isabetlerinin anlamlılığını gösteren “q-q plot” grafikleri.





**Şekil 4.5.2.2.** 15 gün yaş grubu için erkek, dişi ve farklar açısından SNP ilişkilendirmelerinin anlamlılığını gösteren q-q plot grafikleri.



**Şekil 4.5.2.3.** 30 gün yaş grubunda erkek, dişi ve farklar açısından SNP ilişkilendirmelerinin anlamlılığını gösteren q-q plot grafikleri.

### 4.5.3. İlişkilenen genlerin kromozomlara dağılımı

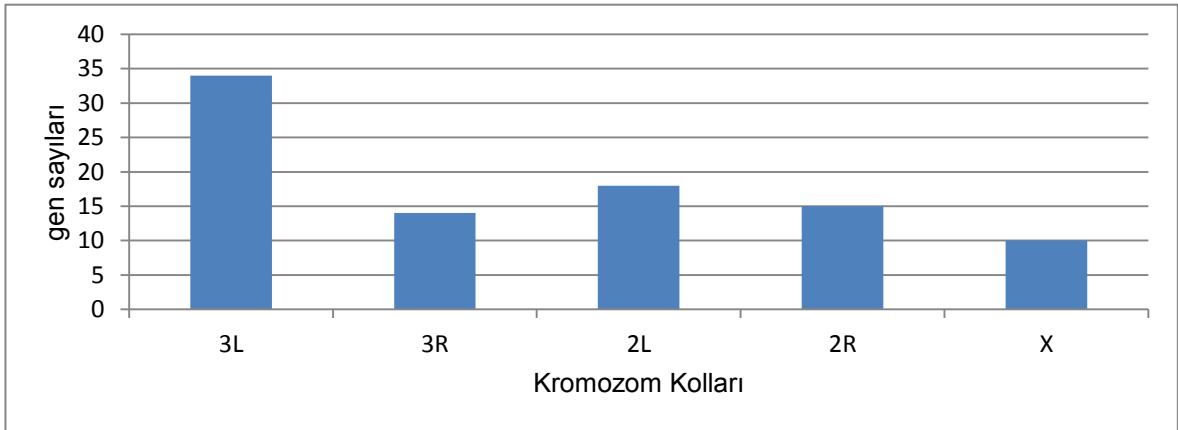
GWAS sonucunda, her bir yaş grubunda, isabet aldığı SNP minör alel frekansları 0,05 ve üzeri olup, ilişkilene açısından en az bir kategori için  $p < 10^{-5}$  değerine sahip SNP ilişkilenemeleri ile karakterize olan 150den fazla genetik varyant saptanmıştır. Bu genetik varyantların kromozom kollarına göre dağılımını gösteren grafikler aşağıda verilmiştir (Şekil 4.5.3.1-3). Analiz sonucunda, tüm yaş grupları için saptanan genlerin, 4 çift kromozoma sahip olan *Drosophila melanogaster*'in çoğunlukla 2. ve 3. somatik kromozomlarında yer aldığı, bir kısmının ise gonozomal X kromozomunda bulunduğu görülmüştür. Saptanan toplam varyant içerisinde, intergenik düzenleyici bölgeler ve aynı gene yapılan birden fazla isabetler dışarda bırakıldığında; 0. günde, 15. günde ve 30. günde edilen genlerin kromozomlara göre sayıları Çizelge 4.5.3.1'de verilmiştir.

Her bir yaş grubunda SNP'lerin ilişkilendiği genler açısından grafikler çizilmiştir: Şekil 4.5.3.1'de görüleceği üzere, 0 gün için *parkin* ile etkileşimde olduğu belirlenen 91 genin 34 tanesi 3. kromozomun sol kolunda bulunmaktadır ve bu sayı yaş grubu için saptanan genlerin %37'sini ifade etmektedir. Diğer kromozomlardaki dağılım ise birbirine yakın olarak %10-15 arasında değişmektedir. 15. gün için saptanan genlerin dağılımı Şekil 4.5.3.2'de gösterilmektedir ve 3. kromozomun sol kolunda nispeten daha yüksek gen sayısı gözlenmiştir. Tespit edilen 75 genin 19'u (%25) 3. kromozom sol kolu, 17'si (%22) 2. kromozom sağ kolunda olmak üzere, bu iki kromozomdaki gen sayısı toplam sayının neredeyse yarısını oluşturmaktadır. 30. günde ise yaşlanmayla birlikte kromozom kollarındaki dağılım ilk iki yaş grubuna göre bir miktar değişim göstermektedir. 4.5.3.3'te ifade edildiği üzere, saptanan toplam 64 genin 20'si 2. kromozomun sağ kolunda yer almaktadır. Etkileşimde olan genlerin %31'i 2. kromozom sağ kolunda bulunurken, diğer kromozomlarda %10-20 arasında birbirine yakın değerlerde gen sayıları görülmektedir.

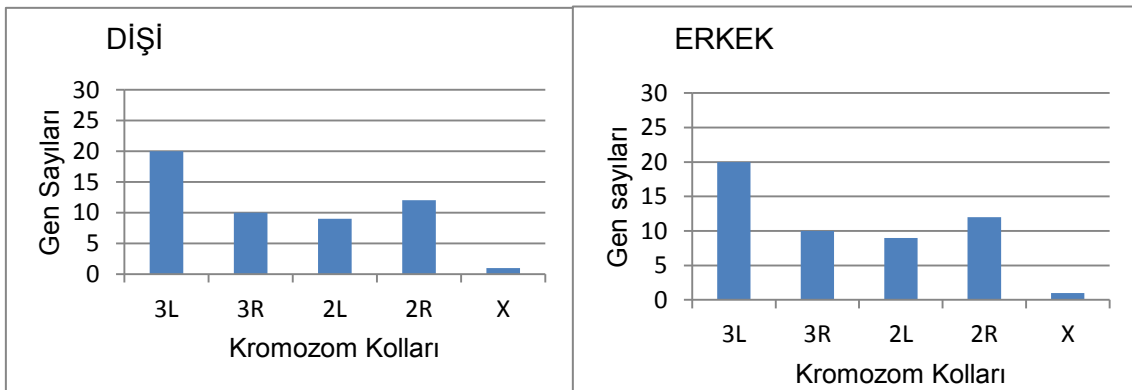
**Çizelge 4.5.3.1.** Her bir yaş grubunda tespit edilen genlerin kromozomlara dağılımının sayısal ifadesi. (3L: 3.kromozom sol kolu, 3R: 3. kromozom sağ kolu, 2L: 2.kromozom sol kolu, 2R: 2.kromozom sağ kolu, X: X kromozomu)

KROMOZOM KOLLARI	0. gün gen sayıları	15. gün gen sayıları	30. gün gen sayıları
3L	34	19	12
3R	14	12	11
2L	18	15	14
2R	15	17	20
X	10	12	7

a) Eşey karışık durumda genel kromozom dağılımı.

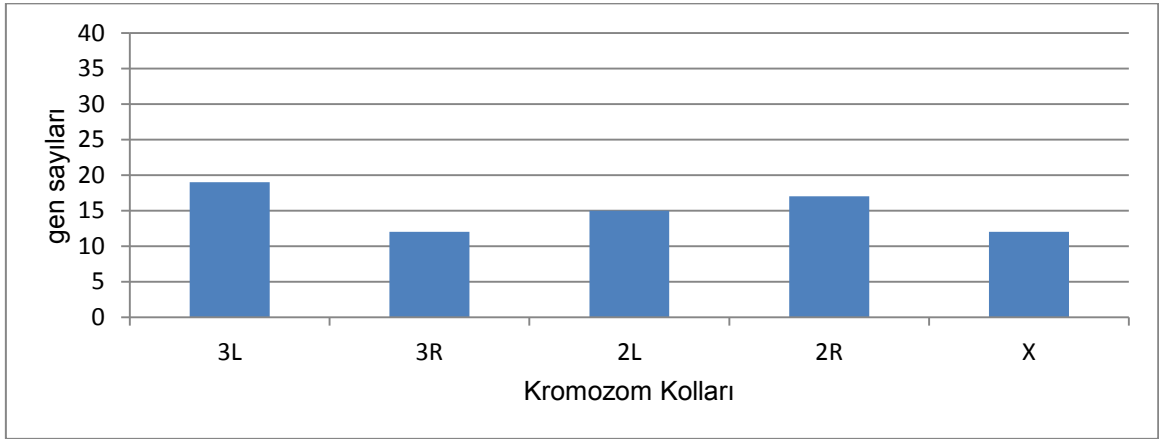


b) Eşeyler bazında, anlamlı şekilde ilişkilenen ( $p < 10^{-4}$ ) genlerin kromozom kollarına göre dağılımı.

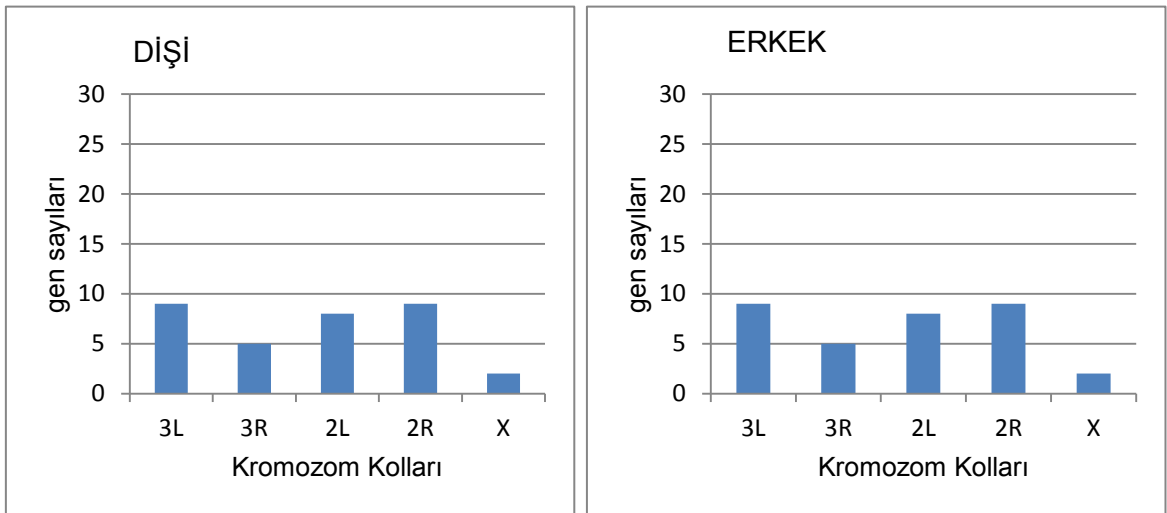


**Şekil 4.5.3.1.** 0 Yaş grubunda belirlenen genlerin *D. melanogaster* kromozomlarına dağılımı. (3L: 3.kromozom sol kolu, 3R: 3. kromozom sağ kolu, 2L: 2.kromozom sol kolu, 2R: 2.kromozom sağ kolu, X: X kromozomu)

a) Eşey karışık durumda genel kromozom dağılımı.

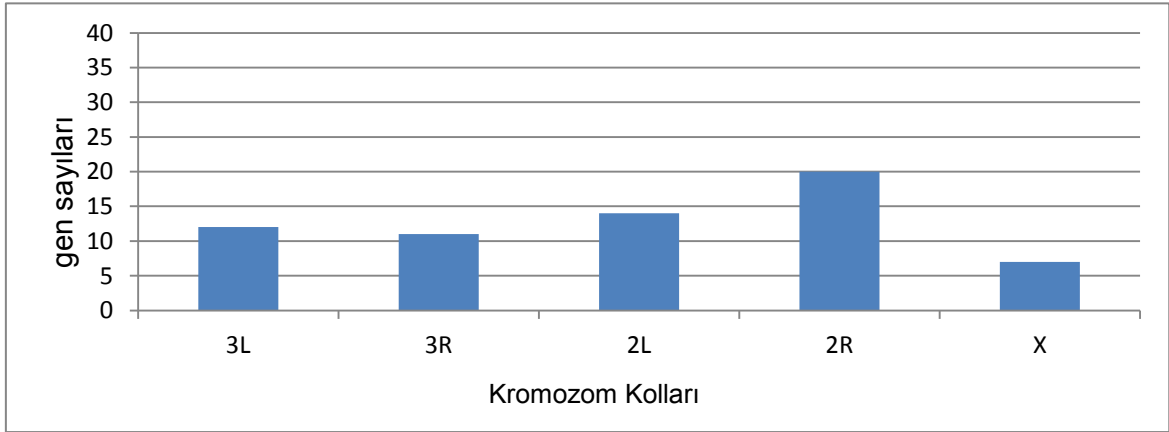


b) Eşey bazında, anlamlı şekilde ilişkilenen ( $p < 10^{-4}$ ) genlerin kromozom kollarına göre dağılımı.

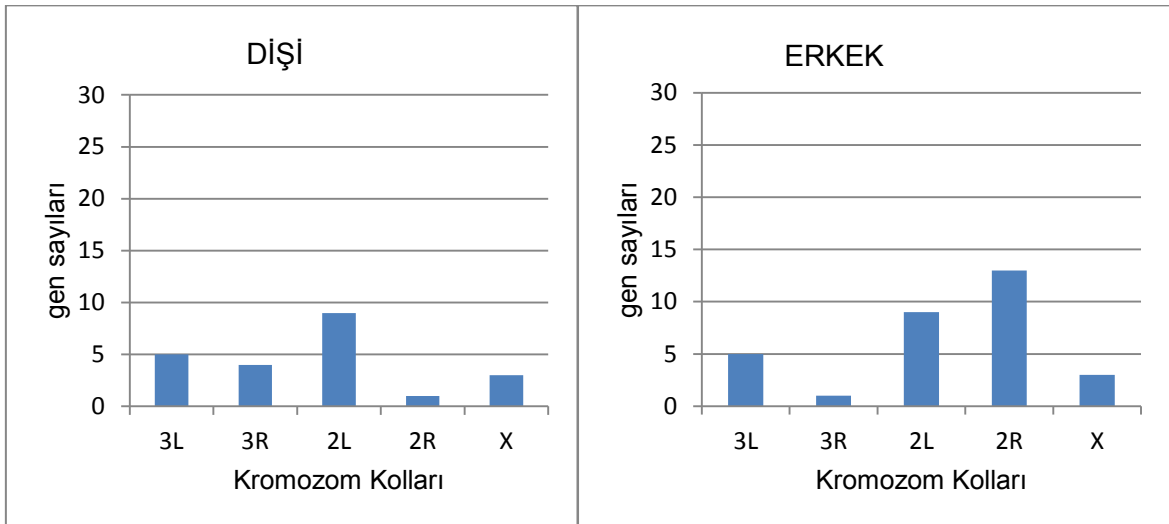


**Şekil 4.5.3.2.** 15 gün grubunda saptanan genlerin *D. melanogaster* kromozomlarına dağılımı. (3L: 3.kromozom sol kolu, 3R: 3. kromozom sağ kolu, 2L: 2.kromozom sol kolu, 2R: 2.kromozom sağ kolu, X: X kromozomu)

a) Eşey karışık durumda genel kromozom dağılımı.



b) Eşeyler bazında, anlamlı şekilde ilişkilenen ( $p < 10^{-4}$ ) genlerin kromozom kollarına göre dağılımı.



**Şekil 4.5.3.3.** 30 gün grubunda saptanan genlerin *D. melanogaster* kromozomlarına dağılımı. (3L: 3.kromozom sol kolu, 3R: 3. kromozom sağ kolu, 2L: 2.kromozom sol kolu, 2R: 2.kromozom sağ kolu, X: X kromozomu)

#### 4.5.4. İlişkilenen genlerin SNP isabet noktaları ve ifade ettikleri

Tez çalışması kapsamındaki üç yaş grubu için saptanan genler, FlyBase (<http://flybase.org/>) veritabanına göre isimlendirilme bakımından kontrolü yapılmış olup, SNP lokasyonları, minör alel frekansları ve eşeyler açısından ilişkilenenin anlamlılık derecesine göre listelenmişlerdir. Ayrıca birden fazla isabet alan genler için isabet miktarları da gösterilmiştir:

Her bir yaş grubu için ayrı ayrı hazırlanan Çizelge 4.5.4.1, Çizelge 4.5.4.2 ve Çizelge 4.5.4.3'te görüldüğü üzere, ifade edilen her genin erkek ve dişiye göre anlamlılık dereceleri değişmekle birlikte, erkek-dişi farkları açısından da anlamlılık derecesinin büyüklüğü gene göre değişmektedir. Eşeye göre farklı anlam dereceleri ve eşeyler arasındaki farkın anlam düzeyleri yaşa bağımlılık da göstermektedir.

**Çizelge 4.5.4.1.** 0 yaş genlerinin SNP isabet noktaları ve anlamlılıkları (parantez içerisindeki sayılar genlerin isabet sayısıdır). **MAF:** Minör Alel Frekansı; R: kromozomun sağ kolu, S: kromozomun sol kolu, X: X kromozomu.

Gen kimliği	SNP kimliği	MAF	Dişi P değeri	Erkek P değeri	Farkın P değeri
<i>dsx</i>	3R_3759470_SNP	0,07143	0,5026	6,33E-06	0,000365
<i>Eip75B</i>	3L_17987466_SNP	0,07143	0,7188	1,21E-05	0,0002243
<i>fas</i>	2R_9597421_SNP	0,05217	0,2028	8,83E-06	0,00211
<i>Gl</i>	3L_13925085_SNP	0,4495	0,9987	1,16E-05	7,14E-05
<i>hth</i>	3R_6354189_SNP	0,2793	0,3882	5,19E-05	1,26E-05
<i>mam</i>	2R_9914122_SNP	0,0531	0,0002585	0,000117	0,3705
<i>mus304</i>	3L_18104974_SNP	0,1053	0,8885	1,24E-05	4,56E-05
<i>pbl (2)</i>	3L_7893137_SNP	0,1786	0,8535	1,26E-06	5,02E-06
<i>Ptp61F</i>	3L_1376532_SNP	0,05455	4,50E-07	0,8262	0,001407
<i>rk</i>	2L_13992077_SNP	0,4	7,73E-06	0,009251	0,5288
<i>spz</i>	3R_22895509_SNP	0,06087	0,4506	9,18E-06	3,63E-06
<i>betaTub97EF</i>	3R_23796404_SNP	0,1327	0,4672	6,01E-06	0,0004188
<i>W (3)</i>	3L_18175830_DEL	0,1455	0,7673	4,88E-07	1,32E-05
<i>cdc2</i>	2L_10386118_SNP	0,05217	1,06E-05	0,4598	0,0212

Gen kimliği	SNP kimliği	MAF	Diği P değeri	Erkek P değeri	Farkın P değeri
<i>kst (3)</i>	3L_3353905_SNP	0,4956	4,52E-06	0,1498	0,0515
<i>5-HT1A</i>	2R_14954574_SNP	0,05217	3,91E-06	0,5293	0,01097
<i>Pep</i>	3L_17637693_SNP	0,06	3,85E-05	0,0008028	0,7362
<i>dy</i>	X_11671660_SNP	0,3119	8,16E-06	0,1962	0,09462
<i>elB</i>	2L_14401695_SNP	0,05357	1,04E-05	0,01692	0,4454
<i>hdc</i>	3R_26155213_SNP	0,0625	0,0004087	0,0006858	0,5482
<i>Sdc</i>	2R_17303943_SNP	0,05263	0,3548	5,67E-06	0,0006681
<i>Wnt4</i>	2L_7269447_SNP	0,05217	0,09421	0,000439	7,05E-06
<i>Srp54k (2)</i>	3L_5146302_SNP	0,2	0,07694	0,0005864	7,06E-06
<i>Sema-1a</i>	2L_8590215_SNP	0,1909	0,1276	0,0001587	5,34E-06
<i>nuf</i>	3L_14189040_SNP	0,1009	0,2651	7,00E-06	0,001236
<i>CadN</i>	2L_17662478_DEL	0,05607	0,05763	0,001282	1,62E-05
<i>NetA</i>	X_14548184_INS	0,09434	6,73E-07	0,4898	0,006555
<i>Khc-73</i>	2R_11419913_DEL	0,0531	0,1591	2,39E-05	7,42E-07
<i>sfl</i>	3L_6506655_SNP	0,4248	0,00242	3,91E-05	0,1304
<i>Peritrophin-A (9)</i>	X_20116636_SNP	0,0614	1,00E-06	0,3035	0,01957
<i>stan</i>	2R_6591084_SNP	0,09735	0,2494	2,58E-05	2,20E-06
<i>CG5885</i>	2L_9917515_SNP	0,07018	0,3271	5,84E-05	9,59E-06
<i>XRCC1</i>	X_5224574_SNP	0,0885	1,38E-05	0,1671	0,09506
<i>Amph</i>	2R_8488483_SNP	0,4474	0,7342	7,23E-06	0,0001324
<i>rab3-GAP</i>	2L_12062528_SNP	0,4286	1,38E-05	0,5309	0,01786
<i>CG14431</i>	X_6824421_SNP	0,1228	6,72E-06	0,1899	0,06883



Gen kimliği	SNP kimliği	MAF	Diği P değeri	Erkek P değeri	Farkın P değeri
<i>fend (2)</i>	X_9015068_SNP	0,07018	2,72E-06	0,8893	0,003506
<i>bves (2)</i>	X_20943614_SNP	0,1504	0,4341	4,91E-06	0,0004017
<i>CG15631</i>	2L_4733035_SNP	0,3727	1,15E-05	0,07182	0,146
<i>CG9175</i>	2L_6099457_SNP	0,09346	0,2758	2,69E-06	0,0006024
<i>CG11236</i>	2L_6803296_SNP	0,07018	8,95E-06	0,3592	0,03025
<i>CG10348</i>	2L_18728919_SNP	0,08036	5,36E-06	0,4148	0,01839
<i>CG7759</i>	2R_7292573_SNP	0,05455	0,5966	7,95E-07	8,41E-07
<i>CG12869</i>	2R_10477828_SNP	0,06087	0,9399	8,07E-08	8,50E-07
<i>CG15128</i>	2R_15575220_SNP	0,2936	1,30E-05	0,1589	0,06715
<i>CG9993</i>	2R_16737899_SNP	0,06195	0,3156	8,01E-05	1,33E-05
<i>St1</i>	2R_19569764_SNP	0,3217	0,3619	7,38E-06	0,0007333
<i>Gale (2)</i>	3L_647989_SNP	0,06087	0,3237	5,48E-06	8,52E-07
<i>CG9134 (3)</i>	3L_1268716_SNP	0,06306	1,57E-05	0,2414	0,06609
<i>CG9184 (2)</i>	3L_1321792_SNP	0,1339	0,0003625	0,0001779	0,3749
<i>mRpL46</i>	3L_1777573_SNP	0,1875	0,0309	0,0009925	2,25E-06
<i>Syx17</i>	3L_4403382_SNP	0,05217	2,50E-06	0,3543	0,02039
<i>Gef64C</i>	3L_4735153_SNP	0,05357	0,03015	0,001442	5,12E-06
<i>blanks</i>	3L_5492939_SNP	0,3084	4,08E-06	0,3271	2,51E-05
<i>Doc2</i>	3L_9007052_SNP	0,06195	4,88E-06	0,128	0,09473
<i>Rh7</i>	3L_12167952_SNP	0,08108	4,22E-06	0,2296	0,05488
<i>toe (2)</i>	3L_12426098_SNP	0,1667	0,2491	1,01E-06	0,0003826
<i>CG17839</i>	3L_14828532_SNP	0,3519	1,30E-06	0,471	0,01089

<b>Gen kimliği</b>	<b>SNP kimliği</b>	<b>MAF</b>	<b>Diği P değeri</b>	<b>Erkek P değeri</b>	<b>Farkın P değeri</b>
<i>CG13699 (4)</i>	3L_18151698_SNP	0,1161	0,6043	1,06E-05	8,15E-06
<i>CG13646 (2)</i>	3R_20774230_SNP	0,09649	0,456	9,88E-07	4,85E-07
<i>CG14354</i>	3R_21643218_SNP	0,06195	0,7899	5,08E-06	2,21E-05
<i>CG11873</i>	3R_24927611_SNP	0,2909	5,70E-06	0,007403	0,4606
<i>tai</i>	2L_9210299_SNP	0,05263	0,6624	5,18E-07	9,87E-07
<i>armi</i>	3L_3461331_SNP	0,07018	0,03105	0,002712	1,27E-05
<i>Notum</i>	3L_16024066_SNP	0,3491	1,06E-05	0,7916	0,005506
<i>nord</i>	2R_20131900_SNP	0,1468	0,3782	4,72E-05	6,35E-06
<i>sens-2 (2)</i>	2L_6839820_SNP	0,1215	0,2245	8,23E-07	0,0003965
<i>CG31694 (2)</i>	2L_2871919_SNP	0,0614	0,48	1,31E-05	6,20E-06
<i>Trim9</i>	2L_10565503_SNP	0,05263	5,07E-06	0,5075	0,01315
<i>A2bp1</i>	3L_10555295_SNP	0,2727	0,000132	0,0005727	0,6353
<i>CG32085</i>	3L_11654409_SNP	0,0531	0,8197	2,85E-06	8,60E-06
<i>CG32106</i>	3L_12770083_SNP	0,0991	1,01E-05	0,03565	0,2647
<i>CG32333</i>	3L_1281145_SNP	0,2212	1,26E-05	0,9851	0,003026
<i>CG32425</i>	3L_20499939_SNP	0,1875	0,9662	4,20E-06	4,17E-05
<i>CG32631</i>	X_13452865_DEL	0,07207	9,79E-08	0,4946	2,43E-05
<i>4EHP</i>	3R_19896239_INS	0,2883	0,4088	9,43E-06	0,0006445
<i>CG33993</i>	3L_5943823_SNP	0,1183	6,67E-06	0,4754	0,01714
<i>CG34139</i>	3R_16031287_SNP	0,05263	0,3432	6,14E-05	1,13E-05
<i>TrissinR (2)</i>	2L_5854655_SNP	0,1739	0,5793	2,85E-06	2,64E-06
<i>Ino80 (4)</i>	3R_15195262_SNP	0,2913	0,0314	0,001291	5,51E-06

<b>Gen kimliği</b>	<b>SNP kimliği</b>	<b>MAF</b>	<b>Dişi P değeri</b>	<b>Erkek P değeri</b>	<b>Farkın P değeri</b>
<i>bbg</i>	3L_14507834_SNP	0,2182	6,36E-06	0,5448	0,009582
<i>CG42324</i>	3L_3495704_SNP	0,1053	0,02329	0,0028	1,01E-05
<i>app</i>	3L_12199315_SNP	0,06481	0,09524	0,0005571	9,43E-06
<i>CG42613</i>	3R_14803478_SNP	0,07547	3,91E-06	0,8623	0,002809
<i>dikar</i>	3L_6735946_DEL	0,07339	0,3624	8,18E-06	0,001202
<i>tx (5)</i>	3R_22272247_SNP	0,05357	0,4221	1,75E-06	1,43E-06
<i>Vsx2</i>	X_5448395_SNP	0,1858	1,16E-05	0,125	0,1213
<i>sick</i>	2L_19936308_DEL	0,07207	0,9752	9,16E-08	1,01E-06
<i>bru-3</i>	3L_13696996_SNP	0,115	0,5433	1,18E-05	0,0004277
<i>btsz</i>	3R_10665059_SNP	0,08772	5,16E-06	0,9878	0,001934
<i>St3</i>	2R_19570958_SNP	0,1982	0,9349	1,14E-07	8,70E-07

**Çizelge 4.5.4.2.** 15 yaş genlerinin SNP isabet noktaları ve anlamlılıkları (parantez içerisindeki sayılar genlerin isabet sayısıdır). **MAF:** Minör Alel Frekansı; R: kromozomun sağ kolu, S: kromozomun sol kolu, X: X kromozomu.

