

***DROSOPHILA MELANOGASTER*'DE EGZERSİZ  
PERFORMANSI İLE İLİŞKİLİ *AMPDEAM* GENİ İLE  
ETKİLEŞEN GENOMİK VARYANTLARIN SAPTANMASI**

**DETERMINATION OF THE GENOMIC VARIANTS  
INTERACTING WITH *AMPDEAM* GENE WHICH IS  
INVOLVED IN EXERCISE PERFORMANCE IN  
*DROSOPHILA MELANOGASTER***

**CANSU YÖRGÜÇ**

**PROF. DR. ERGİ DENİZ ÖZSOY**

**Tez Danışmanı**

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

2020

## ÖZET

# ***Drosophila melanogaster*'DE EGZERSİZ PERFORMANSI İLE İLİŞKİLİ *AMPdeam* GENİ İLE ETKİLEŞEN GENOMİK VARYANTLARIN SAPTANMASI**

**Cansu YÖRGÜÇ**

**Yüksek Lisans, BİYOLOJİ Bölümü**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ergi Deniz ÖZSOY**

**Ağustos 2020, 132 sayfa**

Bu tez çalışmasında, *Drosophila melanogaster*'de enerji metabolizması ve egzersiz performans yanıtlarıyla ilişkisi kanıtlanmış *AMPdeam* geni ile etkileşen ve egzersiz performans yanıtlarını etkileyen diğer genlerin bulunması hedeflenmiştir. Bu amaç doğrultusunda deneylerde genomik ilişkilendirmeyi ortaya çıkartmak için tamamen kendileşmiş ve genomik alt yapısı bilinen DGRP soyları kullanılmıştır. Odak genin (*AMPdeam*) mutant aleline homozigot olarak sahip mutant soy ve bu soyun yaratıldığı kontrol soyu ile 106 DGRP soyu çaprazlanmıştır. Çaprazlar sonucu elde edilen F<sub>1</sub> yavru dölüne ait bireylerden sadece dişi bireylerin egzersiz performans skorları ölçülmüştür. Ölçümler iki yaş grubu (4 gün ve 20 gün yaş) ve egzersiz durumu (Egzersiz yapan ve yapmayan) için gerçekleştirilmiştir. Bu ölçümler üzerinden yapılan çok yönlü varyans analizi sonucunda elde edilen farklılığın Genomik Soy x Genotip etkileşim terimlerinin istatistiksel olarak yüksek anlamlılığa sahip olduğu bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Bu sonuç *AMPdeam* ile etkileşen diğer genlerin varlığına işaret etmektedir. Dolayısıyla, genom boyu ilişkilendirme analizlerinde girdi olarak, bütün yaş ve egzersiz koşullarında, F<sub>1</sub> yavru dölünün kontrol-mutant ortalamaları kullanılmıştır. Yapılan ilişkilendirme analizi sonucunda genetik varyantlar TNP isabetleri üzerinden tespit edilmiştir. Egzersiz yapan

grup için 58, egzersiz yapmayan grup için toplamda 46 gen tespit edilmiştir. Tespit edilen genlerin kromozom lokasyonları, TNP isabet bölgeleri, biyolojik süreçteki etkileri ve insan ortologları bakımından değerlendirilmeleri yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar ilişkilenen genlerin doğrudan ya da dolaylı bir şekilde enerji metabolizmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda egzersiz performans yanıtının genetik alt yapısı ve enerji metabolizmasıyla olan ilişkisi hakkında önemli ipuçları elde edildiği söylenebilir. Egzersiz performansının genetik alt yapısının işlevsel çerçevesiyle adınlatma hedefi güden bu özgün tez çalışmasının, ilişkili genetik repertuarın genişletilmesiyle, egzersiz genetiğine yeni ve önemli katkılar sağladığı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** *AMPdeam*, Egzersiz, Enerji metabolizması, Egzersiz Performans Yanıtları, Genom Boyu İlişkilendirme (GWA)

## ABSTRACT

### DETERMINATION OF THE GENOMIC VARIANTS INTERACTING WITH *AMPdeam* GENE WHICH IS INVOLVED IN EXERCISE PERFORMANCE IN *Drosophila melanogaster*

Cansu YÖRGÜÇ

Master of Science, Department of Biology

Supervisor: Prof. Dr. Ergi Deniz Özsoy

August 2020, 132 pages

In this thesis, it is aimed to find out the genes that interact with the *AMPdeam* gene which has been proven to be associated with exercise performance responses and energy metabolism, in *Drosophila melanogaster*. For this purpose, fully sequenced inbred DGRP strains were used to reveal genomic association. 106 DGRP strains were crossed with the mutant strain having the homozygous mutant allele of the focal gene (*AMPdeam*) and the control strain from which this strain was created. Among the individuals belonging to the F<sub>1</sub> offspring, only the exercise performance scores of the female individuals were measured. Measurements were carried out for two age groups and exercise status. Multivariate anova performed on these measurements showed highly significant Strain x Genotype interactions. As these results pointed to the genes possibly interacting with *AMPdeam*, control-mutant means of the F<sub>1</sub> offsprings from all ages and exercise regimes were used as inputs in the GWASes. As a result of the association analysis, genetic variants were determined by SNP hits. 58 genes for the exercising group and 46 genes for the non-exercising group were identified. The detected genes were evaluated in terms of chromosome locations, hit points, their effects on biological process and human orthologs. The results obtained show that the related genes are directly or indirectly

related to energy metabolism. In this context, it can be said that important clues have been obtained about the genetic background of exercise performance responses and its relationship with energy metabolism. This unique thesis study, which aimed at an enlightenment of the functional framework of the genetic background of exercise performance, is thought to important contribution to the genetics of excercise performance by expanding the genetic repotoire of the genes that may relate to that character.

**Keywords:** *AMPdeam*, Exercise, Energy Metabolism, Exercise Performance Responses, Genom Wide Association (GWA)

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim boyunca bilgi birikimini bana aktaran ve akademik anlamda kendimi geliştirmemde bana büyük katkılar sağlayan değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ergi Deniz ÖZSOY'a çalışmamdaki emeklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında yer alan, beni yönlendiren ve hiç bıkmadan sorularımı cevaplayan değerli hocam sayın Dr. Murat YILMAZ'a desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca yanında çalışma fırsatı bulduğum, öğütleriyle beni yönlendiren ve desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam sayın Dr. Güzin EMECEN'e çok ama çok teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca proje partnerim olarak yer alan ve tezin her aşamasında benim kadar yorulup, emek veren yakın arkadaşım Gülnur İPEK'e zor zamanlarda beni desteklediği ve yanımda olduğu için çok teşekkür ederim. Bizim kadar bu projeyi sahiplenen ve tezin her aşamasında yer alıp, desteklerini esirgemeyen sevgili arkadaşım Memet GÖZÜBÖYÜK'e herşey için çok teşekkür ederim. Deneylerim sırasında bıkmadan ve sıkılmadan bana yardımcı olan, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili arkadaşlarım İlayda DURLUPINAR ve Gamze KAYA'ya çok teşekkür ederim. Aynı zamanda bu süreç boyunca deneylerde bana yardım eden diğer ekip arkadaşlarıma ve özel çalışma öğrencilerimize çok teşekkür ederim.

Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenen projeler kapsamında gerçekleştirdiğim bu tez çalışması için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği andan itibaren bana şans getirdiğine inandığım, beni her zaman destekleyen ve bana benden daha çok inanan sevgili Metin DEMİREL'e hayatımda olduğu için çok ama çok teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde olduğu gibi bu dönemde de yanımda olup bana inanan, maddi ve manevi destekleri ile bugüne gelmemi sağlayan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT .....	iii
TEŞEKKÜR .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	xi
1.GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Egzersiz Genomiği .....	2
2.2. <i>Drosophila</i> 'da Adenozin monofosfat deaminaz (AMPdeam) Geni .....	4
2.2.1. Adenin Monofosfat Deaminaz Geninin Fosfajen Sistem İçerisindeki Biyolojik Süreci .....	4
2.2.2. Adenin Monofosfat Deaminaz (AMPdeam) Geninin İnsandaki Homoloğu Olan AMPD1 geni .....	6
2.2.3. AMPD İzofomlarının Dağılımı ve Lokalizasyonu .....	7
2.2.4. AMPD1 Geni ve Metabolik Miyopati.....	8
2.3. <i>Drosophila melanogaster</i> 'de Egzersiz Fizyolojisi Çalışmaları .....	8
2.4. Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS).....	13
2.5. <i>Drosophila</i> Genetik Referans Paneli (DGRP) ve Yapılan Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları .....	18
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	22
3.1. <i>Drosophila</i> Genetik Referans Paneli Soyları, Adenozin Monofosfat Deaminaz Mutant Soyu ve <i>w1118</i> Kontrol Soyu .....	22
3.2. Deney Koşulları.....	23
3.2.1. Soyların Devamlılığı ve Çoğaltılması .....	23
3.3. Deneysel Çaprazların Yapılması ve Egzersiz Protokolü.....	24
3.3.1. Deneysel Çaprazlar ve Yavru Döl Yaşlandırılması .....	24

3.3.2. <i>Drosophila melanogaster</i> 'de Egzersiz Protokolü ve TreadWheel .....	26
3.4. Fenotipik Ölçümler .....	28
3.5. VERİLERİN ANALİZİ .....	29
3.5.1. Varyans analizleri ve Gen-Gen Etkileşimleri (Epistasi).....	30
3.6. Genom Çaplı İlişkilendirme Analizi (GWAS) .....	30
3.7. Genom Çaplı İlişkilendirme Analizi Sonucunda Elde Edilen Verilerden Oluşturulan Çizelgeler .....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1 Egzersiz Performans Skor Ölçüm Sonuçları .....	33
4.1.1 $w^{1118}$ Kontrol Soyu ve <i>AMPdeam</i> Mutant Soyu için Egzersiz Performans Skor Ölçüm Sonuçları .....	33
4.1.2 Mutant <i>AMPdeam</i> ve Kontrol $w^{1118}$ Soylarının DGRP Soylarıyla yapılan Çaprazlarının Sonuçları .....	35
4.1.2.1 Her Bir Soyun İki Farklı Yaş Grubunda Egzersiz Durumları ve Genotipe Göre Karşılaştırmaları.....	35
4.1.2.2 DGRP Genomlarında Kontrol ( $w^{1118}$ ) – <i>AMPdeam</i> Egzersiz Performans Skor Farklarının Dağılımları.....	37
4.1.3 Egzersiz Performans Skorları için Gerçekleştirilen GWAS Öncesi Varyans Sonuçları.....	43
4.2 Genom Boyu İlişkilendirme Analizi (GWAS) Sonuçları .....	44
4.2.1 Kromozomlara Göre TNP Bağlantı Dengesizliği ve Manhattan Grafikleri ..	44
4.2.2 Genom Boyu İlişkilendirme Analizi Sonucunda Saptanan Genler .....	51
4.2.2.1 Tespit Edilen Genlerin Kromozomlara Dağılımları .....	51
4.2.2.2 <i>AMPdeam</i> ile ilişkilenen Genlerin TNP İsabet Noktaları.....	53
4.2.2.3 İlişkilenen Genlerin Görev Aldıkları Biyolojik Süreçler ve Moleküler Fonksiyonları .....	54
4.2.2.4 Saptanan Genlerin İnsan Ortologları, Biyolojik İşlevleri ve İlişkilendikleri Hastalıklar Açısından Değerlendirilmeleri .....	62
5. TARTIŞMA .....	92
KAYNAKLAR .....	99
EKLER.....	105



EK 1 – DGRP x <i>AMPdeam</i> Mutant Soyu yavru dölllerine ait 4 gün yaş egzersiz performans skorlarının özet istatistikleri .....	105
EK 2 – DGRP Soyu x Kontrol Soyu yavru dölllerine ait 4 gün yaş egzersiz performans skorlarının özet istatistikleri .....	110
EK 3 – DGRP Soyu x <i>AMPdeam</i> Mutant Soyu yavru dölllerine ait 20 gün yaş egzersiz performans skorlarının özet istatistikleri .....	115
EK 4 – DGRP Soyu x <i>AMPdeam</i> Mutant Soyu yavru dölllerine ait 20 gün yaş egzersiz performans skorlarının özet istatistikleri .....	120
EK 5 – Tez Çalışması Orjinallik Raporu .....	
ÖZGEÇMİŞ .....	126

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	<i>AMPdeam</i> geninin <i>Drosophila</i> genomundaki konumu.....	4
Şekil 2.2.	Pürin Nükleotit Döngüsü ve <i>AMP deaminazın</i> rolü.....	5
Şekil 2.3.	<i>AMPdeam</i> geninin insandaki homoloğu olan AMPD1'in kromozomdaki konumu.....	7
Şekil 2.4.	En çok çalışılan hastalık alanları arasındaki genom boyu ilişkilendirme araştırmalarının dağılımları.....	16
Şekil 2.5.	GWA çalışmalarında saptanan varyantların TNP isabet noktaları.....	17
Şekil 2.6.	<i>Drosophila</i> Genetik Referans Paneli .....	19
Şekil 3.1.	<i>AMPdeam</i> genini mutant hale getirmek için eklenen transpozunun konumu .....	23
Şekil 3.2.	<i>Drosophila</i> yetiştirme tüpleri ve şişeleri .....	23
Şekil 3.3.	Çaprazların Şematik Gösterimi .....	25
Şekil 3.4.	Egzersiz yapan ve yapmayan grupların tüplere yerleşimi.....	26
Şekil 3.5.	Egzersiz Protokolünün gerçekleştirildiği Treadwheel Cihazları.....	27
Şekil 3.6.	Fenotipik Ölçümlerin gerçekleştirildiği RING Sistemi .....	28
Şekil 3.7.	Fenotipik Ölçümlerin gerçekleştirildiği RING aparatı .....	29
Şekil 4.1.	4 Gün Yaş için egzersiz performans skor ortalamalarının kontrol ve mutant soylar içerisinde eşeye bağlı değişimi.....	34
Şekil 4.2.	20 Gün Yaş için egzersiz performans skor ortalamalarının kontrol ve mutant soylar içerisinde eşeye bağlı değişimi.....	34
Şekil 4.3.	Çaprazlar sonucu elde edilen <i>AMPdeam</i> mutant soylarının fenotipik yanıtlarının genomdan genoma değişimi .....	
Şekil 4.4.	Çaprazlar sonucu elde edilen Kontrol soylarının fenotipik yanıtlarının genomdan genoma değişimi.....	36
Şekil 4.5.	4 gün yaş egzersiz pozitif için egzersiz performans skor farkları (Kontrol Soy Ortalamaları – Mutant Soy Ortalamaları) .....	39
Şekil 4.6.	4 gün yaş egzersiz negatif için egzersiz performans skor farkları (Kontrol Soy Ortalamaları – Mutant Soy Ortalamaları) .....	40
Şekil 4.7.	20 gün yaş egzersiz pozitif için egzersiz performans skor farkları (Kontrol Soy Ortalamaları – Mutant Soy Ortalamaları) .....	41