Gen kimliği	SNP kimliği	MAF	Dişi P değeri	Erkek P değeri	Farkın P değeri
<i>a (2)</i>	2R_18058061_SNP	0,1053	0,0007043	9,80E-05	0,4331
<i>brn</i>	X_3999552_SNP	0,07965	0,06397	5,75E-07	0,002915
<i>Pka-C3</i>	3L_15941169_SNP	0,0625	0,01724	7,10E-06	0,04576
<i>klar</i>	3L_486777_SNP	0,1261	0,02994	0,009629	1,41E-05
<i>Ptp61F (2)</i>	3L_1371665_SNP	0,4211	1,15E-06	0,07183	0,02876
<i>ush</i>	2L_540296_SNP	0,05217	0,0002984	5,54E-05	0,4651
<i>mew</i>	X_13135104_SNP	0,06542	0,1258	0,001425	1,52E-05
<i>Ets65A</i>	3L_6097171_SNP	0,1182	0,0008987	5,09E-05	0,3737
<i>hdc (3)</i>	3R_26116152_SNP	0,08036	0,001566	0,07502	1,30E-05
<i>Sema-1a</i>	2L_8660072_SNP	0,09821	0,001257	8,93E-05	0,3688
<i>Sema-2a</i>	2R_12391045_SNP	0,0625	0,05789	5,78E-06	0,01265
<i>elk (4)</i>	2R_13775727_SNP	0,1712	0,0006476	2,63E-08	0,03334
<i>wun</i>	2R_5288482_SNP	0,1579	0,07406	5,08E-06	0,008265
<i>fz2</i>	3L_19178910_SNP	0,24	0,1212	0,0004179	8,35E-06
<i>stumps</i>	3R_10431222_SNP	0,0531	0,006226	0,01484	3,34E-06
<i>kirre</i>	X_2813241_SNP	0,05607	0,01897	0,01002	8,95E-06
<i>CG12682</i>	X_4719375_SNP	0,1491	5,14E-05	5,13E-05	0,6385
<i>CG12075</i>	X_8742509_SNP	0,05263	0,003186	0,04939	1,03E-05
<i>cdc14</i>	2L_7808682_SNP	0,05357	9,10E-06	0,9845	0,0002232
<i>CG9314</i>	2L_8707373_SNP	0,1404	0,003797	3,44E-05	0,167

Gen kimliği	SNP kimliği	MAF	Diği P değeri	Erkek P değeri	Farkın P değeri
<i>Apoltp</i>	2L_9640383_SNP	0,2432	0,006648	2,14E-05	0,1052
<i>Samuel (2)</i>	2L_11031511_SNP	0,0531	0,0004841	0,0002218	0,596
<i>Ance-3</i>	2L_13934445_SNP	0,0625	0,0007105	0,05472	2,30E-06
<i>CG13284</i>	2L_16843197_SNP	0,05405	2,75E-06	0,2901	0,007153
<i>CG12769</i>	2R_3944609_SNP	0,07921	0,004729	0,04264	1,90E-05
<i>CG6568</i>	2R_13294793_SNP	0,05357	3,53E-06	0,3291	0,004563
<i>sano</i>	2R_14784273_SNP	0,09709	0,0008662	5,58E-06	0,155
<i>CG15117</i>	2R_15013426_SNP	0,3274	1,82E-06	0,01141	0,1525
<i>CG11007</i>	2R_15392321_SNP	0,07826	0,01409	0,009693	4,17E-06
<i>CG13492 (2)</i>	2R_17713602_SNP	0,1391	0,005861	9,25E-06	0,08149
<i>nsr</i>	2R_18539900_SNP	0,05405	0,0002666	0,06539	1,83E-06
<i>DOR</i>	3L_4416300_SNP	0,05556	5,39E-05	0,0005987	0,8448
<i>eIF4E-5</i>	3L_7888206_SNP	0,1351	2,63E-06	0,02974	0,05833
<i>PGRP-LC</i>	3L_9331948_SNP	0,0614	0,001753	8,90E-06	0,1456
<i>CG7656 (2)</i>	3L_15581100_SNP	0,114	0,02499	0,006612	5,54E-06
<i>RhoGAP71E</i>	3L_15583868_SNP	0,09434	0,003208	0,02065	3,79E-06
<i>CG9674 (2)</i>	3L_16780524_SNP	0,2273	0,1336	9,79E-06	0,008071
<i>CG13814</i>	3L_20244293_SNP	0,08036	0,0008176	1,62E-06	0,1108
<i>CG13252 (2)</i>	3L_20737176_SNP	0,05357	0,3636	5,24E-06	0,0005301
<i>CG17816</i>	3R_3690493_SNP	0,09735	0,002855	1,07E-05	0,1648
<i>CG9297</i>	3R_9601708_SNP	0,05455	3,11E-06	0,2633	0,007468
<i>beat-IIb</i>	3R_13079932_SNP	0,4414	0,0001932	0,0005654	0,8825

Gen kimliği	SNP kimliği	MAF	Diği P değeri	Erkek P değeri	Farkın P değeri
<i>CG18208</i>	3R_14655212_SNP	0,2589	7,27E-06	0,09232	0,0448
<i>CG16791</i>	3R_17157643_SNP	0,05263	4,53E-05	0,0003326	0,9946
<i>CG7922</i>	3R_17313731_SNP	0,1478	3,75E-06	0,1746	0,01537
<i>CG6688</i>	3R_18840706_SNP	0,05263	0,0002797	0,0001398	0,6002
<i>CG11317</i>	3R_26923447_SNP	0,08911	0,0003182	0,1182	1,36E-05
<i>lilli</i>	2L_2936802_SNP	0,0991	0,002616	0,02784	2,63E-06
<i>CG3502</i>	2R_19231347_SNP	0,07965	0,0002123	0,0003963	0,8033
<i>CG30089</i>	2R_11630148_SNP	0,1239	6,41E-05	5,59E-06	0,349
<i>mtt</i>	2R_4408398_INS	0,07	0,0009502	0,1001	2,12E-05
<i>CG31365</i>	3R_18951477_SNP	0,05263	0,001011	0,08147	7,79E-06
<i>CG31664</i>	2L_1825425_SNP	0,3514	0,4166	8,60E-06	0,0006774
<i>CG32103</i>	3L_12398516_SNP	0,0614	6,27E-07	0,7596	0,0002396
<i>CG32138 (2)</i>	3L_14059759_SNP	0,2589	7,67E-06	0,425	0,00407
<i>CG32521 (3)</i>	X_21146931_SNP	0,2162	0,003202	0,04138	9,38E-06
<i>att-ORFA</i>	3R_16380145_SNP	0,0885	0,05589	1,24E-05	0,01738
<i>CG41106</i>	X_22347353_SNP	0,3186	6,79E-06	0,796	0,0004093
<i>CG40485</i>	X_22363568_SNP	0,1964	5,17E-06	0,7108	0,0008007
<i>Pvf3</i>	2L_7153359_SNP	0,1071	5,23E-06	0,05825	0,04459
<i>CG34393</i>	2L_3194741_SNP	0,4259	0,009099	0,02435	1,23E-05
<i>Snoo (3)</i>	2L_7914689_SNP	0,2342	2,40E-06	0,1934	0,01117
<i>Mob2 (3)</i>	3L_11537469_SNP	0,05217	7,12E-06	0,8486	0,0001113
<i>CG42389</i>	2L_16596185_INS	0,1262	0,00234	1,33E-05	0,1058

<b>Gen kimliği</b>	<b>SNP kimliği</b>	<b>MAF</b>	<b>Dişi P değeri</b>	<b>Erkek P değeri</b>	<b>Farkın P değeri</b>
<i>CG42524</i>	2R_11509840_SNP	0,2143	5,17E-06	0,04921	0,05484
<i>CG42673</i>	3L_9539910_SNP	0,3909	0,01888	0,00807	4,07E-06
<i>sdt (2)</i>	X_8127010_SNP	0,1217	1,10E-05	0,0684	0,06981
<i>CG42820 (2)</i>	2L_8391231_INS	0,05217	0,6628	6,01E-06	0,000139
<i>CG43078</i>	3L_8571964_SNP	0,1351	1,96E-05	0,03983	0,1131
<i>CG43104</i>	2R_12623674_SNP	0,3818	0,01441	0,02023	1,47E-05
<i>hppy</i>	2R_15082757_SNP	0,05357	0,04737	0,00457	9,26E-06
<i>CG43658</i>	X_17372261_SNP	0,05405	0,0004933	0,1249	9,61E-06
<i>CG43710</i>	2R_16664907_SNP	0,4796	2,34E-05	0,09214	0,06878
<i>dally</i>	3L_8833389_SNP	0,1053	1,68E-05	0,0006934	0,745
<i>CG44251</i>	2R_8835922_SNP	0,07619	0,2175	7,77E-06	0,002734

**Çizelge 4.5.4.3.** 30 yaş genlerinin SNP isabet noktaları ve anlamlılıkları (parantez içerisindeki sayılar genlerin isabet sayısıdır). **MAF:** Minör Alel Frekansı; R: kromozomun sağ kolu, S: kromozomun sol kolu, X: X kromozomu.

Gen kimliği	SNP kimliği	MAF	Dişi P değeri	Erkek P değeri	Farkın P değeri
<i>Act87E</i>	3R_9251244_SNP	0,3509	2,18E-06	0,002502	0,2271
<i>by</i>	3R_5356256_SNP	0,1416	0,02178	1,15E-05	0,02605
<i>dnc (2)</i>	X_3233655_SNP	0,1058	0,01931	1,96E-07	0,001671
<i>ena</i>	2R_15038050_SNP	0,05263	0,01398	7,41E-06	0,03235
<i>fas (3)</i>	2R_9587745_SNP	0,07143	0,2274	0,0005174	1,27E-06
<i>fz</i>	3L_14341141_SNP	0,115	1,24E-05	0,05054	0,04983
<i>bs</i>	2R_20234102_SNP	0,1944	0,06802	0,01404	1,09E-05
<i>Sox14</i>	2R_19866749_SNP	0,1579	0,42	0,000586	8,77E-06
<i>navy</i>	2R_20171463_SNP	0,1062	0,2074	8,49E-07	0,0001783
<i>elk (2)</i>	2R_13810784_SNP	0,4364	0,2973	3,72E-06	0,0001431
<i>Mef2</i>	2R_5816429_SNP	0,115	0,1721	0,003979	1,04E-05
<i>beat-1a (6)</i>	2L_16049509_SNP	0,1346	0,3382	1,07E-06	2,54E-05
<i>nompC (4)</i>	2L_5349042_SNP	0,1491	0,002547	1,26E-06	0,03884
<i>mspo</i>	2R_10595550_SNP	0,05263	0,1712	6,43E-06	0,001145
<i>caps</i>	3L_13234450_SNP	0,1982	3,84E-08	0,07389	0,001656
<i>bab2</i>	3L_1148966_SNP	0,06195	0,1051	0,006374	6,30E-06
<i>Inx7</i>	X_6888285_SNP	0,3028	0,004888	0,03584	3,38E-07
<i>Amph</i>	2R_8492680_SNP	0,2703	0,07152	0,01178	7,86E-06
<i>Jhl-1</i>	2R_6194626_SNP	0,3551	0,001475	5,64E-06	0,1336
<i>CSN7</i>	2R_4315676_SNP	0,0531	0,01463	1,43E-05	0,04028

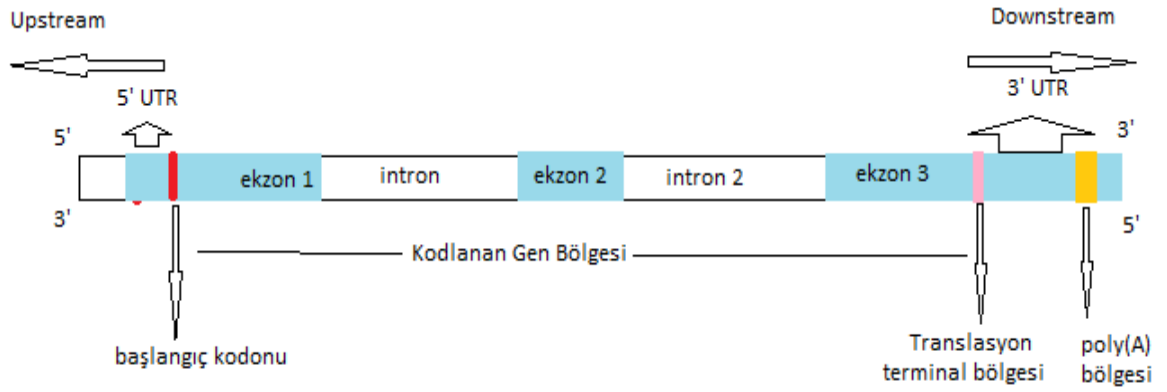


<i>CG16892</i>	X_9167909_SNP	0,3661	0,0002021	6,71E-05	0,5647
<i>CG4678 (2)</i>	X_16596419_SNP	0,08182	2,66E-07	0,05005	0,007907
<i>Duox</i>	2L_2828198_SNP	0,4035	9,48E-06	0,001358	0,4289
<i>CG15414</i>	2L_3481290_SNP	0,08036	0,009947	8,78E-06	0,04643
<i>CG5149</i>	2L_7386690_SNP	0,3	0,203	8,97E-06	0,0008528
<i>CG9466 (2)</i>	2L_8772821_SNP	0,3608	0,0006424	4,18E-05	0,4433
<i>nAcRalpha-30D</i>	2L_9849933_SNP	0,1712	0,7873	5,68E-05	7,82E-06
<i>kon (3)</i>	2L_18501843_SNP	0,08108	3,05E-07	0,01017	0,05516
<i>CG10178 (21)</i>	2L_18510349_SNP	0,1101	3,61E-07	0,01586	0,04726
<i>CG10211</i>	2L_18522947_DEL	0,05405	7,56E-06	0,002842	0,3259
<i>CG13334</i>	2R_9446764_SNP	0,07895	0,1071	7,72E-07	0,000716
<i>CG12858</i>	2R_10627607_SNP	0,07619	0,03431	3,61E-06	0,008257
<i>lbk</i>	2R_12046949_SNP	0,05769	0,008078	0,1098	1,41E-05
<i>CG9826 (3)</i>	2R_18728860_SNP	0,3482	0,0008932	0,1403	1,21E-06
<i>CG3394 (2)</i>	2R_20185274_SNP	0,07018	0,103	2,44E-06	0,001483
<i>slow</i>	3L_4386314_SNP	0,1491	2,33E-05	0,0001141	0,9859
<i>Gef64C</i>	3L_4734432_SNP	0,07018	0,0004259	3,17E-05	0,3676
<i>CG33275 (2)</i>	3L_7630799_SNP	0,05217	0,3339	0,0003769	2,37E-06
<i>CG8177</i>	3L_9771510_SNP	0,3182	6,24E-05	0,0001744	0,8986
<i>CG9837</i>	3R_4638086_INS	0,4327	0,102	0,007172	1,24E-05
<i>PGRP-LB</i>	3R_7280518_SNP	0,07143	3,54E-06	0,2537	0,002237
<i>foxo</i>	3R_9896014_SNP	0,0708	2,87E-07	0,01671	0,02937
<i>Cpr97Eb</i>	3R_22916337_SNP	0,2105	8,58E-06	0,1761	0,007379

<i>sas-6</i>	3R_25821502_SNP	0,05217	0,2074	0,002699	9,81E-06
<i>Tace</i>	3R_25827214_SNP	0,05217	0,2074	0,002699	9,81E-06
<i>CG7912 (6)</i>	3R_25834302_SNP	0,05217	0,2074	0,002699	9,81E-06
<i>mtt</i>	2R_4382005_SNP	0,06195	0,2319	0,002012	1,21E-05
<i>CG31690</i>	2L_2704082_SNP	0,09735	6,03E-05	0,0002785	0,9853
<i>CG31961</i>	2L_4187747_SNP	0,156	3,38E-06	0,005738	0,1656
<i>dpr10 (3)</i>	3L_10163806_SNP	0,4455	0,005683	0,02871	4,36E-07
<i>CG34127</i>	3R_3434535_SNP	0,1947	0,008712	0,0894	1,19E-05
<i>Pde11</i>	2L_18548864_SNP	0,07018	1,73E-06	0,00193	0,2391
<i>Fili</i>	2R_17818625_SNP	0,271	0,1447	3,73E-06	0,0005845
<i>spri</i>	X_10454740_SNP	0,08036	0,1989	9,30E-06	0,0007865
<i>mol (3)</i>	2L_14997486_SNP	0,3009	0,4131	2,66E-06	8,03E-05
<i>CG42324 (3)</i>	3L_3496950_SNP	0,1062	0,3865	4,42E-05	2,02E-07
<i>Ten-a</i>	X_12153659_SNP	0,1875	1,21E-05	0,1671	0,00916
<i>CG42540</i>	3L_4560527_SNP	0,06195	0,009832	0,05199	3,92E-06
<i>CG42593</i>	X_7844810_SNP	0,05357	0,04906	0,01586	4,57E-06
<i>dsx-c73A</i>	3L_16444943_SNP	0,1875	0,1462	0,002446	1,78E-06
<i>l(2)35Bc</i>	2L_15008647_SNP	0,1217	0,0005427	4,45E-05	0,3734
<i>CG43078</i>	3L_8586275_SNP	0,06087	0,06908	0,01195	7,93E-06
<i>CR43771 (7)</i>	2R_7319203_SNP	0,09091	0,09465	4,37E-06	0,002549
<i>Rgk1</i>	2R_15236465_SNP	0,177	0,06527	0,01489	9,43E-06

#### 4.5.4. İlişkilenen genetik varyantların SNP isabet noktaları

İlişkilenen genetik varyantlardaki SNP isabet noktaları, varyantların fenotipe genetik katkısının moleküler ifadesini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, fenotipik katkının moleküler doğasına dair bir fikir edinmek amacıyla, üç farklı yaş grubunda saptanan genetik varyantlardaki SNP isabet noktaları tespit edilmiştir. Bir genin temel ifade ve kontrol bölgelerini özetleyen genel bir şeması Şekil 4.5.4.1'de verilmektedir. Tez kapsamında saptanan genetik varyantların genetik bölge bazında isabet sayılarını gösteren grafikler ise aşağıda gösterilmektedir.



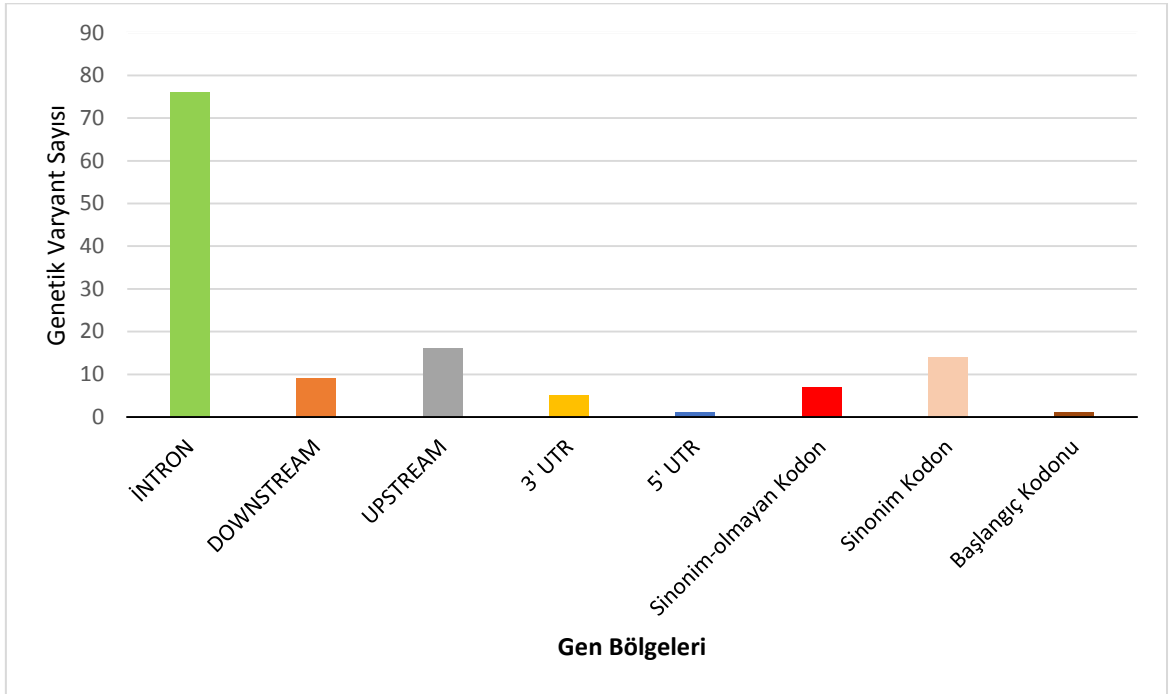
Şekil 4.5.4.1. Gen bölgelerinin şematik gösterimi.

Şekil.4.5.4.2.'de ifade edildiği üzere, 0 yaş grubunda varyantlardan: 76 isabet intron bölgesinde, 9'u distal poliA alanının aşağısında (downstream), 16'sı transkripsiyon başlangıç noktasının üzerinde (upstream) , 5'i ekzon içerisinde 3' UTR bölgesinde, 1'i ekzon içerisinde 5' UTR bölgesinde, 7'si farklı amino asit üretilmesine neden olan kodonda (sinonim-olmayan kodon), 14'ü aynı amino asitleri üreten kodonda (sinonim kodon) ve 1 tanesi 5' UTR bölgesinde başlangıç kodonunda görülmektedir.

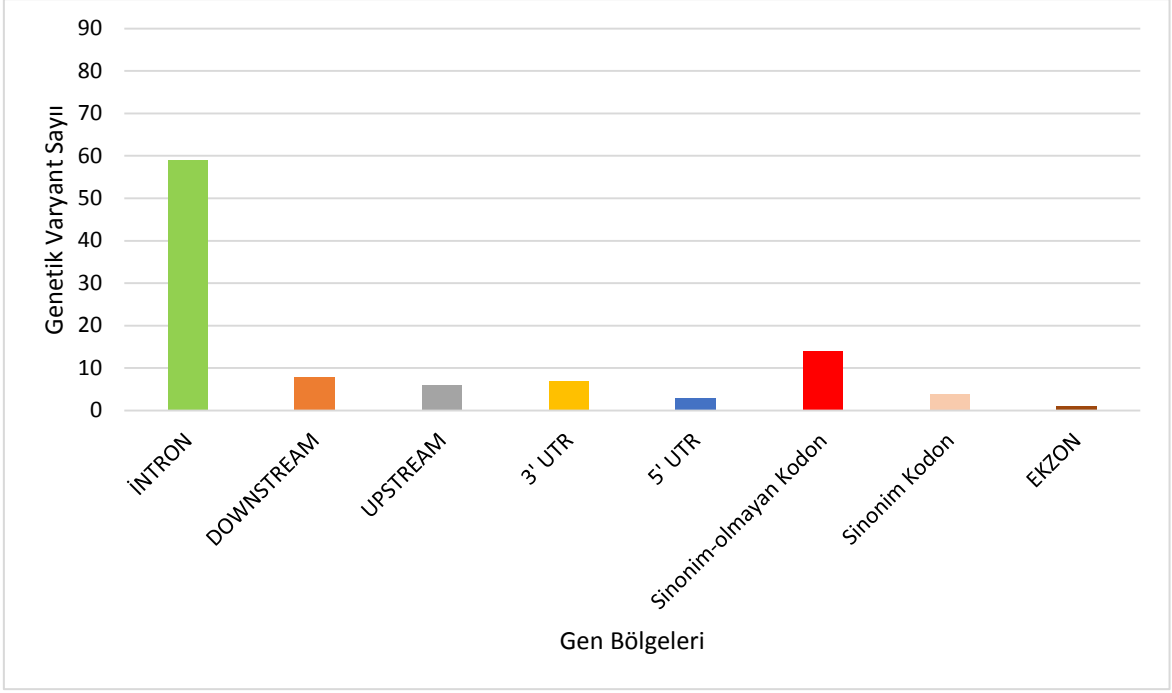
Şekil 4.5.4.3'te ifade edildiği gibi, 15 yaş grubunda tespit edilen varyant isabetlerinden: 59'u intron bölgesinde, 8'i distal poliA alanının aşağısında (downstream), 6'sı transkripsiyon başlangıç noktasının üzerinde (upstream), 7'si ekzon içerisinde 3' UTR bölgesinde, 3'ü ekzon içerisinde 5' UTR bölgesinde, 14'ü farklı amino asit üretilmesine neden olan kodonda (sinonim-olmayan kodon), 4'ü

aynı amino asitleri üreten kodonda (sinonim kodon) ve 1 tanesi ekzon bölgesinin içinde görülmektedir.

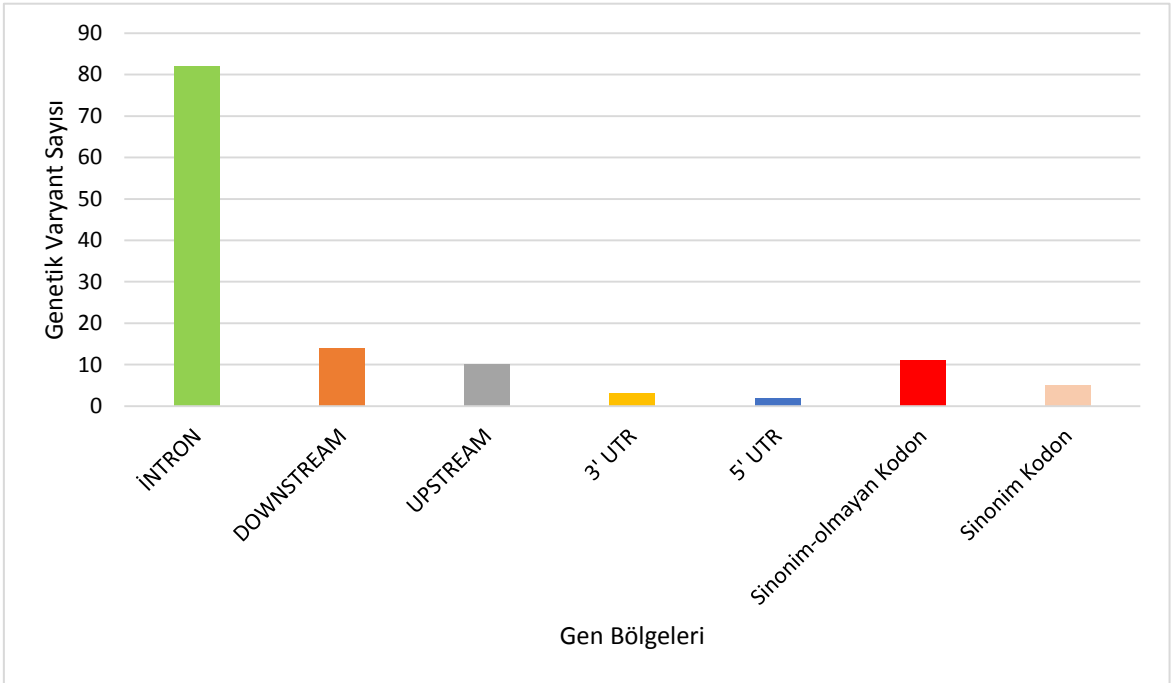
30 yaş grubunda ise ilgili gen bölgeleri Şekil 4.5.4.4'de gösterilmiş olup, varyant isabet noktalarından: 82 isabet intron bölgesinde, 14'ü distal poliA alanının aşağısında (downstream), 10'u transkripsiyon başlangıç noktasının üzerinde (upstream) , 3'ü ekzon içerisinde 3' UTR bölgesinde, 2'si ekzon içerisinde 5' UTR bölgesinde, 11'i farklı amino asit üretilmesine neden olan kodonda (sinonim-olmayan kodon), 5'i aynı amino asitleri üreten kodonda (sinonim kodon) görülmektedir.



**Şekil 4.5.4.2.** 0 Yaş kategorisi için saptanan genetik varyantların isabet bölgelerinin dağılımı



**Şekil 4.5.4.3.** 15 Yaş kategorisi için saptanan genetik varyantların isabet bölgelerinin dağılımı



**Şekil 4.5.4.4.** 30 Yaş kategorisi için saptanan genetik varyantların isabet bölgelerinin dağılımı

#### 4.5.5. Genler ve işlevleri

Tez çalışması kapsamında, *D. melanogaster*'de *parkin* geni ile etkileşimde olduğu tespit edilen genlerin moleküler fonksiyonları ve biyolojik süreçteki işlevleri de değerlendirilmiştir. Değerlendirme PANTHER (<http://pantherdb.org/>) veritabanına göre yapılmıştır. İlgili genlerin ortak işlev ve süreç bakımından gruplandırılmasına ilişkin çizelgeler aşağıda verilmektedir:

Çizelge 4.5.5.1'de gösterilen 0 yaş genlerine genel olarak bakıldığında, doğrudan sinir sistemiyle ilişkili, akson gelişimi, nöron oluşumu, motor nöron akson rehberliğinin yanı sıra doku gelişimi, hücre morfogenezi ve fenotipik olarak ana çalışma konusu olan lokomotor hareket ile biyolojik süreçte işlev gösteren genler oldukları görülmektedir. 0 yaş grubu genleri arasında, dikkat çekici olarak, deneylerdeki soyların belirteç fenotipini veren *w(white)* genine de rastlanmıştır. Yine, irkilme sıçrama davranışıyla ilişkili olduğu bisoyun *Sema-1a* geni de bu yaş kategorisinde tespit edilmiştir. Yine, bu yaş kategorisinde bulunan *CadN*, *NetA*, *Sdc*, *stan*, *Wnt4*, *fend*, *spz* gibi genlere bakıldığında, bunların da, Akson rehberliği ve protein bağlanması gibi biyolojik süreçler açısından *Sema-1a* ile ortak işlev gösterdikleri görülmektedir. Ayrıca bu genler, *Sema-1a*'dan farklı olarak, Wnt sinyal yolağında ve immün sistem yanıtında da işlev sahibidirler.

Çizelge 4.5.5.2'de belirtildiği gibi, 15 yaş kategorisi için saptanan genler arasında biyolojik süreçler açısından genellikle nöron oluşumu, nöron gelişimi, lokomotor hareket, kemotaksis gibi işlev görenlerin yanısıra, sinyal iletimi, sinaptik hedef tanıma, organ ve sistem gelişimi gibi işlevlerde görev alan genler de bulunmaktadır. *Sema-1a* geni bu yaş kategorisi açısından da saptanmıştır ve ayrıca, bu genin ait olduğu gen ailesinden bir diğer gen, *Sema2a*, bulunan genlerden bir diğeridir. Bu kategori için saptanan *fz2*, *stumps*, *lilli*, *PGRP-LC*, *CG18208*, *Ptp61F*, *mtt* ve *DOR* genler, çoğunlukla *Sema-1a* ile ortak işlevlere sahiptirler ve ayrıca G-protein bağlı reseptör aktivitesi, beslenme davranışı, çinko iyon bağlanması, immün yanıt ve Wnt sinyal yolağında iş görmektedirler.

30 yaşta kategorisi için saptanan genlerin işlevleri Çizelge 4.5.5.3'te verilmiştir. Bu yaş kategorisinde de, yine nörogenez, lokomotor ritim, akson gelişimi, nöron farklılaşması süreçlerinde etkili genler bulunmakla birlikte, kanat morfogenezi, imaginal disk morfogenezi, hücre büyümesi, instar larva instar safhaları ve pupa

gelişimi gibi süreçleri etkileyen genler de yer almaktadır. Bu yaş kategorisinde, 0 ve 15 yaş kategorileri için bulunmuş olan Sema-1a'ya rastlanmamakla birlikte, yine irkilme sıçrama davranışı ve lokomasyon ile ilişkili olduğu ortaya konulmuş olan *nompC* geni tespit edilmiştir. Protein domaini iyon taşınımı işi gören bu gen, bu yaş kategorisinde saptanan *navy*, *PGRP-LB*, *foxo*, *beat-la*, *fz* ve *ena* genleri ile, dış uyaranlara verilen tepki sürecinde işlevsel ortaklığa sahiptir. Bulunan bu diğer genler, aynı zamanda, çinko iyon bağlayıcı, immün yanıt, insülin reseptör, açlık direnci, ağrı duyusu algılama ve Wnt sinyal yolağı işlevlerinde de etkindirler.

**Çizelge 4.5.5.1.** 0 yaş kategorisi için belirlenen genlerin biyolojik süreçlerdeki görevleri.

Biyolojik süreç	Gen oranı	Genomdaki sürece ait gen sayısı	Biyolojik süreçle ilgili genler
Epitel doku gelişimi	29/91 gen (%31.9)	1228 / 16085 gen (%7.6)	<i>hth, Notum, Wnt4, Doc2, tx, tai, CadN, mam, mus304, rab3-GAP, dy, 4EHP, armi, Gef64C, kst, dsx, sfl, A2bp1, pbl, nuf, rk, hdc, app, cdc2, Fas, elB, bbg, stan, btsz</i>
Aksonogenez	16/91 gen, (%17.6)	329 /16085 gen, (%2.0)	<i>NetA, Sdc, Wnt4, spz, sick, tai, CadN, Ptp61F, Gef64C, dsx, pbl, Trim9, hdc, fend, Sema-1a, stan</i>
Doku gelişimi	29/ 91 gen, (%31.9)	1309/16085 gen, (%8.1)	<i>hth, Notum, Wnt4, Doc2, tx, tai, CadN, mam, mus304, rab3-GAP, dy, 4EHP, armi, Gef64C, kst, dsx, sfl, A2bp1, pbl, nuf, rk, hdc, app, cdc2, Fas, elB, bbg, stan, btsz</i>
Akson gelişimi	16/91 gen, (%17.6)	343/16085 gen, (%2.1)	<i>NetA, Sdc, Wnt4, spz, sick, tai, CadN, Ptp61F, Gef64C, dsx, pbl, Trim9, hdc, fend, Sema-1a, stan</i>
Hücrel gelişim süreci	40/91 gen, (%44.0)	2611/16085 gen, (%16.2)	<i>hth, NetA, CG7759, mam, Ptp61 4EHP, Trim9, rk, app, XRCC1, dy, Fas, Sdc, Wnt4, Doc2, spz, armi, CG9175, sick, tai, CadN, Eip75B rab3-GAP, kst, dsx, A2bp1, Gef64C, pbl, Gl, nuf, hdc, blanks, fend, elB, cdc2, Sema-1a, bbg, stan, Amph, CG1789</i>
Biyolojik süreçlerin düzenlenmesi	46/91 gen, (%50.5)	3466/16085 gen, (%21.5)	<i>hth, NetA, Vsx2, Ino80, tx, CG775 9, mam, Ptp61F, 4EHP, Trim9, rk, 5-HT1A, btsz, elB, TrissinR, stan, Amph, Notum, Sdc, syx17, Wnt4, Doc2 spz, sick, Rh7, tai, mus304, CadN, toe, dsx, rab-3GAP, Eip75B,</i>

			<i>armi, Gef64C, sfl, A2bp1, pbl, Gl, CG10348, hdc, Pep, blanks, bru-3, cdc2, Sema-1a, CG31694</i>
Anatomik yapı morfogenezi	35/91 gen, (%38.5)	2117/16085 gen, (%13.2)	<i>hth, NetA, tx, CG7759, mam, Ptp61F, 4EHP, Trim9, app, Fas, btsz, Sdc, Wnt4, spz, CG9175, sick, tai, CadN, dy, armi, Gef64C, dsx, sfl, nuf, pbl, Gl, A2bp1, hdc, blanks, fend, Sema-1a, elB, cdc2, stan, Amph</i>
Biyolojik regülasyon	48/91 gen, (%52.7)	3827/16085 gen, (%23.8)	<i>hth, NetA, Vsx2, Ino80, tx, CG7759, mam, Ptp61F, 4EHP, Trim9, rk, 5-HT1A, btsz, TrissinR, Notum, Sdc, Khc-73, syx17, Wnt4, Doc2, spz, sick, tai, Rh7, mus304, CadN, rab3-GAP, Eip75B, armi, Gef64C, toe, kst, dsx, sfl, A2bp1, pbl, Gl, CG10348, hdc, Pep, blanks, bru-3, elB, cdc2, Sema-1a, CG31694, stan, Amph</i>
Hücre farklılaşması	38/91 gen, (%41.8)	2548/16085 gen, (%15.8)	<i>hth, NetA, CG7759, mam, Ptp61F, 4EHP, Trim9, rk, app, XRCC1, Fas, Sdc, Wnt4, Doc2, spz, sick, tai, CadN, rab3-GAP, Eip75B, armi, Gef64C, kst, dsx, A2bp1, pbl, Gl, nuf, hdc, blanks, fend, elB, cdc2, Sema-1a, bbg, stan, Amph, CG1789</i>
Nöron farklılaşması	22/91 gen, (%24.2)	891/16085 gen, (%5.5)	<i>hth, NetA, Sdc, Wnt4, spz, sick, tai, CG7759, CadN, Ptp61F, Gef64C, dsx, Gl, pbl, Trim9, hdc, app, fend, elB, Sema-1a, stan, Amph</i>
Nöronların oluşumu	23/91 gen, (%25.3)	977/16085 gen, (%6.1)	<i>hth, NetA, Sdc, Wnt4, spz, sick, tai, CG7759, CadN, Ptp61F, Gef64C, dsx, Gl, pbl, Trim9, hdc, app, fend, elB, cdc2, Sema-1a, stan, Amph</i>
Sistem gelişimi	39/91 gen, (%42.9)	2759/16085 gen, (%17.2)	<i>hth, NetA, tx, CG7759, mam, Ptp61F, 4EHP, Trim9, rk, Gale, app, Fas, btsz, Sdc, Notum, Wnt4, Doc2, spz, sick, tai, mus304, CadN, dy, Gef64C, toe, dsx, sfl, A2bp1, pbl, Gl, nuf, hdc, fend, elB, cdc2, Sema-1a, stan, Amph, CG1789</i>
Lokomosyon	19/91 gen, (%20.9)	721/16085 gen, (%4.5)	<i>NetA, Sdc, Wnt4, spz, tai, CadN, Ptp61F, rab3-GAP, Gef64C, dsx, sfl, pbl, Trim9, rk, w, fend, Sema-1a, bbg, stan</i>



Hücre veya subselüler maddenin hareketi	19/91 gen, (%20.9)	723/16085 gen, (%4.5)	<i>Khc-73, NetA, Sdc, Wnt4, spz, tai, CadN, Ptp61F, rab3-GAP, Gef64C, dsx, sfl, pbl, Trim9, rk, fend, Sema-1a, bbg, stan</i>
Uyarana tepki	40/91 gen, (%44.0)	2986/16085 gen, (%18.6)	<i>hth, NetA, Ino80, mam, Ptp61F, Trim9, rk, 5-HT1A, CG11873, w, nord, XRCC1, St3, TrissinR, Sdc, syx17, Notum, Wnt4, spz, St1, sick, Rh7, mus304, CadN, dikar, Eip75B, armi, Gef64C, kst, dsx, sfl pbl, Gl, fend, elB, cdc2, bbg, Sema-1a, CG31694, stan</i>
Akson rehberliği	12/91 gen, (%13.2)	258/16085 gen, (%1.6)	<i>NetA, Sdc, dsx, Wnt4, Trim9, spz, fend, Sema-1a, CadN, Ptp61F, stan, Gef64C</i>
Nöron projeksiyon rehberliği	12/91 gen, (%13.2)	267/16085 gen, (%1.7)	<i>NetA, Sdc, dsx, Wnt4, Trim9, spz, fend, Sema-1a, CadN, Ptp61F, stan, Gef64C</i>
Kemotaksis	12/91 gen, (%13.2)	279/16085 gen, (%1.7)	<i>NetA, Sdc, dsx, Wnt4, Trim9, spz, fend, Sema-1a, CadN, Ptp61F, stan, Gef64C</i>
Sinir sistem gelişimi	28/91 gen, (%30.8)	1732/16085 gen, (%10.8)	<i>hth, Notum, NetA, Sdc, Wnt4, spz, sick, tai, CG7759, CadN, mam, Ptp61F, 4EHP, Gef64C, dsx, A2bp1, Gl, pbl, Trim9, hdc, app, fend, cdc2 elB, Sema-1a, CG1789, stan, Amph</i>
Hücre morfogenezi	18/91 gen, (%19.8)	771/16085 gen, (%4.8)	<i>NetA, Sdc, Wnt4, spz, CG9175, sick, tai, CadN, Ptp61F, dy, Gef64C, dsx, pbl, Trim9, hdc, fend Sema-1a, stan</i>
Nöron gelişimi	18/91 gen, (%19.8)	777/16085 gen, (%4.8)	<i>NetA, Sdc, Wnt4, spz, sick, tai, CG7759, CadN, Ptp61F, Gef64C, dsx, pbl, Trim9, hdc, fend, stan, Sema-1a, Amph</i>
Uyarılara karşı hücre yanıtı	29/91 gen, (%31.9)	1895/16085 gen, (%11.8)	<i>St3, hth, TrissinR, Notum, syx17, Wnt4, spz, Ino80, St1, sick, Rh7, mam, mus304, Ptp61F, Eip75B, armi, Gef64C, sfl, pbl, Trim9, rk, 5-HT1A, CG11873, cdc2, elB, Sema-1a, XRCC1, stan, CG31694</i>
Epitel morfogenezi	18/91 gen, (%19.8)	779/16085 gen, (%4.8)	<i>hth, Wnt4, tx, CadN, mam, dy, 4EHP, Gef64C, dsx, sfl, pbl, nuf, A2bp1, hdc, app, Fas, stan, btsz</i>
Nörogenез	25/91 gen, (%27.5)	1494/16085 gen, (%9.3)	<i>hth, NetA, Sdc, Wnt4, spz, sick, tai, CG7759, CadN, Ptp61F, stan, 4EHP, Gef64C, dsx, Gl, pbl, Trim9, hdc, app, fend, elB, cdc2,</i>

			<i>Amph, Sema-1a, CG1789</i>
Gen ekspresyonunun regülasyonu	22/91 gen, (%24.2)	1218/16085 gen, (%7.6)	<i>hth, Sdc, Vsx2, Doc2, Ino80, tx, tai, CG7759, mam, Eip75B, 4EHP, armi, toe, dsx, Gl, A2bp1, bru-3, CG10348Pep, hdc, blanks, elB</i>
Motor nöron akson rehberliği	6/91 gen, (%6.6)	64/16085 gen, (%0.4)	<i>fend, NetA, Sema-1a, Sdc, Wnt4, spz</i>
Post-embriyonik gelişim	17/91 gen, (%18.7)	786/16085 gen, (%4.9)	<i>hth, Wnt4, spz, tx, mam, Eip75B, dy, 4EHP, Gef64C, dsx, sfl, nuf, A2bp1, hdc, Gale, app, btsz</i>
İmaginal disk kökenli ikincil yapı gelişimi	13/91 gen, (%14.3)	457/16085 gen, (%2.8)	<i>hth, sfl, A2bp1, nuf, Wnt4, hdc, tx, app, mam, elB, dy, 4EHP, Gef64C</i>
İmaginal disk gelişimi	16/91 gen, (%17.6)	712/16085 gen, (%4.4)	<i>hth, Notum, Wnt4, tx, mam, app, mus304, dy, 4EHP, Gef64C, dsx, sfl, nuf, A2bp1, hdc, elB</i>
Epitel tüp morfogenezi	15/91 gen, (%16.5)	627/16085 gen, (%3.9)	<i>hth, sfl, dsx, A2bp1, nuf, Wnt4, pbl, hdc, tx, app, Fas, mam, dy, 4EHP, Gef64C</i>
Makromolekül metabolik sürecinin negatif regülasyonu	15/91 gen, (%16.5)	628/16085 gen, (%3.9)	<i>toe, Sdc, dsx, Vsx2, A2bp1, hdc, Ino80, blanks, CG7759, bru-3, elB, Ptp61F, Eip75B, 4EHP, armi</i>
Aksonogenez regülasyonu	5/91 gen, (%5.5)	39/16085 gen, (%0.2)	<i>NetA, CadN, Sema-1a, pbl, stan</i>
Nöron tanıma	7/91 gen, (%7.7)	108/16085 gen, (%0.7)	<i>CadN, Sema-1a, dsx, Wnt4, pbl, Trim9, stan</i>
Sinyalizasyon	25/91 gen, (%27.5)	1797/16085 gen, (%11.2)	<i>hth, TrissinR, Notum, syx17, Wnt4, spz, sick, Rh7, mam, Ptp61F, rab3-GAP, CG34139, Eip75B, Gef64C, sfl, pbl, Trim9, rk, 5-HT1A, XRCC1, elB, Amph, stan, Sema-1a, CG31694</i>
Metabolik süreç regülasyonu	24/91 gen, (%26.4)	1713/16085 gen, (%10.6)	<i>hth, Sdc, Vsx2, Doc2, spz, Ino80, tx, tai, CG7759, mam, Ptp61F, Eip75B, 4EHP, armi, toe, dsx, A2bp1, Gl, CG10348, Pep, hdc, blanks, bru-3, elB</i>
Nöron farklılaşması regülasyonu	7/91 gen, (%7.7)	150/16085 gen, (%0.9)	<i>hth, NetA, CadN, Sema-1a, pbl, stan, hdc</i>
Hüresel makromolekül biyosentezi regülasyonu	18/91 gen, (%19.8)	1073/16085 gen, (%6.7)	<i>hth, Sdc, Vsx2, Doc2, Ino80, tx, tai, mam, Eip75B, 4EHP, armi, toe, dsx, Gl, A2bp1, CG10348, blanks, bru-3</i>
Nörolojik sistem	18/91 gen,	1128/16085	<i>mRpL46, Sdc, Wnt4, Rh7, CadN,</i>

süreci	(%19.8)	gen, (%7.0)	<i>CG32333, dikar, armi, Gl, pbl, A2bp1, Pep, 5-HT1A, Gale, w, Sema-1a, nord, stan</i>
Metamorfoz	13/91 (%14.3)	gen, gen, (%3.9)	<i>hth, sfl, dsx, A2bp1, nuf, Wnt4, hdc, tx, app, mam, dy, 4EHP, Gef64C</i>
Bileşik gözün fotoreseptör hücre farklılaşması	7/91 (%7.7)	gen, gen, (%1.1)	<i>hth, CG7759, CadN, elB, Gl, Amph, stan</i>
Hücre boyutu regülasyonu	5/91 (%5.5)	gen, gen, (%0.5)	<i>CadN, Sema-1a, pbl, stan, btsz</i>
Akson uzantısı	4/91 (%4.4)	gen, gen, (%0.3)	<i>tai, CadN, stan, hdc</i>
Sinyal iletimi	20/91 (%22.0)	gen, gen, (%8.9)	<i>hth, TrissinR, Notum, Wnt4, spz, sick, Rh7, mam, Ptp61F, Eip75B, Gef64C, sfl, pbl, Trim9, rk, elB, 5-HT1A, Sema-1a, CG31694, stan</i>
Hücre göçü	9/91 (%9.9)	gen, gen, (%2.1)	<i>sfl, NetA, Sdc, Wnt4, pbl, rk, tai, rab3-GAP, bbg</i>
Lokomasyon regülasyonu	4/91 (%4.4)	gen, gen, (%0.3)	<i>NetA, CadN, Sema-1a, stan</i>
Hücre hareketliliği	9/91 (%9.9)	gen, gen, (%2.3)	<i>sfl, NetA, Sdc, Wnt4, pbl, rk, tai, rab3-GAP, bbg</i>
Duyu organı gelişimi	12/91 (%13.2)	gen, gen, (%4.0)	<i>toe, hth, dsx, nuf, Wnt4, Gl, CG7759, mam, elB, CadN, Amph, stan</i>
Hücre yüzeyi reseptör sinyal yolağı	12/91 (%13.2)	gen, gen, (%4.1)	<i>hth, Notum, sfl, Wnt4, pbl, Trim9, spz, mam, elB, Sema-1a, stan, Ptp61F</i>
Protein lokalizasyonu	10/91 (%11.0)	gen, gen, (%3.0)	<i>hth, pbl, CG9175, cdc2, Srp54k, CG5885, Ptp61F, Amph, armi, btsz</i>
RNA tarafından transkripsiyon sonrası gen susturulması	4/91 (%4.4)	gen, gen, (%0.4)	<i>blanks, Sdc, hdc, armi</i>
Hafıza	5/91 (%5.5)	gen, gen, (%0.7)	<i>w, A2bp1, dikar, armi, 5-HT1A</i>
Oogenez	13/91 (%14.3)	gen, gen, (%5.0)	<i>kst, A2bp1, pbl, rk, spz, tai, mam, cdc2, Ptp61F, bbg, rab3-GAP, Eip75B, armi</i>
Renal tubul gelişimi	4/91 (%4.4)	gen, gen, (%0.4)	<i>hth, Fas, pbl, Doc2</i>
Malphigi tubul gelişimi	4/91 (%4.4)	gen, gen, (%0.4)	<i>hth, Fas, pbl, Doc2</i>

Wnt sinyal yolağı	5/91 (%5.5)	gen,	129/16085 gen, (%0.8)	<i>Notum, sfl, Wnt4, pbl, stan</i>
Öğrenme	6/91 (%6.6)	gen,	195/16085 gen, (%1.2)	<i>w, nord, A2bp1, dikar, armi, 5-HT1A</i>
Göz gelişimi	10/91 (%11.0)	gen,	533/16085 gen, (%3.3)	<i>toe, hth, Wnt4, Gl, CG7759, mam, eIB, CadN, stan, Amph</i>
G-protein bağlı reseptör sinyal yolağı	5/91 (%5.5)	gen,	209/16085 gen, (%1.3)	<i>Rh7, TrissinR, rk, stan, 5-HT1A</i>
Merkezi sinir sistemi gelişimi	6/91 (%6.6)	gen,	296/16085 gen, (%1.8)	<i>hth, Notum, Sema-1a, mam, dsx, stan</i>
Strese yanıt	13/91 (%14.3)	gen,	1159/16085 gen, (%7.2)	<i>St3, kst, syx17, spz, Ino80, CG11873, sick, mus304, cdc2, XRCC1, Ptp61F, bbg, armi</i>
Davranış	10/91 (%11.0)	gen,	804/16085 gen, (%5.0)	<i>dsx, A2bp1, 5-HT1A, w, nord, Sema-1a, dikar, armi, 4EHP, Gef64C</i>
Duyusal algı	11/91 (%12.1)	gen,	931/16085 gen, (%5.8)	<i>mRpL46, Rh7, CadN, Sdc, Wnt4, pbl, Gl, CG32333, stan, Pep, Gale</i>
İntraselüler taşıma	7/91 (%7.7)	gen,	466/16085 gen, (%2.9)	<i>syx17, CG5885, sfl, Khc-73, Srp54k, Amph, btsz</i>
Ağrı duyusu algısı	8/91 (%8.8)	gen,	589/16085 gen, (%3.7)	<i>mRpL46, CadN, Wnt4, pbl, CG32333, stan, Pep, Gale</i>
Somatik kas gelişimi	3/91 (%3.3)	gen,	99/16085 gen, (%0.6)	<i>tx, hth, spz</i>
Kur yapma davranışı	3/91 (%3.3)	gen,	104/16085 gen, (%0.6)	<i>w, dsx, 5-HT1A</i>
Nörotransmitter salgı	3/91 (%3.3)	gen,	117/16085 gen, (%0.7)	<i>syx17, rab3-GAP, Amph</i>
Sinaptik vezikül taşıması	3/91 (%3.3)	gen,	117/16085 gen, (%0.7)	<i>syx17, sfl, Amph</i>
Nörotransmitter seviyelerinin düzenlenmesi	3/91 (%3.3)	gen,	124/16085 gen, (%0.8)	<i>syx17, rab3-GAP, Amph</i>
Gen ekspresyonunun düzenlenmesi, epigenetik	4/91 (%4.4)	gen,	227/16085 gen, (%1.4)	<i>blanks, Sdc, hdc, armi</i>
DNA tamiri	3/91 (%3.3)	gen,	142/16085 gen, (%0.9)	<i>XRCC1, mus304, Ino80</i>
Gen susturma	4/91 (%4.4)	gen,	240/16085 gen, (%1.5)	<i>blanks, Sdc, hdc, armi</i>
Beyin gelişimi	3/91 (%3.3)	gen,	146/16085 gen, (%0.9)	<i>hth, Sema-1a, stan</i>

Notch sinyal yolağı	3/91 (%3.3)	gen,	149/16085 gen, (%0.9)	<i>elB, mam, stan</i>
Kafa gelişimi	3/91 (%3.3)	gen,	170/16085 gen, (%1.1)	<i>hth, Sema-1a, stan</i>
Üreme davranışı	3/91 (%3.3)	gen,	171/16085 gen, (%1.1)	<i>w, dsx, 5-HT1A</i>
Protein taşıma	4/91 (%4.4)	gen,	315/16085 gen, (%2.0)	<i>CG9175, CG5885, Srp54k, btsz</i>
İmmün sistem süreci	5/91 (%5.5)	gen,	443/16085 gen, (%2.8)	<i>Wnt4, bbg, spz, Eip75B, Gale</i>
Bakteriye karşı savunma yanıtı	3/91 (%3.3)	gen,	202/16085 gen, (%1.3)	<i>St3, sick, spz</i>
Antimikrobiyal humoral yanıt	2/91 (%2.2)	gen,	101/16085 gen, (%0.6)	<i>spz, Eip75B</i>
Spermatogenez	4/91 (%4.4)	gen,	345/16085 gen, (%2.1)	<i>blanks, sfl, cdc2, dsx</i>
Biyotik uyarılara yanıt	4/91 (%4.4)	gen,	347/16085 gen, (%2.2)	<i>St3, sick, spz, Eip75B</i>
Ubiquitin bağımlı katabolik süreç	2/91 (%2.2)	gen,	132/16085 gen, (%0.8)	<i>Trim9, CG32085</i>
Karbonhidrat metabolizması	4/91 (%4.4)	gen,	399/16085 gen, (%2.5)	<i>tx, sfl, Eip75B, Gale</i>
İmmün yanıt	3/91 (%3.3)	gen,	302/16085 gen, (%1.9)	<i>bbg, spz, Eip75B</i>

**Çizelge 4.5.5.2.** 15 yaş genlerinin biyolojik süreçteki işlevleri

Biyolojik süreç	Gen oranı	Genomdaki sürece ait gen sayısı	Biyolojik süreçle ilgili genler
Nöron gelişimi	14/75 gen, (%18.7)	777/16085 gen, (%4.8)	<i>Pvf3, fz2, mew, Sema-2a, hdc, Mob2, sdt, lilli, Sema-1a, dally, Ptp61F, CG32138, klar, Snoo</i>
Anatomik yapı morfogenezi	24/75 gen, (%32.0)	2117/16085 gen, (%13.2)	<i>fz2, CG43658, stumps, nsr, eIF4E-5, sdt, lilli, dally, Sano, Ptp61F, Snoo, brn, Pvf3, ush, mew, Pka-C3, Sema-2a, kirre, hdc, RhoGAP71E, Mob2, klar, Sema-1a, CG32138,</i>
Lokomosyon	13/75 gen, (%17.3)	721/16085 gen, (%4.5)	<i>Pvf3, fz2, mew, stumps, klar, brn, Sema-2a, nsr, wun, CG13814, Sema-1a, dally, Ptp61F</i>
Hücre veya subselüler	13/75 gen, (%17.3)	723/16085 gen, (%4.5)	<i>Pvf3, fz2, mew, stumps, klar, brn, Sema-2a, nsr, RhoGAP71E, wun,</i>

bileşenin hareketi			<i>Sema-1a, dally, Ptp61F</i>
Hücreyel sürecin regülasyonu	30/75 gen, (%40.0)	3208/16085 gen, (%19.9)	<i>fz2, hppy, CG43658, stumps, CG13284, mtt, CG34393, lilli, dally, Ptp61F, Ets65A, Snoo, elk, PGRP-LC, Pvf3, CG17816, ush, kirre, hdc, CG11007, RhoGAP71E, cdc14, DOR, Mob2, CG13814, Sema-1a, CG41106, Samuel, klar, CG18208</i>
Negatif kemotaksis	3/75 gen, (%4.0)	16/16085 gen, (%0.1)	<i>fz2, Sema-2a, wun</i>
Nöron farklılaşması	14/75 gen, (%18.7)	891/16085 gen, (%5.5)	<i>Pvf3, fz2, mew, Sema-2a, hdc, Mob2, sdt, lilli, Sema-1a, dally, Ptp61F, CG32138, klar, Snoo</i>
Sinaptik hedef tanıma	4/75 gen, (%5.3)	46/16085 gen, (%0.3)	<i>Pvf3, fz2, Sema-1a, Sema-2a</i>
Sistem gelişimi	27/75 gen, (%36.0)	2759/16085 gen, (%17.2)	<i>fz2, CG43658, stumps, eIF4E-5, a, sdt, lilli, CG7656, dally, Sano, Ptp61F, Snoo, Pvf3, ush, mew, Pka-C3, Sema-2a, kirre, hdc, wun, RhoGAP71E, Mob2, klar, CG40485, Sema-1a, CG32138, CG11317</i>
Doku morfogenez	13/75 gen, (%17.3)	793/16085 gen, (%4.9)	<i>fz2, mew, ush, CG43658, stumps, Pka-C3, hdc, RhoGAP71E, sdt, dally, Sano, CG32138, brn</i>
Sinyal iletimi	18/75 gen, (%24.0)	1426/16085 gen, (%8.9)	<i>fz2, hppy, CG43658, stumps, mtt, CG34393, dally, Ptp61F, elk, ush, PGRP-LC, Snoo, Pvf3, DOR, RhoGAP71E, CG13814, Sema-1a, CG18208</i>
Peptidil-tirosin defosforilasyonu	2/75 gen, (%2.7)	4/16085 gen, (%0.0)	<i>Ptp61F, cdc14</i>
Nörogenez	18/75 gen, (%24.0)	1494/16085 gen, (%9.3)	<i>fz2, stumps, sdt, lilli, CG7656, dally, Ptp61F, Snoo, Pvf3, mew, Sema-2a, hdc, Mob2, Sema-1a, CG40485, CG32138, klar, CG11317</i>
Hücre gelişimi	20/75 gen, (%26.7)	1783/16085 gen, (%11.1)	<i>fz2, stumps, nsr, eIF4E-5, sdt, lilli, dally, Ptp61F, Snoo, brn, Pvf3, mew, Sema-2a, hdc, wun, RhoGAP71E, Mob2, Sema-1a, CG32138, klar</i>
Hücre farklılaşması	25/75 gen, (%33.3)	2548/16085 gen, (%15.8)	<i>fz2, stumps, nsr, eIF4E-5, sdt, lilli, CG7656, dally, Ptp61F, Snoo, brn, Pvf3, ush, mew, Sema-2a, kirre, hdc, wun, RhoGAP71E, Mob2, CG40485, Sema-1a, klar,</i>