Şekil 4.8.	20 gün yaş egzersiz negatif için egzersiz performans skor farkları (Kontrol Soy Ortalamaları – Mutant Soy Ortalamaları) .....42
Şekil 4.9.	4 Gün Yaş Egzersiz Pozitif için TNP'ler arasındaki bağlantı dengesizliği gösteren grafik .....45
Şekil 4.10.	4 Gün Yaş Egzersiz Negatif için TNP'ler arasındaki bağlantı dengesizliği gösteren grafik .....45
Şekil 4.11.	20 Gün Yaş Egzersiz Pozitif için TNP'ler arasındaki bağlantı dengesizliği gösteren grafik .....45
Şekil 4.12.	20 Gün Yaş Egzersiz Negatif için TNP'ler arasındaki bağlantı dengesizliği gösteren grafik. ....46
Şekil 4.13.	4 Gün yaş egzersiz yapan dişi bireylere ait varyantların kromozom dağılımları.....47
Şekil 4.14.	4 Gün yaş egzersiz yapmayan dişi bireylere ait varyantların kromozom dağılımları.....48
Şekil 4.15.	20 Gün yaş egzersiz yapan dişi bireylere ait varyantların kromozom dağılımları.....49
Şekil 4.16.	20 Gün yaş egzersiz yapmayan dişi bireylere ait varyantların kromozom dağılımları.....50
Şekil 4.17.	4 Gün yaş grubunda tespit edilen genlerin kromozom dağılımları (2L: 2.kromozom sol kolu, 2R: 2.kromozom sağ kolu, 3L: 3.kromozom sol kolu, 3R: 3. kromozom sağ kolu, X: X kromozomu).....
Şekil 4.18.	20 Gün yaş grubunda tespit edilen genlerin kromozom dağılımları (2L: 2.kromozom sol kolu, 2R: 2.kromozom sağ kolu, 3L: 3.kromozom sol kolu, 3R: 3. kromozom sağ kolu, X: X kromozomu)
Şekil 4.19.	4 Gün yaş grubunda tespit edilen genlerin TNP isabet noktaları .....53
Şekil 4.20.	20 Gün yaş grubunda tespit edilen genlerin TNP isabet noktaları .....54
Şekil 4.21.	Her iki yaş grubu için yapılan GWA çalışması sonucunda saptanan genetik varyantların moleküler fonksiyonları .....55
Şekil 4.22.	4 Yaş Grubu için saptanan genetik varyantların yer aldığı biyolojik süreçler.....55
Şekil 4.23.	20 Yaş Grubu için saptanan genetik varyantların yer aldığı biyolojik süreçler.....56

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1.	Fiziksel performans fenotipleriyle ilişkilenen varyantların görev aldığı biyolojik süreçler.....	3
Çizelge 4.1.	Her iki yaş grubu için Mutant ve Kontrol Soy ANOVA Sonuçları .....	33
Çizelge 4.2.	DGRP x Kontrol Soy (w1118) ve DGRP x Mutant Soy (AMPdeam) F <sub>1</sub> Bireylerinde 4 gün yaş grubu için Egzersiz Performansları ANOVA Sonuçları .....	43
Çizelge 4.3.	DGRP x Kontrol Soy (w1118) ve DGRP x Mutant Soy (AMPdeam) F <sub>1</sub> Bireylerinde 20 gün yaş grubu için Egzersiz Performansları ANOVA Sonuçları .....	43
Çizelge 4.4.	4 gün Yaş için Saptanan Genlerin Görev Aldığı Biyolojik Süreçler .....	56
Çizelge 4.5.	20 gün Yaş için Saptanan Genlerin Görev Aldığı Biyolojik Süreçler ....	60
Çizelge 4.6.	GWAS sonucunda saptanan bütün genlerin tanımlanan biyolojik işlevleri, insan ortologları ve ilişkilenen hastalık bilgileri-Bu çizelge gen fonksiyonları henüz keşfedilmemiş genleri de içermektedir .....	64

# 1. GİRİŞ

Egzersiz fizyolojisi, genetik ve epigenetik olarak, egzersiz için zayıf veya eksik metabolik yanıt veren bireylere odaklanan heyecan verici yeni bir alandır. Egzersize bağlı fizyolojik ve metabolik değişikliklerin altında yatan faktörlerin kalıtım yoluyla nesilden nesile aktarıldığı bilinen bir husustur ve bu faktörlerin genetik temelini açığa çıkarılabilmesi için dayanıklılık egzersizi çalışmalarının önemli bir yer teşkil ettiği bilinmektedir. İnsanlarda ve model organizmalarda egzersiz fizyolojisi üzerine yapılan çalışmalar egzersizin diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalıkların görülme oranını azalttığını ve çoklu organ sistemlerinin fonksiyonel kapasitesini koruyarak sağlıklı yaşamayı teşvik ettiğini göstermektedir. Yapılan bu çalışmalarda düzenli yapılan egzersizin yararları ve insan vücudunun fiziksel aktiviteye verdiği tepkiler çok iyi tanımlanmasına rağmen, egzersiz fizyolojisini etkileyen genetik yolların ve bu yolların alt yapılarının hala tam olarak anlaşılmadığı görülmektedir.

Sunulan bu tez çalışması egzersizle ilişkisi klasik analizlerle saptanmış *AMPdeam* geninin farklı genomlardaki fenotipik yanıtları üzerinden, *AMPdeam* geniyle etkileşen ve aynı zamanda egzersiz fizyolojisine katkıda bulunan diğer genleri bulmaya yönelik epistatik bir genom boyu ilişkilendirme analiz (GWA) modeline dayanmaktadır. Pürin nükleotid döngüsünün düzenlenmesinde görev alan Adenozin monofosfat deaminaz (*AMPdeam*) odak geni, kas kasılma fonksiyonunun düzgün bir şekilde sürdürülebilmesi için oldukça önemlidir. Genom dizisi tamamen belirlenmiş genomik haritalama popülasyonu (DGRP) kullanılarak gerçekleştirilecek genom boyu ilişkilendirme analizi sayesinde egzersiz fizyolojisiyle ilişkilenen genomik varyantların ve bu varyantların birbirleriyle olan etkileşimlerinin saptanabilmesi hedeflenmiştir. Aynı zamanda gerçekleştirilen bu özgün çalışma sayesinde saptanan genlerin egzersiz performans yanıtlarının karmaşık genetik alt yapısının ve enerji metabolizmasıyla olan ilişkisinin aydınlatılmasında önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir. Deneysel analizler sonucunda elde edilen yeni genlerin ve bu genlerin insan ortologlarının egzersiz performans yanıtının temelini oluşturan genetik bileşenlere ve bu bileşenlerin dahil oldukları biyolojik süreçlere ışık tutması beklenmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Egzersiz Genomiği

Egzersiz fizyolojisi, vücudun her türlü fiziksel aktiviteye verdiği tepkiyi incelemektedir. Bu tepkiler metabolizmadaki değişimlerin yanı sıra kalp, akciğerler ve kaslar gibi vücudun farklı organ ve dokularındaki fizyolojik değişimleri de içermektedir. Son yıllarda egzersiz fizyolojisi çalışmalarının artmasıyla birlikte insanların fiziksel performanslarında gözlenen değişimler kullanılarak genetik alanında çalışmalar yapılmaya ve genetik bilimi sportif yeteneğin belirlenmesinde bir araç olarak kullanılmaya başlanmıştır [9, 10].

Seçkin bir sporcu olma yeteneği ve bireyler arasında gözlenen fiziksel performans özelliklerindeki farklılıklar güçlü bir genetik temele dayanmaktadır. Yapılan (vaka-kontrol, ikizler ve aile içi) çalışmalarda atletik performans ve antrenman yanıtlarındaki bireysel farklılıkların belirlenmesinde epigenetik ve çevresel faktörlerle birlikte genetiğin önemli bir rol oynadığı ortaya çıkartılmıştır. Egzersiz genomiği, fiziksel performansın genetik alt yapısı üzerine odaklanan yeni bir araştırma alanıdır. Claude Bouchard'ın "Fitness ve fiziksel performans genetiği" teriminin ilk kullanımından ve bu alandaki ilk yayından bu yana çeyrek asır geçmiştir; ancak fiziksel performansta modern genetik araştırmalar dönemi 1990'ların sonunda "İnsan Genom Projesi'nden" elde edilen verilerle başlamaktadır [9].

Sportif performans karmaşık ve kompleks bir yapıya sahiptir. Bir bireyin atletik performansını etkileyen faktörlerin çeşitliliği ve sayısının çokluğu bu kompleks yapının sebebi olarak gösterilebilir. Bu faktörler köken aldıkları kaynaklarına göre genetik ve çevresel faktörler olarak ikiye ayrılmaktadır. Atletik performansta rol oynadığı düşünülen genetik bileşenler grubu içerisinde dayanıklılık, güç, kuvvet, kas lifi boyutu ve bileşimi, esneklik, nöromusküler koordinasyon ve diğer fenotipler gibi vücut kompozisyonu ve metabolizması üzerinde anahtar etkiye sahip gen varyantları bulunmaktadır [11].

Elit dayanıklılık performansının belirlenmesinde, genetik faktörlerin fonksiyonel önemi tartışılmakla beraber, genetik varyasyonların gen ifadesini değiştirerek dayanıklılık tipi sporlarda bireyin başarısına katkıda bulunabileceği vurgulanmaktadır. Yapılan genetik çalışmalarda ilk olarak ACE, ACTN3 ve AMPD1 genleri keşfedilmiş ve fiziksel performans

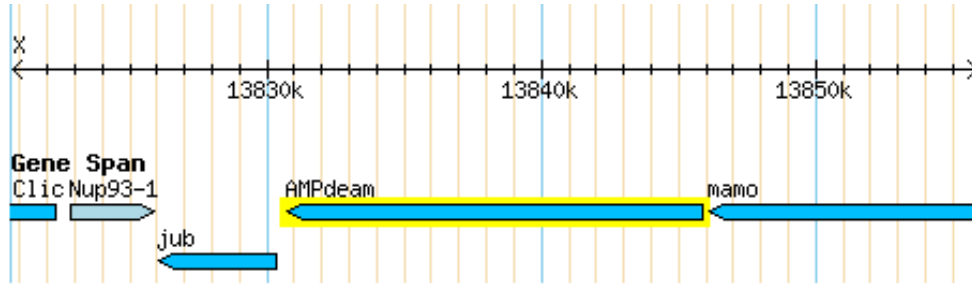
ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür [9, 12]. Montgomery ve arkadaşlarının 1997 ve 1998’de yayınladıkları çalışmada ACE I geninin fiziksel performansla ilişkili olduğu ortaya çıkartılmıştır. Gerçekleştirilen bu çalışmalarla birlikte; ACE I geni ve egzersiz fenotipleriyle ilişkili diğer gen polimorfizimleri test edilmeye, bu alanda yeni araştırmalar yapılmaya başlanmıştır [9]. Moleküler biyoloji ve genetik alanında kaydedilen ilerlemeler, araştırmacıları genom çapında ilişkilendirme (GWA) çalışmalarına yönlendirmiş ve son yıllarda yapılan çalışmalarda fiziksel performans fenotipleriyle bağlantılı 69’dan fazla genetik varyant tanımlanmıştır. Bu varyantlar insanda otozomal genler, mitokondriyal DNA ve Y kromozomu içinde bulunmaktadır. İlginçtir ki, 13, 18, ve 20. kromozomlar hariç hemen hemen tüm kromozomlar sporla ilgili genetik belirteçleri içermektedir [12, 13]. Egzersiz performansına ilişkin bir genetik belirtecin önemi çeşitli kriterlere dayanmaktadır. Polimorfizmin tipi (missense, nonsense, intronik vb), belirli bir popülasyondaki görülme sıklığı, vaka-kontrol çalışmalarının negatif-pozitif karşılaştırmalı sonuçları ve çalışmalara katılan sporcu sayısı bu kriterler içinde yer almaktadır [12]. Bu bağlamda en çok tartışılan varyantlar çok çeşitli hücrel süreçlerde ve yollarda yer aldıkları için (en genel haliyle) 7 ana gruba ayrılmaktadır [14]. Tez kapsamında çalışılan gen, enerji metabolizması ve hücrel homeostazın düzenlenmesinde görev almaktadır.

Çizelge 2.1. Fiziksel performans fenotipleriyle ilişkilenen varyantların görev aldığı biyolojik süreçler

Genetik varyantların görev aldığı biyolojik süreçler	Genler
İskelet kası yapısı ve fonksiyonu	ACTN3, DMD, COTL1, MPRIP, CACNG1, CALCR, MCT1, IGF1, IGF2, CNTFR
Egzersiz sırasında ve sonrasında iskelet kasındaki inflamatuvar ve onarım reaksiyonları	IL1RN, IL6
Kan basıncının düzenlenmesi	ACE, AGT, AGTR2, ADRB2, FOCAD
Aerobik Kapasitenin düzenlenmesi	HIF1A, EPAS1, NOS3, SOD2
Enerji metabolizması ve hücrel homeostazın düzenlenmesi	<b>AMPD1</b> , SUCLA2, UCP2, CKM, CNDP1, CNDP2, PPARG, TPK1, PPARGC1A, HSD17B14, GALNT13
Kromatin liflerinin yeniden düzenlenmesi ve mRNA stabilitesi ile gen ekspresyonunu kontrol eden faktörleri kodlayan genler	MTHFR, RC3H1, ZNF423, MED4, WAPL
Hücrel Sinyalizasyonun düzenlenmesi	CREM, IP6K3, TRHR, ARHGEF28, ACVR1B, GPC5, NRG1, CLSTN2, GABRR1

## 2.2. *Drosophila*'da Adenozin monofosfat deaminaz (AMPdeam) Geni

*Drosophila*'da X kromozomunda yer alan Adenozin monofosfat deaminaz (AMPdeam) geni (ortalama 22 kb uzunluğunda olup); AMP deaminaz, AMPdeaminaz2, Adenozin/AMP deaminaz aktivasyon bölgesi, Adenozin/AMP deaminaz domaini ve metal bağımlı hidrolaz aktivitesi göstermektedir. Kas enerji metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynayan amp deaminaz enzimi; iskelet kasındaki Adenozin Monofosfatın (AMP), Inozin Monofosfat (IMP) ve amonyağa deaminasyonunu katalize etmektedir. Aynı zamanda AMP deaminaz'ın; enerji yükünü stabilize eden hücre içi pürin nükleotid havuzlarının nispi konsantrasyonlarının düzenlenmesi, adenilat enerji yükünün stabilizasyonu ve amino asitlerin purin nükleotit döngüsü üzerinden deaminasyonu gibi bir dizi önemli fizyolojik süreçte yer aldığı bilinmektedir [15].