			CG32138, CG11317
Aksonogenez	8/75 gen, (%10.7)	329/16085 gen, (%2.0)	<i>fz2, mew, Sema-2a, hdc, dally, Sema-1a, Ptp61F, CG32138</i>
Nöron oluşumu	14/75 gen, (%18.7)	977/16085 gen, (%6.1)	<i>Pvf3, fz2, mew, Sema-2a, hdc, Mob2, sdt, lilli, Sema-1a, dally, Ptp61F, CG32138, klar, Snoo</i>
Nöron tanıma	5/75 gen, (%6.7)	108/16085 gen, (%0.7)	<i>Pvf3, fz2, mew, Sema-1a, Sema-2a</i>
Akson gelişimi	8/75 gen, (%10.7)	343/16085 gen, (%2.1)	<i>fz2, mew, Sema-2a, hdc, dally, Sema-1a, Ptp61F, CG32138</i>
Enzim bağlı reseptör protein sinyal yolağı	7/75 gen, (%9.3)	258/16085 gen, (%1.6)	<i>Pvf3, hppy, ush, stumps, dally, Ptp61F, Snoo</i>
Semaphorin-plexin sinyal yolağı	2/75 gen, (%2.7)	5/16085 gen, (%0.0)	<i>Sema-1a, dally</i>
Uyarılara hücresele yanıt	20/75 gen, (%26.7)	1895/16085 gen, (%11.8)	<i>fz2, hppy, CG43658, stumps, mtt, CG34393, dally, Ptp61F, ush, elk, PGRP-LC, Snoo, CG7922, won, Pvf3, DOR, RhoGAP71E, CG13814, Sema-1a, CG18208</i>
Kemotaksis	7/75 gen, (%9.3)	279/16085 gen, (%1.7)	<i>fz2, mew, Sema-1a, dally, won, Sema-2a, Ptp61F</i>
Lipid taşınımı regülasyonu	2/75 gen, (%2.7)	6/16085 gen, (%0.0)	<i>lilli, Apoltp</i>
Bileşik göz gelişimi	9/75 gen, (%12.0)	506/16085 gen, (%3.1)	<i>ush, kirre, a, Mob2, lilli, dally, Sano, CG32138, klar</i>
Uyarılara yanıt	26/75 gen, (%34.7)	2986/16085 gen, (%18.6)	<i>fz2, hppy, CG43658, stumps, mtt, CG34393, lilli, dally, Ptp61F, mew, PGRP-LC, Snoo, att-ORFA, Pvf3, CG7922, ush, Sema-2a, elk, won, DOR, RhoGAP71E, Mob2, CG9314, CG13814, Sema-1a, CG18208</i>
Hücresele iletişim	19/75 gen, (%25.3)	1871/16085 gen, (%11.6)	<i>fz2, hppy, CG43658, stumps, mtt, CG34393, sdt, dally, Ptp61F, elk, PGRP-LC, Snoo, Pvf3, ush, DOR, RhoGAP71E, CG13814, Sema-1a, CG18208</i>
Larval viseral kas gelişimi	2/75 gen, (%2.7)	9/16085 gen, (%0.1)	<i>kirre, klar</i>
Sinir sistem gelişimi	18/75 gen, (%24.0)	1732/16085 gen, (%10.8)	<i>fz2, stumps, sdt, lilli, CG7656, hdc, dally, Ptp61F, Snoo, Pvf3, mew, Sema-2a, Mob2, klar, Sema-1a, CG40485, CG32138, CG11317</i>

Duyu gelişimi organı	10/75 gen, (%13.3)	648/16085 gen, (%4.0)	<i>fz2, ush, kirre, a, Mob2, lilli, dally, Sano, CG32138, klar</i>
hücre reseptör yüzeyi sinyali yolağı	10/75 gen, (%13.3)	655/16085 gen, (%4.1)	<i>Pvf3, fz2, hppy, ush, stumps, Sema-1a, dally, Ptp61F, Snoo, PGRP-LC,</i>
Embriyo gelişimi	10/75 gen, (%13.3)	656/16085 gen, (%4.1)	<i>Pvf3, ush, stumps, kirre, Ptp61F, RhoGAP71E, wun, sdt, lilli, klar</i>
Doku gelişimi	15/75 gen, (%20.0)	1309/16085 gen, (%8.1)	<i>fz2, mew, ush, CG43658, stumps, kirre, Pka-C3, hdc, lilli, dally, sdt, RhoGAP71E, Sano, CG32138, brn</i>
Post-embriyonik gelişim	11/75 gen, (%14.7)	786/16085 gen, (%4.9)	<i>fz2, mew, ush, CG43658, kirre, Pka-C3, hdc, eIF4E-5, dally, klar RhoGAP71E</i>
Lipid taşınımı	3/75 gen, (%4.0)	43/16085 gen, (%0.3)	<i>lilli, Apoltp, klar</i>
Akson uzantısı	3/75 gen, (%4.0)	44/16085 gen, (%0.3)	<i>fz2, CG32138, hdc</i>
Sinaptik hedef inhibisyonu	2/75 gen, (%2.7)	11/16085 gen, (%0.1)	<i>fz2, Sema-2a</i>
Axon rehberliği	6/75 gen, (%8.0)	258/16085 gen, (%1.6)	<i>fz2, mew, Sema-1a, dally, Ptp61F Sema-2a,</i>
Transmembran reseptör protein tirozin kinaz sinyali yolağı	5/75 gen, (%6.7)	174/16085 gen, (%1.1)	<i>Pvf3, hppy, ush, stumps, Ptp61F</i>
Epitel gelişimi	14/75 gen, (%18.7)	1228/16085 gen, (%7.6)	<i>fz2, mew, ush, CG43658, stumps, Pka-C3, hdc, sdt, lilli, dally, RhoGAP71E, Sano, CG32138, brn</i>
Nöron projeksiyon rehberliği	6/75 gen, (%8.0)	267/16085 gen, (%1.7)	<i>fz2, mew, Sema-1a, dally, Ptp61F Sema-2a,</i>
Defosforilasyon	5/75 gen, (%6.7)	181/16085 gen, (%1.1)	<i>CG13814, Ptp61F, CG41106, cdc14, wun</i>
Nöron gelişimi	14/75 gen, (%18.7)	777/16085 gen, (%4.8)	<i>Pvf3, fz2, mew, Sema-2a, hdc, Mob2, sdt, lilli, Sema-1a, dally, Ptp61F, CG32138, klar, Snoo</i>
İmmün yanıt regülasyonu	4/75 gen, (%5.3)	147/16085 gen, (%0.9)	<i>ush, PGRP-LC, att-ORFA, wun</i>
Gram negatif bakterilere karşı savunma yanıtı	3/75 gen, (%4.0)	98/16085 gen, (%0.6)	<i>PGRP-LC, att-ORFA, wun</i>
Bileşik fotoreseptör gelişimi göz	3/75 gen, (%4.0)	99/16085 gen, (%0.6)	<i>Mob2, lilli, klar</i>



Ras protein sinyal iletimi	4/75 gen, (%5.3)	182/16085 gen, (%1.1)	<i>CG43658, Ptp61F, CG34393, RhoGAP71E</i>
İmaginal disk gelişimi	8/75 gen, (%10.7)	712/16085 gen, (%4.4)	<i>fz2, mew, CG43658, Pka-C3, hdc, RhoGAP71E, lilli, dally</i>
Duyu organı morfogenezi	6/75 gen, (%8.0)	446/16085 gen, (%2.8)	<i>Mob2, lilli, Sano, kirre, CG32138, klar</i>
İmmün yanıt	4/75 gen, (%5.3)	302/16085 gen, (%1.9)	<i>ush, PGRP-LC, att-ORFA, wun</i>
Makromolekül metabolik sürecinin regülasyonu	11/75 gen, (%14.7)	1548/16085 gen, (%9.6)	<i>hppy, ush, nsr, hdc, DOR, lilli, dally, Ptp61F, CG41106, Ets65A, Samuel</i>
Wnt sinyal yolağı	2/75 gen, (%2.7)	129/16085 gen, (%0.8)	<i>fz2, dally</i>
Sinaps organizasyonu	3/75 gen, (%4.0)	264/16085 gen, (%1.6)	<i>Mob2, fz2, Sema-1a</i>
Proteoliziz	3/75 gen, (%4.0)	822/16085 gen, (%5.1)	<i>CG6688, CG3502, Ance-3</i>

**Çizelge 4.5.5.2.** 30 yaş genlerinin biyolojik süreçteki işlevleri

<b>Biyolojik Süreç</b>	<b>Gen oranı</b>	<b>Genomdaki sürece ait gen sayısı</b>	<b>Biyolojik süreçle ilgili genler</b>
post-embriyonik ikincil yapı morfogenezi	12/64 gen, (%18.8)	443/16085 gen, (%2.8)	<i>bs, fz, caps, by, Inx7, Duox, Fili, slow, CG33275, foxo, bab2, Gef64C</i>
imaginal disk kökenli ikincil yapı morfogenezi	12/64 gen, (%18.8)	452/16085 gen, (%2.8)	<i>bs, fz, caps, by, Inx7, Duox, Fili, slow, CG33275, foxo, bab2, Gef64C</i>
anatomik yapı morfogenezi	25/64 gen, (%39.1)	2117/16085 gen, (%13.2)	<i>spri, bs, CG31961, fz, mspo, nvy, beat-la, CSN7, Duox, Inx7, bab2, Sox14, Fili, slow, foxo, Gef64C, kon, dnc, caps, Fas, by, CG33275 Mef2, Amph, ena</i>
ikincil yapı(bacak, kanat) gelişimi	12/64 gen, (%18.8)	462/16085 gen, (%2.9)	<i>bs, fz, caps, by, Inx7, Duox, Fili, slow, CG33275, foxo, bab2, Gef64C</i>
doku morfogenezi	15/64 gen, (%23.4)	793/16085 gen, (%4.9)	<i>bs, fz, CSN7, caps, Duox, by, Fas Inx7, Fili, slow, CG33275, foxo, Gef64C, ena, bab2</i>
imaginal disk morfogenezi	12/64 gen, (%18.8)	512/16085 gen, (%3.2)	<i>bs, fz, caps, by, Inx7, Duox, Fili, slow, CG33275, foxo, bab2, Gef64C</i>
epitel gelişimi	18/64 gen, (%28.1)	1228/16085 gen, (%7.6)	<i>spri, kon, Inx7, caps, ena, Duox, by, Fas, Fili, slow, bab2 fz, CSN7,</i>

				<i>CG33275, Mef2, foxo, bs, Gef64C</i>
epitel tüp morfogenez	13/64 gen, (%20.3)	627/16085 gen, (%3.9)		<i>bs, fz, caps, by, Fas, Inx7, Duox, Fili, slow, CG33275, foxo, Gef64C bab2</i>
metamorfoz	13/64 gen, (%20.3)	643/16085 gen, (%3.9)		<i>bs, fz, caps, by, Sox14, Inx7, Duox, Fili, slow, CG33275, foxo, Gef64C, bab2</i>
nöron gelişimi	14/64 gen, (%21.9)	777/16085 gen, (%4.8)		<i>spri, nvy, fz, beat-la, dnc, caps, Sox14, slow, ten-a, CG33275, Amph, foxo, ena, Gef64C</i>
doku gelişimi	18/64 gen, (%28.1)	1309/16085 gen, (%8.1)		<i>spri, kon, fz, CSN7, caps, ena, Duox, Inx7, by, Fas, Fili, slow, bs, CG33275, Mef2, foxo, Gef64C, bab2</i>
instar larva veya pupa morfogenezi	12/64 gen, (%18.8)	608/16085 gen, (%3.8)		<i>bs, fz, caps, by, Inx7, Duox, Fili, slow, CG33275, foxo, bab2, Gef64C</i>
hücre farklılaşması	25/64 gen, (%39.1)	2548/16085 gen, (%15.8)		<i>spri, bs, CG31961, fz, mspo, beat-la, Jhl-1, CSN7, Sox14, slow, foxo, Gef64C, bab2, nvy, kon, Pde11, CG34127, dnc, caps, Fas, ten-a, CG33275, Mef2, Amph, ena</i>
sistem gelişimi	26/64 gen, (%40.6)	2759/16085 gen, (%17.2)		<i>spri, bs, CG31961, fz, beat-la, Jhl-1, Duox, Inx7, Sox14, nvy, Fas, Fili, slow, foxo, Gef64C, bab2, kon, CG34127, dnc, caps, by, ena, ten-a, CG33275, Mef2, Amph</i>
nöron farklılaşması	14/64 gen, (%21.9)	891/16085 gen, (%5.5)		<i>spri, nvy, fz, beat-la, dnc, caps, Sox14, slow, ten-a, CG33275, Amph, foxo, ena, Gef64C</i>
nörogenez	18/64 gen, (%28.1)	1494/16085 gen, (%9.3)		<i>spri, CG31961, fz, beat-la, Jhl-1, Sox14, slow, foxo, Gef64C, nvy, kon, CG34127, caps, dnc, Amph, CG33275, ten-a, ena</i>
imaginal disk gelişimi	12/64 gen, (%18.8)	712/16085 gen, (%4.4)		<i>bs, fz, caps, by, Inx7, Duox, Fili, slow, CG33275, foxo, bab2, Gef64C</i>
instar larva veya pupa gelişimi	12/64 gen, (%18.8)	714/16085 gen, (%4.4)		<i>bs, fz, caps, by, Inx7, Duox, Fili, slow, CG33275, foxo, bab2, Gef64C</i>
imaginal kökenli disk kanat morfogenezi	9/64 gen, (%14.1)	391/16085 gen, (%2.4)		<i>caps, bs, Duox, Inx7, fz, by, Fili, slow, foxo</i>
nöron oluşumu	14/64 gen, (%21.9)	977/16085 gen, (%6.1)		<i>spri, nvy, fz, beat-la, dnc, caps, Sox14, slow, ten-a, CG33275, Amph, foxo, ena, Gef64C</i>

kanat disk morfogenezi	9/64 gen, (%14.1)	398/16085 gen, (%2.5)	<i>caps, bs, Duox, Inx7, fz, by, Fili, slow, foxo</i>
nöron projeksiyon morfogenezi	11/64 gen, (%17.2)	613/16085 gen, (%3.8)	<i>spri, nvy, fz, beat-la, dnc, caps, Sox14, CG33275, foxo, ena, Gef64C</i>
aksonogenez	8/64 gen, (%12.5)	329/16085 gen, (%2.0)	<i>spri, caps, nvy, dnc, fz, beat-la, Gef64C, ena</i>
post embriyonik gelişim	12/64 gen, (%18.8)	786/16085 gen, (%4.9)	<i>bs, fz, caps, by, Inx7, Duox, Fili, slow, CG33275, foxo, bab2, Gef64C</i>
akson gelişimi	8/64 gen, (%12.5)	343/16085 gen, (%2.1)	<i>spri, caps, nvy, dnc, fz, beat-la, Gef64C, ena</i>
sinir sistem gelişimi	18/64 gen, (%28.1)	1732/16085 gen, (%10.8)	<i>spri, CG31961, fz, beat-la, Jhl-1, Sox14, slow, foxo, Gef64C, nvy, kon, CG34127, caps, dnc, Amph, CG33275, ten-a, ena</i>
anatomik yapı gelişimi	30/64 gen, (%46.9)	3998/16085 gen, (%24.9)	<i>spri, dsx-c73A, bs, CG31961, fz, mspo, beat-la, Jhl-1, CSN7, kon, Duox, Inx7, Sox14, Fili, slow, nvy, Cpr97Eb, foxo, Gef64C, bab2, by CG34127, dnc, caps, Fas, ena, ten-a, CG33275, Mef2, Amph</i>
kemotaksis	7/64 gen, (%10.9)	279/16085 gen, (%1.7)	<i>caps, nvy, fz, beat-la, ten-a, Gef64C, ena</i>
dış uyaranlara yanıt	13/64 gen, (%20.3)	1002/16085 gen, (%6.2)	<i>navy, fz, beat-la, caps, Duox, ena, PGRP-LB, ten-a, Mef2, nompC, foxo, Gef64C, CG12858,</i>
ritmik davranış	4/64 gen, (%6.3)	100/16085 gen, (%0.6)	<i>dnc, CG33275, Mef2, foxo</i>
kas yapısı gelişimi	6/64 gen, (%9.5)	280/16085 gen, (%1.7)	<i>navy, kon, mspo, slow, Mef2, foxo</i>
Sirkadyan ritim	4/64 gen, (%6.3)	128/16085 gen, (%0.8)	<i>dnc, CG33275, Mef2, foxo</i>
ağrı duyusu algılama	8/64 gen, (%12.7)	589/16085 gen, (%3.7)	<i>CSN7, fz, dpr10, CG33275, bab2 Cpr97Eb, CG12858, Jhl-1</i>
sinaps organizasyonu	5/64 gen, (%7.9)	264/16085 gen, (%1.6)	<i>CG34127, caps, dpr10, ten-a, ena</i>
kısa süreli hafıza	2/64 gen, (%3.2)	26/16085 gen, (%0.2)	<i>bs, dnc</i>
sinyal iletiminin regülasyonu	8/64 gen, (%12.7)	686/16085 gen, (%4.3)	<i>spri, fz, CG42593, dnc, foxo, PGRP-LB, CG33275, Gef64C</i>
iyon taşınımı	6/64 gen, (%9.5)	413/16085 gen, (%2.6)	<i>CG7912, CG8177, Rgk1, elk, nAcRalpha-30D, nompC,</i>
İmmün sistem süreci	6/64 gen, (%9.5)	443/16085 gen, (%2.8)	<i>Duox, fz, CG42593, Mef2, foxo, PGRP-LB</i>

biyotik uyarılara yanıt	5/64 (%7.9)	gen,	347/16085 gen, (%2.2)	<i>CG31691, Duox, PGRP-LB, Mef2, foxo</i>
bakterilere yanıt	4/64 (%6.3)	gen,	230/16085 gen, (%1.4)	<i>CG31691, Duox, PGRP-LB, foxo</i>
lokomotor davranış	4/64 (%6.3)	gen,	262/16085 gen, (%1.6)	<i>dnc, CG33275, Mef2, foxo</i>
metal iyon taşınımı	3/64 (%4.8)	gen,	169/16085 gen, (%1.1)	<i>nompC, Rgk1, elk</i>
duyu organı gelişimi	6/64 (%9.5)	gen,	648/16085 gen, (%4.0)	<i>nvy, fz, Beat-la, Amph, foxo, ena</i>
öğrenme	3/64 (%4.8)	gen,	195/16085 gen, (%1.2)	<i>bs, dnc, Inx7</i>
G-protein bağılı reseptör sinyali yolağı	3/64 (%4.8)	gen,	209/16085 gen, (%1.3)	<i>fz, mtt, foxo</i>
göz gelişimi	5/64 (%7.9)	gen,	533/16085 gen, (%3.3)	<i>fz, Beat-la, Amph, foxo, ena</i>
programlanmış hücre ölümü	3/64 (%4.8)	gen,	333/16085 gen, (%2.1)	<i>Duox, CG42593, Fli</i>
proteoliziz	4/64 (%6.3)	gen,	822/16085 gen, (%5.1)	<i>CG4678, CSN7, ten-a, Tace</i>
protein metabolizması	8/64 (%12.7)	gen,	2597/16085 gen, (%16.1)	<i>CG4678, CSN7, CG42593, Tace, ten-a, Mef2, Act87E, Jhl-1</i>

#### 4.5.6. İlişkilenen genler ve lokomotor davranış

Tez kapsamında, *parkin* geninin fenotipik etkisine katkıda bulunan ve lokomotor davranışla ilişkilendirilmiş ontolojilere sahip olduğu bildirilen genler de saptanmıştır. 0 yaş kategorisi için saptanan ve lokomotor hareket bakımından işlev gösteren genler, toplam genlerin %21'ini oluşturmaktadır: İlişkilenen 90 genin 19'u doğrudan lokomotor hareketle ilgili biyolojik işlev görmektedir. Bu genler; *NetA, Sdc, Wnt4, spz, tai, CadN, Ptp61F, rab3-GAP, Gef64C, dsx, sfl, pbl, Trim9, rk, w, fend, Sema-1a, bbg, Stan*'dir.

15 yaş kategorisi için saptanan toplam 74 genin 12'si lokomotor hareket ile doğrudan ilgilidir ve total sayının %16,2'sini teşkil etmektedirler. Bu genler; *Pvf3, fz2, mew, stumps, Sema-2a, wun, klar, brn, dally, CG13814, Sema-1a, Ptp61F, klar* ve *brn*'dir.

30 yaş kategorisi için saptanan toplam 64 genin ise 4 tanesi lokomotor davranışla ilişkili işleve sahiptir. Bu genler: *dnc, CG3275, Mef2* ve *foxo*'dur.

#### 4.5.7. İlişkilenen genlerin insan ortologları ve genetik hastalıklar

*D.melanogaster*'de *parkin* ile ilişkilenen genlerin insan ortologları da saptanmıştır. Bu ortologlar, daha önce ilişkilendirildikleri genetik hastalıklar ve özellikler dikkate alınarak, özellikle lokomotor sistemle ilişkileri bağlamında, değerlendirilmiştir. Çizelgeler hazırlanırken Harvard Medical School tarafından geliştirilen "DRCS Disease Gene Query Tool" (<http://www.flyrnai.org/diopt-dist>) sisteminden yararlanılmıştır.

EK 1'de verilmiş olan çizelgede, 0 yaş genleri ortologlarının Alzheimer, bipolar bozukluk, şizofreni-hiperaktivite, multipl skleroz ve zeka geriliği gibi nörodejeneratif hastalıklarla birlikte, gelişim bozukluğu sendromlarıyla (örneğin; Warburg micro sendromu) ilgili olduğu görülmektedir. Bunlardan farklı olarak kardiyovasküler hastalıklar, statin tedavi yanıtı, böbrek bağlantılı özellikler, kas distrofisi, prostat ve göğüs kanseri ilişkilendirmelerinin fazlaca görülmesi, özellikle erken başlangıçlı obezite ve diyabet bağlantılı özelliklerle ilişkili ortologların çoğunlukta olması dikkat çekmektedir.

15 yaş kategorisi genlerinin insan ortologlarının ilgili olduğu hastalık ve bozukluklar EK 2'de gösterilmektedir ve bunlar: multipl skleroz (MS), Alzheimer, bipolar bozukluk, şizofreni gibi nörodejeneratif hastalıklar ve Charcot-marie-tooth sendromu gibi sendromlardır. Bunların yanı sıra, immün sistem bağlantılı tedavi yanıtları, kardiyovasküler ve böbrek bağlantılı durumlar ile birlikte kolorektal kanser, prostat kanseri gibi kanser tipleri ile ilişkilendirilen genler de fazlaca görülmektedir. İnsanlarda ilerleyen yaşa bağlı olarak sık görülen kolesterol, diyabet, obezite hastalıklarıyla ilgili önemli oranda gen bulunması ve astım, HIV-AIDS ve bağımlılık ile ilişkilenen genlerin de yer alması dikkat çekmektedir.

30 yaş kategorisi genleri için ortolog bilgileri ve ortologların ilişkilendiği hastalıklar ile çeşitli durumlar EK 3'te verilmiştir. Bu grupta Alzheimer ve diğer nörodejeneratif hastalıklar, obezite ve diyabet yine görülmektedir. Fakat diğer gruplarla karşılaştırıldığında yaşlanmayla bağlantılı ömür uzunluğu, kalp hastalıkları, kemik mineral yoğunluğu, immün sistem yanıtları gibi özellikleri etkileyen genlerin sayısında artış olduğu görülmektedir. Ortologlarla ilişkili sıkça karşılaşılan diğer hastalıklar ve özellikler ise görme bozuklukları, çeşitli kanser tipleri ( akciğer, kolon, prostat) ve tiroid bağlantılı özelliklerdir.

#### 4.5.8. İlişkilenen genler ve Parkinsonizm

Tez kapsamında gerçekleştirilen genom çaplı ilişkilendirme çalışması sonucunda *Drosophila*'da saptanan genlerin, gen ontolojisi bakımından insan ortologları ortaya konmuş ve elde edilen ontoloji terimlerden Parkinson hastalığı ayrılarak üç yaş grubu için detaylı çizelgeler oluşturulmuştur. Çizelge 4.5.8.1'de ilgili genler, *Drosophila*'da ilişkilendiği yaş, biyolojik ve moleküler süreçlerde görevleri ve insanda buldukları kromozom bölgeleri gösterilmektedir.

0. gün için *Drosophila*'da belirlenen *5-HT1A*(serotonin reseptör)'ünün insanda ortoloğu olan *ADRB2* (adrenoreceptor beta2) geni Parkinson hastalığı ile ilişkilidir. Biyolojik süreçlerdeki işlevine bakıldığında bu anlamda önemli olan ubiquitinasyonla ilgili olduğu görülmektedir.

15 yaş için *D.melanogaster*'de saptanmış olan *Sema-2a*(semaphorin 2a) geninin insan ortoloğu olan *SEMA5A*(Semaphorin 5A) ve *CG18208* geninin ortoloğu olan *DRD4*(dopamine receptor 4) geni Parkinson hastalığı ile ilişkilidir. Bu genlere bakıldığında sinir sistemi gelişimi, dopamin bağlanması gibi yine Parkinson ile ilişkili özelliklerle karşılaşılmıştır.

30 yaş için tespit edilen genler ve ortologları incelendiğinde daha önce Parkinson hastalığı için herhangi bir ilişkilendirmeye rastlanmamıştır.

**Çizelge 4.5.8.1.** *Drosophila melanogaster* generinin Parkinson'a neden olan insan ortologlarının moleküler ve biyolojik süreçlerdeki işlevleri.

GEN	D.mel Grubu	Yaş	Kromozom Bilgisi	Moleküler ve Biyolojik Süreçler
ADRB2	0. gün		chr5:148825245-148828687	beta2-adrenerjik reseptör aktivitesi, protein bağlama, G-protein bağlı reseptör sinyal yolağı, protein ubiquitinasyonun pozitif düzenlenmesi, potasyum kanal düzenleyici
SEMA5A	15. gün		chr5:9035026-9546075	Semaporin reseptör bağlama, nöral krest hücre göçü, sinir sistemi gelişimi, aktin flamenti depolarizasyonunun pozitif düzenlenmesi, hücre-hücre etkileşimi

DRD4	15.gün	chr11:637293-640706	dopamin nörotransmitter reseptör aktivitesi, protein bağlama, potasyum kanal düzenleyici, dopamin bağlama, amfetamin yanıtı, lokomotor davranış, hücrel kalsiyum iyon homeostazi, sirkadyan ritim düzenlenmesi
------	--------	---------------------	--

## 5.TARTIŞMA

Lokomotor davranış, karmaşık bir biyolojik özelliktir ve etkileşmesi yüksek ihtimal dahilinde olan çok sayıda kantitatif özellik lokusundaki genetik etkilerle değişkenlik gösterdiği bilinmektedir [1].Tez çalışması kapsamında *Drosophila*'da lokomotor davranış ve bozukluklarla ilişkili olan *parkin* geninin etkileştiği diğer genleri tespit etmeye odaklanılmış ve genom çaplı ilişkilendirme analizleri ile lokomotor davranışın genetik alt yapısının aydınlatılmasına katkıda bulunulması amaçlanmıştır. Belirlenen hedefe yönelik çalışmalarda, *parkin* geni *Piggybac* transpozonu ile mutasyona uğratılmış soy ve bu soyun kontrolü, genomik alt yapısı bilinen ve her biri kendi içinde kendileşmiş olan 115 DGRP (*Drosophila* Genetik Referans Paneli) soyu ayrı ayrı çaprazlanmıştır. Bu çaprazlardan elde edilen yavru döllere, lokomotor davranışın bir bileşeni olan irkilme-sıçrama yanıtı bakımından fenotipleme yapılmıştır. Fenotipleme sonuçları epistatik bir genom çaplı ilişkilendirme analizinde (GWAS) kullanılmış ve mutant ile kontrol arasındaki farkın genomlardaki değişimine yol açan olası genetik varyantlar SNP isabetleri üzerinden belirlenmiştir. Fenotipik ölçümler, lokomotor davranış bileşenlerinin yaşa bağımlı ciddi değişim göstermeleri esasına dayalı olarak, 3 farklı yaş kategorisi için gerçekleştirilmiştir.