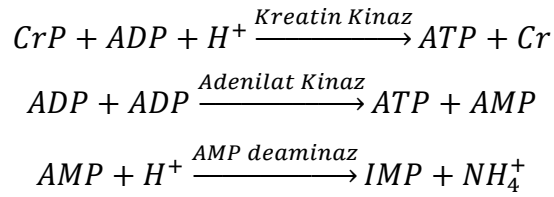
Şekil 2.1. AMPdeam geninin *Drosophila* genomundaki konumu [1]

### 2.2.1. Adenin Monofosfat Deaminaz Geninin Fosfajen Sistem İçerisindeki Biyolojik Süreci

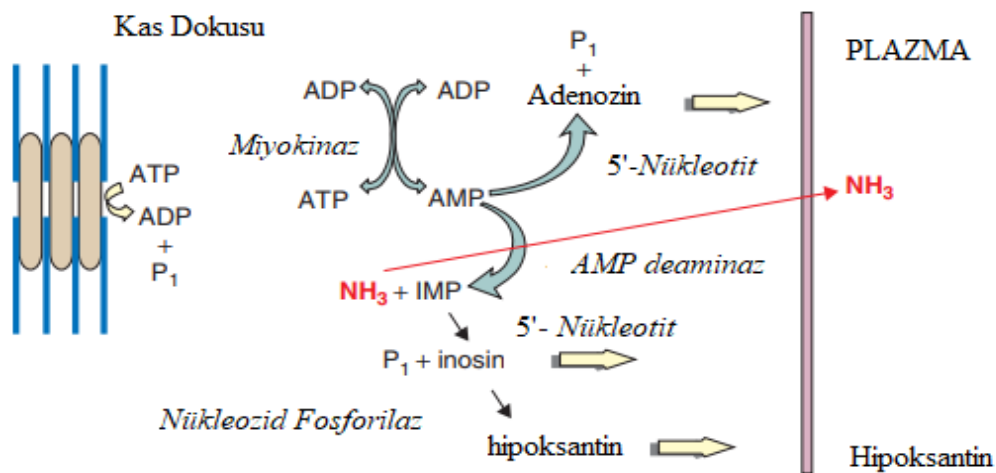
Egzersiz sırasında kas kasılmasının düzenli bir şekilde sürdürülebilmesi için hücrenin ihtiyacı olan enerjinin (ATP'nin) yeniden üretilmesi gerekmektedir. Kas içerisindeki ATP ihtiyacı üç enerji sistemi tarafından karşılanmaktadır; Fosfajen yolu, Glikolitik yolak ve Mitokondriyal solunum. Bu üç sistem; tüketilen substrat, sentezlenen ürün, ATP üretim kapasitesi ve bunların kas yorgunluğuna bağlı katkıları bakımından birbirinden farklılık göstermektedir. Fosfajen sisteminin önemli özelliklerinden birisi (özellikle adenilat kinaz reaksiyonu için) adenozin monofosfatın (AMP'nin) üretilmesidir. Yoğun egzersiz sırasında kas kasılmasının sürekli kılınabilmesi için AMP ve ADP'nin kas içinde düşük



konsantrasyonda tutulması, ATP hidrolizi sırasında yeterli serbest enerji salınımının sürdürülebilir kılınması adına oldukça önemlidir [16].



*AMPDI*, sarkomer içerisinde bulunan A bandının en uç kısmında spesifik bir subsellüler lokasyona sahiptir ve aktivitesi iskelet kasında diğer dokulara oranla yaklaşık 100 kat daha yüksektir. Kısa süreli yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında, hücrenin ihtiyacı olan ATP miktarına karşın üretilen ATP yetersiz olduğu için adenin nükleotid metabolizması ADP ve AMP birikimine doğru kaymaktadır. Azalmış ATP / ADP oranı, ATP hidrolizi sırasında enerji veriminin düşmesine yol açar. Bunu önlemek adına *AMP deaminaz*, AMP'yi IMP ve amonyağa dönüştürür. Gerçekleşen bu dönüşüm adenilat kinaz reaksiyonu ile birlikte etkili bir şekilde kas kasılma kapasitesini artıracak yüksek ATP / ADP oranının restorasyonunu sağlamaktadır. Aynı zamanda reaksiyon sonucunda oluşan IMP sayesinde Glikoliz için riboz-1P veya sitrik asit (TCA) döngüsü için fumarat üretilebilmektedir. Bu da kas kasılması sırasında hücrede farklı enerji kaynaklarını oluşturan önemli basamaklardan birisidir [17, 18].



Şekil 2.2. Pürin Nükleotid Döngüsü ve *AMP deaminaz*'ın rolü [3]

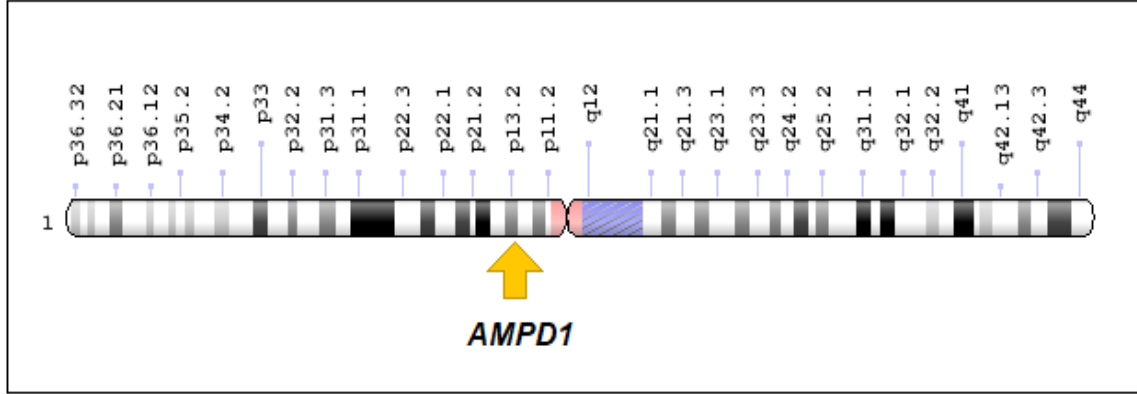
*Miyoadenilat deaminaz (AMP Deaminaz)* aktivitesini in vitro etkileyen birçok faktör tanımlanmıştır: adenilat enerji yükü; pürin nükleosit trifosfatların, difosfatlara ve monofosfatlara oranı;  $K^+$ ,  $H^+$ ,  $Pi$  ve kreatin fosfat konsantrasyonu ve miyozine bağlanma kapasitesi. Egzersiz sırasında bu değişkenlerde gerçekleşecek değişikliklerin, miyoadenilat deaminazın inhibisyonunun salınmasına ve enzimin aktivitesinin artmasına yol açtığı düşünülmektedir. Bu faktörlerin enzimin aktivitesini nasıl etkilediği tam olarak tespit edilmemiştir. Ancak Ashby ve Frieder'in yaptığı (kinetik ve bağlayıcı) çalışmalardan elde edilen veriler sayesinde bu enzimin regülatif özelliklerini açıklayan bir model önerilmiştir. Enzimin üç farklı tipte pürin nükleotit bağlanma yerine sahip olduğunu; AMP'yi bağlayan bir katalitik bölge, pürin nükleosit trifosfatları (ATP) bağlayan bir inhibitör bölge ve öncelikli olarak monofosfatları tercih eden ve her türlü pürin nükleotitini bağlayan bir uyarıcı bölge ileri sürmüşlerdir. Aynı zamanda  $K^+$  iyonları, katalitik bölge üzerindeki işbirlikçi etkiler yoluyla enzimin aktivitesini etkilemektedir [19].

Nükleosit difosfatlar ve monofosfatlar (ADP, GDP, AMP ve GMP), uyarıcı bölgeye bağlanarak inhibitör bölgenin afinitesini dolaylı olarak azaltmaktadır. Reaksiyonun bir ürünü olan IMP'de uyarıcı bölgeye bağlanabilir ve bazı koşullar altında enzim aktivasyonuna yol açmaktadır. Dinlenme sırasında kasta pürin nükleosit trifosfatın konsantrasyonu, difosfatlara ve monofosfatlara göre daha yüksektir. Hücrede nükleosit trifosfat içeriği, yoğun kas kasılmasının ardından azalır ve inhibitör bölgeye bağlanmak için daha düşük bir ligand konsantrasyonu üretilir. Bu süreçte hücre içinde artan AMP konsantrasyonu enzim aktivitesini uyarıcı bölgeye bağlanarak arttırmış olur. Bu model, *AMP deaminaz* aktivitesindeki artış ile egzersizle ortaya çıkan adenilat enerji yükündeki düşüş arasındaki yakın ilişkiyi göstermektedir. Egzersizle birlikte miyosit pH'ındaki düşüş, özellikle hızlı kasılan kaslarda enzimin aktivitesindeki artışa katkıda bulunmaktadır [19].

### **2.2.2. Adenin Monofosfat Deaminaz (AMPdeam) Geninin İnsandaki Homoloğu Olan AMPD1 geni**

İnsanda yaklaşık 23 kb boyuta sahip olan, miyoadenilat deaminaz (AMPD1) genomik DNA'sı, asimetric olarak dağılmış 16 ekzondan oluşmaktadır ve kromozom 1'in kısa kolunda p13-p21 bölgesinde yer almaktadır [19, 20]. İnsan AMPD1 geninin transkripsiyon başlangıç bölgesinin hemen yukarısında, yüksek derecede korunmuş dört nükleotit sekans bölgesi bulunmaktadır; bunlardan ikisi iskelet kasına özgü ekspresyon elemanı için gerekli olan cis

etkili elemanlar içermektedir. Bir element (-100 ile -79) enhancer gibi davranmaktadır ve MEF2 bağlayıcı motifine benzer bir A / T bakımından zengin çekirdeğe sahiptir. Diğer element (-60 ila -40) ise iskelet kası spesifik bir promotor elemanın özelliklerini göstermektedir [19].



Şekil 2.3. *AMPdeam* geninin insandaki homologu olan *AMPD1*'in kromozomdaki konumu [2]

### 2.2.3. AMPD İzoformlarının Dağılımı ve Lokalizasyonu

Yüksek organizasyona sahip ökaryotlarda AMPD, yapısında ve allosterik düzenlemesinde farklı olan çoklu izoformlarla ifade edilmektedir. Birçok doku ve hücre tipi, birden fazla AMPD izoformunun ifadesini gerçekleştirmektedir. AMP deaminazı kodlayan üç gen bulunmaktadır; “AMPD1, AMPD2 ve AMPD3” [18]. Her üç AMPD izoformu (mayalardan omurgalılara kadar), korunmuş C-terminal ve değişken N-terminal bölgelerine sahiptir. Her AMPD izoformu farklı fiziksel, katalitik ve düzenleyici özellikler sergilemektedir ve sahip oldukları N-terminal bölgesi, üretilen enzimlerin katalitik ve düzenleyici davranışları üzerindeki etkisinin yanı sıra enzimin kas kasılma proteinlerine bağlanmasında da önemli bir rol oynamaktadır [20]. İzoform-M olarak da bilinen AMPD1, iskelet kasındaki toplam AMPD'nin %95'inden fazlasını oluşturur ve genel olarak tip II kas liflerinde özellikle nöromusküler kavşakta ve kılcac damarlarda bulunmaktadır. Diğer izoformları ise; izoform-L /AMPD2 karaciğer, testis ve böbreklerde; İzoform-E /AMPD3 ise kalp kası ve eritrositlerde bulunmaktadır [17, 21].

#### 2.2.4. AMPD1 Geni ve Metabolik Miyopati

Metabolik miyopatiler, genetik bozukluklara bağılı enzimatik defektlerin neden olduğu kalıtsal metabolik kas hastalıkları grubudur. Bu defektlerin kas enerji metabolizmasında bozukluklara neden olması iskelet kasında fonksiyon bozuklukları ile sonuçlanır. Bu hastalığın oluşması; adenosin monofosfat (miyoadenilat) deaminaz eksikliği, glikoliz-glikojenoliz, yağ asidi oksidasyon ve oksidatif fosforilasyon defektlerinden kaynaklanmaktadır. Tüm iskelet kası liflerinde AMPD'nin, adenosin monofosfat deaminaz-1 (AMPD1), kas spesifik izoformu baskındır. AMPD1 geninin 2. Ekzonunda c.34C> T (nükleotidde C yerine T geçişi, p. Gln12X, rs17602729) glutamin kodonunu (CAA), erken durdurma kodonuna (TAA) dönüştürür. Bu, protein sentezinin erken kesilmesine neden olmakta ve AMPD eksikliğinin ana sebebi olarak görölmektedir. AMPD1 nonsense mutasyonu insanlarda yaygın görölen mutasyonlardan biridir. Klinik açıdan bu eksiklik metabolik miyopati olarak adlandırılmakta ve kas güçsüzlüğü, egzersize bağılı miyalji, egzersiz sonrası kramp ve düşük rezidüel AMPD aktivitesi ile karakterize edilmektedir [17, 22, 23].

Ancak elit atletler ve AMPD1 mutant genotipe sahip ‘‘hasta’’ deneklerle yapılan performans ve dayanıklılık çalışmalarında mutant alele sahip birçok deneğin belirtilen klinik semptomları göstermediği ve sağlıklı bireylerle karşılaştırıldıklarında performanslar arasında önemli bir fark bulunmadığı gözlemlenmiştir. Bu durum, belirgin bir AMPD1 eksikliği olan semptomatik hastalarda miyopatiye katkıda bulunan başka faktörlerin yer aldığını ve farklı hücre sel mekanizmalara sahip olabileceklerini göstermektedir [24].

#### 2.3. *Drosophila melanogaster*'de Egzersiz Fizyolojisi Çalışmaları

Thomas Hunt Morgan'ın laboratuvarına ilk kez meyve sineği getirdiği 1900'lerin başından beri *Drosophila melanogaster* genetik araştırmalar için önemli bir model organizma olmayı başarmıştır. *Drosophila*'da yapılan ilk araştırmalar genetik üzerine odaklanmış ancak kısa süre içerisinde *Drosophila*'nın gelişim, fizyoloji, davranış, öğrenme ve hafıza gibi çeşitli diğer konularda da bir model olarak kullanılabilirdiği fark edilmiştir. İnsanlarla farklı evrimsel geçmişe sahip olmasına rağmen meyve sineğinde yapılan birçok araştırma, çeşitli hastalıklarda dahil olmak üzere insan biyolojisine önemli bilgiler sağlamaktadır. Örneğin, *Drosophila* yaşlanma, egzersiz ve kas fizyolojisi çalışmalarında başarıyla kullanılmaktadır.

İnsan genomuyla işlevsel ve moleküler homoloji gösteren çok sayıda gen içermesi (yaklaşık%75), temel metabolik yolların ve fizyolojik süreçlerin korunmuş oluşu, *Drosophila*'yı egzersiz araştırmaları da dahil olmak üzere biyolojinin birçok alanında yeni çalışmalar yapmak için mükemmel bir model olarak karşımıza çıkartmaktadır [25].