Ölçümler için *parkin* geni mutantının kullanılma sebebi, bu genin biyolojik süreçte, erginde lokomotor davranış, mitokondriyal fizyon ve protein ubiquitinasyonu ile ilişkili olması ve işlevsiz mutasyonlarının *Drosophila*'da indirgenmiş ömür uzunluğuna, lokomotor bozukluklara(uçma-yürüme-tırmanma) ve erkek sterilitesine neden olduğunun bilinmesidir [8]. İnsanda ortoloğu olan *PARK2* geni de görev aldığı yolaklar, kodladığı protein (E3-ubiquitin ligaz) ve domain organizasyonunun korunmuş olması bakımından *parkin* geni ile aynı işlevlere sahiptir [52]. Erken başlangıçlı Parkinson hastalığı ile doğrudan ilişkili olan *PARK2*'nin *Drosophila* ortoloğunun (*parkin*) etkileşimsel genetik yapısının tespiti, görev aldığı yolaklardaki bozulmaların neden olduğu diğer anomaliler ve lokomotor davranışa yansıyan nörodejeneratif hastalıklar için yeni tedaviler ve teşhis yöntemleri oluşturulmasında önemli katkılar sağlayacaktır. Bu bağlamda, lokomotor davranışı ve ilgili bozuklukları yansıtabilmesi açısından birçok çalışmada ve farklı model organizmalarda uzun yıllardır kullanılan irkilme-sıçrama yanıtı tez kapsamındaki deneylerde ölçülmüştür. Ani ve yoğun bir uyarı ile ortaya



çıkan kas yanıtlarının karakteristik bir dizisinden oluşan irkilme-sıçrama bileşeni, memeliler dâhil canlı gruplarında lokomotor davranışın fenotiplemesinde güvenilir bir ölçüt olarak kullanılmaktadır [53]

Tez çalışmasından elde edilen ilk sonuçlarda, çaprazlardan gelen yavru döllerden elde edilen irkilme-sıçrama davranışı fenotipinin genomdan genoma farklılık göstermiş olması dikkat çekicidir. *Parkin* mutanti ve kontrol soylarının DGRP genomlarına sokulduktan sonra, her bir yaşta geniş dağılım gösteren ifade farklılığı, *parkin* (*parkin/parkin*;  $w^{1118}/w^{1118}$ ) ve kontrol (*parkin<sup>+</sup>/parkin<sup>+</sup>*;  $w^{1118}/w^{1118}$ ) soylarının genomlara sokulmadan verdikleri irkilme-sıçrama skorları ile belirlenen fenotipik farktan hem yön hem de büyüklük açısından değişim gösterdiğini ortaya koymaktadır. Eşeye göre de değişim gösteren bu geniş dağılım kontrol-*parkin* farkı ortalamalarında da açıkça görülmektedir. Farklı genomlarda farklı ifade büyüklükleri ve yönleri gösteren dağılım, *parkin* geninin ifadesinin genomdan genoma değiştiğinin açık bir kanıtı olmuştur.

İstatistiksel değerlendirmelerle de, deneysel gözlem sonucu tespit edilmiş olan genomdan genoma ifade farklılıkları net bir şekilde gösterilmiştir. ANOVA (varyans analizi) ile her bir yaş grubu için yüksek derecede anlamlılık değerine sahip olan GENOTİP x SOY ve GENOTİP x EŞEY x SOY etkileşimsel terimlerinin varlığı ortaya konmuştur. Hem kontrol-*parkin* ortalamalarının genomdan genoma değişimi hem de bu değişimin uygun istatistiksel model ile yüksek bir genotip x genotip etkileşiminin sonucunda olduğunun ortaya konması, *parkin* geninin ifadesinin diğer genomdaki diğer genetik elementlerin müdahalesinden etkilendiğini açıkça göstermiştir. Dolayısıyla, tez kapsamındaki çalışmaların ilk basamağında hedeflenen amaca ulaşılmış, bir başka deyişle, lokomotor davranışın etkileşen genetik varyantların katkısıyla şekillenen epistatik bir genetik alt yapısının olabileceğine dair temel sonuca varılmıştır. Bir genin farklı genomlardaki ifadesinin değişimi genomdaki diğer genlerden kaynaklanan epistatik bir durum olabileceği gibi çalışılan genin farklı genomlardaki fenotipik etkisi daha önce ortaya konmamış, diğer bilinmeyen ve farklı alellerinden de kaynaklanabilir. Böyle bir problemi aşmanın yolu ise, genin ifade farkının bu aynı genin farklı alellerinden mi yoksa genomdaki diğer genlerin işe karışmasından mı kaynaklandığını çözümlenmeye yönelik bir genomik haritalama popülasyonunun kullanılmasıdır [10]. Dolayısıyla, *parkin* geni ifadesinde saptanan genomlar arası varyasyonun

nedenlerini ortaya koymak için de *Drosophila* Genetik Referans Panelinin total genomik varyasyonu üzerinden dizayn edilmiş bir genom çaplı ilişkilendirme (GWAS) modeline başvurulmuştur. Bu model dâhilinde, tez kapsamı özelinde, *parkin* ile kontrolü arasındaki genomik fark ortalamaları girdi olarak kullanılmıştır. Böylece, gerçekleştirilen GWAS yoluyla, *parkin* ifadesini değiştiren, dolayısıyla lokomotor davranışa *parkin*'le birlikte etki eden genlerin-genetik elementlerin kimliklerini saptayabilmek mümkün olmuştur.

Genom çaplı ilişkilendirme analizi ile elde edilen sonuçlar, yüksek istatistiksel ilişkilendirme düzeyi ( $p < 10^{-5}$ ) çerçevesinde ele alınabilecek çok sayıda ve *parkin*'den farklı kimliğe sahip genetik varyantın varlığını ortaya koymaktadır. Tespit edilen genetik varyantların kromozomlara dağılımına bakıldığında, 0. gün ve 15. gün grupları için genetik varyantların, hem erkek hem de dişide, genellikle 3. kromozomun sol kolunda yoğunlaştığı görülmektedir. İleri yaş (30. Gün) için belirlenen genetik varyantlar ise daha çok 2. kromozomun sağ kolunda yer almaktadır. Daha önce *Drosophila* ile yapılan QTL haritalama çalışmalarında lokomotor davranışla ilişkilendiği fonksiyonel testlerle önerilen 13 genin büyük bir kısmı da 3. kromozom sol kolu ve 2. kromozom sağ kolunda tespit edilmiştir [2, 5] Bununla birlikte, tez kapsamındaki GWAS dizaynı ile elde edilen genlerin sayısı önceki çalışmalardan hayli fazladır: analiz sonuçlarına göre 0. gün için 91 adet, 15. gün için 75 adet ve 30. gün için 64 adet gen saptanmıştır. Bu genlerin kimileri bütün yaş grupları için ortak olmakla birlikte büyük çoğunluğu tespit edildiği yaş grubuna özgü genlerdir. Saptanan genler arasında daha önce yine bir irkilme deneyi ile lokomotor davranış için önerilmiş olan *Sema-1a*, *Amph* ve *nompC* genleri de yer almaktadır.

Genom çaplı ilişkilendirme analizi sonucunda saptanan, lokomotor davranışla ilgisi yüksek ihtimal dâhilinde olduğu düşünülen bu genler çoğunlukla ortak işlevlere sahiptirler. Önemli bir kısmı; beyin yapısı oluşumu, beyin fonksiyonu gelişimi, lokomotor davranış, kas-sinir bağlantı sistemi, sinaptik iletim, uyarılara karşı tepki, immün cevap, metal iyon taşınımı gibi yolaklarda ortak işlev gördüğünden, lokomotor davranış açısından geniş bir pleiotropik ve epistatik bir genetik katkının söz konusu olduğunu söylemek mümkündür. Saptanan çok sayıdaki genlerden daha önce lokomotor davranışla ilgisi genel işlevsel kategori ("lokomotor davranış" ya da "lokomosyon") temelinde kurulan ve yukardaki yolakların çoğunda temsil

edilen genler ise şunlardır: 0. yaş için; *hth*, *NetA*, *Sdc*, *Wnt4*, *spz*, *sick*, *tai*, *CadN*, *Ptp61F*, *Gef64C*, *dsx*, *Gl*, *pbl*, *Trim9*, *hdc*, *fend*, *elB*, *cdc2*, *Sema-1a*, *Amph*'dir. 15. yaş için yukardaki yolaklarda iş gören ve lokomotor davranışla ilgisi genel itibarıyla kurulmuş genler ise *Pvf3*, *fz2*, *mew*, *stumps*, *Sema-2a*, *Sema-1a*, *nsr*, *wun*, *dally*, *Ptp61F*, *klar*, *brn*'dir. 30. yaş kategorisi açısından lokomotor davranışla ilgili benzer genler ise *dnc*, *Mef2*, *foxo*, *Amph*, *Gef64C*, *beat-la*, *slow*, *nompC*'dir. Görüleceği gibi, yukarda anılan ve daha önce lokomotor davranışla ilgili klasik genetik yöntemlerle kurulmuş olan gen sayısı, tez kapsamında saptanan genlerin sadece küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Dolayısıyla, tez kapsamındaki çalışmalar sonucunda, lokomotor davranışa ilişkin genetik repertuarın oldukça genişletildiği söylenebilir. Bununla birlikte, tez kapsamında saptanan ve bu güne dek lokomotor davranışla ilişkisi araştırılmamış "yeni" genlerin lokomotor davranışla ilgisinin gerçekçi biçimde kurulabilmesi için ileri validasyon analizlerinin yapılması gerektiği kaçınılmazdır. Fakat yine de, saptanan bu genlerin neredeyse tamamının lokomotor sistemle ilişkili biyolojik süreçlere dâhil olması ve tez kapsamında kullanılan GWAS modelinin genetik etkileşimlere dayalı çok daha gerçekçi bir biyolojik ilişkilendirme sunması, saptanan genlerin büyük bir kısmının validasyon sonrasında lokomotor davranış aday genleri haline geleceğini düşündürmektedir.

Yaş kategorilerinde, moleküler fonksiyon ve biyolojik işlev açısından genlerin gruplandırılmasına bakıldığında immün sistem yanıtı ve gelişimi ile ilişkili genler ile sürekli karşılaşılmış olması dikkat çekmektedir. Daha önce, *parkin*'in mutantlarında transkripsiyonel değişiklikleri karakterize etmek amacıyla cDNA mikrodizilim yöntemi kullanılan bir çalışmada immün yanıtta görev alan genlerden bahsedilmiştir [54]. 2015 yılındaki başka bir çalışmada ise birçok farklı genin mutantları kullanılarak *Drosophila*'da doğrudan immün sistemle ilgili olan genler listelenmiştir [55]. Tez çalışması kapsamında, *parkin* ile etkileşim halinde olduğu tespit edilen genetik varyantlardan bir kısmı (*PGRP-LC*, *Eip75B*, *spz* gibi) bu çalışmalarda belirtilen genlerden olup, bir kısmı da bu çalışmalardan farklıdır. Dolayısıyla, tez kapsamında elde edilen sonuçların immün sistemin nörodejenerasyonla ilişkisini kurma açısından analiz edilebilecek yeni genetik modeller meydana getirmenin önünü açabileceği de düşünülmektedir.

GWAS ile saptanan genler arasında G-protein bağlı reseptör işlevi görev genler de yer almaktadır. Otozomal resesif juvenil Parkinson (ARJP) hastalığının

etiolojisiyle ilgili olduğu önerilen *PARK2*'in dokuz substratı bilinmektedir ve bu substratlardan biri endoplazmik retikulumda (ER) yıpranmadan birikme eğiliminde olan bir G-protein bağlı reseptörüdür [5]. Dolayısıyla tez kapsamındaki saptanan bu genlerin, G-protein bağlı reseptörler ile lokomotor davranış-lokomotor sistem bozuklukları arasındaki ilişkiyi irdelemek için ele alınabileceği önerilmektedir.

İlişkilenen genler insan ortologları ve etkilediği genetik hastalıklar/özellikler bağlamında ele alındığında öne çıkan genler ve ilgili hastalıklar şöyledir:

0. gün genlerinde; *Drosophila 5-HT1A*'nın ortologlarından; *ADRB2* geni obezite, tip 2 diyabet ve Parkinson, *DRD3* geni şizofreni, *DRD1* geni obezite ile ilişkilidir. *Sema-1a*'nın insan ortologları ALS hastalığı ve bipolar bozukluk ile ilişkilidir. *CadN* geninin insan ortoloğu olan *CDH15* geni obezite ile, *CDH1* geni göğüs kanserinin çeşitleri ile, *CDH10* geni Alzheimer ile ilişkilidir. Bu örnekler dışında listelenmiş olan insan ortologlarına lokomotor davranışla ilgileri bağlamında bakıldığında, çoğunlukla Multiple Skleroz, Charcoth-Marie-Tooth, kas distrofisi, Alzheimer, Parkinson ve davranış bozukluklarının yanında obezite, diyabet, şizofreni, kanser ve AIDS gibi immün sisteme bağlı hastalıkların genetik repertuarına dâhil oldukları görülmüştür.

15. gün genlerinden; *Drosophila mew* geninin insan ortoloğu *ITGA6* ve *ITGA1* genleri Alzheimer ile, *Sema-2a* geninin ortoloğu *SEMA5A* geni Parkinson ile, *CG18208* geninin ortoloğu *DRD4* geni Parkinson ile, *ADRB2* geni obezite ile, *CG32138* geninin ortoloğu *INF2* geni Charcot-Marie-Tooth hastalığı ile ilişkilidir. Bu yaş grubunda lokomotor davranış etkisi olan hastalıklar dışında kalp hastalıkları, kolesterol, immün sistem ilişkili bağırsak hastalıkları, diyabet ve kafa yapısındaki malformasyonlarla ilişkili sendromlara da çokça rastlanmıştır.

30. gün genlerinde lokomotor davranışa etkisi olan ortologlar şöyledir; *Drosophila Amph* geninin insan ortoloğu olan *BIN1* geni Alzheimer ile, *BIN2* yaşlanma ile ilgili, *CG9826* geninin ortoloğu olan *SLC14A3* geni şizofreni ile, *SLC17A6* hiperaktivite bozukluğu ile ilişkilidir. Bu yaş kategorisinde saptanan genlerin insan ortologlarının ilerleyen yaşla birlikte ortaya çıktığı düşünülmesi gereken kardivasküler hastalıklar, kan hücrelerine ilişkin bozukluklar ve obezite ile ilişkili olduğu dikkat çekmektedir.

Sonuç olarak, tüm yaş gruplarında tespit edilen *Drosophila* genlerin ve bu genlerin insandaki ortologları için listelenmiş olan hastalık, bozukluk ve özelliklerin temelde

sinir sistemi-kas ve iskelet sistemi fonksiyon düzensizlikleri ve lokomotor davranışla ilgili yolaklarla ilişkili olduğunu belirtmek yanlış olmayacaktır. GWAS ile saptanmış olan bu *Drosophila* genlerinin lokomotor sistem odaklı işlevsel doğrulamasının, başta Parkinson olmak üzere pek çok genetik hastalığa ilişkin aday genlerin oluşturduğu repertuara önemli katkısı olacağı kuşkusuzdur.

Önceki pek çok genom çaplı ilişkilendirme analizi genetik varyantların tespit edilmesinde kullanılan SNP'lerin pozisyonlarının ilgili varyantın-genin protein kodlamayan, kontrol bölgelerine haritalandığını ortaya koymaktadır ve bu durum gen kontrol bölgelerinin ilgili fenotipe katkısının önemi göstermektedir [56, 57]. Tez kapsamında da, elde edilen sonuçlar, SNP isabet bölgelerinin ilgili genlerin çoğunlukla kontrol noktaları olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, lokomotor davranışı ve onunla ilgili muhtemel genetik bozuklukları etkileyen genlerin kontrol düzeyindeki varyasyonunun fenotipik önemine işaret etmektedir. Amino asit yer değişimi yapan gen bölgelerinin haricinden gelen bu önemli katkı düzeyinin, sonraki genetik doğrulama için seçilecek/dizayn edilecek genetik varyantların alelik durumları için de bir kılavuz niteliği taşıyacağı kuşkusuzdur.

Sonuç itibarıyla; tez kapsamındaki analitik yaklaşımla istatistiksel olarak yüksek anlamlılık seviyesinde tespit edilen genlerin büyük çoğunluğu daha önce diğer organizmalarla ve tekniklerle ortaya konulmamış, lokomotor davranışla ilişkisi kurulmamış olan genlerdir. *Drosophila melanogaster*'in evrimsel ve genetik açıdan önemli bir model organizma olması, insanın ve diğer canlıların evriminde de büyük bir yeri olan lokomotor davranışın genetik temelini aydınlatılmasına önemli katkılar sağlayabilecektir. Önerilen bu katkıların kesinlik kazanması yüksek ilişkilenebilir genlerin doğrulaması ile mümkün olacaktır. Bu doğrultuda, belirlenen genlerin tez çalışmasında da olduğu gibi transpozon kullanılarak oluşturulmuş mutantları ve kontrol soyları stok merkezlerinden temin edilerek irkilme-sıçrama davranışı yanıtları açısından farklarının saptanması önerilebilir. Aynı şekilde doğrulamaya tabi tutulacak genlerin mutant soyları CRISPR yöntemi kullanılarak doğrudan gen müdahalesi ile dizayn edilebilir. Tez çalışması kapsamında lokomotor davranış ve ilgili bozuklukların epistatik genetiği bağlamında genişletilen genetik repertuarın, alanla ilgili temel biyolojik ve tıbbi bilginin zenginleştirilmesinin hayati bir ön adımını realize ettiği düşünülmektedir.

## 6.KAYNAKLAR

- [1] Burnet B., Burnet L., Connolly K., Williamson N., A genetic analysis of locomotor activity in *Drosophila melanogaster*, *Heredity*, 61(1):111-9, **1988**.
- [2] Jordan KW., Carbone MA., Yamamoto A., Morgan TJ., Mackay TF., Quantitative genomics of locomotor behavior in *Drosophila melanogaster*, *Genome biology*, 8(8):R172, **2007**.
- [3] Jordan KW, Morgan TJ, Mackay TF., Quantitative trait loci for locomotor behavior in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*. 174(1):271-84, **2006**.
- [4] Ali YO., Escala W., Ruan K., Zhai RG., Assaying locomotor, learning, and memory deficits in *Drosophila* models of neurodegeneration, *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (49):e2504-e, **2011**.
- [5] Praveen V., Patole SK., Whitehall JS., Hyperekplexia in neonates, *Postgrad Medical Journal*, 77:570–572, **2001**.
- [6] Tweedie S., Ashburner M., Falls K., Leyland P., McQuilton P., Marygold S., Epistatic interactions attenuate mutations affecting startle behaviour in *Drosophila melanogaster*, *Nucleic Acids Research*, 37:D555-D9, **2009**.
- [7] Yamamoto A., Zwarts L., Callaerts P., Norga K., Mackay TF., Anholt RR., Neurogenetic networks for startle-induced locomotion in *Drosophila melanogaster*, *Proceedings of the national academy of sciences*, 105(34):12393-8, **2008**.
- [8] Geyer MA., Swerdlow NR., Mansbach RS., Braff DL., Startle response models of sensorimotor gating and habituation deficits in schizophrenia, *Brain research bulletin*, 25(3):485-98,1990.
- [9] Greene JC., Whitworth AJ., Kuo I., Andrews LA., Feany MB., Pallanck LJ., Mitochondrial pathology and apoptotic muscle degeneration in *Drosophila parkin* mutants, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(7):4078-83, **2003**.
- [10] Mackay TF., Epistasis and quantitative traits: using model organisms to study gene-gene interactions, *Nature Reviews Genetics*, 15(1):22-33, **2014**.

- [11] Martin JR., Raabe T., Heisenberg M., Central complex substructures are required for the maintenance of locomotor activity in *Drosophila melanogaster*, *J Comp Physiol*, 185: 277-288, **1999**.
- [12] Yerlikaya A., Dokudur H., Protein yıkımının önemi, *Ulusağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 35 (2) 93-99, **2009**.
- [13] Akkiprik M., Dirican E., Amuran GG., Özer A., Kanserde genetik üstü (epigenetik) mekanizmalar, *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 27(2):112-121, **2017**.
- [14] Chen H., Chan DC., Mitochondrial dynamics—fusion, fission, movement, and mitophagy—in neurodegenerative diseases, *Human molecular genetics*, 18(R2):R169-R76, **2009**.
- [15] Dawson TM., Dawson VL., Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease, *Science*, 302(5646):819-22, **2003**.
- [16] Walden H., Martinez-Torres RJ., Regulation of Parkin E3 ubiquitin ligase activity, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 69(18):3053-67, **2012**.
- [17] Dietz V., Proprioception and locomotor disorders, *Nature Reviews Neuroscience*, 3(10):781-90, **2002**.
- [18] Jaiswal M., Sandoval H., Zhang K., Bayat V., Bellen H., Probing mechanisms that underlie human neurodegenerative diseases in *Drosophila*, *Annual review of genetics*, 46:371-96, **2012**.
- [19] Polymeropoulos MH., Lavedan C., Leroy E., Ide SE., Dehejia A., Dutra A., Mutation in the  $\alpha$ -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease, *Science*, 276(5321):2045-7, **1997**.
- [20] Çakmur R., Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri, *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology*, 1(3):160-3, **2003**.
- [21] Feany MB., Bender WW., A *Drosophila* model of Parkinson's disease, *Nature*, 404(6776):394-8, **2000**.
- [22] Klein C., Westenberger A., Genetics of Parkinson's disease, *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(1):a008888, **2012**.
- [23] Bilen J., Bonini NM., *Drosophila* as a model for human neurodegenerative disease, *Annu Rev Genet*, 39:153-71, **2005**.

- [24] Whitworth AJ., Wes PD., Pallanck LJ., Drosophila models pioneer a new approach to drug discovery for Parkinson's disease, *Drug discovery today*, 11(3):119-26, **2006**.
- [25] Genetics Home Reference, amyotrophic lateral sclerosis, <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/amyotrophic-lateral-sclerosis#genes> (Ocak, **2017**)
- [26] Rowland LP., Shneider NA., Amyotrophic lateral sclerosis, *New England Journal of Medicine*, 344(22):1688-700, **2001**.
- [27] Hausdorff JM., Lertratanakul A., Cudkovicz ME., Peterson AL., Kaliton D., Goldberger AL., Dynamic markers of altered gait rhythm in amyotrophic lateral sclerosis, *Journal of applied physiology*, 88(6):2045-53, **2000**.
- [28] Alzheimer A., Förstl H., Levy R., On certain peculiar diseases of old age, *History of psychiatry*, 2(5):71-3, **1991**.
- [29] Reitz C., Mayeux R., Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers, *Biochemical pharmacology*, 88(4):640-51, **2014**.
- [30] Sheridan PL., Solomont J., Kowall N., Hausdorff JM., Influence of executive function on locomotor function: divided attention increases gait variability in Alzheimer's disease, *Journal of the American Geriatrics Society*,;51(11):1633-7, **2003**.
- [31] National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Charcot-Marie-Tooth Disease Fact Sheet, <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Charcot-Marie-Tooth-Disease-Fact-Sheet> (Ocak **2017**)
- [32] Medscape, Charcot-Marie-Tooth Disease, <http://emedicine.medscape.com/article/1232386-overview#a7> (Ocak **2017**)
- [33] Dymont DA., Sadnovich AD., Ebers GC., Genetics of multiple sclerosis, *Human Molecular Genetics*, 6(10):1693-8, **1997**.
- [34] Giordano M., D'Alfonso S., Momigliano-Richiardi P., Genetics of multiple sclerosis. *American Journal of Pharmacogenomics*, 2(1):37-58, **2002**.



- [35] Benedetti M., Piperno R., Simoncini L., Bonato P., Tonini A., Giannini S., Gait abnormalities in minimally impaired multiple sclerosis patients, *Multiple Sclerosis Journal*, 5(5):363-8, **1999**.
- [36] Moore JH., Williams SM., Epistasis: Methods and Protocols, (ed: Walker JM.), Springer Science+Business Media, New York, 71- 94, **2015**
- [37] Eichler EE., Flint J., Gibson G., Kong A., Leal SM., Moore JH., Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease, *Nature Reviews Genetics*, 11(6):446-50, **2010**.
- [38] Lee SH., Wray NR., Goddard ME., Visscher PM., Estimating missing heritability for disease from genome-wide association studies, *The American Journal of Human Genetics*, 88, 294–305, **2011**.
- [39] Cordell HJ., Detecting gene–gene interactions that underlie human diseases, *Nature Reviews Genetics*, 10(6):392-404, **2009**.
- [40] Cooley P., Gaddis N., Folsom R., Wagener D., Conducting Genome-Wide Association Studies: Epistasis Scenarios, *J Proteomics Bioinform*, 5:245-51, **2012**.
- [41] Griffiths AJF., Wessler SR., Carroll SB., Doebley J., *Genetik Analize Giriş*, (çev: Özsoy, E.D.), Palme Yayıncılık, 10. Baskı, 720-721, **2014**.
- [42] Frazer KA., Murray SS., Schork NJ., Topol EJ., Human genetic variation and its contribution to complex traits, *Nature Reviews Genetics*, 10(4):241-51, **2009**.
- [43] Dembeck LM., Huang W., Carbone MA., Mackay TF., Genetic basis of natural variation in body pigmentation in *Drosophila melanogaster*, *Fly*, 9(2):75-81, **2015**.
- [44] Ivanov DK., Escott-Price V., Ziehm M., Magwire MM., Mackay TF., Partridge L., Longevity GWAS using the *Drosophila* genetic reference panel, *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, glv047, **2015**.
- [45] Manolio TA., Collins FS., Cox NJ., Goldstein DB., Hindorff LA., Hunter DJ., Finding the missing heritability of complex diseases, *Nature*, 461(7265):747-53, **2009**.

- [46] Zuk O., Hechter E., Sunyaev SR., Lander ES., The mystery of missing heritability: Genetic interactions create phantom heritability, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(4):1193-8, **2012**.
- [47] Huang W., Richards S., Carbone MA., Zhu D., Anholt RR., Ayroles JF., Epistasis dominates the genetic architecture of *Drosophila* quantitative traits, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(39):15553-9, **2012**.
- [48] Walden H., Martinez-Torres RJ., Regulation of Parkin E3 ubiquitin ligase activity, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 69:3053–3067, **2012**.
- [49] Thibault ST., Singer MA., Miyazaki WY., Milash B., A complementary transposon tool kit for *Drosophila melanogaster* using *P* and *piggyback*, *nature genetics*, 10.1038/ng1314, **2004**.
- [50] Mackay TFC., Richards S., Stone EA., The *Drosophila melanogaster* Genetic Reference Panel, *Nature*, 10.1038/nature10811, **2012**.
- [51] Huang W., Massouras A., Inoue Y., Peiffer J., Natural variation genome architecture among 205 *Drosophila melanogaster* Genetic Reference Panel lines, *Genome Research*, 10.1101/gr.171546.113, **2014**.
- [52] Mata IF., Lockhart PJ., Farrer MJ., Parkin genetics: one model for Parkinson's disease, *Human Molecular Genetics*, 10.1093/hmg/ddh089, **2004**.
- [53] Paylor R., Crawley JN., Inbred strain differences in prepulse inhibition of Mouse startle response, *Psychopharmacology*, 132:169–180, **1997**.
- [54] Greene JC., Whitworth AJ., Andrews LA., Parker TJ., Pallanck LJ., Genetic and genomic studies of *Drosophila parkin* mutants implicate oxidative stress and innate immune responses in pathogenesis, *Human Molecular Genetics*, 10.1093/hmg/ddi074, **2005**.
- [55] Cantera R., Barrio R., Do the Genes of the Innate Immune Response Contribute to Neuroprotection in *Drosophila*?, *Journal of Innate Immunity*, 10.1159/000365195, **2015**.
- [56] Gibson G., *A Primer of Human Genetics*, Sinauer Associates, 208-211, **2015**.

[57] Cingolani P., Platts A., Wang LL., Coon M., A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w<sup>1118</sup>; iso-2; iso-3, Fly, 6:2, 1-13, **2012**.