Sayısız çevresel ve genetik faktörün kombinasyonuna bağlı olan egzersiz yanıtı, bireyden bireye değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenlik; genetik arka plan, cinsiyet, epigenetik, beslenme, ilaçlar ve daha birçok anahtar etkiye sahip genetik ve çevresel faktörü içermektedir. Egzersiz fizyolojisi alanında yapılan çalışmalar oldukça popüler olmasına rağmen genetik altyapının egzersize verilen yanıtta nasıl bir değişime neden olduğu hala tam olarak anlaşılamamıştır [26]. İnsanlarda ve memelilerde yapılan araştırmalarda egzersiz yanıtını öngören belirli (potansiyel) aday genler tespit edilmiş ve bu genler üzerine yapılan araştırmalardan sınırlı başarı elde edilmiştir. Genomik ilişkilendirme çalışmalarının çoğunun çok küçük örneklem boyutlarına sahip olması, bağımsız örneklerle çoğaltılmaması ve çevresel faktörlerin bireyden bireye değişkenlik göstermesi gibi nedenler bu sınırlamalara neden olmaktadır. Bu nedenle egzersizin bireyleri nasıl etkilediği ve çeşitli tepkilere yol açtığı konusundaki soru işaretlerine bir cevap bulabilmek için egzersiz biyolojisi alanındaki çalışmalarda alternatif bir model sistemi olarak *Drosophila*'dan yararlanılmaktadır [25, 27].

*D. melanogaster*'de dayanıklılık egzersizi üzerine yapılan deneyleri ilk kez 2009'da Wessells ve arkadaşları tarafından geliştirilen Power Tower cihazıyla gerçekleştirilmiştir. Bu cihaz, sahip olduğu kaldırma sistemi ve ona bağlı bir kol sayesinde cihazın içine yerleştirilen sineklerin içgüdüsel olarak gerçekleştirdiği tırmanma davranışını (negatif jeotaksis) teşvik eden ve bu sayede bireylerin sürekli hareketli kalmasını sağlayan bir sistem olarak tasarlanmıştır. Daha sonraki yıllarda farklı araştırmacılar tarafından Power Tower cihazının sahip olduğu dezavantajı (stres faktörü) ortadan kaldıracak farklı birçok yeni cihaz tasarlanmıştır. Reed ve ekibi tarafından geliştirilen Treadwheel bu cihazlardan bir tanesidir. Treadwheel, ölçüm kaynaklı stresin ortadan kaldırılması amacıyla son derece hassastır ve metal klipsler yardımıyla içine yerleştirilen tüplerin rotasyonel bir şekilde yerçekim noktası dikey düzlemde değiştirilerek egzersiz rejimine tabi tutulan bireyleri tırmanma davranışına teşvik ederek sürekli hareketli kalmalarını sağlamaktadır. Tasarlanan bu cihazlar sayesinde dayanıklılık egzersizi rejimlerinin çok farklı şekillerde modellenebileceği gösterilmiş ve sonraki yıllarda araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda egzersizin ömür uzunluğu,

nöroplastisite, kardiyak performans ve metabolitlerin değişimi üzerinde etkili olduğu ortaya çıkartılmıştır [27].

Modern hayatın getirdiği sedanter yaşam tarzı ve yüksek kalorili besinlerin aşırı tüketimi, obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet insidansında bir artışa neden olmaktadır. Bireylerde yaşa bağlı görülen bu hastalıkların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Dayanıklılık egzersizi, kalp, beyin ve iskelet kası gibi çoklu organ sistemlerinin fonksiyonel kapasitesini koruyarak sağlıklı yaşlanmayı teşvik etmektedir ve yapılan çalışmalar sayesinde uzun süreli egzersizin, insanlarda ve model organizmalarda yaşa bağlı hastalıkların görülme sıklığını azalttığı gösterilmiştir [28, 29]. Zeng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da genç, orta yaşlı ve yaşlı bireylerde egzersiz rejiminin kardiyak fonksiyon üzerindeki etkisini araştırmak için *Drosophila* bir model olarak kullanılmıştır. Yapılan araştırmaların sonucunda erken yaşta başlatılan egzersizle birlikte yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen arterial fibrilasyonun yetişkin bireylerde görülme sıklığının azaldığı, kalpteki miyozin konsantrasyonunu ve miyofibriller organizasyonu koruyarak kardiyak performansı iyileştirdiği ve aynı zamanda egzersizin yaşa bağlı uyku problemlerini ortadan kaldırıp, uyku kalitesini arttırıcı yönde etki gösterdiği kanıtlanmıştır [29].

Bireylerin yaşam kalitesini ve egzersiz performansını etkileyen en önemli faktörlerden birisi beslenmedir. Beslenme rejiminin egzersiz yanıtını belirlemede önemli bir ölçüt olarak kullanılabileceğini düşünen Wesselles'in, sineklerin beslenme rejimlerini (besi yerinin içerdiği maya oranını) değiştirerek yaptığı bir çalışmada; yüksek miktarda protein / lipid oranına sahip diyetle beslenen bireylerin, standart diyetle beslenen bireylere kıyasla tırmanma kabiliyetinin geliştii bulunmuştur. Elde edilen bu bulguların, memelilerde yapılan beslenme ve egzersiz çalışmalarından elde edilen kapsamlı verilerle paralellik gösterdiği bilinmektedir [30]. Yapılan farklı bir çalışmada ise akonitaz seviyeleri ölçülerek tırmanma kabiliyeti ve mitokondiyal enzim aktivitelere bakılan Parkin null-mutantlarında, diyet ve egzersizin nörodejeneratif hastalıklardan biri olan Parkinson hastalığı üzerindeki etkisi araştırılmış ve yüksek protein içeren beslenme rejiminin egzersizle birlikte tırmanma performansını ve mitokondiyal enzim aktivitesini arttırdığı, karbonhidrat oranı yüksek bir diyet varlığında ise tırmanma performansının değişmediği gözlemlenmiştir [31]. Egzersizin metabolizma üzerindeki etkilerinin araştırılması adına Reed ve arkadaşlarının *Drosophila*

Referans Paneli (DGRP) soy hattını kullanarak yaptıkları başka bir çalışmada ise; trigliserit, gliserol, protein, glikojen, glikoz içeriği ve vücut ağırlığının yanı sıra egzersize yanıt olarak *Drosophila*'da tırmanma kabiliyeti ve beslenme davranışı ölçülmüştür. Egzersiz yapan bireylerde vücut ağırlığı, toplam trigliserit ve glikojen oranının azaldığı, protein içeriği ve bireylerin tırmanma performansının ise arttığı gözlenmiştir. Ölçülen fenotiplerin çoğu için egzersizin genotip, eşey veya eşey-genotip etkileşim terimleriyle önemli ölçüde ilişkili olduğu ortaya çıkartılmıştır. Aynı zamanda yapılan çalışmaya ek olarak solunum sistemiyle ilişkili 13 aday genin (*fzo*, *Marf*, *Fis1*, *Opal*, *Drp1*, *Cyt-c-d*, *Etf-QO*, *CG7834*, *TFAM*, *srl*, *Pvf1*, *Zasp52*, *Sdc*) ifade düzeyleri değerlendirilerek birçoğunun egzersize yanıt verdiği bulunmuştur [27].

Memelilerdeki nöroepinefrinle, böceklerde eşdeğer olan oktopamin benzer biyolojik süreçlerde görev almaktadır. Oktopamin, hem nörotransmitter hem de nöropeptid gibi davranarak yağ dokudaki adipokinetik aktiviteyi ve uçuş kaslarındaki oksidatif lipit metabolizmasını kontrol etmektedir. Adrenerjik reseptörlerin farmakolojik olarak bloke edilmesi egzersiz performansının üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Mevcut bilgiler egzersize verilen fizyolojik yanıtlarda hormonlar ve nörotransmitter maddelerin büyük bir öneme sahip olduğunu, memelilerde ve böceklerde benzer fenotipik yanıtlar sergilendiğini göstermektedir [26]. Örneğin, erkek ve dişi sineklerde egzersiz sonrası dayanıklılık ve uçuş performansı karşılaştırılması yapıldığında erkek bireylerin performansında artış gözlenirken, dişi bireylerde önemli bir fark gözlenmemiştir. Dişi ve erkek bireyler arasındaki bu farkın oktopamin salgısından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bunun üzerine oktopaminerjik reseptörlerin ifadesini baskılayarak gerçekleştirilen çalışmada hem dişi hem de erkek bireylerin egzersiz performanslarının düştüğü ortaya çıkartılmış ve nörotransmitter maddenin egzersiz için gerekli olduğu ortaya çıkartılmıştır. Bunu destekleyecek bir diğer çalışmada ise oktopaminerjik reseptörleri aktive ederek egzersiz yapmayan soy hatları ile düzenli egzersiz yapan soy hatları karşılaştırılmış ve her iki grubun da egzersiz performansında artış gözlemlendiği, fiziksel performans yanıtının geliştiği ortaya çıkartılmıştır. Elde edilen bu veriler nörotransmitter maddelerin, performans yanıtının belirlenmesini sağlayan fizyolojik süreçte önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir [26, 32].

*Drosophila*'da gen ekspresyon seviyelerine bakılarak gerçekleştirilen egzersiz çalışmalarında da egzersizin ömür uzunluğu, mobilite, kardiyak fonksiyon ve mitokondriyal aktiviteyle ilişkili olduğu ortaya çıkartılmıştır. Örneğin, enerji metabolizması ve ömür uzunluğuyla ilişkili olduğu bilinen, yüksek oranda korunmuş CG9940 geninin (*NADsentaz*) ekspresyon seviyesindeki artış özellikle yaşlı bireylerde ömür uzaması, yaşlanmaya bağlı kalp yetmezliğinde azalma ve yaşla ilişkili hareketsizliğin geciktirilmesi gibi olumlu etkilere yol açmıştır [33]. Hücre yaşlanması, lipid metabolizması ve oksidatif stresin düzenlenmesine rol oynayan *Sirt1/dSir2* geninin ekspresyon seviyelerine bakılarak yapılan başka bir çalışmada ise; egzersizle birlikte genin ifadesindeki aşırı artışın hücre yaşlanmasını geciktirdiği, trigliserit seviyelerini düşürdüğü, oksidatif stresi azalttığı ve kardiyak fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir [34].

Düzenli egzersizle birlikte kalp ve iskelet kasında görülen mitokondri içeriği ve aktivitesindeki düşüşün önlenileceği bilinmektedir. Mitokondriyal fonksiyon, dayanıklılığın artması ve egzersiz programlarına adaptasyonun sağlanabilmesi adına kritik öneme sahiptir. Düzenli egzersizle birlikte mitokondriyal döngü artarken, kastaki okside mitokondri yüzdesi azalmaktadır [35, 36]. *Drosophila*'da *spargel*, insandaki homoloğu *PGC1-alfa*, mitokondriyal biyogenez ve enerji homeostazı gibi biyolojik süreçlerde yer almaktadır. *Spargel* ile yapılan temel bir egzersiz çalışmasında *spargel*'in solunum oranına, kalp ve kas ifade seviyesine bağlı olarak negatif jeotaksis ve kardiyak performans üzerine etkilerine bakılmıştır. Genin ekspresyon seviyesi düştüğünde tırmanma kabiliyetinde ve yorgunluk zamanı gelişmesinde düşüş gözlemlenmiş ancak egzersiz yapmayan sinek grubunda *spargel*'in fazla ifade edilmesiyle tırmanma kabiliyetinde ve kardiyak performansında artış gözlemlenmiştir [35].

*Drosophila*'da egzersiz fiziolojisi ve mitokondriyal fonksiyonla ilişkili olduğu düşünülen bir başka gen ise; mitokondriyal fosfolipidlerinden kardiolipinin üretimi için gerekli olan bir açil-transferazı kodlayan *taffazin*'dir. Kardiolipin, mitokondriyal iç membranın yapısını koruyan ve ATP sentezini teşvik etmek için elektron taşıma zincirinin protein komplekslerini stabilize etmeye yardımcı olan bir mitokondriyal fosfolipittir. *Taffazin* (TAZ) genindeki mutasyonlar, insanlarda Barth sendromu olarak bilinen bir metabolik bozukluğa neden olmaktadır. Barth sendromu genişlemiş ve zayıflamış bir kalp (dilate kardiyomiopati), hareket için kullanılan kaslarda zayıflık (miyopati) ve egzersiz intoleransı ile karakterize



edilmektedir. *Drosophila*'daki mutant alele sahip bireylerin sergilediği fizyolojik fenotipler birçok Barth sendromlu hastayla paralellik göstermektedir. Yapılan bir çalışmada; *taffazin* mutantlarının yaşa ve egzersiz durumuna bağlı tırmanma kabiliyetine, dayanıklılığına ve uçuş performansına bakılmıştır. Üç haftalık düzenli egzersizden sonra mutant fenotipe sahip bireylerin, kontrole kıyasla tırmanma ve uçuş kabiliyetinde düşüş gözlenmiş, egzersiz programına uyum sağlamada başarısız olduğu bulunmuştur [36]. Burada kısaca özetlenen örnek çalışmalar, *D. melanogaster*'de başvurulan aday genlerin, insan egzersiz fizyoloji yanıtlarına son derece benzer sonuçlar verdiğini açıkça göstermektedir.

#### 2.4. Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS)

Bireylerin, popülasyonların ve türlerin kendi içerisindeki farklılıkların kaynağı olan karmaşık özelliklerin yer aldığı süreçleri anlamak, Darwin ve Galton'dan bu yana evrimsel biyoloji için büyük bir tartışma konusu olmuştur. Yaşam öyküsü karakterleri, davranışsal ve morfolojik özellikler de dahil olmak üzere ilgilenilen fenotipler ve hastalık riskleri genetik olarak oldukça karmaşıktır. Bu karmaşık yapının sebebi genomda ilgili özelliği etkileyen lokusların küçük etki boyutlarına sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Kalıtsal katkı tipik olarak bireyler arasındaki varyasyonun önemli bir kısmını oluşturmaktadır ve bu nedenle bireyler arasındaki fenotipik farklılıkları anlayabilmek karmaşık özelliklerde genetik varyasyonun nedenlerini anlamamızı ve açıklayabilmemizi sağlamaktadır [37].

Genomik çalışmaların temel amacı; şizofreni ve tip II diyabet gibi yaygın, karmaşık hastalıklar ve kistik fibrozis, orak hücre anemisi gibi nadir görülen mendel tipi hastalıklar (monogenik kalıtılan hastalıklar) için genetik risk faktörlerini tanımlamaktır. Bu risk faktörlerini tanımlamak için birçok farklı moleküler teknoloji, çalışma tasarımı ve analitik yöntem bulunmaktadır. Yakın zamana kadar karmaşık özellikler üzerinde yapılan çalışmalar, fenotipik varyansa genetik ve çevresel katkıların tahmin edilmesi veya tarımda verimli yetiştirme programlarının tasarlanması gibi fenotipik gözlemlerle sınırlı kalmaktaydı. Son on yılda gelişen teknoloji, çalışmaları fenotipik (makroskopik) seviyeden alelik (mikroskopik) seviyeye taşımayı mümkün kılmıştır [37, 38].

Etkisi güçlü mutasyonların neden olduğu Huntington hastalığı gibi nadir ve tek gene bağlı kalıtsal hastalıklara katkıda bulunan genetik varyantları tanımlamakta başarılı olan Linkage (linkaj) analizi çalışmaları; toplumun çok daha büyük bir kısmını etkileyen kalp hastalıkları,

diyabet veya çeşitli kanser türleri gibi daha yaygın, etkileri zayıf olan ve birçok genin neden olduğu karmaşık hastalıklar için başarılı sonuçlar vermemektedir. Karmaşık özelliklerin genetik temelini açıklamakta yetersiz kalan haritalama çalışmaları, yaygın hastalıkların nadir görülen hastalıklardan daha farklı bir genetik altyapıya sahip olduğunu bize göstermektedir [38].

Popülasyonda yaygın olan bir özellik ya da hastalık için genetik risk faktörlerini tanımlamak amacıyla tüm genom üzerinden DNA dizi varyasyonlarını ölçüp, analiz eden genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) son yıllarda insan hastalıklarının genetik mimarisini araştırmak için güçlü bir araç haline gelmiştir. GWAS; Genotip ile fenotip arasındaki ilişkiyi tanımlamak için yüksek sayıda (akraba ilişkisi olmayan) örneklem kullanarak genom boyunca milyonlara varan genetik varyantın eş zamanlı test edilmesini içermektedir [38, 39].

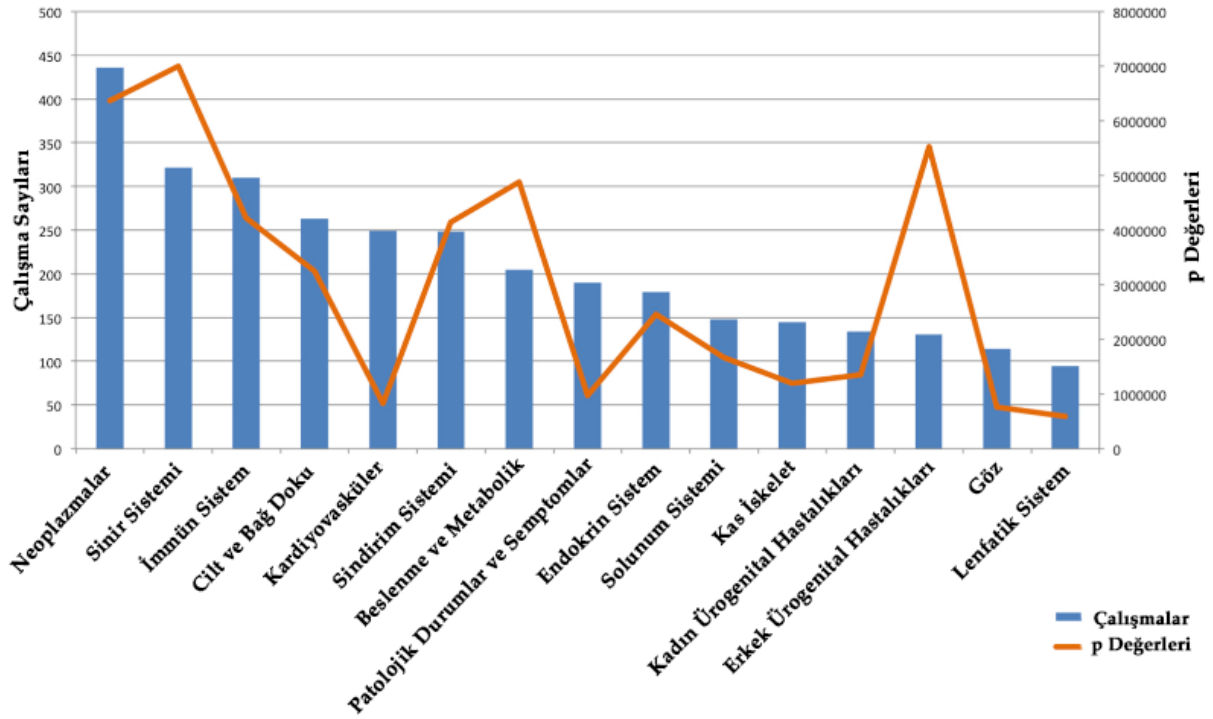
İlk genom boyu ilişkilendirme çalışmasının 2005'te yayınlanmasından bu yana karmaşık hastalıklar ve özellikler ile ilişkili genetik varyantlar arasında 50.000'den fazla genom çapında anlamlı ilişki ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) bildirilmiştir. Bu çalışmalar, karmaşık özellikleri etkileyen değişkenlerin sayılarını, genomik dağılımlarını ve bunların alel frekanslarının ve etki büyüklüklerinin ortak dağılımlarını ortaya çıkartmaktadır. Bu sayede hastalıkların ve karmaşık özelliklerin gelişiminde etkisi küçük olan genler de tanımlanmış olur [37].

Genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında genomik varyasyonun temel birimi olan tekli nükleotit polimorfizimleri (TNP'ler) kullanılmaktadır. Genomda en yaygın şekilde bulunan TNP'ler; DNA dizisi boyunca tek bir baz çiftinde meydana gelen değişimler olarak tanımlanmaktadır. Bir genomik bölgenin belirteci olarak kullanılan TNP'lerin büyük çoğunluğu biyolojik sistemler üzerinde minimum etkiye sahiptir. Bireyler arasındaki varyasyon DNA'lar arasındaki % 0,1'lik yapısal farklılıktan kaynaklanmakta ve bu yapısal farklılığın büyük bir kısmını TNP'ler oluşturmaktadır. TNP'ler bireylerin hastalığa olan yatkınlığını ve aynı zamanda tedaviye verdikleri yanıtta görülen farklılıkların nedenlerini büyük oranda açıklamaktadır [38].

İlk GWA çalışması yaşa bağlı maküler dejenerasyon (AMD) için yayınlanmıştır. 96 (vaka) ve 50 (kontrol) bireyden oluşan küçük örneklem boyutlu bu çalışmada genoma dağılmış yaklaşık 100.000 Tekli nükleotit polimorfizimi (TNP) genotiplenerek tamamlayıcı faktör H

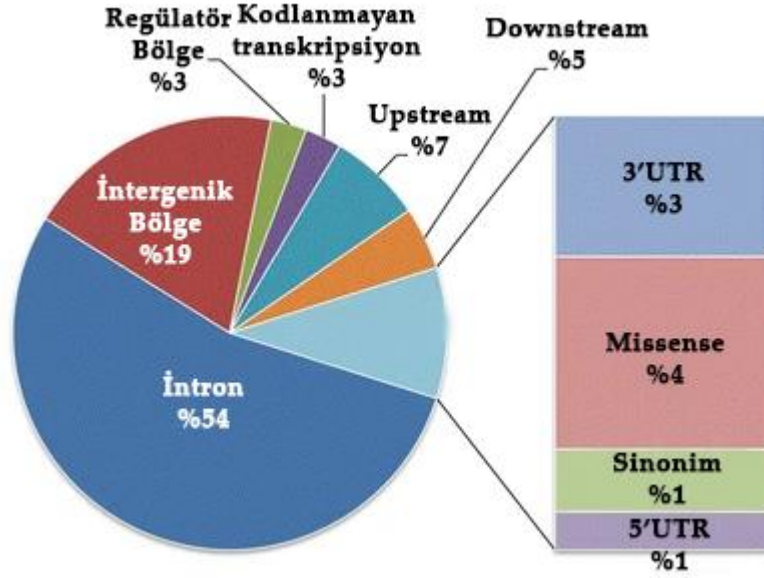
(CFH) geninin yaşa bağılı maküler dejenerasyonla ilişkili olduğu ortaya çıkartılmıştır. Elde edilen bu bulgular, çeşitli karmaşık özelliklerin genetik temelini deşifre etmek için dünya çapında sayısız çalışmanın yürütülmesini önyak olmuş ve bu sayede 2007 yılında GWA çalışmaları popüler bir hale gelmiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan genom boyu ilişkilendirme çalışmaları sayesinde anoreksiya nevroza, majör depresif bozukluk, kanser ve kanser alt tipleri, tip 2 diyabet, koroner arter hastalığı, şizofreni, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, uykusuzluk ve vücut kitle indeksi (BMI) dahil olmak üzere çok sayıda hastalık ve özellik için risk lokusları başarıyla tanımlanmıştır [40].

Son on yılda araştırmacılar tarafından hem insan hem de model organizma odaklı genom çaplı ilişkilendirme çalışmalarını içeren halka açık çeşitli veri tabanları geliştirilmiştir; GWASdb, GWAS Kataloğu (GWAS Catalog), GWASCentral, AraGWAS Kataloğu (AraGWAS Catalog), GWAS Atlas. Bu veri tabanları arasında en popüler olan GWAS kataloğu, insan için özel ve en güncel kaynaklardan birisi olup, 4085 yayın ve 7230 çalışmadan toplam 149.855 genom çapında anlamlı ilişki ( $P < 1 \times 10^{-5}$ ) içermektedir [41]. 2019 yılında Beck ve arkadaşlarının GWAS Central veri tabanını kullanarak yayınladıkları bir araştırmada en sık çalışılan hastalık alanları arasındaki genom boyu ilişkilendirme araştırmalarının dağılımları belirlenmiş ve kanserin en çok çalışılan hastalık olduğu gösterilmiştir [8].



Şekil 2.4. En çok çalışılan hastalık alanları arasındaki genom boyu ilişkilendirme araştırmalarının dağılımları [8]

Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarından elde edilen başarılı sonuçlar insanlarda birçok yaygın hastalık riskinin, gen ekspresyonunu düzenleyen kodlayıcı olmayan genetik bölgelerden (kodlayıcı olmayan mutasyonlardan) etkilendiğini bize göstermektedir. 2011’de Li ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; en sık GWA çalışması yapılan hastalık alanları ve karmaşık özellikler üzerinden elde edilen genomik varyantların TNP isabet noktaları belirlenmiştir. Kendi geliştirdikleri veri tabanı (GWASdb) üzerinden elde ettikleri sonuçlarda; saptanan varyantların %43.5’inin intron, nonsense, missense, cds-indel, sinonim kodon, frameshift, 3’-UTR, 5’-UTR, Upstream ve Downstream gibi gen bölgelerinde, geri kalan ~% 56.5’inin ise intergenik bölgelerde (enhansır, promotor, regülatör bölgeler) bulunduğu gösterilmiştir [7].



Şekil 2.5. GWA çalışmalarında saptanan varyantların TNP isabet noktaları [7]

Yaygın ve karmaşık hastalıkların dışında egzersiz fizyolojisi ve genomu üzerinde yapılan GWA çalışmaları da gün geçtikçe popüler olmaya başlamış, yapılan çalışmalarla birlikte yeni varyantlar keşfedilmiştir. 2015 yılında Ahmetov ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; aerobik performans ile dayanıklılık sporcuları arasındaki ilişkiyi araştırmak adına genom çaplı ilişkilendirme analizi gerçekleştirilmiştir. 46 erkek ve 34 kadın birey olacak şekilde 80 Rus atlet üzerinde gerçekleştirilen GWA çalışmasında, 1.140.419 SNP ile maksimal oksijen tüketimi kapasitesi (VO<sub>2</sub>max) arasındaki ilişki incelenmiştir. GWA analizi sonucunda yüksek ilişkiye sahip ( $p < 10^{-5}$ - $10^{-8}$ ) TNP'ler için doğrulama (validasyon) çalışmaları gerçekleştirilmiş ve VO<sub>2</sub>max ile ilişkili 3 “dayanıklılık geni” tanımlanmıştır; “NFIA-AS2, TSHR ve RBFOX1”. Elde edilen bu genler arasında hem erkeklerde hem de kadınlarda en yüksek ilişkiyi gösteren “NFIA-AS2” geninin eritropoez sürecinin aktivasyonu ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda keşfedilen bu aday genlerin kas, sinir ve endokrin sistemlerle ilişkili yollarda yer aldıkları tespit edilmiştir [42].

Sprint hızı, futbol gibi takım sporlarında sportif performansın ana bileşeni olarak kabul edilmektedir. Sprint performansı ile ilişkili genetik varyantları belirlemek amacıyla genç futbolcular üzerinde gerçekleştirilen GWA çalışmasında sprint test performansı ile yüksek ilişkiye sahip 12 TNP (PTPRK, SEMA4A, NFATC2, TERT, RP5-991b18.1, RP11-165H23.1, RDH13, CBLN2, MORC4, CPNE5, AC118653.2 ve CNTN4) belirlenmiş ve

yapılan vaka-kontrol çalışmalarıyla doğrulama (validasyon) çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Keşfedilen bu genler iskelet kası, sinir, kan ve tiroid dokusu dahil olmak üzere çeşitli dokulardaki genlerin ekspresyonunu etkilemektedir. Aynı zamanda saptanan genlerin iskelet kası lif kompozisyonunun belirlenmesinde yer alan biyolojik süreçlerde de yer aldıkları bilinmektedir [43].

Kardiyovasküler mortaliteyle önemli bir ilişkiye sahip olan kalp atım hızının egzersize ve toparlanma sürecine verdiği yanıtın genetik temelini araştırmak adına yapılan GWA çalışmasında, ilişkili fenotipler için toplamda 13 TNP keşfedilmiştir. 40000 kişiyle gerçekleştirilen bu GWA çalışmasının ardından doğrulama çalışmaları yapılmış ve bununla birlikte tüm veriler toplanarak ek bir GWA çalışması daha gerçekleştirilmiştir. Tüm verilerin toplandığı (~67,000 kişi) analizde egzersizle yüksek ilişkiye sahip 8 gen ve toparlanma süresiyle ilişkili 9 gen keşfedilmiştir. Toplamda keşfedilen 30 genin içinden 8 tanesinin (SOX5, SYT10, RNF220, SCN10A, SNCA1P, CAV2, PAX2, MCTP2) araştırılan iki fenotiple ortak ilişkiye sahip olduğu bulunmuştur. Sonraki yıllarda yapılacak çalışmalarda kardiyovasküler risk tahminlerinin daha doğru bir şekilde gerçekleştirilmesinde elde edilen bu verilerin büyük bir kolaylık sağlayacağı düşünülmektedir. Daha iyi sporcular yetiştirebilmek ve ani sporcu ölümlerinin önüne geçebilmek adına yapılan bu çalışmaların büyük bir öneme sahip olduğu görülmektedir [44].