## 7.EKLER

EK 1. Sıfırncı yaş için saptanan genlerin insan ortologları ve ilgili bozukluklar/özellikler (D.mel : *Drosophila melanogaster*)

D.mel Genleri	FlyBaseID	İnsan Ortoloğu	Hastalıklar/Özellikler
<b>spz</b>	FBgn0003495		--
<b>w</b>	FBgn0003996	ABCG2	Kardiyovasküler hastalıklar risk faktörü
			Diş çürümesi
			Gut Hastalığı
			Statin tedavi yanıtında lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 aktivite değişikliği
			Renal(böbrek) fonksiyon bağlantılı özellikler (üre)
			Yağ düşürücü tedaviye yanıt (LDL-C)
			Ürik asit dengesi
			Kan grubu sistemi
			Ürik asit konsantrasyonu
		ABCG1	--
		ABCG4	--
		ABCG8	kolesterol
			Safra taşı
			LDL kolesterol
Fitosterol dengesi			
Safra kesesi hastalıkları			
Sitosterolemi			
<b>cdc2</b>	FBgn0004106	CDK1	--
		CDK5	--
		CDK2	Astım
			Tip 1 diyabet
			Vitiligo

		CDK17	Fosfolipid dengesi (plazma)
		CDK16	--
		CDK18	--
		CDK15	--
		CDK3	--
		CDK14	--
<b>kst</b>	FBgn0004167	SPTBN5	--
		SPTBN2	Bipolar bozukluk
			Spinocerebellar kas koordinasyon bozukluğu
		SPTBN1	kemik mineral yoğunluğu
			kemik mineral yoğunluğu (omurga)
			Miyop (patolojik)
		SPTBN4	
		SPTB	Obezite bağlantılı özellikler
			Anemi, neonatal hemolitik,
			eliptositoz-3
			Sferositoz tip 2
		SPTA1	Glikozillenmiş hemoglobin
			Eritrosit fenotipleri
			Kırmızı kan hücresi özellikleri
			Eliptositoz-2
			Piropoikilositoz
			Sferositoz tip 3
		ACTN1	Sigara alışkanlığı
			Platelet tip kanama bozukluğu
		ACTN2	kardiyomiyopati
ACTN3	Bipolar bozukluk		
	Alfa-aktinin-3 eksikliği		
ACTN3	Sıçrama performansı		

		SPTAN1	Epileptik ansefalopati (infantil)
<b>5-HT1A</b>	FBgn0004168	HTR1A	Alkol ve nikotin ilişkili bağımlılık
			Vücut kütle indeksi
			Menstural döngüye bağlı periyodik ateş
		HTR5A	--
		HTR1D	boy
		HTR1B	--
		HTR1E	--
		HTR1F	--
		ADRA2C	Konjestif kalp bozukluğu and beta-bloker yanıt (dönüştürücü)
		ADRB3	Erken başlangıçlı, geç başlangıçlı, otozomal dominant, şiddetli Obezite
		DRD2	Seçilmiş biyomarkır özellikleri
			Temel hafıza
			Miyoklonik distoniya
			Distoniya-11
		ADRB2	Astım
			Gece oluşan astım
			Obezite (erken başlangıçlı,otozomal dominant, şiddetli ve geç başlangıçlı)
			Obezite ve tip II diyabet
Beta-2-adrenoreseptör agonist			
Diş eti mikrobiyota			
Akciğer fonksiyonları (etkileşim)			
Dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu			

			<b>Geç başlangıçlı Parkinson hastalığı</b>
			<b>Parkinson hastalığı (bağıışıklık)</b>
			otonom sinir sistem işlev bozukluğu
		HRH2	
		ADRA1B	
		HTR7	--
		DRD5	Dikkat eksikliği - hiperaktivite
			İyi huylu blefarospazm
			Distoniya
		ADRA1D	--
		ADRB1	Doğum ağırlığı
			Kan basıncı
			Gaucher's hastalığı
			Dinlenme kalp hızı
			kangestif kalp bozukluğu ve beta-bloker yanıt
		DRD3	şizofreni
			titreme
			Şizoafektif bozukluk
			Şizofreni
		HTR6	--
		ADRA2B	--
		ADRA1A	Amfetaminlere yanıt
		DRD1	Obezite bağlantılı özellikler
			şiddetli kan zehirlenmesi için tedavi yanıtı
		ADRA2A	Açlık şekeri bağlantılı özellikler
			Vücut kitle indeksi ilişkili açlık şekeri
			Platelet agregasyonu

<b><i>Pep</i></b>	FBgn0004401	CIZ1	--
<b><i>dy</i></b>	FBgn0004511	MAP6D1	--
		MAP6	--
<b><i>eIB</i></b>	FBgn0004858	ZNF703	Göğüs boyutu
		ZNF503	--
<b><i>hdc</i></b>	FBgn0010113	HECA	--
<b><i>Sdc</i></b>	FBgn0010415	SDC3	Obezite (erken başlangıçlı, otozomal dominant, şiddetli ve geç başlangıçlı)
		SDC2	--
		SDC4	Pisoriyazis (sedef hastalığı)
		SDC1	
<b><i>Wnt4</i></b>	FBgn0010453	WNT9B	Antinötrofil sitoplazmik antibadi ilişkili vaskülit
		WNT9A	--
		WNT11	PR interval
		WNT1	Otozomal dominant erken başlangıçlı osteoporoz
			Hatalı osteogenez
		WNT2	Dupuytren's hastalığı
			Akciğer kanserinde platin esaslı kemoterapiye yanıt
WNT2B	--		
<b><i>Srp54k</i></b>	FBgn0010747	SRP54	--
<b><i>Sema-1a</i></b>	FBgn0011259	SEMA6A	Alerjik rinit
			amiyotrofik lateral sklerozis
		SEMA6B	--
		SEMA6D	Yeme bozukluğu
		SEMA6C	--
		SEMA4C	--
		SEMA4F	Miyop (patolojik)
SEMA4A	Cone-rod distrofi		



			Retinitis pigmentosa (gece körlüğü)
		SEMA4D	--
		SEMA4G	--
		SEMA3G	Bipolar bozukluk
		SEMA4B	--
<b>nuf</b>	FBgn0013718	RAB11FIP4	--
		RAB11FIP3	--
		TRAK1	Viseral adipoz doku/deri altı adipoz doku oranı
<b>CadN</b>	FBgn0015609	CDH15	Otozomal dominant zeka geriliği
			Ömür uzunluğu
			Obezite bağlantılı özellikler
			Ani kardiyak arrest
			T-tau
			Hacimsel beyin MRI
		CDH22	--
		DSG4	otozomal resesif hipotrikoz (tüysüzlük)
		CDH11	--
		CDH6	Amfizem ilişkili özellikler
			Karaciğer enzim seviyeleri (gama-glutamil transferaz)
		FAT3	--
			Anoreksiya nervosa
			Otizm
			Akciğer kanserinde platin esaslı kemoterapiye yanıt
			Viseral yağ
		CDH7	Kardiyak Troponin-T seviyesi
		CDH1	Kolorectal kanser
			Ulseratif kolit
			Göğüs kanserine

			hassasiyet
			İnvasif kanalsı göğüs kanseri
			Loplu göğüs kanseri
			Erkeklerde göğüs kanseri
			<i>H. pylori</i> enfeksiyonu ile gastrik kanser
			Yumurtalık kanseri
			Prostat kanser QTL
			Ailesel prostat kanseri
			Kalıtımsal prostat kanseri
			Somatik prostat kanseri
			Somatik Adenokarsinom
			Endometriyal kanser
			Ailesel endometriyal kanser
			Somatik endometriyal adenokarsinom
			Gastric cancer, familial diffuse, with or without cleft lip and/or palate, 137215 (3)
			Otizm
			Ektodermal displazi, ektraktilli (el ayak olmaması)
			Short rib-polydactyly sendromu, tip IIA, Short rib-polydactyly sendromu, tip IIB,
			Short rib-polydactyly sendromu, tip III,
		CDH1	--
		CDH10	<b>Alzheimer's hastalığı (başlangıç yaşı)</b>
			Fibrinojen
		CDH3	Çiçek hastalığına immün cevabı (secreted IL-

			1beta)
			Obezite ilişkili özellikler
		DYNC2H1	--
			Obezite ilişkili özellikler
			Protein QTL
			hipotrikoz ve yinelenen deri vezikülleri
			Vitiligo
		CDH16	Otozomal resesif sağırılık
		DCHS2	Otozomal resesif sağırılık
			Usher endromu, tip 1D
			Usher sendromu tip 1D/F
			--
		FAT2	--
		DSC3	Depresyon (kantitatif özellik)
			kistik fibrozis
			Non-small cell akciğer kanseri
		CDH23	Fosfolipid seviyesi (plazma)
			<b>Charcot-Marie-Tooth hastalığı, aksonal, tip 20</b>
			Otozomal dominant zeka geriliği
			Spinal kas atrofisi
			--
		DCHS1	Bipolar bozukluk and major depresif bozukluk (birleşik)
		CDH19	Bilişsel performans
		CDH12	Hafif palmoplantar keratoderma ve yünlü saç ile aritmojenik sağ ventriküler displazi

		CDH18	aritmogenik sağ ventriküler displazi
		CDH8	--
			Obezite
			--
		DYNC1H1	Obezite ilişkili özellikler
			Temperaman (bipolar bozukluk)
		CDH24	Multipl skleroz (MS)
		FAT4	Obezite ilişkili özellikler
			--
		DSC2	Göğüs kanseri (prognoz)
			Bipolar bozukluk
		CDH5	Colorektal kanser
		FAT1	Pelvik organ sarkması
		CDH17	Oksipital kortikal malformasyon
		CDH2	--
			Genişlemiş kardiyomiyopati
			Amyotrofik lateral skleroz
		DSC1	Epidermiyolizis bulloza
		CDH20	Epidermiyolizis bulloza Herlitz tip
<b>NetA</b>	FBgn0015773	NTN3	Epidermiyolizis bulloza Herlitz tip olmayan
		NTN1	--
		NTN5	<u>sistemik lupus eritematozus</u>
		LAMC1	Vücut kütle indeksi
			Optik kırılma kusuru
		LAMC3	<b>Kas distrofisi, konjenital merosin eksikliği</b>
		NTN4	<b>Kısmi LAMA2 eksikliği kaynaklı Kas distrofisi</b>

		LAMA4	Sitalopram tedavisine yanıt
		LAMA3	Tip 2 diyabet
			Kolorektal kanser
			Koroner kalp hastalığı
			<u>sistemik lupus eritematozus</u>
			Epidermiyolizis bulloza Herlitz tip
		NTNG2	Epidermiyolizis bulloza Herlitz tip
		LAMA2	Epidermiyolizis bulloza Herlitz tip
			Anoreksiya nervoza
			Epidermiyolizis bulloza (tehlikesiz)
			Epidermiyolizis bulloza Herlitz tip
		LAMA1	Epidermiyolizis bulloza Herlitz tip olmayan
			Boy
		LAMA5	Prostat kanseri (gen x gen etkileşimi)
		LAMC2	Metabolit seviyesi (HVA)
			Metabolit seviyesi (HVA-5-HIAA Faktör)
			statin tedavisine yanıt
			Hepatosellüler karsinom
			Ortalama trombosit hacmi
		NTNG1	Multipl sklerozis
		LAMB3	Nöroblastoma duyarlılığı
			Feokromasitoma modifikatörü
			Feokromasitoma duyarlılığı
<b>Khc-73</b>	FBgn0019968	KIF13A	<b>Charcot-Marie-Tooth hastalığı, tip 2A1</b>

			Nöroblastoma
		KIF13B	Feokromasitoma
			--
			Otozomal dominant zeka geriliği
		KIF1B	Nöropati, kalıtsal duyu , tip IIC
			Otozomal resesif Spastik parapleji 30
			--
			--
			Resistin seviyesi
			--
			--
			Kardiovasküler hastalıklar risk faktörleri
		KIF1C	Kolesterol, total
		KIF1A	Koroner kalp hastalığı
			LDL Kolesterol
			Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 aktivitesi ve kütle
<b>sfl</b>	FBgn0020251	NDST2	Metabolit seviyeleri
		NDST1	Erken başlangıçlı Miyokardiyal enfarktüs
		NDST4	Progranulin seviyeleri
		NDST3	Statin tedavisine yanıt
		ZSWIM8-AS1	--
<b>Peritrophin-A</b>	FBgn0022770		--
<b>stan</b>	FBgn0024836	CELSR2	--
			Obezite
			--
			--

			--
			--
			--
			<b>Alzheimer hastalığı</b>
			<b>Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı</b>
		CELSR1	Otozomal resesif miyopati
		CELSR3	--
		FAT3	Yaşlanma
		FAT1	--
		FAT2	Martsof sendromu
		CDHR3	Warburg micro sendromu
<b>CG5885</b>	FBgn0025700	SSR3	--
<b>XRCC1</b>	FBgn0026751	XRCC1	--
		LOC100133315	--
<b>Amph</b>	FBgn0027356	BIN1	--
			Boy
			Yaşa bağlı menarş
		AMPH	Boy
		BIN2	Yaşa bağlı menarş
		BIN3	Multipl skleroz
<b>rab3-GAP</b>	FBgn0027505	RAB3GAP2	--
			--
<b>CG14431</b>	FBgn0029922	MYPOP	--
		PCDHB1	Şizofreni
		ERCC6L	Şizoafektif bozukluk
<b>fend</b>	FBgn0030090		Şizofreni
<b>bves</b>	FBgn0031150	BVES	Şizoafektif bozukluk
		POPDC3	Şizofreni
		POPDC2	--
<b>CG15631</b>	FBgn0031626		--

<b>CG9175</b>	FBgn0031779	PREB	Yaşlanma
<b>CG11236</b>	FBgn0031860	DAO	Kan basıncı
			Diastolik kan basıncı
			Çiçek hastalığına immün yanıt (IL-1beta salgılanması)
			Magnezyum seviyeleri
			Nasofarenjijyal karsinoma
			Osteoporoz
			Pulmoner fonksiyon
		Pulmonary fonksiyon (etkileşim)	
		DDO	Renal fonksiyon ilişkili özellikler (BUN)
		METTL24	Sistolik kan basıncı
<b>CG10348</b>	FBgn0032707	MECOM	3q21q26 sendromu
			Miyelodisplazya sendrom-1
			Migren
			Statin tedavisine yanıt
			Kalsiyum seviyeleri
			Asperger sendrom duyarlılığı, X-bağlantılı 1
			Otizm duyarlılığı, X-bağlantılı 2
			Zeka geriliği , X-bağlantılı
			Ergenlik dönemi diyabet , tip VIII
			Major depresif bozukluk
		Otoimmün tiroid hastalığı	
			PRDM16
		Asperger sendrom duyarlılığı, X-bağlantılı 1	
	ZNF367	Otizm duyarlılığı, X-bağlantılı 1	
<b>CG7759</b>	FBgn0033633	SMYD4	--



<b>CG12869</b>	FBgn0033943	NLGN4X	--
			--
			Bilişsel performans
		CEL	--
		NLGN1	--
		TG	Enflamatuar barsak hastalığı
			Enflamatuar barsak hastalığı (erken başlangıçlı)
			--
		NLGN3	Tip 2 diyabet (diyete bağlı hem-demir alım etkileşimi)
			Vücut kütle indeksi
NLGN2	Enflamatuar barsak hastalığı		
NLGN4Y	Enflamatuar barsak hastalığı (erken başlangıçlı)		
<b>CG15128</b>	FBgn0034467		--
<b>CG9993</b>	FBgn0034553	ACSS1	--
		ACSM2A	--
<b>St1</b>	FBgn0034887	SULT1B1	--
		SULT1A1	Dehidroepiandrosteron sülfat seviyeleri
			--
		SULT1E1	--
		SULT4A1	Galaktoz epimeraz eksikliği
		SULT1A2	Kaudat çekirdeği hacmi
			Obezite ilişkili özellikler
			Platin esaslı ajanlara yanıt
		SULT1C2	--
		SULT1C4	3MC sendrom 2
SULT2B1	--		

		SULT6B1	Major depresif bozukluk
		SULT2A1	Wagner sendrom 1
		SULT1C3	Hızlı ilerleyen AIDS
		SULT1A4	Hızlı ilerleyen AIDS
<b>Gale</b>	FBgn0035147	GALE	AIDS direnci
		GMDS	Yavaş ilerleyen AIDS
			Dengue ateşi (Kızıl)ne karşı koruma
			HIV enfeksiyonuna direnç
<b>CG9134</b>	FBgn0035199	BCAN	HIV tip 1 duyarlılığı
		COLEC11	HIV/AIDS duyarlılığı
		CLEC3A	HIV enfeksiyonuna direnç
		VCAN	HIV-1 viremi duyarlılığı
			HIV1 direnci
		CD209	HIV1 direnci
			HIV-1 duyarlılığı
			Mikobakteriyum tuberkulozise karşı koruma
			Mikobakteriyum tuberkulozis duyarlılığı
			Mikobakteriyum tuberkulozis duyarlılığı
			HIV1 enfeksiyonundan AIDS'e hızlı ilerleme
			Tüberküloza karşı koruma
			Tüberküloz duyarlılığı
			Boy
			Osteokondrit dissekan, kısa boy ve erken başlangıçlı osteoartrit
Spondiloepimetafizyel displazi, aggregan tip			
Spondiloepimetafizyel displazi, Kimberley tip			
SARS enfeksiyonuna karşı koruma			

			--
			--
			Alopesi areata
			Ortalama trombosit hacmi
			Obezite ilişkili özellikler
			Trombosit sayısı
		ACAN	Romatoid artrit
			--
			--
			--
		CLEC4M	--
<b>CG9184</b>	FBgn0035208		Ortalama trombosit hacmi
<b>mRpL46</b>	FBgn0035272	MRPL46	Koroner kalp hastalığı
<b>Syx17</b>	FBgn0035540	STX17	--
<b>Gef64C</b>	FBgn0035574	ARHGEF3	--
			Statin tedavisine yanıt
			<b>Alzheimer hastalığı (bilişsel zayıflama)</b>
		NET1	Trombositopeni
		ARHGEF18	Multipl skleroz (OCB durumu)
		ARHGEF33	Distoniya
		ARHGEF1	--
		KALRN	<b>Alzheimer hastalığı (bilişsel zayıflama)</b>
			Trombositopeni
		ARHGEF15	--
		ECT2L	Boy
		ARHGEF16	Küçük patella sendromu
NGEF			
<b>blanks</b>	FBgn0086907	CYCS	Solunum yolu obstrüksiyonu

			Kan basıncı
	FBgn0035608	PRKRA	Diastolik kan basıncı
			Elektrokardiyografik özellikler
		TARBP2	Mammografik yoğunluk
	FBgn0000409	CYCS	Obezite ilişkili özellikler
			PR aralığı
<b>Doc2</b>	FBgn0035956	TBX6	Ventriküler taşınım
		TBX4	Viseral yağ
		MGA	--
		TBX5	konotrunkal anomali yüz sendromu
			Değişken konotrunkal kalp malformasyonu
			DiGeorge sendromu
			Çift çıkışlı sağ ventrikül
			Persistent truncus arteriosus
			Fallot tetralojisi
			Velokardiyofasiyal sendrom
			Kan basıncı
			kolorektal kanser
		TBX10	Diastolik kan basıncı
		TBX1	Mammografik yoğunluk
			PR aralığı
			Prostat spesifik antijen seviyesi
			Ventriküler taşınım
			Ulnar-mammary sendromu
			Abruzzo-Erickson sendromu
Cleft palate with ankyloglossia			
Kronik böbrek hastalığı			

		TBX3	Kreatinin seviyesi
			Boy
			Bel-kalça oranı
			Cousin sendromu
			Adrenokortikotropik hormon eksikliği
			Astım
			Viseral adipoz doku/subkutanöz adipoz doku oranı
			nöral tüp defekti
		TBX22	Spina bifida
			nöral tüp defekti
		TBX2	Multipl sklerozis
			--
			Multipl sklerozis
		TBX15	Aspirine bağlı astım
			Astım ve nazal polip
		TBX19	--
		T	Ventriküler iletim
			Atriyal septal defekt
			--
			--
			Akromegali
		EOMES	Büyüme hormonu salgılayan Hipofiz adenomu
		TBX18	Somatostatin analogu direnci
		TBX21	Mavi koni monokroması
			Renkkörlüğü
			Bipolar bozukluk ve şizofreni
		TBR1	--
TBX20	--		
	Koroner kalp hastalığı		

<b>Rh7</b>	FBgn0036260	PTAFR	--
		OPN1MW3	--
		SSTR5	--
			--
			--
		OPN1LW	Fundus albipunctatus
			Otozomal dominant gece körlüğü
		GPR1	Otozomal dominant ya da resesif Tavuk karası
		NPBWR2	Beyaz noktalı retinit
		GPR149	İnflamatuvar barsak hastalığı
		OPRM1	--
		SSTR3	Metabolit seviyeleri (5-HIAA/ MHPG oranı)
		OPRK1	--
		OPN1MW2	Obezite ilişkili özellikler
		NPBWR1	--
		OPN3	--
		RHO	--
			Renkkörlüğü, tritan
			--
			--
		PTGDR2	Obezite (aşırı)
		OPRL1	--
		SSTR1	--
		RRH	--
		SSTR4	HIV-1 duyarlılık
		OPN5	--
		OPRD1	Akut lenfoblastik lösemi tedavisine yanıt
		SSTR2	--
OPN1SW	Kardiyak Troponin-T seviyeleri		
OPN4	Metabolite seviyeleri		

			(HVA-5-HIAA Faktör sayısı)
<b>toe</b>	FBgn0036285		Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
<b>CG17839</b>	FBgn0036454	MUC15	Obezite ilişkili özellikler
<b>CG13699</b>	FBgn0036781		Kan basıncı
<b>CG13646</b>	FBgn0039255		Diastolik kan basıncı
<b>CG14354</b>	FBgn0039376		Hipertansiyon
<b>CG11873</b>	FBgn0039633	GLTSCR1	Sistolik kan basıncı
		GLTSCR1L	--
<b>tai</b>	FBgn0041092	NCOA3	--
		NCOA1	--
		NCOA2	İmmün olmayan kronik idiyopatik nötropeni
			Ciddi konjenital 1 otozomal dominant nötropeni
Ciddi konjenital 2 otozomal dominant nötropeni			
<b>armi</b>	FBgn0041164	MOV10L1	--
		MOV10	--
			--
			--
			--
<b>Notum</b>	FBgn0044028	NOTUM	--
<b>nord</b>	FBgn0050418	NDNF	--
<b>sens-2</b>	FBgn0051632	GF11B	--
		GFI1	--
		ZNF471	--
		ZNF383	Multipl skleroz
		ZKSCAN8	--
		ZNF568	Multipl skleroz
		ZKSCAN2	Obezite ilişkili özellikler

		ZSCAN5D	Ülseratif kolit
		ZNF879	--
		ZNF582	--
		ZNF569	--
		ZSCAN5A	Kemik mineral yoğunluğu
		ZBTB21	Kemik mineral yoğunluğu (kalça)
		ZFP28	Kemik mineral yoğunluğu (omurga)
		ZNF438	Endometriozis
		ZNF214	--
		ZBTB46	--
			--
			Amyotropik lateral skleroz (başlangıç yaşı)
		ZNF165	Kalp yetmezliği hastalarında mortalite
		ZSCAN9	--
		ZSCAN5CP	--
		ZBTB40	Obezite ilişkili özellikler
			--
			Statin tedavisine yanıt
			Ürat seviyeleri
		ZSCAN5B	--
		ZNF324	Menarş (başlangıç yaşı)
		GLI1	--
<b>CG31694</b>	FBgn0051694	IFRD1	--
			--
		IFRD2	--
<b>Trim9</b>	FBgn0051721	TRIM9	Opitz GBBB sendromu tip 1
		TRIM67	--
		TRIM63	--
		TRIM55	--
		TRIM46	--
		TRIM36	--



		FSD1L	Antipsikotik tedaviye yanıt (ekstrapiramidal yan etkiler)
		TRIM13	--
		FSD1	Boy
		TRIM54	--
		TRIM45	--
		MID1	--
		TRIM23	--
		MID2	--
		TRIM11	--
		TRIM42	Dikkat eksikliği hiperaktivite ve davranış bozukluğu
		TRIM15	Davranış bozukluğu (etkileşim)
		TRIM44	Diyabetik retinopati
		TRIM59	Metabolit seviyeleri
		TRIM25	Obezite ilişkili özellikler
		TRIM21	Refraktif hata
		TRIM3	Antipsikotik tedaviye yanıt
		TRIM62	BMI için ayarlanan viseral adipoz doku
		TRIM17	
		TRIM56	
<b>A2bp1</b>	FBgn0052062	RBFOX2	
		RBFOX1	
			Kognitif performans
			İnflamatuvar biyomarkırlar
			Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
			Asperger sendrom

			duyarlılığı, X bağlantılı 1
		RBFOX3	Otizm duyarlılığı, X- bağlantılı 1
<b>CG32085</b>	FBgn0052085	FBXL16	Asperger sendromu, X- bağlantılı
<b>CG32106</b>	FBgn0052106		Otizm duyarlılığı, X- bağlantılı 2
<b>CG32333</b>	FBgn0052333	FAM135A	Zeka geriliği, X-bağlantılı
		FAM135B	Major depresif bozukluk
<b>CG32425</b>	FBgn0052425	C2CD3	
<b>CG32631</b>	FBgn0052631		
<b>4EHP</b>	FBgn0053100	EIF4E2	
<b>CG33993</b>	FBgn0053993	TNS4	Ergenlik başlangıçlı diyabet, tip VIII
<b>CG34139</b>	FBgn0083975	NLGN3	
		NLGN4X	Sistemik lupus eritematoz
		NLGN1	Dikkatsizlik semptomları
		NLGN4Y	Obezite ilişkili özellikler
		NLGN2	Renal hücre karsinomu
		CES2	Büyük B hücreli lenfoma
		CES5A	
		CEL	
		CES3	
		<b>TrissinR</b>	FBgn0085410
GPR19			
NPBWR1	Sponsilokostal disostoz, otozomal resesif 2		
<b>Ino80</b>	FBgn0086613	INO80	Optik disk parameters
<b>bbg</b>	FBgn0087007	IL16	Optik disk boyutu (cup)
		PDZD2	Optik disk boyutu (disc)

			--
		LNx2	Lösemi, akut lenfoblastik
		LNx1	Mikroftalmiye
<b>CG42615</b>	FBgn0261267		Mikroftalmiye, isolated 2
<b>dikar</b>	FBgn0261934	CECR2	Korneal distrofi, hereditary polymorphous posterior
<b>tx</b>	FBgn0263118	MSGN1	Kraniofasiyal anomaliler ve anterior segment disgenezis sendromu
		MESP1	Keratokonus 1
		MESP2	Frontonazal displazi 3
		ATOH7	Epileptik ensefalopathi, erken infantil
			Anormal genital ile hidranenefali
			Lizensefali, X-bağlantılı 2
			Zeka geriliği, X-bağlantılı 29 ve diğerleri
TCF3	Partington sendromu		
<b>Vsx2</b>	FBgn0263512	VSX2	Proud sendromu
			Frontonazal displazi 2
		VSX1	Pariyetal foramina1
			Pariyetal foramina2
			Viseral adipoz doku/subkütanöz adipoz doku oranı
		ALX1	Frontonasal dizplazi 1
		ARX	Obezite ilişkili özellikler
			Self-rated health
			Obezite ilişkili özellikler
			Iloperidon tedavisine yanıt
			Telomer uzunluğu
		ALX4	

			<b>Alzheimer hastalığı (geç başlangıçlı)</b>
		ALX3	Obezite ilişkili özellikler Vücut kütle indeksi
<b><i>sick</i></b>	FBgn0263873	NAV2	
		NAV3	Erektile disfonksiyon ve prostat kanseri tedavisi
		NAV1	
<b><i>bru-3</i></b>	FBgn0264001	CELF5	
		CELF4	
		CELF3	Enflamatuvar barsak hastalığı
		CELF6	Enflamatuvar barsak hastalığı (erken başlangıçlı)
		CELF2	-- Tip 2 diyabet (dietary heme iron intake interaction)
		CELF1	--
<b><i>btsz</i></b>	FBgn0266756	SYTL4	--
		SYTL5	--
		SYTL1	Vücut kütle indeksi
		SYTL3	Enflamatuvar barsak hastalığı
		SYTL2	Enflamatuvar barsak hastalığı (early onset)
<b><i>St3</i></b>	FBgn0265052	SULT1B1	--
		SULT1A1	Dehidroepiandronteron sülfat seviyeleri
			--
		SULT1E1	--
		SULT4A1	--
		SULT1C4	--
		SULT1C2	--
		SULT2B1	--

		SULT1A2	--
			--
			--
		SULT6B1	--
		SULT2A1	--
		SULT1C3	--
		SULT1A4	--

**EK 2. Onbeşinci yaş için saptanan genlerin insan ortologları ve ilgili bozukluklar/özellikler (D.mel : *Drosophila melanogaster*)**

<b>D.mel Genleri</b>	<b>FlyBaseID</b>	<b>İnsan Ortoloğu</b>	<b>Hastalıklar/Özellikler</b>
<b><i>a</i></b>	FBgn0000008	PDZD2	Obezite ilişkili Özellikler
	FBgn0000008		Renal Hücre Karsinomu
	FBgn0000008	IL16	Dikkatsizlik Belirtileri
	FBgn0000008	LNx2	Büyük B-hücreli lenfoma
	FBgn0000008	FRMPD2	
	FBgn0000008	LNx1	
	FBgn0030313	REEP3	Artrit (juvenil idiyomatik)
	FBgn0030313		Karaciğer enzim seviyeleri
	FBgn0030313	REEP6	
	FBgn0030313	REEP2	
	FBgn0030313	REEP4	
	FBgn0030313	REEP5	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
	FBgn0030313	REEP1	Nöronopati, distal kalıtsal motor, tip VB
	FBgn0030313		Spastik parapleji 31, otozomal dominant
<b><i>brn</i></b>	FBgn0000221	B3GNT9	
	FBgn0000221	B3GALNT1	Kan grubu, globosid sistemi
	FBgn0000221		Kan grubu, P1Pk sistemi, p fenotipi

	FBgn0000221		Kan grubu, P1Pk sistemi, P (2) fenotipi
	FBgn0000221		
	FBgn0000221		NOR poliglütinasyon sendromu,
	FBgn0000221	B3GALT1	Obezite ilişkili Özellikler
	FBgn0000221	B3GNT6	
	FBgn0000221	B3GNT5	
	FBgn0000221	B3GNT3	Tümör biyolojik biomarkerları
	FBgn0000221	B3GNT7	
	FBgn0000221	B3GNT2	Ankilozan spondilit
	FBgn0000221	B3GNT2	romatoid artrit
	FBgn0000221	B3GNT8	
	FBgn0000221	B3GALT4	LDL kolesterol
	FBgn0000221	LOC10028 8842	
	FBgn0000221	B3GNT4	Urate seviyeleri
<b>Pka-C3</b>	FBgn0000489	PRKX	
	FBgn0000489	PRKACG	
	FBgn0000489	PRKACA	
	FBgn0000489	PRKY	
	FBgn0000489	PRKACB	Göğüs Kanseri (erkek)
<b>klar</b>	FBgn0001316		
<b>Ptp61F</b>	FBgn0267487	PTPN1	Diyabet, insüline bağımlı olmayan
	FBgn0267487		Diyabet, tip 2, duyarlılık

	FBgn0267487		Hipertansiyon, insülin direnci	
	FBgn0267487		İnsülin direnci, duyarlılık	
	FBgn0267487	PTPN2	Çölyak hastalığı	
	FBgn0267487		Çölyak hastalığı ve romatoid artrit	
	FBgn0267487		C-reaktif protein	
	FBgn0267487		Crohn hastalığı	
	FBgn0267487		Özofagus kanseri (skuamoz hücre)	
	FBgn0267487		romatoid artrit	
	FBgn0267487		Tip 1 diyabet	
	FBgn0267487		Tip 1 diyabet otoantikolar	
	FBgn0267487		PTPN12	Kolon Kanseri (3)
	FBgn0267487		PTPN9	Boy
<b>ush</b>	FBgn0003963	ZFPM1		
			Otizm spektrumu bozukluğu, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, bipolar bozukluk, majör depresif bozukluk ve şizofreni	
	FBgn0003963		Glokom (birincil açık açılı)	
	FBgn0003963		trombosit sayıları	
	FBgn0003963		Ani kalp durması	
	FBgn0003963		Vasküler endotelial büyüme faktörü seviyeleri	
	FBgn0003963		Diyafragma hernisi	



	FBgn0003963		Fallot Tetralojisi
	FBgn0003963		Fallot Tetralojisi
	FBgn0003963	ZNF445	
<b>mew</b>	FBgn0004456	ITGA6	Alzheimer hastalığının biyolojik biomarkerları
	FBgn0004456		Prostat Kanseri
	FBgn0004456		
	FBgn0004456		Pilal stenozlu, epidermoliz bullosa, birleşik
	FBgn0004456	ITGA3	İnterstisyel akciğer hastalığı, nefrotik sendrom ve konjenital epidermoliz bullosası
	FBgn0004456	ITGA7	Musküler distrofi, konjenital, ITGA7 eksikliği nedeniyle
	FBgn0004456	ITGAE	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
	FBgn0004456	ITGAX	Sistemik lupus eritematozus
	FBgn0004456		Sistemik lupus eritematozus, hassasiyet veya karşı koruma
	FBgn0004456	ITGAL	Ülseratif kolit
	FBgn0004456	ITGAM	Sistemik lupus eritematozus
	FBgn0004456		Duyarlılık ile ilişkili sistemik lupus eritematosus, 6}, 609939 (3)
	FBgn0004456	ITGA2	Glikoprotein eksikliği, 614200 (1)
	FBgn0004456	ITGAD	

	FBgn0004456	ITGA11	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
	FBgn0004456		Majör depresif bozukluk
	FBgn0004456	ITGA10	
	FBgn0004456	ITGA1	Alzheimer hastalığının biyolojik biomarkerları
	FBgn0004456		Karaciğer enzim seviyeleri (Gamma-glutamil transferaz)
	FBgn0004456		solunum fonksiyonları
	FBgn0004456		solunum fonksiyonları (Etkileşim)
	FBgn0004456		Platin esaslı ajanlara tepkiler
<b>Ets65A</b>	FBgn0005658	FLI1	Boy
	FBgn0005658		Miyop (patolojik)
	FBgn0005658		romatoid artrit
	FBgn0005658	FEV	Boy
	FBgn0005658		Çiçek hastalığı aşısına karşı immün yanıt (IL-6)
	FBgn0005658	ERG	Metabolit seviyeleri (HVA)
	FBgn0005658		neonatal lupus
	FBgn0005658		Beyaz kan hücresi türleri
<b>hdc</b>	FBgn0010113	HECA	
	FBgn0005619	HDC	
	FBgn0005619	DDC	Akut lenfoblastik lösemi (çocukluk)
	FBgn0005619		Sıtma

	FBgn0005619		Aromatik L-amino asit dekarboksilaz eksikliği
<b>Sema-1a</b>	FBgn0011259	SEMA6A	Alerjik rinit
	FBgn0011259	SEMA6A	Amyotrofik lateral skleroz
	FBgn0011259	SEMA6B	
	FBgn0011259	SEMA6D	Yeme bozukluğu
	FBgn0011259	SEMA6C	
	FBgn0011259	SEMA4C	
	FBgn0011259	SEMA4F	Miyop (patolojik)
	FBgn0011259	SEMA4A	Koni-rod distrofi
	FBgn0011259	SEMA4A	Retinitis pigmentosa
	FBgn0011259	SEMA4D	
	FBgn0011259	SEMA4G	
	FBgn0011259	SEMA3G	Bipolar bozukluk
	FBgn0011259	SEMA4B	
	<b>Sema-2a</b>	FBgn0011260	SEMA4D
FBgn0011260		SEMA3A	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
FBgn0011260			Otizm spektrumu bozukluğu, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, bipolar bozukluk, majör depresif bozukluk ve şizofreni (kombine)
FBgn0011260			Iris özellikleri
FBgn0011260			Obezite ilişkili Özellikler
FBgn0011260			Prion hastalıkları
FBgn0011260			

	FBgn0011260		Anosmalı veya habersiz hipogonadotropik hipogonadizm,
	FBgn0011260	SEMA4C	
	FBgn0011260	SEMA3C	Bilirubin seviyeleri
	FBgn0011260	SEMA3F	
	FBgn0011260	SEMA3E	CHARGE sendromu
	FBgn0011260	SEMA4A	Koni-rod distrofi
	FBgn0011260		Retinitis pigmentosa
	FBgn0011260	SEMA4G	
	FBgn0011260	SEMA7A	Hava akışı tıkanıklığı
	FBgn0011260		Kan grubu, John-Milton-Hagen sistemi
	FBgn0011260	SEMA5A	Otizm
	FBgn0011260		Obezite ilişkili Özellikler
	FBgn0011260		Parkinson hastalığı
	FBgn0011260		Uric acid düzeyleri
	FBgn0011260	SEMA4F	Miyop (patolojik)
	FBgn0011260	SEMA3D	
	FBgn0011260	SEMA5B	Yemek borusu kanseri
	FBgn0011260	SEMA3G	Bipolar bozukluk
	FBgn0011260	SEMA4B	
	FBgn0011260	SEMA3B	
<b>elk</b>	FBgn0011589	KCNH8	Kalça geometrisi
	FBgn0011589	KCNH3	

	FBgn0011589	KCNH4	
<b>wun</b>	FBgn0016078	PPAP2A	
	FBgn0016078	PPAP2B	Hava akışı tıkanıklığı
	FBgn0016078		Koroner kalp hastalığı
	FBgn0016078	PPAP2C	
	FBgn0016078	LPPR2	
	FBgn0016078	LPPR5	Diş çürüğü
	FBgn0016078		Obezite ilişkili Özellikler
	FBgn0016078	LPPR4	Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı histolojisi (diğer)
	FBgn0016078	PPAPDC1 A	Alzheimer hastalığı (bilişsel düşüş)
	FBgn0016078	LPPR1	
	FBgn0016078	PPAPDC1 B	
	FBgn0016078	LPPR3	
<b>fz2</b>	FBgn0016797	FZD5	
	FBgn0016797	FZD8	Antinötrofil sitoplazmik antikora bağlı vaskülit
	FBgn0016797		periodontal mikrobiyota
	FBgn0016797		Protein niceliksel nitelik lokusu
	FBgn0016797	FRZB	Bel-kalça çevresel oran (Etkileşim)
	FBgn0016797		Osteoartrit duyarlılığı 1
	FBgn0016797	SFRP4	Dupuytren hastalığı
	FBgn0016797	FZD4	Eksudatif vitreoretinopati

	FBgn0016797		Prematüre retinopatisi
	FBgn0016797	FZD9	
	FBgn0016797	FZD10	Kumar Alıkanlığı
	FBgn0016797	FZD3	
	FBgn0016797	FZD2	
	FBgn0016797	FZD7	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve davranış bozukluğu
	FBgn0016797	FZD6	tırnak düzensizliği
	FBgn0016797	FZD1	Diş çürüğü
<b>stumps</b>	FBgn0020299	PIK3AP1	
	FBgn0020299	BANK1	Otizm spektrumu bozukluğu, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, bipolar bozukluk, majör depresif bozukluk ve şizofreni (kombine)
	FBgn0020299		Kan basıncı
	FBgn0020299		Sistemik lupus eritematozus
	FBgn0020299		Sistemik lupus eritematozus, duyarlılığa veya korunmaya karşı
	FBgn0020299		Sistemik lupus eritematozus duyarlılığı
	FBgn0020299		
<b>kirre</b>	FBgn0028369	KIRREL3	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve davranış bozukluğu
	FBgn0028369		Meme büyüklüğü

	FBgn0028369		Protein niceliksel nitelik lokusu
	FBgn0028369		Antipsikotik tedaviye yanıt
	FBgn0028369		Zeka geriliği, autosomal dominant 4
	FBgn0028369	KIRREL	Obezite ilişkili Özellikler
	FBgn0028369	KIRREL2	
	FBgn0028369	PVRL4	Ektopar displazi-sendrom sendromu 1
	FBgn0028369	PVR	Çoklu skleroz
	FBgn0028369	PVRL2	Yaşa bağlı makula dejenerasyonu
	FBgn0028369		Alzheimer hastalığı
	FBgn0028369		Alzheimer hastalığı (Başlangıç yaşı)
	FBgn0028369		Alzheimer hastalığı (geç başlangıçlı)
	FBgn0028369		Alzheimer hastalığının biyolojik biomarkerları
	FBgn0028369		HDL kolesterol
	FBgn0028369		Bel-kalça çevresel oran (Etkileşim)
	FBgn0028369	PVRL3	
	FBgn0028369	PVRL1	Yarık dudak / damak-ektoderm displazi sendromu
	FBgn0028369		Orofasial yarık
<b>CG12075</b>	FBgn0030065	TCEA2	

	FBgn0030065	PHF3	
	FBgn0030065	SPOCD1	
	FBgn0030065	TCEA3	
	FBgn0030065	TCEANC2	
	FBgn0030065	TCEANC	
	FBgn0030065	TCEA1	
	FBgn0030065	DIDO1	
<b>CG12682</b>	FBgn0029729		
<b>cdc14</b>	FBgn0031952	CDC14B	
	FBgn0031952	CDC14A	
	FBgn0031952	DUSP23	C-reaktif protein
	FBgn0031952		İnterstisyel akciğer hastalığı
	FBgn0031952	CDC14C	Hipertansif hastalarda tiyazid kaynaklı advers metabolik etkiler
<b>CG9314</b>	FBgn0032061	CAT	akatalasemi
<b>Apoltp</b>	FBgn0032136	APOB	Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri
	FBgn0032136		kolesterol, toplam
	FBgn0032136		Erektile disfonksiyon ve Prostat Kanseri tedavisi
	FBgn0032136		HDL kolesterol
	FBgn0032136		hipertrigliseridemi
	FBgn0032136		LDL (oksidlenmiş)
	FBgn0032136		LDL kolesterol
	FBgn0032136		



	FBgn0032136		Lipoprotein ile ilişkili fosfolipaz A2 aktivitesi ve kütlesi
	FBgn0032136		Metabolik sendrom
	FBgn0032136		Metabolik nitelikler
	FBgn0032136		Metabolite düzeyleri
	FBgn0032136		Statin tedavisine yanıt
	FBgn0032136		Trigliserida
	FBgn0032136		hiperkolesterolemi, due to ligve-defective apo B, 144010 (3)
	FBgn0032136		hiperkolesterolemi (3)
	FBgn0032136		hiperkolesterolemi, normotrigliseridemik (3)
	FBgn0032136	LOC40049 9	
<b>cg6568</b>	FBgn0034210		
<b>Samuel</b>	FBgn0032330	SAMD11	
<b>Samuel</b>	FBgn0032330	SAMD7	
<b>Ance-3</b>	FBgn0032536	ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim aktivitesi
	FBgn0032536		Metabolik nitelikler
	FBgn0032536		Metabolite düzeyleri
	FBgn0032536		Anjiotensin I dönüştürücü enzim
	FBgn0032536		Alzheimer hastalığı geç başlangıçlı
	FBgn0032536		Kanama, intraserebral

	FBgn0032536		Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları
	FBgn0032536		Miyokardiyal enfarktüs
	FBgn0032536		SARS
	FBgn0032536		
	FBgn0032536		Alzheimer hastalığı 1, ailesel
	FBgn0032536		Alzheimer hastalığı
	FBgn0032536		Renal tübüler disgenezis
	FBgn0032536	ACE2	
	FBgn0032536	TMEM27	
<b>CG13284</b>	FBgn0032614	HSDL1	
	FBgn0032614	HSD17B12	Nöroblastoma
	FBgn0032614	DECR1	kırmızı kan hücresi nitelikler
	FBgn0032614		DECR eksikliği
	FBgn0032614	HSD17B3	
	FBgn0032614	HSDL2	
<b>CG12769</b>	FBgn0033252	IKZF2	Eozinofil sayımı
	FBgn0033252		Crohn hastalığı
	FBgn0033252		Enflamatuar barsak hastalığı
	FBgn0033252	IKZF3	Primer biliyer siroz
	FBgn0033252		romatoid artrit
	FBgn0033252		Ülseratif kolit
	FBgn0033252	IKZF1	Akut lenfoblastik lösemi (çocukluk)
	FBgn0033252		Crohn hastalığı

	FBgn0033252		Hipokampal atrofi
	FBgn0033252		IgG glikozilasyon
	FBgn0033252		Enflamatuar barsak hastalığı
	FBgn0033252		Ortalama vücut hacmi
	FBgn0033252		kırmızı kan hücresi nitelikleri
	FBgn0033252		Sistemik lupus eritematozus
	FBgn0033252		Lösemi, akut lenfoblastik
	FBgn0033252	IKZF4	Alopecia areata
	FBgn0033252		Astım
	FBgn0033252		Tip 1 diyabet
	FBgn0033252		Tip 1 diyabet otoantikolar
	FBgn0033252		Vitiligo
	FBgn0033252	TRPS1	kolesterol, toplam
	FBgn0033252		Yeme bozukluğu
	FBgn0033252		HDL kolesterol
	FBgn0033252		Majör depresif bozukluk
	FBgn0033252		periodontal mikrobiyota
	FBgn0033252		Trikorinofalangeal sendrom, tip I
	FBgn0033252		Trikorinofalangeal sendrom, tip II
	FBgn0033252		Trikorinofalangeal sendrom, tip III
<b>Sano</b>	FBgn0034408	NUPL2	
	FBgn0034408	LENG9	

<b>CG15117</b>	FBgn0034417	GUSB	Mukopolisakaridoz VII
	FBgn0034417	LOC10065 3061	
<b>CG11007</b>	FBgn0034455	TMX2	
	FBgn0034455	TMX2- CTNND1	
<b>CG13492</b>	FBgn0034662		
<b>nsr</b>	FBgn0034740	KHDRBS3	
	FBgn0034740	KHDRBS2	Protein niceliksel nitelik lokusu
	FBgn0034740	KHDRBS1	
	FBgn0034740	SF1	Urate seviyeleri
<b>DOR</b>	FBgn0035542	TP53INP2	
	FBgn0035542	TP53INP1	2 tip diyabet
<b>EIF4E-5</b>	FBgn0035823	EIF4E	Otizm
	FBgn0035823	EIF4E1B	
	FBgn0035823	SESN3	
	FBgn0035823	SESN2	
	FBgn0035823	SESN1	
<b>PGRP-LC</b>	FBgn0035976	PGLYRP3	
	FBgn0035976	PGLYRP2	
	FBgn0035976	PGLYRP1	
	FBgn0035976	PGLYRP4	
<b>CG7656</b>	FBgn0036516	UBE2R2	
	FBgn0036516	CDC34	
	FBgn0036516	UBE2G1	

	FBgn0036516	UBE2G2	
<b>RhoGAP71</b> <b>E</b>	FBgn0036518	ARHGAP2	Alzheimer hastalığı (bilişsel düşüş)
	FBgn0036518	0	Korneal yapı
	FBgn0036518		Renal sinüs yağı
	FBgn0036518	TAGAP	Çölyak hastalığı
	FBgn0036518		Crohn hastalığı
	FBgn0036518		Crohn hastalığı ve Çölyak hastalığı
	FBgn0036518		Çoklu skleroz
	FBgn0036518		Şeker hastalığı, insulin-bağımlı
	FBgn0036518	ARHGAP1 5	Nicel nitelikler
<b>CG9674</b>	FBgn0036663	DHODH	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve davranış bozukluğu
	FBgn0036663		Miller sendromu
	FBgn0036663	FDXR	
<b>CG13814</b>	FBgn0265959	PPEF2	
	FBgn0265959	PPEF1	
<b>CG13252</b>	FBgn0037016	NELL2	
	FBgn0037016	CRIM1	antropometrik nitelikler
	FBgn0037016		Ventriküler iletim
	FBgn0037016	NELL1	Lamotrijin ve fenitoidine yan etki
	FBgn0037016		Esrar kullanma (başlatma)

	FBgn0037016		Crohn hastalığı
	FBgn0037016		Obezite ilişkili Özellikler
	FBgn0037016		Amfetaminlere cevap
<b>CG17816</b>	FBgn0037525	FRMPD3	
	FBgn0037525	CD180	Prostat Kanseri (gen x gen etkileşimi)
	FBgn0037525	TLR2	Kolon Kanseri, duyarlılık
	FBgn0037525		Kolonik adenoma rekürrensi
	FBgn0037525		Kolorektal kanser
	FBgn0037525		Lepra, duyarlılık
	FBgn0037525		Tüberküloz
	FBgn0037525		Kolon Kanseri, somatik
	FBgn0037525		Kolorektal kanser
	FBgn0037525		Yaşa bağlı makülopati
	FBgn0037525		AIDS
	FBgn0037525		Herpes simpleks ensefalit
	FBgn0037525		HIV enfeksiyon
	FBgn0037525		HIV tip 1
	FBgn0037525		HIV/AIDS
	FBgn0037525	HIV1 enfeksiyon	
	FBgn0037525	Maküler dejenerasyon	
	FBgn0037525	HIV1 enfeksiyonundan AIDS'e hızlı ilerleme	
	FBgn0037525	PPP1R42	
	FBgn0037525	TLR7	Çölyak hastalığı

	FBgn0037525	LRRIQ1		
	FBgn0037525	FRMPD4		
	FBgn0037525	LRRC9		
	FBgn0037525	TLR4	Obezite ilişkili Özellikler	
	FBgn0037525		ömür uzunluğu	
	FBgn0037525		Kolon Kanseri	
	FBgn0037525		Kolonik adenoma rekürrensi	
	FBgn0037525		Kolorektal kanser	
	FBgn0037525		Kolorektal kanser	
	FBgn0037525		Maküler dejenerasyon	
	FBgn0037525		Kolon Kanseri, somatik	
	FBgn0037525		Kolorektal kanser	
	FBgn0037525		Endotoksin hız düşüklüğü	
	FBgn0037525		TLR5	lejyoner hastalık
	FBgn0037525			Sistemik lupus eritematozus
	FBgn0037525	LRRC32	Alerjik rinit	
	FBgn0037525		Astım	
	FBgn0037525		IgE ot duyarlılığı	
	FBgn0037525	NRROS		
<b>CG9297</b>	FBgn0038181	SRL	Obezite ilişkili Özellikler	
	FBgn0038181	HMG5		
<b>CG18208</b>	FBgn0038653	ADRA2A	Açlık şekeri ilişkili özellikler	
	FBgn0038653		trombosit agregasyonu	
	FBgn0038653	ADRA2C	Konjestif kalp yetmezliği ve beta bloker yanıtı	

FBgn0038653	ADRA2B	
FBgn0038653	HTR1B	
FBgn0038653	DRD2	seçilmiş biomarker nitelikleri
FBgn0038653		Çalışan bellek
FBgn0038653		Distoni, miyoklonik
FBgn0038653	HTR1F	
FBgn0038653	HTR1D	Boy
FBgn0038653	HTR1A	Alkol ve nikotin bağımlılık
FBgn0038653		Vücut kitle indeksi
FBgn0038653		Periyodik ateş, menstrual döngü bağlantılı
FBgn0038653	HTR7	
FBgn0038653	ADRB3	Obezite
FBgn0038653		Obezite, erken başlangıçlı
FBgn0038653		Obezite, geç başlangıçlı
FBgn0038653		Obezite ve tip II diyabet
FBgn0038653	OR56A1	
FBgn0038653	HTR1E	
FBgn0038653	OR56A4	
FBgn0038653	ADRB2	Astım
FBgn0038653		Obezite
FBgn0038653		Beta-2-adrenoseptör agonisti
FBgn0038653		Obezite, otozomal dominant
FBgn0038653		Obezite, hafif, erken başlangıçlı
FBgn0038653		OR13F1



	FBgn0038653	OR5T1	
	FBgn0038653	HTR5A	
	FBgn0038653	HTR4	Hava akışı tıkanıklığı
	FBgn0038653		periodontal mikrobiyota
	FBgn0038653		solunum fonksiyonları
	FBgn0038653		solunum fonksiyonları (Etkileşim)
	FBgn0038653	DRD4	Kişilik bozukluğu
	FBgn0038653		Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
	FBgn0038653		Parkinson hastalığı, geç başlangıçlı
	FBgn0038653		Parkinson hastalığı
	FBgn0038653		Otonom sinir sistemi işlev bozukluğu
	FBgn0038653	HRH2	
	FBgn0038653	ADRA1B	
	FBgn0038653	OR56A5	
	FBgn0038653	DRD5	
	FBgn0038653		Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
	FBgn0038653		Blefarospazm, primary benign
	FBgn0038653		Distoni, primary cervical
	FBgn0038653	ADRA1D	
	FBgn0038653	ADRB1	Doğum ağırlığı
	FBgn0038653		Kan basıncı

	FBgn0038653		Gaucher hastalığının şiddeti
	FBgn0038653		Dinlenme kalp atış hızı
	FBgn0038653		Konjestif kalp yetmezliği ve beta bloker yanıtı
	FBgn0038653	DRD3	Şizofreni
	FBgn0038653		Esansiyel tremor
	FBgn0038653		Şizoaffektif bozukluk
	FBgn0038653	HTR6	
	FBgn0038653	ADRA1A	Amfetaminlere cevap
	FBgn0038653	DRD1	Obezite ilişkili Özellikler
	FBgn0038653		Şiddetli sepsis için tedavi cevabı
<b>CG16791</b>	FBgn0038881		
<b>CG7922</b>	FBgn0038889	FANCM	fankoni anemi
	FBgn0038889	DHX58	
	FBgn0038889	DICER1	Vücut kitle indeksi (Etkileşim)
	FBgn0038889		Statin tedavisine yanıt
	FBgn0038889		Goiter, multinodular 1, Sertoli-Leydig hücre tümörleri
	FBgn0038889		Pleuropulmoner blastoma
<b>CG6688</b>	FBgn0039038	SLC9A3R2	
<b>CG11317</b>	FBgn0039816		
<b>lilli</b>	FBgn0041111	AFF4	
	FBgn0041111	AFF1	Alzheimer hastalığı (bilişsel düşüş)

	FBgn0041111		Sistemik lupus eritematozus
	FBgn0041111		Trigliserida
	FBgn0041111	AFF2	Zeka geriliği, X-bağlı, FRAXE tip
	FBgn0041111		romatoid artrit
	FBgn0041111	AFF3	Tip 1 diyabet
	FBgn0041111		Tip 1 diyabet nefropati
<b>CG3502</b>	FBgn0046253	TRHDE	Chemerin düzeyleri
	FBgn0046253		romatoid artrit
	FBgn0046253	LVRN	
	FBgn0046253	ERAP1	Alkol bağımlılığı
	FBgn0046253		Ankilozan spondilit
	FBgn0046253		Behçet hastalığı
	FBgn0046253		Hodgkin lenfoma
	FBgn0046253		Enflamatuvar barsak hastalığı
	FBgn0046253		sedef hastalığı
	FBgn0046253	NPEPPS	
	FBgn0046253	ENPEP	Atrial fibrilasyon/atrial flutter
	FBgn0046253		Kan basıncı
	FBgn0046253		Metabolik nitelikler
	FBgn0046253	ERAP2	Crohn hastalığı
	FBgn0046253		Enflamatuvar barsak hastalığı
	FBgn0046253	LNPEP	Enflamatuvar barsak hastalığı
FBgn0046253	ANPEP		
<b>CG30089</b>	FBgn0050089	CHD4	Miyop (patolojik)

	FBgn0050089	CHD2	
	FBgn0050089	CHD3	
	FBgn0050089	CHD1	Renal sinüs yağı
	FBgn0050089	CHD5	
<b>mtt</b>	FBgn0050361	GRM8	HIV enfeksiyonlarında karotid ateroskleroz
	FBgn0050361		Chemerin düzeyleri
	FBgn0050361		Depresyon(Nicel özelliği)
	FBgn0050361	GRM7	Majör depresif bozukluk (broad)
	FBgn0050361		Orofasiyal yarıklar
	FBgn0050361		Panik atak
	FBgn0050361		Kişilik boyutları
	FBgn0050361		
	FBgn0050361	GRM4	
	FBgn0050361	GRM1	Spinocerebellar ataksi, autosomal recessive 13
	FBgn0050361	GRM5	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
	FBgn0050361		Bronzlaşma
	FBgn0050361	GRM6	Pubertal antropometri
	FBgn0050361	GRM6	Gece Körlüğü, congenital stationary (complete), 1B, autosomal recessive
	FBgn0050361	GABBR1	Crohn hastalığı
	FBgn0050361		Nazofaringeal karsinoma
	FBgn0050361	GRM3	Brakial çevresi

	FBgn0050361		Kalsiyum düzeyleri
	FBgn0050361		Kardiyak Troponin-T düzeyleri
	FBgn0050361		Fosfor düzeyleri
	FBgn0050361		Epilepsi
	FBgn0050361		Hiperparatiroidizm, neonatal,
	FBgn0050361		hipokalsemi, autosomal dominant
	FBgn0050361	CASR	hipokalsemi, autosomal dominant, with Bartter sendromu
	FBgn0050361		hipokarkörük hiperkalsemi, tip I
	FBgn0050361		Hipoparatiroidizm, otozomal dominant
	FBgn0050361		Hipoparatiroidizm,otozomal resesif
	FBgn0050361	GRM2	
<b>CG31365</b>	FBgn0051365	ZNF83	
	FBgn0051365	ZNF341	Boy
	FBgn0051365	GZF1	
<b>CG31664</b>	FBgn0051664		
<b>CG32103</b>	FBgn0052103	SLC25A24	
	FBgn0052103	SLC25A25	
	FBgn0052103	SLC25A23	
	FBgn0052103	SLC25A41	
	FBgn0052103	SLC25A42	

	FBgn0052103	SLC25A16	
<b>CG32138</b>	FBgn0267795	FMNL3	
	FBgn0267795	FMNL1	
	FBgn0267795	FMNL2	
	FBgn0267795	INF2	Charcot-Marie-Tooth hastalığı
	FBgn0267795		Glomerüloskleroz
	FBgn0267795	GRID2IP	
	FBgn0267795	DAAM2	solunum fonksiyonları
	FBgn0267795	FHDC1	Amyotrofik lateral skleroz
	FBgn0267795		Obezite ilişkili Özellikler
	FBgn0267795	DIAPH2	Prematür over yetmezliği
	FBgn0267795	DIAPH3	İşitsel nöropati, otozomal dominant
	FBgn0267795	DAAM1	
	FBgn0267795	DIAPH1	Sağırılık, otozomal dominant
	FBgn0267795	SHTN1	kalp yetmezliği
	FBgn0267795		Orofasiyal yarıklar
<b>CG32521</b>	FBgn0052521		
<b>att-ORFA</b>	FBgn0067783	SLC25A42	
	FBgn0067783	SLC25A16	
	FBgn0067783	SLC25A24	
	FBgn0067783	SLC25A23	
	FBgn0067783	SLC25A25	
<b>CG41106</b>	FBgn0069938	CNEP1R1	

<b>CG40485</b>	FBgn0069973	DHRS11	
	FBgn0069973	RDH8	
	FBgn0069973	DECR1	kırmızı kan hücresi nitelikleri
	FBgn0069973		DECR eksikliği
	FBgn0069973	HSDL2	
	FBgn0069973	RDH16	
<b>Pvf3</b>	FBgn0085407		
<b>CG34393</b>	FBgn0085422	RASGEF1	Boy
	FBgn0085422	B	Majör depresif bozukluk
	FBgn0085422	RASGEF1 C	
	FBgn0085422	RASGEF1 A	Hirschsprung hastalığı
	FBgn0085422		Obezite ilişkili Özellikler
	FBgn0085422	RGL4	
	FBgn0085422	RALGDS	
	FBgn0085422	RGL2	
	FBgn0085422	RGL1	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve davranış bozukluğu
	FBgn0085422		Antidepresanlara yanıt
	FBgn0085422	RGL3	
<b>Snoo</b>	FBgn0085450	SKI	Shprintzen-Goldberg sendromu
	FBgn0085450	SKIL	Prostat Kanseri
	FBgn0085450	SKOR2	menarş (Başlangıç yaşı)
	FBgn0085450	SKOR1	Vücut kitle indeksi