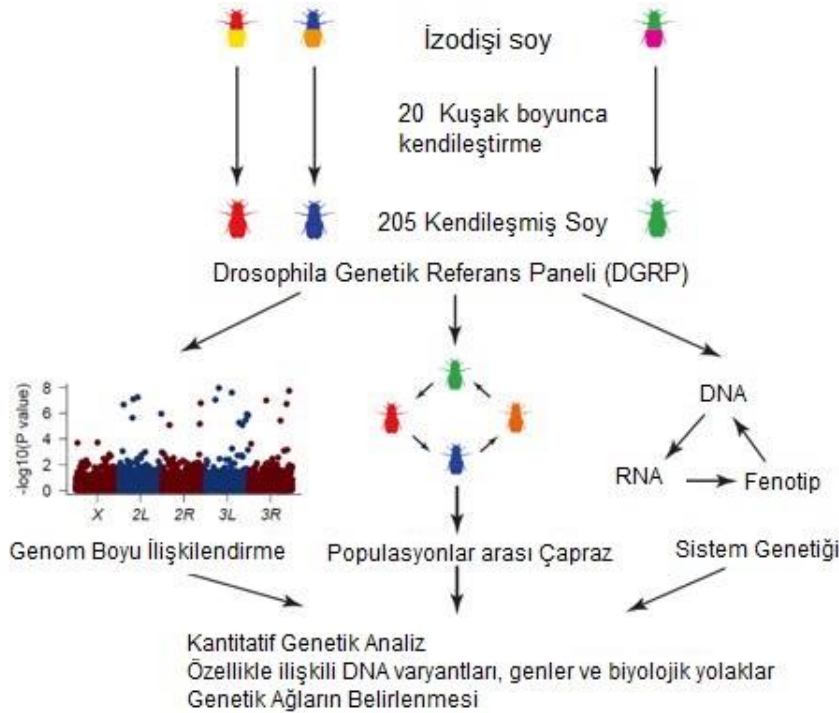
Gerçekleştirilen tüm bu çalışmalar hastalıklara neden olan genlerin ve mekanizmaların tanımlanması yoluyla kompleks hastalık (poligenik hastalıklar) genetiğinin aydınlatılmasını, hastalık ve ilgilenilen özellikler için yeni biyobelirteçlerin tanımlanmasını, ilaçların geliştirilmesini, hastalık tedavilerinde risk analizi ve optimizasyonunun gerçekleştirilmesini mümkün kılmaktadır [38, 39].

## **2.5. Drosophila Genetik Referans Paneli (DGRP) ve Yapılan Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları**

Kilo, kan basıncı ve hastalığa yatkınlık gibi kantitatif karakterler doğal popülasyonlarda sürekli değişkenlik gösteren morfolojik, fizyolojik ve davranışsal özellikleri tüm yönleriyle ifade etmektedir. Popülasyonlarda gözlemlenen bu fenotipik varyasyonun, soyağacında tek tek izlenemeyecek kadar küçük olan çoklu genlerin ayrılmasının ortak etkilerinden ve çevresel (yani genetik olmayan) faktörlerden kaynaklandığını söyleyebiliriz. Kantitatif

karakterler için varyasyonun ayrıntılı genetik altyapısının bilinmesi, hayvan ve bitki ıslahını, adaptif evrimi, kişiselleştirilmiş tıbbı, yaygın insan hastalıklarının ve karmaşık özelliklerin biyolojik temelini anlamak adına oldukça önemlidir [5, 45].

Teknolojinin gelişmesiyle birlikte uygun maliyetli yeni nesil sekanslama ve genotipleme platformlarının ortaya çıkışı, insanlarda ve diğer organizmalarda kantitatif özelliklerin altında yatan genetik mimarinin karmaşıklığını ortaya çıkartmak için büyük ölçekli (genom boyu) ilişkilendirme çalışmalarının yürütülmesini mümkün kılmıştır [5]. Trudy Mackay ve ekibi tarafından 2012 yılında ilk kez bilim dünyasına tanıtılan *Drosophila* Genetik Referans Paneli (DGRP), popülasyon genomik analizleri ve kantitatif özelliklerin genom çapında ilişkilendirme haritalarını oluşturabilmek için geliştirilmiş bir kaynak olarak ifade edilebilir. Geliştirilen bu haritalama soyu; Raleigh, Kuzey Carolina, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tek bir popülasyondan toplanan ve en az 20 kuşak boyunca tamamen kendileşmiş 192 soy hattından oluşmaktadır. Yapılan ek çalışmalarla birlikte soy hattı sayısı 2014 yılında 192'den 205'e çıkartılmıştır [45, 46].



Şekil 2.6. *Drosophila* Genetik Referans Paneli [5]

Her bir DGRP soyunun genom dizisi eksiksiz bir şekilde belirlenmiş ve içerdikleri insersiyonlar, inversiyonlar ve delesyonlar (rekombinasyonlar) haritalandırılmıştır. Her biri farklı bir genetik altyapıya sahip olan bu soy hatlarına ait genomların taranması sonucunda yaklaşık beş milyon tekli nükleotid polimorfizmi (TNP) ve 1 milyonun üzerinde TNP olmayan (delesyonlar, inversiyonlar, mikrosatellitler, kopya sayısı varyantları ve transpozonlar) genetik varyant bulunmuştur. Drosophila genetik referans paneli genom boyu ilişkilendirme çalışmalarının yapılmasını kolaylaştıran; tüm soyların genom dizisinin çıkartılmış olması, TNP'ler arası bağlantı dengesizliği düşüklüğü, popülasyon yapısının olmaması ( yani her bir soy hattının farklı genetik arka plana sahip olması) ve çevresel etmenlere istenilen şekilde müdahale edilebilmesi gibi birçok avantaja sahiptir [45-47].

DGRP soyları kullanılarak; lokomotor aktivite, sirkadiyen ritim, bazal metabolizma, yaşam öyküsü karakteri, anatomik özellikler (mushroom body-pigmentasyon), gelişim biyolojisi ve egzersiz fiziolojisi gibi birçok farklı alanda genom çaplı ilişkilendirme çalışmaları yapılmaktadır. Örneğin; 161 DGRP soyu kullanılarak yapılan bir çalışmada bazal metabolizma ve egzersiz performansı ile ilişkili 300'ün üzerinde genetik varyant ve 150 aday gen belirlenmiştir. Belirlenen bu aday genlerin merkezi sinir sistemi, nöromusküler kavşaklar ve vücut koordinasyonu, uçuş ve hareket kabiliyeti gibi fenotiplere katkı sağlayan biyolojik süreçte (yolaklarda) yer aldığı tespit edilmiştir [48]. Ivanov ve arkadaşlarının ömür uzunluğu üzerine 197 DGRP soy hattı kullanarak yaptığı bir çalışmada ise; tekli nükleotid polimorfizmleri (TNP) ile genom boyu ilişkilendirme analizi gerçekleştirilmiştir. Ömür uzunluğuyla yüksek oranda ilişkilenen aday genlerin karbonhidrat metabolizması, hücre ölümünün düzenlenmesi ve proteolizis gibi yaşlanma üzerinde etkili olan hücresel süreçlerle ilişkili olduğu belirlenmiştir [49]. Yaşam kalitesini ve sağlığı etkileyen en önemli etkenlerden birisi beslenmedir. Yapılan farklı bir çalışmada genetik altyapının beslenme davranışında nasıl bir etkisi olduğunu ortaya çıkarmak adına 167 DGRP soy hattı kullanılmış ve metabolik hastalıkların belirleyicisi olan vücutta besin depolama ve kullanılma mekanizmasının nasıl etkilendiği araştırılmıştır. Farklı beslenme rejimleriyle (değişen şeker, yağ ve protein içerikleri) beslenen DGRP soy hatlarının açlık direnci ölçülmüş ve 534 aday gen ve 1239 tekli nükleotid polimorfizmleri (TNP) haritalanmıştır. Bu aday genler arasında üç önemli kriter belirlenerek (yüksek TNP ilişkisi, insan homologunun bulunması ve ilişkili gen fonksiyonu) 30 gen seçilmiş ve üzerinde açlık direnci fenotipleriyle ilişkili validasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu seçilen genlerin glikoz toleransı, depolanması ve



kullanımıyla ilişkili süreçlerde görev aldıkları doğrulanmıştır [50]. Pek çok farklı özellik ve hastalık için gerçekleştirilen bu genetik-genomik çalışmalar DGRP soylarının avantajını ve önemini vurgulamaktadır.

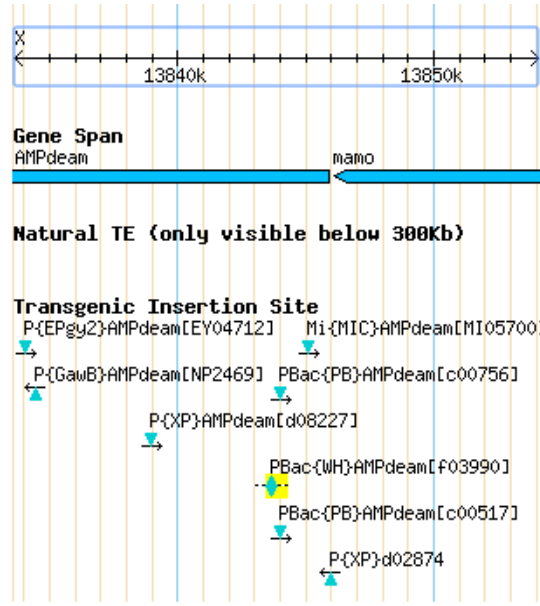
Yukarıda bahsedilen standart GWA çalışmaları ilgilenilen bir fenotip üzerinden elde edilmiş skorların genomlara dağılmış tekli nükleotit polimorfizmleriyle (TNP'ler) ilişkilendirilmesine dayanmaktadır. Tez kapsamında DGRP soylarıyla gerçekleştirilecek GWA çalışması ise yukarıda örneklenen çalışmalardan farklı olarak epistatik bir yaklaşıma dayanmaktadır. Bu yaklaşımın standart GWA çalışmalarından farkı; ilgilenilen fenotiple doğrudan ilişkili olduğu bilinen bir aday genin seçilmesi ve bu aday gen üzerinden elde edilen fenotipik skorların genomlara dağılmış TNP'lerle ilişkilendirilmesidir. Bu sayede ilgilenilen fenotiple ilişki düzeyi daha yüksek genomik varyantlar tespit edilmektedir. Tez çalışmasında da DGRP soyları kullanılarak gerçekleştirilecek olan Epistatik GWAS analizinde; egzersiz fizyolojisiyle ilişkisi önceden bilinen *AMPdeam* geniyle etkileşen genetik varyantların saptanması ve aynı zamanda egzersiz performans yanıtlarının genetik alt yapısının aydınlatılması hedeflenmiştir.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. *Drosophila* Genetik Referans Paneli Soyları, Adenozin Monofosfat Deaminaz Mutant Soyu ve *w<sup>1118</sup>* Kontrol Soyu

Kas enerji metabolizması ve hücrel homeostazın düzenlenmesinde merkezi bir rol oynayan *AMP deaminaz* geni, DGRP genomlarındaki egzersiz yanıtlarının belirleneceği odak gen olarak seçilmiştir. Genlerin değiştirilip yeni alellerin yaratılmasına olanak sağlayan *piggyBac* transpozonu; yaratılan mutasyonun doğadaki genetik varyasyon düzeyinde ifade vermesi dolayısıyla bireylerin uyum başarısını hissedilir oranda düşürmeyen ve bu sayede ilgili mutantlarla etkin deneyler yapılmasını sağlayan bir genetik manipülasyon aracı olarak tanımlanabilir. Bu nedenle deneylerde seçilen odak genin *piggyBac* transpozonu ile meydana getirilen PBacAMPdeam[f03990] [1] soyu ve bu mutant soyun türetildiği yani aynı genetik arkaplana sahip *w<sup>1118</sup>* kontrol soyu kullanılmıştır [51].

Kontrol soyu Bloomington *Drosophila* Stok Merkezi'nden, mutant soy ise Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki Exelixis stok merkezinden temin edilmiştir. *Drosophila AMPdeam* geninin farklı genomlardaki egzersiz performans yanıtlarını ölçmek ve genom boyu ilişkilendirme analizini gerçekleştirmek için kullanılan *Drosophila* Genetik Referans Paneli soyları Prof. Dr. Trudy Mackay'ın laboratuvarından (North Carolina Eyalet Üniversitesi) temin edilmiş ve tez kapsamında 106 adet DGRP soyu kullanılmıştır. Egzersiz deneylerinde kullanılan bu 106 soy, Trudy Mackay ve ekibi tarafından istatistiksel olarak yeterli genetik varyasyon düzeyine karşılık geldiği teyit edilmiş 128 soyluk alt küme içerisinden seçilmiştir.



Şekil 3.1. *AMPdeam* genini mutant hale getirmek için eklenen transpozunun konumu [1]

## 3.2. Deney Koşulları

### 3.2.1. Soyların Devamlılığı ve Çoğaltılması

*AMPdeam* mutant,  $w^{1118}$  kontrol, DGRP soyları ve deneysel çapraz kuşakları; %60 bağıl nem ve 25°C sabit koşullar altındaki iklim odasında 12 saat gece/gündüz (karanlık/aydınlık) döngüsü dahilinde tutulmuş, yeni çıkan ergin bireyler her 15-16 günde bir yeni besi yerine alınmıştır. Bütün soylar standart *Drosophila* besi yeri olarak tanımlanmış karışımla (maya, mısır unu, agar agar, şeker ve su) yetiştirme tüplerinde ve şişelerinde beslenmiş, yetiştirilmiştir [52].



Şekil 3.2. *Drosophila* yetiştirme tüpleri ve şişeleri

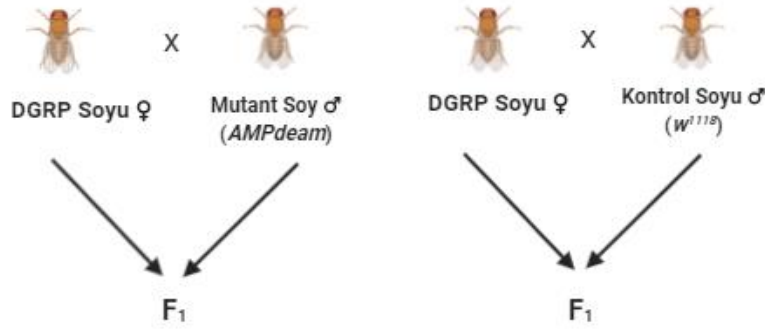
### 3.3. Deneysel aprazların Yapılması ve Egzersiz Protokolü

#### 3.3.1. Deneysel çaprazlar ve Yavru Döl Yaşlandırılması

Egzersiz performans yanıtı bakımından mutant ve kontrol stokları arasındaki farkı ortaya çıkartmak adına yapılan ilk aşamada soylar çoğaltılmıştır. Mutant ve kontrol soyunun aprazları; her soy kendi arasında 5 dişi (♀) x 5 erkek (♂) birey olacak şekilde karbondioksit (CO<sub>2</sub>) yardımıyla deney tüplerine alınıp gerçekleştirilmiştir. Yapılan çaprazlar sonucunda tez kapsamında yer alan her iki genotip (mutant ve kontrol soyu) ve belirlenen iki yaş grubu (4 gün yaş ve 20 gün yaş) için istenen sayıda toplanan eşleşmemiş dişi ve erkek bireyler deney tüplerine karbondioksit yardımıyla ayrı ayrı yerleştirilmiş ve egzersiz programına tâbi tutulmuştur.