	FBgn0085450		Huzursuz bacak sendromu
<b>Mob2</b>	FBgn0259481	MOB2	
<b>CG42389</b>	FBgn0259735	FNDC3A	
	FBgn0259735	FNDC3B	Korneal yapı
<b>CG42524</b>	FBgn0260429		
<b>CG42673</b>	FBgn0261555	NOS1AP	elektrokardiyografi nitelikler
	FBgn0261555		Obezite ilişkili Özellikler
	FBgn0261555		QT aralık
	FBgn0261555	C1orf226	
<b>sdt</b>	FBgn0261873	MPP5	
	FBgn0261873	MPP3	
	FBgn0261873	CASK	FG sendromu
	FBgn0261873		Pektin ve serebellar hipoplazi ile birlikte mikrosefali ve Zeka geriliği
	FBgn0261873		Zeka geriliği
	FBgn0261873	MPP6	
	FBgn0261873	MPP7	Alzheimer hastalığı
	FBgn0261873		Kemik mineral yoğunluğu
	FBgn0261873		MRG atrofi önlemleri
	FBgn0261873		Obezite ilişkili Özellikler
	FBgn0261873	MPP4	
	FBgn0261873	MPP1	Hematoloji nitelikler
	FBgn0261873		Ortalama vücut hacmi



	FBgn0261873		kırmızı kan hücresi nitelikleri
	FBgn0002638	RCC1	
	FBgn0002638	ALS2	Amyotrofik lateral skleroz 2
	FBgn0002638		Primer lateral skleroz, juvenile
	FBgn0002638		spastik felç, infantile onset ascending,
<b>CG42820</b>	FBgn0262002		
<b>CG43078</b>	FBgn0262508		
<b>CG43104</b>	FBgn0262564		
<b>hppy</b>	FBgn0263395	MAP4K3	
	FBgn0263395	MAP4K5	Bilişsel performans
	FBgn0263395	MAP4K2	Urat seviyeleri
<b>CG43658</b>	FBgn0263706	ARHGEF10 L	Basal cell carcinoma
	FBgn0263706		Obezite ilişkili Özellikler
	FBgn0263706		Hepatit C tedavi yanıtı
	FBgn0263706	ARHGEF10	Multipl skleroz
	FBgn0263706		Slowed nerve conduction velocity
<b>CG43710</b>	FBgn0263849		
<b>dally</b>	FBgn0263930	GPC5	Boy
	FBgn0263930		HIV-1 kontrol
	FBgn0263930		Akciğer kanseri
	FBgn0263930		Metabolite düzeyleri
	FBgn0263930		Çoklu skleroz

	FBgn0263930		nefrotik sendrom
	FBgn0263930		Obezite ilişkili Özellikler
	FBgn0263930		Fallot tetralojisi
	FBgn0263930	GPC3	Simpson-Golabi-Behmel sendromu, tip 1
	FBgn0263930		Wilms tümörü
	FBgn0263930		Wilms tümörü, somatik
	FBgn0263930		Wilms tümörü, tip 1
	FBgn0263930	GPC2	
	FBgn0263930	GPC4	
	FBgn0263930	GPC1	Şizofreni'de beyin görüntüleme (Etkileşim)
	FBgn0263930	GPC6	Alzheimer hastalığı (bilişsel düşüş)
	FBgn0263930		Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
	FBgn0263930		Meme büyüklüğü
	FBgn0263930		Disk dejenerasyonu (bel)
	FBgn0263930		nevrotiklik
	FBgn0263930		Obezite ilişkili Özellikler
	FBgn0263930		Renal sinüs yağı
	FBgn0263930		Tonometri
	FBgn0263930		İç organlara ait yağ
	FBgn0263930		Omodisplazi 1
<b>CG44251</b>	FBgn0265186		

**EK 3. Otuzuncu yaş için saptanan genlerin insan ortologları ve ilgili bozukluklar/özellikler (D.mel: *Drosophila melanogaster*)**

<b>D.mel Genleri</b>	<b>FlyBaseID</b>	<b>İnsan Ortoloğu</b>	<b>Hastalıklar/Özellikler</b>
<b>ena</b>	FBgn0000578	ENAH	Obezite ilişkili özellikler
		EVL	
		VASP	
<b>Act87E</b>	FBgn0000046	ACTB	Baraitser-Winter sendromu
			Distoni, Juvenil başlangıçlı
		ACTC1	Prostat kanseri (gen x gen etkileşimi)
			Refraktif hata
			Atriyal septal kusur
			Kardiyomiyopati
			Kardiyomiyopati, ailesel hipertrofik
		ACTG2	
		ACTA2	İmmüoglobülin A
			Aort anevrizması, ailesel torasik
			Moyamoya hastalığı
			Multisistemik düz kas disfonksiyonu sendromu
		ACTG1	Baraitser-Winter sendromu
			Sağırılık, otozomal dominant
		POTEI	
		POTEJ	
		POTEF	
		ACTA1	miyopati, aktin, konjenital, çekirdekli
			miyopati, aktin, konjenital, Fazla ince miyofilamentler
			miyopati, konjenital, with fiber-tip disproportion
miyopati, nemalin, 3			
ACTBL2	Prostat kanseri (gen x gen etkileşimi)		

		POTEE	
		ACTL10	
		ACTL9	Atopik dermatit
		POTEA	
		POTEH	
		POTEC	
		POTED	
		POTEB2	
		ACTL7A	Göğüs kanseri
		ACTL7B	
		POTEG	
		POTEB	
<b>by</b>	FBgn0000244	TNS1	Boy
			solunum fonksiyonları
			solunum fonksiyonları (etkileşim)
		TNS2	Prostat kanseri
		TNS3	İnsülin benzeri büyüme faktörleri
		TNS4	
<b>dnc</b>	FBgn0000479	PDE4D	Astım
			Yemek borusu kanseri
			Çiçek hastalığı aşısına karşı immün yanıt(IL-6)
			nevrotiklik
			Obezite ilişkili özellikler
			Antipsikotik tedaviye yanıt
			Uykusuzluk
			Akrodizostoz 2, Hormona dirençli ya da hormonsuz
		PDE4B	Akut lenfoblastik lösemi (çocukluk dönemi)
			Ekokardiyografik özellikler
		PDE4C	
		PDE8A	Merkezi kornea kalınlığı
		LOC729966	

		PDE9A	
		PDE8B	Caudate nucleus volume
			Hipotiroidizm
			Tiroid fonksiyonu
			Tiroid hormon seviyeleri
			Tiroid uyarıcı hormon
			Pigmente nodüler adrenokortikal hastalık
			Striatal dejenerasyon, otozomal dominant,
<b>fas</b>	FBgn0266098	NBEA	
		LRBA	Bipolar bozukluk
			İmmün yetmezlik
	LYST	Chediak-Higashi sendromu	
	FBgn0000633	MCAM	
FBgn0283427	FASN		
	OXSM		
<b>fz</b>	FBgn0001085	FZD7	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve davranış bozukluğu
		FZD1	Diş çürüğü
		FZD2	
		FZD3	
		FZD4	Eksudatif vitreoretinopati
			Prematüre retinopatisi
		FZD8	Antinötrofil sitoplazmik antikora bağlı vaskülit
			periodontal mikrobiyota
			Protein niceliksel nitelik lokusu
		FZD9	
FZD10			
FZD5			
<b>bs</b>	FBgn0000240		
	FBgn0004101	SRF	
<b>Sox14</b>	FBgn0005612	SOX12	
		SOX4	Kemik mineral yoğunluğu

			Kardiyak hipertrofi
			solunum fonksiyonları (etkileşim)
		SOX11	Kronik böbrek hastalığı
			Crohn's hastalığı
			Obezite ilişkili özellikler
		SOX21	
		SOX14	
		SOX1	
		SOX7	Retinal vasküler kalibre
		SOX3	Zeka geriliği, X-linked, büyüme hormonu eksikliği ile
		SOX18	
		SOX17	İntrakranyal anevrizma
			vezikoüreteral reflü
		SOX5	AIDS
			Obstrüktif azoospermi
			PR interval
			Antipsikotik tedaviye yanıt
			Statin tedavisine yanıt
			sistemik skleroz
		SOX6	Kemik mineral yoğunluğu
			Kemik mineral yoğunluğu (hip)
			Kapasitabine duyarlılık
			Obezite ve osteoporoz
			Bilek kemiği kütlesi
		SOX2	mikroftalmiye
			Optik sinir hipoplazisi ve merkezi sinir sistemi anormallikleri
		SOX13	
		PDLIM2	
<b>nvy</b>	FBgn0005636	CBFA2T3	
		CBFA2T2	
		RUNX1T1	
<b>elk</b>	FBgn0011589	KCNH8	Kalça geometrisi

		KCNH3	
		KCNH4	
<b>Mef2</b>	FBgn0011656	MEF2A	Koroner arter hastalığı, otozomal dominant
		MEF2D	migren
		MEF2C	Kemik mineral yoğunluğu
			Kemik mineral yoğunluğu (hip)
			Boy
			Ortalama trombosit hacmi
			trombosit sayıları
			Retinal vasküler kalibre
			Hipertansif hastalarda tiyazid kaynaklı advers metabolik etkiler
			Tonometri
kromozom 5q14.3 delesyon sendromu			
Zeka geriliği, Epilepsi, cerebral malformasyon			
		MEF2BNB-MEF2B	
		MEF2B	
<b>beat-la</b>	FBgn0013433	CADM1	Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri
			Obezite ilişkili özellikler
<b>nompC</b>	FBgn0016920	INVS	Nephronophthisis
		ANKRD28	
		ANKRD44	
		ANK1	Glikozlanmış hemoglobin seviyeleri
			solunum fonksiyonları
			tip 2 diyabet
			sferositoz, tip 1
		ANKRD52	
		TRPM8	migren
		ANK2	Prostat kanseri (gen x gen etkileşimi)
Kardiyak aritmi, ankyrin-B-ilişkili			

			Long QT sendromu-4
		ANKRD50	
		ANK3	Otizm spektrum bozukluğu, attention deficit-hyperactivity disorder, Bipolar bozukluk, Majör depresif bozukluk, ve Şizofreni
			Bipolar bozukluk
			Bipolar bozuklukve Majör depresif bozukluk
			Şizofreni
		PSMD10	
		TRPM5	
<b><i>mspo</i></b>	FBgn0020269	SPON2	Rekombinasyon hızı (kadınlarda) Rekombinasyon hızı (erkeklerde)
		SPON1	Alzheimer hastalığı (bilişsel düşüş) Beyin bağlantısı İnflamatuvar biyolojik belirteçler
		THSD7B	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri Pankreas kanseri Subkütan yağ dokusu
<b><i>caps</i></b>	FBgn0023095	LRRN2	
		LRRC70	
		FLRT1	Enflamatuvar bağırsak hastalığı
		LRFN4	Bipolar bozukluk
		LRRIQ1	
		LRIG3	kalp yetmezliği
		LINGO2	Vücut kitle indeksi İmmüoglobülin A
		LINGO2	Obezite ilişkili özellikler
		CD180	Prostat kanseri (gen x gen etkileşimi)
		TLR2	Kolon kanseri Kolonik adenoma rekürrensi Kolonorektal kanser



			Cüzzam
			Tüberküloz
			Kolon kanseri, somatik
		TLR3	Göğüs büyüklüğü
			Yaşa bağlı makülopati
			AIDS
			Herpes simpleks ensefalit
			HIV enfeksiyonu
			Maküler dejenerasyon
			HIV1'den AIDS'e hızlı ilerleyen enfeksiyon
		TLR7	Çölyak hastalığı
		PPP1R42	
		LRRN1	
		GP5	
		FLRT3	Anosmi ile birlikte hipogonadotropik hipogonadizm
		LRRC9	
		LRIG1	Karotid intima ortam kalınlığı
			Böbrek fonksiyonu ile ilgili özellikler (BUN)
			Ventriküler iletim
		TLR4	Obezite ilişkili özellikler
			Ömür uzunluğu
			Kolon kanseri
			Kolonik adenoma rekürrensi
			Kolorektal kanser
		LRRC32	Alerjik rinit
			Astım
			Sistemik lupus eritematoz
		NRROS	
		LRIG2	Urofasial sendromu
<b><i>bab2</i></b>	FBgn0025525	NACC1	Obezite ilişkili özellikler
		NACC2	

<b>Inx7</b>	FBgn0027106		
<b>Amph</b>	FBgn0027356	BIN1	Alzheimer hastalığı
			Alzheimer hastalığı (geç başlangıçlı)
			miyopati
		AMPH	
		BIN2	Yaşlanma
		BIN3	
<b>Jhl-1</b>	FBgn0028426	ELAC2	Prostat kanseri
		ELAC1	Çiçek hastalığına karşı bağışıklık cevabı (secreted IFN-alpha)
<b>CSN7</b>	FBgn0028836	COPS7B	Boy
		COPS7A	
<b>CG16892</b>	FBgn0030122	AAAS	Achalasia-addisonianism-alacrimia sendromu
<b>CG4678</b>	FBgn0030778	CPM	Majör depresif bozukluk
		CPD	
		CPN1	Kemik mineral yoğunluğu
			Boy
			Karaciğer enzim seviyeleri
			Karaciğer enzim seviyeleri (alanine transaminase)
			Karboksipeptidaz N eksikliği
		CPE	
		CPXM2	
		AEBP1	
		CPXM1	
<b>Duox</b>	FBgn0031464	DUOX1	
		DUOX2	Tiroid disormonogenis
		NOX1	
		CYBB	Atipik mikobakteriyoz
			Kronik granümatöz
NOX3			
<b>CG15414</b>	FBgn0031542		
<b>CG5149</b>	FBgn0031904	TLDC1	

		TLDC2		
<b>CG9466</b>	FBgn0032068	MAN2B1	Mannozidoz, alpha-, tip I ve II	
<b>nAcRalpha-30D</b>	FBgn0032151	CHRFAM7A		
		CHRNA7	Şizofreni	
		CHRNA9	Graves' hastalığı	
		CHRNA5	Hava akışı tıkanıklığı	
			Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	
			Akciğer adenokarsinoması	
			Akciğer kanseri	
			Nikotin bağımlılığı	
			solunum fonksiyonları	
			Serum albumin level	
			Sigara içme davranışı	
			CHRNA10	
			CHRNA4	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
		Nikotin bağımlılığı, protection from		
		CHRNA4	Epilepsi	
		CHRN3	Nikotin bağımlılığı	
			Sigara içme davranışı	
		CHRN2		
		CHRNA6		
		CHRNA2	Epilepsi	
		CHRN1	miyastenik sendromu	
		CHRNA3	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	
			Akciğer adenokarsinoması	
			Akciğer kanseri	
Nikotin bağımlılığı				
Obezite ilişkili özellikler				
solunum fonksiyonları				
solunum fonksiyonları (etkileşim)				
Serum albumin level				
Sigara içme davranışı				
Akciğer kanseri				

			Nikotin bağımlılığı
		CHRNA1	Multiple pterygium sendromu, lethal tip
			miyastenik sendrom
		CHRNA4	Akciğer kanseri
			Nikotin bağımlılığı
			Ani kalp durması
<b>kon</b>	FBgn0032683	CSPG4	
		FRAS1	Saç Morfolojisi
		FRAS1	Ürik asit seviyeleri
		FRAS1	Fraser sendromu
		CSPG4P5	
		SLIT1	Obezite ilişkili özellikler
		FREM1	Boy
		FREM1	Anorektal ve renal anomalileri olan veya olmayan bifide burun
		FREM1	Manitoba oculotrichoanal sendromu
		FREM1	Trigonosefali 2
		FREM3	
		FREM2	Sitomegalovirüs antikor yanıtı
		FREM2	Fraser sendromu
<b>CG10178</b>	FBgn0032684	UGT2B11	
		UGT2B4	
		UGT8	
		UGT2B15	Eşey hormonu bağlayan globulin seviyeleri
		UGT2B28	
		UGT1A3	
		UGT2B17	Kemik mineral yoğunluğu QTL 12
		UGT2B7	Obezite ilişkili özellikler
		UGT1A1	Bilirubin seviyeleri
			Orak hücre anemisinde kolerantaz ile ilişkili özellikler
			Dolaşan hücre DNA

			Bilirubin, serum seviyesi, QTL1
			Gilbert sendromu
			Crigler-Najjar sendromu, tip I
			Crigler-Najjar sendromu, tip II
			hiperbilirubinemi
		UGT1A10	Orak hücre anemisinde kolerantaz ile ilişkili özellikler
		UGT1A7	
		UGT2A2	
		UGT2A3	
		UGT2B10	
		UGT3A1	
		UGT1A4	
		UGT1A5	
		UGT3A2	
		UGT1A9	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
		UGT1A6	
		UGT1A8	Metabolit seviyeleri
<b>CG10211</b>	FBgn0032685	MPO	Alzheimer hastalığı , geç başlangıçlı
			Akciğer kanseri
			Alzheimer hastalığı 1, ailesel miyeloperoksidaz eksikliği
			Eozinofil peroksidaz eksikliği
		EPX	
LPO			
<b>CG13334</b>	FBgn0033856	LDHB	Laktat dehidrogenaz-B eksikliği
		LDHC	Amiloid A Düzeyleri
		LDHA	Amiloid A Düzeyleri
			Glokojen depo hastalığı XI
		LDHAL6A	
		LDHAL6B	
		UEVLD	
<b>CG12858</b>	FBgn0033958	MFSD6	
		MFSD6L	

		SLC16A8	
<b>lbk</b>	FBgn0034083	LRIG3	kalp yetmezliği
		LRIG1	Karotid intima ortam kalınlığı
			Böbrek fonksiyonu ile ilgili özellikler (BUN)
		LRIG1	Ventriküler iletim
		LRIG2	Urofasial sendromu
		ASPN	Plak hastalığı
			Lumbar disk dejenerasyonu
			Osteoartrit duyarlılığı
		LRRIQ4	
		MXRA5	Antinötrofil sitoplazmik antikora bağlı vaskülit
		LRRN2	
		IGSF10	
		FLT1	Bilişsel performans
koroner kalp hastalığı			
<b>CG9826</b>	FBgn0034784	SLC17A4	Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri
			Karotid intima ortam kalınlığı
		SLC17A3	Ortalama yassı kemik hemoglobin
			Kırmızı kan hücresi özellikleri
			Şizofreni
			Urate seviyeleri
			Ürik asit konsantrasyonu
		SLC17A5	
			Sialik asit depolama bozukluğu
		SLC17A6	Otizm spektrum bozukluğu, attention deficit-hyperactivity disorder, Bipolar bozukluk, Majör depresif bozukluk, ve Şizofreni
		SLC17A2	
		SLC17A1	Demir seviyeleri
			Demir durumu biyolojik belirteçleri
			Kırmızı kan hücresi özellikleri

			Şizofreni
			Urate seviyeleri
			Ürik asit seviyeleri
		SLC17A7	
		SLC17A8	Skvamöz hücre karsinoması
			Sağlıklı, otozomal dominant
<b>CG3394</b>	FBgn0034999	SLC27A4	iyotoz prematüreitesi sendromu
		SLC27A1	Antidepresanlara cevap
		SLC27A6	
		SLC27A2	
		SLC27A3	
		SLC27A5	
<b>slow</b>	FBgn0035539	EGFL7	
		EGFL8	Oleik asit plazma seviyeleri
		CFC1B	
		TDGF1P3	Eşey hormonu bağlayan globulin seviyeleri
		CFC1	Konontrunkal anomali
			Konutsal kalp malformasyonları
			Çift çıkışlı sağ ventrikül
			trunkus arteriosus
			Büyük arterlerin transpozisyonu
		TDGF1	Forebrain kusurları
<b>Gef64C</b>	FBgn0035574	ARHGEF3	Ortalama trombosit hacmi
			Obezite ilişkili özellikler
			trombosit sayıları
			romatoid artrit
		NET1	
		ARHGEF18	
		ARHGEF33	
		ARHGEF1	
		KALRN	Ortalama trombosit hacmi
			koroner kalp hastalığı

		ARHGEF15	
		ECT2L	
		ARHGEF16	Statin tedavisine yanıt
		NGEF	
<b>CG3375</b>	FBgn0020299	PIK3AP1	
		BANK1	Otizm spektrum bozukluğu, attention deficit-hyperactivity disorder, Bipolar bozukluk, Majör depresif bozukluk, ve Şizofreni
			Kan basıncı
			Sistemik lupus eritematoz
<b>CG8177</b>	FBgn0036043	SLC4A2	
		SLC4A3	
		SLC4A1	Obezite ilişkili özellikler
			Malaria
			G6PD'ye bağlı olarak sıtmaya direnç eksikliği
			Ovalositosis
			Renal tübüler asidoz, distal
			sferositoz, tip 4
		SLC4A10	
		SLC4A8	Alzheimer hastalığı (bilişsel düşüş)
		SLC4A7	Kan basıncı
			Göğüs kanseri
			diyastolik Kan basıncı
			sistolik Kan basıncı
		SLC4A5	Çiçek hastalığına karşı bağışıklık cevabı
		SLC4A4	Renal tübüler asidoz
		SLC4A9	
		SLC4A11	Kornea distrofisi
			Korneal endotelial distrofi
<b>CG9837</b>	FBgn0037635		
<b>PGRP-LB</b>	FBgn0037906	PGLYRP2	
		PGLYRP3	



		PGLYRP1	
		PGLYRP4	
<b>foxo</b>	FBgn0038197	FOXO4	
		FOXO1	Merkezi kornea kalınlığı
			Korneal yapı
			Rhabdomyosarcoma
		FOXO3	İnsülin benzeri büyüme faktörleri
Normalize edilmiş beyin hacmi			
		FOXO6	
<b>Cpr97Eb</b>	FBgn0039481		
<b>sas-6</b>	FBgn0039731	SASS6	
<b>Tace</b>	FBgn0039734	ADAM17	İnflamatuar deri ve bağırsak hastalığı
		ADAM28	Boy
		ADAM11	
		ADAM9	Koni-rod distrofi
		ADAM15	
		ADAM12	Metabolit seviyeleri (5-HIAA/ MHPG oranı)
			Hipertansif hastalarda tiyazid kaynaklı advers metabolik etkiler
			Visceral fat
		ADAM22	
		ADAM8	
<b>CG7912</b>	FBgn0039736	SLC26A11	
		SLC26A6	
		SLC26A5	Sağırılık, otozomal resesif
		SLC26A4	Pendred sendromu
		SLC26A10	
		SLC26A7	
		SLC26A1	
		SLC26A8	
SLC26A2	Achondrogenis Ib		
	Atelosteogenis II		

			De la Chapelle displazi
			Diyastrofik displazi
			Epifizyel displazi
<b>mtt</b>	FBgn0050361	GRM8	HIV'de karotid aterosklozenfeksiyonu
			Chemerin seviyeleri
			Depresyon (kantitatif özellik)
		GRM7	Majör depresif bozukluk
			Orofasial yarıklar
			Panik atak
			Kişilik bozuklukları
			VKI için ayarlanan viseral adipoz doku
		GRM4	
		GRM1	Spinocerebellar ataksi
		GRM5	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
			Bronzlaşma
		GRM6	Pubertal antropometri
			Gece körlüğü
		GABBR1	Crohn's hastalığı
			Nazofaringeal karsinoma
		GRM3	Brakiyal çevre
		CASR	Kalsiyum seviyeleri
			Kardiyak Troponin-T seviyeleri
fosfor seviyeleri			
Epilepsi, idiyopatik			
Hiperparatiroidizm			
hipokalsemi, otozomal dominant			
hipokalsemi, otozomal dominant, Bartter sendromu			
hipokarkörük hiperkalsemi, tip I			
GRM2			
<b>CG31690</b>	FBgn0051690	TMTC2	Çiçek hastalığı aşısına karşı immün yanıt(IL-6)
			Neonatal lupus

			Prostat kanseri (gen x gen etkileşimi)
		IFT88	Diş çürüğü
			Şizofreni, Bipolar bozukluk ve Depresyon
		TMTC1	kalp yetmezliği
			Şizofreni
		TTC34	
<b>CG31961</b>	FBgn0051961	TBCC	
		RP2	Kromozom Xp11.3 delesyon sendromu
			Retinitis pigmentosa
<b>dpr10</b>	FBgn0052057	SLC19A1	
		SLC19A3	Obezite ilişkili özellikler
			Tiamin metabolizması işlev bozukluğu sendromu
		MXRA5	Antinötrofil sitoplazmik antikora bağlı vaskülit
		IGSF10	
<b>CG34127</b>	FBgn0083963	NLGN4X	Asperger sendromu
			Otizm duyarlılığı
			Zeka geriliği
		NLGN1	Majör depresif bozukluk
		NLGN3	Asperger sendromu
			Otizm
		NLGN2	
		NLGN4Y	
		CEL	diyabet, tip VIII
		CES2	
		CES5A	
		CES3	
<b>Pde11</b>	FBgn0085370	PDE5A	
		PDE10A	Davranış bozukluğu
			Tiroid hormon seviyeleri
		PDE11A	Boy
			Pigmente nodüler adrenokortikal

			hastalık
		PDE6C	koni distrofi
		PDE6B	Gece körlüğü
			Retinitis pigmentosa
		PDE6A	Retinitis pigmentosa
<b>Fili</b>	FBgn0085397	FLRT1	Enflamatuar bağırsak hastalığı
		LRRC70	
		FLRT3	Anosmi ile birlikte hipogonadotropik hipogonadizm
<b>spri</b>	FBgn0085443	RIN2	Bipolar bozukluk ve Şizofreni
			Obezite ilişkili özellikler
			Makrosefali
		RIN1	Bipolar bozukluk
		RIN3	Diyalizle ilişkili mortalite
			Paget hastalığı
		RINL	
<b>mol</b>	FBgn0002783	SMARCC2	
		SMARCC1	
	FBgn0261019		
<b>CG42324</b>	FBgn0259224	BEGAIN	Menarş (başlangıç yaşı)
		TJAP1	
		TTF2	
<b>ten-a</b>	FBgn0267001	TENM3	Amfetaminlere cevap
			mikroftalmiye
		TENM4	Otizm spektrum bozukluğu, attention deficit-hyperactivity disorder, Bipolar bozukluk, Majör depresif bozukluk, ve Şizofreni
			Bipolar bozukluk
			Obezite ilişkili özellikler
			Diyabetik Olmayanlarda Retinopati
		TENM1	Çiçek hastalığına karşı bağışıklık cevabı
		TENM2	Diyabetik retinopati
			Çiçek hastalığı aşısına karşı

			immün yanıt(IL-6)
			periodontal mikrobiyota
			Ürik asit seviyeleri
		NAGPA	
<b>CG42593</b>	FBgn0260970	UBR3	
<b>CG42540</b>	FBgn0260657	STOM	Stomatositoz I
		STOML3	Metabolik sendromu
		NPHS2	nefrotik sendromu, tip 2
<b>dsx-c73A</b>	FBgn0261799		
<b>I(2)35Bc</b>	FBgn0261882	THG1L	
<b>CG43078</b>	FBgn0262508		
<b>CR43771</b>	FBgn0264271		
<b>Rgk1</b>	FBgn0264753	RRAD	
		REM1	
		GEM	
		REM2	

## ÖZGEÇMİŞ

### Kimlik Bilgileri

Adı Soyadı: Damla AYGÜN

Doğum Yeri: Altındağ, ANKARA

Medeni Hali: Bekar

E-posta: [aygun09@hacettepe.edu.tr](mailto:aygun09@hacettepe.edu.tr)

Adresi: Tuzluçayır mah. 594. Sokak 8/6 Mamak/ANKARA

### Eğitim

Lisans: Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü (2009-2014)

Yüksek Lisans: Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Genel Biyoloji Anabilim Dalı (2014-2017)

Doktora: -

### İş Deneyimi

Hacettepe Üniversitesi Kök Hücre Merkezi, Staj Programı, Türkiye (2013)

### Deneyim Alanı

Hastalık genetiği, Kantitatif genetik, Kök hücre, Populasyon genetiği

**Tezden Üretilmiş Projeler ve Bütçesi:** -

**Tezden Üretilmiş Yayınlar:** -

**Tezden Üretilmiş Tebliğ ve/veya Poster Sunumu ile Katıldığı Toplantılar:** -



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
YÜKSEK LİSANS/DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ  
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA

Tarih: 22/05/2017

Tez Başlığı / Konusu: DROSOPHILA MELANOGASTER'DE PARKİN GENİ İLE ETKİLEŞEN VE LOKOMOTOR DAVRANIŞI ETKİLEYEN GENLERİN GENOMİK İLİŞKİLENDİRME MODELİYLE SAPTANMASI

Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana bölümler d) Sonuç kısımlarından oluşan toplam 173 sayfalık kısmına ilişkin, 22/05/2017 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 3 'tür.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kaynakça hariç
- 2- Alıntılar hariç/~~dâhil~~
- 3- 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Çalışması Orjinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

Adı Soyadı: Damla AYGÜN  
Öğrenci No: N14121039  
Anabilim Dalı: Biyoloji  
Programı: Genel Biyoloji  
Statüsü:  Y.Lisans  Doktora  Bütünleşik Dr.

Tarih ve İmza

22.05.2017

**DANIŞMAN ONAYI**

UYGUNDUR.

Prof. Dr. Ergi Deniz ÖZSOY

(Unvan, Ad Soyad, İmza)