DGRP genomlarına sokulacak mutant soy ve bu soya ait kontrol soyu bireylerini elde etmek için yapılan ikinci aşamada ise, deney için seçilen DGRP stoklarının çoğaltımı sağlamış ve bu soyların aprazları kendi arasında 5 dişi (♀) x 5 erkek (♂) birey olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Aynı şekilde mutant soy (*AMPdeam*) ve kontrol soyu (*w1118*) bireylerini elde etmek için yukarıda anlatılan çaprazlar gerçekleştirilmiştir. Yapılan çaprazlar ardından 9 gün sonra her bir DGRP soyundan eşleşmemiş dişiler, mutant ve kontrol soylarından ise eşleşmemiş erkek bireyler toplanmıştır.

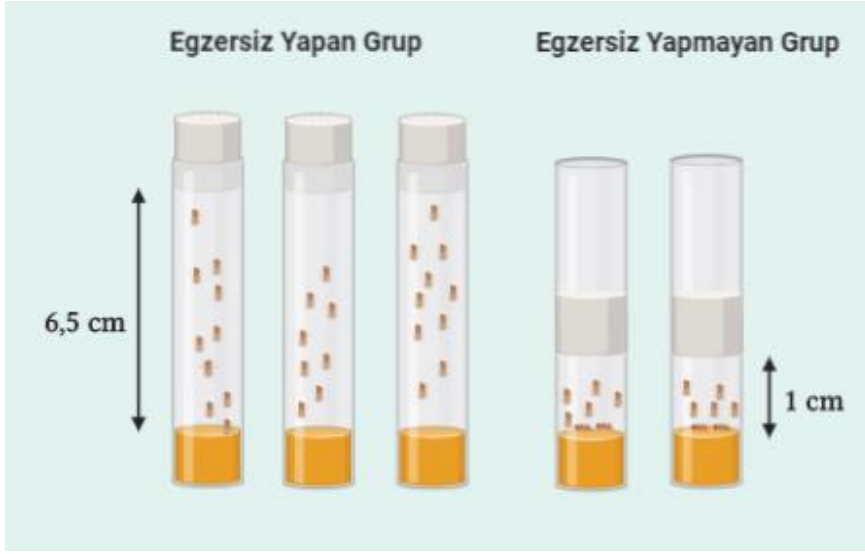
DGRP soylarından toplanan dişi bireyler ile mutant ve kontrol soylarından toplanan erkek bireyler, 5 dişi (♀) x 5 erkek (♂) birey olacak şekilde ayrı ayrı karbondioksit yardımıyla yetiştirme tüplerine alınıp, yeniden çaprazlanmıştır. Çaprazlar sonucunda her soya (DGRPxMutant, DGRPxKontrol) ve yaş grubuna ait eşleşmemiş dişi bireyler toplanarak egzersiz uygulaması gerçekleştirilmiştir (Şekil3.3.).



Şekil 3.3. Çaprazların Şematik Gösterimi

Deneysel ölçümler ve egzersiz protokolü 2 farklı yaş kategorisinde gerçekleştirilmiştir. İlk yaş grubunu 4 gün yaşındaki bireyler oluştururken, ikinci yaş grubunda 20 gün yaşındaki bireyler oluşturmaktadır. Laboratuvar koşulları altında *Drosophila melanogaster*'in ömür uzuluğu genel olarak 30 ile 45 gün arasında değişim göstermektedir [76]. Bu nedenle deneylerde genç ve yaşlı bireyler arasındaki egzersiz performans yanıtlarını ortaya çıkartabilmek adına ilk yaş grubu 4 gün yaş ve ikinci yaş grubu 20 gün yaş olarak belirlenmiştir. Çapraz sonrası ilk yaş grubu için toplanan bireyler 4 gün yaşına gelene kadar, ikinci yaş grubu için toplanan bireyler ise 20 gün yaşına gelene kadar yaşlandırılmıştır. Yaşlandırma için tüm tüplerdeki bireyler iki günde bir taze besi yerine alınarak belirlenen güne kadar yaşlandırma aktarımları devam etmiştir.

Belirlenen her iki yaş grubu için egzersize tâbi tutulacak bireyler 5 replika olacak şekilde içinde besi yeri olan tüplere yerleştirilmiştir. Egzersiz yapacak olan grup her tüpte 15 birey olacak şekilde 3 replikadan, egzersiz yapmayacak grup ise her bir tüpte 17 birey olacak şekilde 2 replikadan oluşmaktadır. Egzersiz yapan gruba egzersiz süresi boyunca tırmanma kabiliyetini geliştirmesi ve hareketli kalabilmesi için tüp içinde 6,5 cm'lik bir alan verilirken, egzersiz yapmayacak grubun hareket kabiliyetini minimuma indirmek için sünger tıkaçlar sayesinde 1 cm'lik bir alan verilmiştir.



Şekil 3.4. Egzersiz yapan ve yapmayan grupların tüplere yerleşimi

Deneylerde kullanılan çapraz dizaynı, genomdan genoma değişen ifade farkını tam anlamıyla ölçebilmeyi ve aynı zamanda her iki X kromozomundan gelen genetik katkıyı, ifade varyansına dahil edebilmeyi amaçlamaktadır. Bu nedenle tasarlanan deney çaprazlarında DGRP soylarından dişi bireyler, mutant ve kontrol soyundan ise erkek bireyler kullanılmıştır. Seçilen *AMPdeam* odak geni X kromozomu üzerinde kalıtıldığı için tasarlanan çapraz dizaynında gözlenmek istenen bu fenotipik durum, yavru döller arasında yalnızca dişi bireylerde görülecektir. Tez kapsamında belirlenen egzersiz protokolü ve yapılan fenotipik ölçümler bu nedenle sadece dişi bireyler üzerinden gerçekleştirilmiştir.

### 3.3.2. *Drosophila melanogaster*'de Egzersiz Protokolü ve TreadWheel

Egzersiz performans yanıtlarının *Drosophila melanogaster*'de belirlenebilmesi için geliştirilmiş TreadWheel cihazı, bireylerin içgüdüsel olarak gerçekleştirdiği negatif jeotaksis davranışından yararlanarak belirlenen süre içerisinde bireylere egzersiz yaptıran bir sistemdir. Egzersiz yapacak bireylerin sürekli hareketli kalmasını sağlayan bu sistem, ölçüm kaynaklı stresin olası etkilerini en aza indiren bir tasarıma sahiptir [27].

TreadWheel sistemi, elektrikli motora bağlı ve dönüş hızı ayarlanabilen dört metal boru ve bu borular üzerinde deney tüplerin tutturulacağı metal klipsler yer alan bir cihazdan ibarettir.

Tez kapsamında Vitatronik tarafından yeniden tasarlanan bu sistem tek seferde 72 tüplük egzersiz deney setinin çalışmasına imkân vermektedir. En doğru şekilde negatif jeotaksis davranışını uyarabilmek için cihazın dönüş hızı ve şekli yeniden şu şekilde tasarlanmıştır: Cihaza yerleştirilen tüplerin kendi etrafındaki 360 derecelik hızlı dönüşünün tamamlamasının ardından tüpler dikey düzlemde radyal (10-20 derecelik açıyla) hareket ettirilerek çeperlerdeki bireylerin tüpün dibine düşmesi ve negatif jeotaksis davranışının yeniden harekete geçirilmesi amaçlanmıştır. Bir dakika içinde 15 saniye aralıklarla 4 kez olacak şekilde tekrarlanan bu hareket, bireyleri sürekli hareketli tutarak belirlenen zaman aralığındaki egzersiz programının düzgün bir şekilde sürdürülmesine olanak sağlamaktadır.



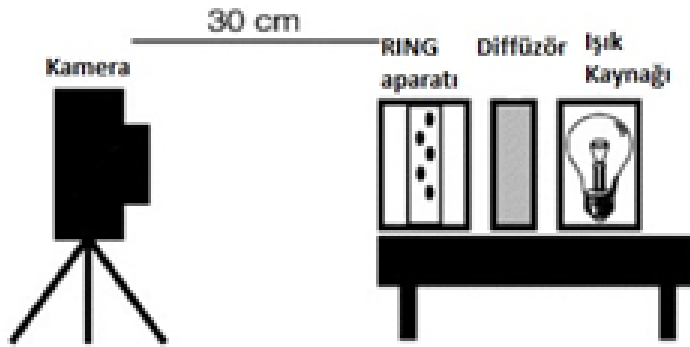
Şekil 3.5. Egzersiz Protokolünün gerçekleştirildiği Treadwheel Cihazları

Sporcular ve model organizmalar üzerinde yapılan araştırmalar, giderek artan süreye sahip kontrollü egzersiz programlarının, uzun süreli ve yorucu egzersiz programlarından daha faydalı olduğunu göstermektedir. Wells ve arkadaşları *Drosophila*'da egzersiz fiziyojisi ve tırmanma davranışı üzerine yaptıkları deneyler sayesinde maksimum faydayı sağlayacak en doğru egzersiz programını belirlemeyi başardılar. Farklı genetik arkaplana sahip kontrol soylarını değişen frekans ve egzersiz süresine sahip 9 farklı egzersiz rejimine tabi tutarak yaptıkları bu araştırmada seçilen en uygun egzersiz rejimi; haftada 5 gün boyunca, her hafta kontrollü bir şekilde artan egzersiz süresiyle birlikte 3 haftalık bir egzersiz programını kapsamaktadır. Diğer araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda da giderek artan süreye sahip kontrollü egzersiz programlarının egzersiz fiziyojisi çalışmalarında uygulanabilir olduğu gösterilmiştir [30].

Yapılan araştırmalar ve ön çalışmalarımız üzerinden tasarlanan egzersiz protokolü Şu Şekildedir: Çaprazlar sonrasında toplanan ve 4 gün yaşına gelen dişi bireyler beş gün boyunca, günde 1 saat egzersiz yaptırılmış ve bu bireyler 2 gün dinlendikten sonra ikinci hafta beş gün boyunca, günde 2 saat yeniden egzersize alınmıştır. Aynı Şekilde yapılan çaprazlar sonrasında toplanan eşleşmemiş bireylerden 20 gün yaşına gelen bireyler de 2 haftalık kontrollü egzersiz programına tabi tutulmuştur. Tez kapsamında belirlenen iki haftalık egzersiz programına *Drosophila*'nın metabolik olarak aktif olduğu saat olan her sabah 09.00'da başlanmıştır. Egzersiz bitiminin ardından 24 saatlik bir dinlendirme sürecinin ardından fenotipik ölümler gerçekleştirilmiştir.

### 3.4. Fenotipik lmler

Fenotipik lmler önceden hazırlanmış olan RING (Hızlı Tekrarlı Negatif Jeotaksis) aparatı ile gerçekleştirilmiştir. lmlerde kullanılacak dijital bir kamera, 30 cm uzaklıkta olacak Şekilde sineklerin bulunduğu tüpleri içeren RING aparatının önüne yerleştirilmiştir. Aparatın arkasına ise opak bir difüzör ve bu difüzörün arkasına 60 W'lık bir floresan ışık yerleştirilmiştir. Bu sayede fotoğrafı çekilecek tüplerin düzgün Şekilde aydınlatılması sağlanmış ve ölümler bu Şekilde gerçekleştirilmiştir [6].

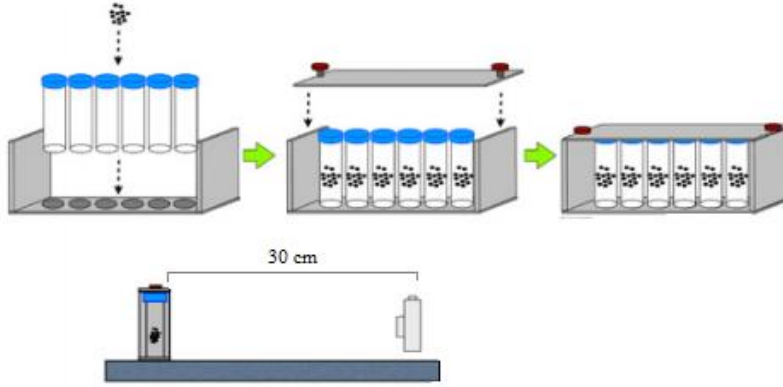


Şekil 3.6. Fenotipik ölümlerin gerçekleştirildiği RING Sistemi [6]

İki haftalık egzersiz programı sonrasında negatif jeotaksis ölümü yapılacak sineklerin bulunduğu tüpler RING aparatının içine her soya ait 5 replika (tp) olacak Şekilde koyulmuştur. Daha sonra ölümü yapılacak bu bireyler 10 saniye dinlendirilmiş ve negatif jeotaksis tepkisini uyandırmak için aparat üç kez hızlıca masaya vurulmuştur. Negatif jeotaksis tepkisini uyandırdıktan hemen sonra 5 saniye beklenmiş ve beşinci saniyenin



sonunda aparat içinde yer alan her bir soy için bir fotoğraf çekilmiştir. Elde edilen fotoğraflar kullanılarak fenotipik skor (egzersiz performans skoru) belirlenmiştir.



Şekil 3.7. Fenotipik Ölçümlerin gerçekleştirildiği RING aparatı [4]

Fotoğraflar üzerinden yapılan analizlerde; tüpler 4 eşit kadrana bölünmüş ve 5 saniyelik süre sonunda ölçümü yapılan her bir bireye tırmandığı kadrana üzerinden puan verilmiştir. En yüksek kadrana ulaşan 5, bir sonraki kadrana ulaşan 4, ikinci kadrana ulaşan 3, birinci kadrana ulaşan 2 puan alacak şekilde puanlama yapılmıştır. Tüpün dibinde kalan, tırmanamayan sineklere 1 puan verilmiştir [6]. Bu puanlama sistemi üzerinden her bir soy hattı için egzersiz performans ortalamaları yani egzersiz performans skor verileri elde edilmiştir.

### 3.5. VERİLERİN ANALİZİ

RING aparatıyla gerçekleştirilmiş fenotipik ölçümlerden elde edilen verilerin analizleri iki aşamadan oluşmaktadır: Birinci aşama ölçümler sonucu dişi bireylerden elde edilen tırmanma performans skorlarının çok-yönlü varyans analizi ile incelenmesini, ikinci aşama ise *AMPdeam* geninin etkileştiği diğer genlerin bulunmasını sağlayacak ve birinci aşamadaki varyans analizi sonuçlarına göre yapılandırılacak olan genom boyu ilişkilendirme analizi (GWA) uygulamasını kapsamaktadır.

### 3.5.1. Varyans analizleri ve Gen-Gen Etkileşimleri (Epistasi)

Çaprazlar sonucu elde edilen yavru döllerine ait egzersiz performans skorlarının (aritmetik) ortalamaları, her bir yaş grubu için hesaplanmıştır. Bu ortalamalar arası farkı belirleyen GENOMİK SOY ve GENOTİP faktörlerinin ve bu faktörlerin etkileşim düzeylerinin fenotipik varyansa katkılarını incelemek amacıyla çoklu varyans analizi her bir yaş grubu için ayrı ayrı olacak şekilde gerçekleştirilmiştir [53]. Gerçekleştirilen analizler ve çizilen grafikler RStudio programı kullanılarak yapılmıştır [54].

Varyans analizi modelinin ayrıntıları ve bileşenleri şu şekildedir:

GENOMİK SOY (DGRP Soyları)

GENOTİP (*AMPdeam* Mutant Soyu veya Kontrol Soyu)

**GENOMİK SOY x GENOTİP**

İstatistiksel olarak önemli anlamlılığa sahip GENOMİK SOY x GENOTİP etkileşim terimi, tez kapsamında kullanılan DGRP soylarının kendi içinde homojen bir genotipe sahip olmasından dolayı, genotip-genotip etkileşimlerinin bir başka deyişle epistasinin varlığını bize göstermektedir. Bu nedenle yukarıda belirtilen varyans analiz modelinde, GENOMİK SOY x GENOTİP etkileşimi büyük önem kazanmaktadır.

### 3.6. Genom Çaplı İlişkilendirme Analizi (GWAS)

Varyans analizi modelinde bahsedilen GENOMİK SOY x GENOTİP etkileşim terimi, fenotipik ölçümlerden elde edilen verilerle gerçekleştirilen çok yönlü varyans analizi sonucunda istatistiksel olarak yüksek oranda ( $p < 0.001$ ) anlamlı çıkmıştır. Bu nedenle GWAS modeli, mutant genotip (*DGRP x AMPdeam*) ile kontrol soy (*DGRP x w<sup>1118</sup>*) arasındaki genomik soydan genomik soya değişen egzersiz performans skor ortalama farkları üzerine kurulmuştur. GWAS girdileri her bir yaş grubu ve egzersiz durumu (egzersiz yapan ve yapmayan) için ayrı ayrı “**Kontrol ortalamaları (*DGRP x Kontrol*) – Mutant Ortalamaları (*DGRP x Ampdeam*)**” olacak şekilde hesaplanmıştır. 106 DGRP soyuna ait elde edilen bu girdiler, Trudy Mackay ve ekibi tarafından geliştirilmiş web tabanlı bir yazılım üzerinde analiz edilmiştir [45].

Geliştirilen bu yazılım, 205 DGRP genomuna dağılmış TNP'ler arasındaki güçlü ilişkilerin belirlenmesi adına 100.000 ile 5 milyon arasında hipotez test edilmesini mümkün kılmaktadır. Her bir hipotez, hastalık ya da kantitatif karakterle ilişkilendirilen genetik belirteç alelinin ne oranda temsil edildiğini değerlendirmektedir. Yapılan analizler sonucunda tanımlanan güçlü ( $p < 10^{-5}$ ) TNP ilişkileri, ilgilenilen fenotiple ilişkili aday genleri gösterir ve ortak varyantlar saptanmış olur. Standart eklemeli modele dayanan bu program sayesinde; TNP'ler arası bağlantı dengesizliği düzeyini analiz ederek, kromozom kollarındaki dağılımlarını ve bağlantı dengesizliği büyüklüğünü görselleştiren grafikler elde edilmektedir[55, 56].

Genomdaki çeşitlilik ve birçok kantitatif karakter, inversiyonlarla önemli ölçüde ilişkilidir. *Drosophila melanogaster* ve aynı zamanda DGRP genomunda yaygın bir şekilde inversiyonlar bulunmaktadır. DGRP soyları genellikle içerdikleri inversiyon açısından homozigottur. Polimorfik inversiyonlara ek olarak DGRP soylarının bazılarında wolbachia insersiyonu bulunmaktadır. Wolbachia pipientis, *Drosophila* dahil olmak üzere böceklerde bulunan ve maternal kalıtılan bir bakteridir. DGRP soyları wolbachia durumu ve inversiyon çeşitliliği açısından doğal popülasyonu yeterli düzeyde temsil etmektedir. Trudy ve ekibi tarafından geliştirilen yazılımda DGRP soylarında yer alan wolbachia ve inversiyonların etki büyüklükleri de hesaplanmaktadır [45]. Elde edilen varyans analizi temelli test sonucunda etki büyüklükleri açısından istatistiksel olarak anlamlılık çıkması dahilinde, tasarlanan web tabanlı bu yazılım ile düzeltilmiş yeni veri seti ile yeniden genom boyu ilişkilendirme yapılmasına olanak tanımaktadır.

Doğrusal-karışık bir ilişkilendirme modeline sahip tez kapsamındaki çalışma aşağıdaki gibidir;

$$y = Xb + Zu + e$$

Burada  $y$ , (kontrol – *AMPdeam*) ortalamasını;  $X$ ,  $b$  şeklindeki sabit TNP etkisi için dizayn edilen matrisi;  $Z$ ,  $u$  şeklindeki sabit rastgele poligenik etkinin insidans matrisini ve  $e$  değeri ise modeldeki artığı ifade etmektedir. Bu doğrusal karışık-ilişkilendirme modeli, program içindeki bir diğer altprogram yardımıyla veri ile örtüştürülmektedir. Tez kapsamında gerçekleştirilen analiz sonrası elde edilen sonuç sayfası ilişkilendirme ayrıntılarını

içermektedir. Sonuçlarda; ilgili genle ilişkilenen bütün genetik varyantlar ve bu varyantların isabet sayısı, ilişkilenen TNP'ler, TNP'lerin kromozom dağılımları ve minör alel frekansları (MAF), elde edilen varyantların fenotipe katkı derecesini ifade eden p değerleri, isabet eden TNP'nin kimliği ve hangi noktada isabet aldığı açık bir şekilde bulunmaktadır. Tez kapsamında gerçekleştirilen epistatik yaklaşımlı GWA çalışması sayesinde hem egzersiz performansı hem de ilgilenilen odak genle ilişkili aday genler daha net bir bakış açısıyla belirlenmiştir.

### **3.7. Genom Çaplı İlişkilendirme Analizi Sonucunda Elde Edilen Verilerden Oluşturulan Çizelgeler**

Yapılan GWA çalışması sonucunda saptanan genetik varyantların gen kuvvetlendirme analizleri ve hangi biyolojik sürece dahil oldukları (Çizelge 4.5. ve Çizelge 4.6. ) “ShinyGO v0.61” veri tabanı kullanılarak oluşturulmuştur [57]. Genlerin moleküler fonksiyonlarını gösteren grafikler (Şekil 4.26. - 4.28.) için “PANTHER” veri tabanından yararlanılmıştır [58]. En son olarak saptanan varyantların insan ortologları, genlerin biyolojik işlevleri ve ilişkilendirildikleri hastalıklar için hazırlanan çizelge (Çizelge 4.7.) “DIOPT-DRSC Integrative Ortholog Prediction Tool” ve “GeneCards-The Human Gene DataBase” veritabanı kullanılarak hazırlanmıştır [2, 59].

## 4. BULGULAR

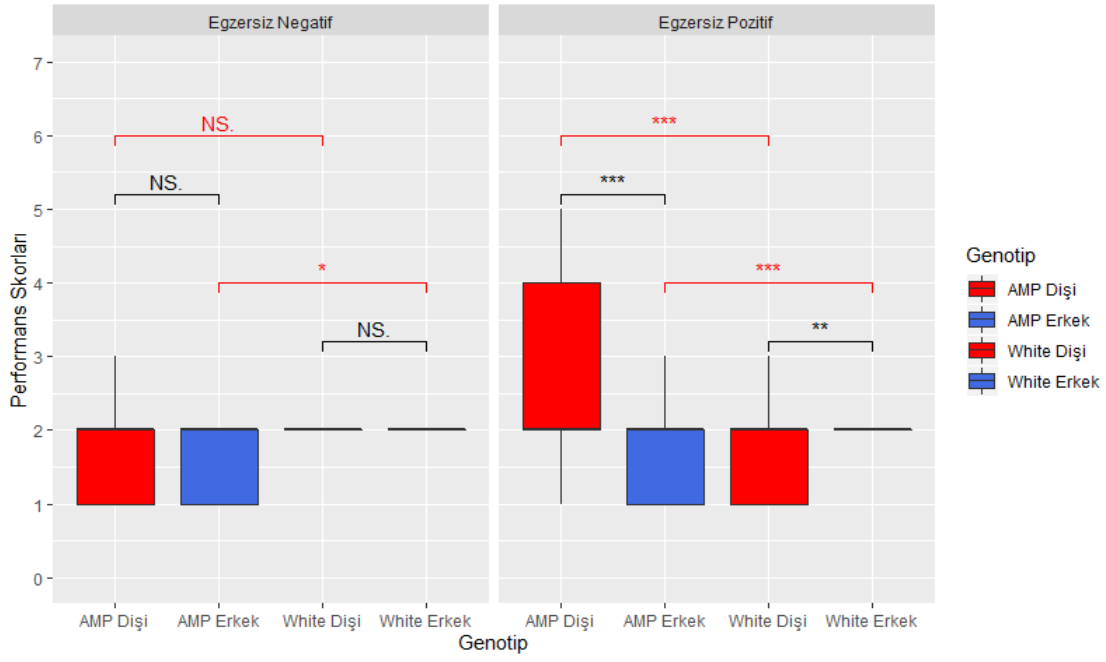
### 4.1 Egzersiz Performans Skor Ölçüm Sonuçları

#### 4.1.1 $w^{1118}$ Kontrol Soyu ve *AMPdeam* Mutant Soyu için Egzersiz Performans Skor Ölçüm Sonuçları

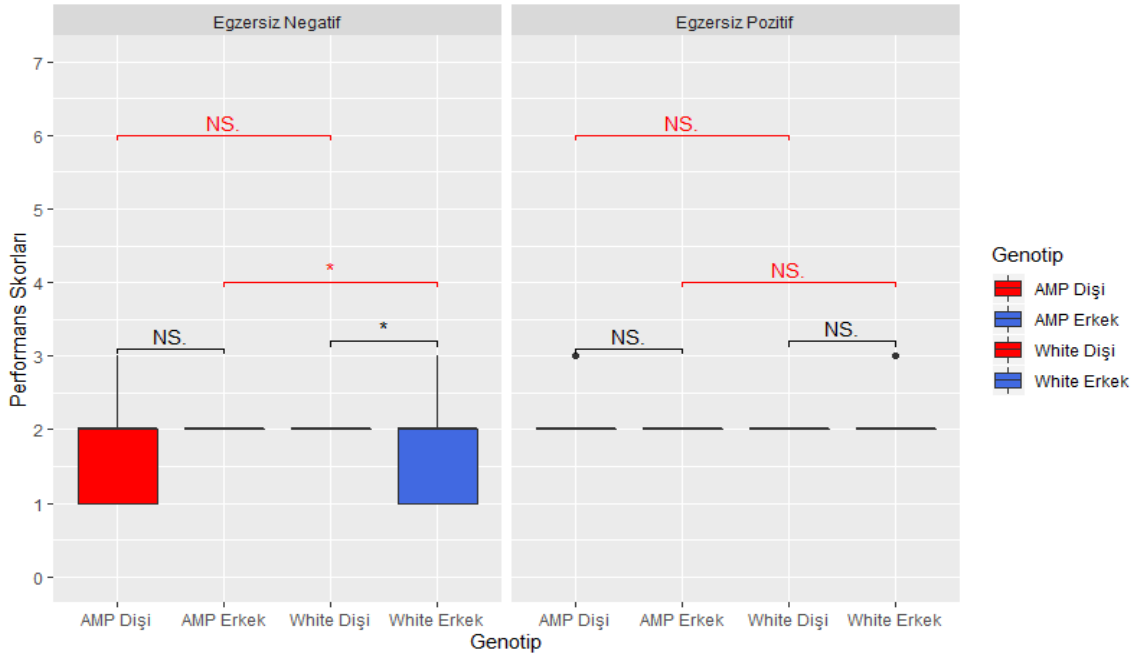
Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde görev alan *AMPdeam* gen mutant soyu ve bu soyun yaratıldığı kontrol soyunun ( $w^{1118}$ ) kendi içinde egzersiz performans skorları belirlenen iki yaş grubu ve eşeyler için ayrı ayrı ölçülmüş, istatistiksel analizler gerçekleştirilmiştir. Eşeyler ve egzersiz durumları arasında değişen performans yanıtları ve ilgili yaş grupları çerçevesinde genotiplerde ortaya çıkan fenotipik değişkenliği göstermek amacıyla gerçekleştirilen varyans analizi Çizelge 4.1.'de gösterilmektedir. Her iki genotip (Mutant ve Kontrol Soyları) için yapılan çok yönlü varyans analizi sonuçları; egzersiz performanslarında gözlenen farkın eşey ve egzersiz durumlarındaki değişimden kaynaklandığını işaret etmektedir. Varyans analizinde yer alan genotip bileşeni istatistiksel olarak anlamsızken, eşey ve egzersiz bileşenleriyle olan etkileşimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Dolayısıyla genotiplerin egzersize farklı tepki verdikleri ve eşeyler arasında da farklılıkların olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.1. Her iki yaş grubu için Mutant ve Kontrol Soy ANOVA Sonuçları

	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Ortalamaların Kareleri	F Değeri	Pr(>F)
egzersiz	1	4,29	4,295	14,685	0,000147 ***
genotip	1	0,64	0,641	2,192	0,139479
yas	1	0,02	0,024	0,082	0,774437
esey	1	4,69	4,687	16,026	0,00007405 ***
egzersiz:yas	1	0,31	0,311	1,065	0,302661
egzersiz:esey	1	2,1	2,103	7,191	0,007619 **
egzersiz:genotip	1	3,24	3,244	11,094	0,000944 ***
genotip:esey	1	4,68	4,682	16,01	0,00007464 ***
yas:esey	1	1,8	1,804	6,167	0,013408 *
genotip:yas	1	0,11	0,114	0,389	0,533365
egzersiz:genotip:esey	1	8,54	8,541	29,204	0,00000011 ***
egzersiz:yas:esey	1	1,18	1,179	4,032	0,045304 *
egzersiz:genotip:yas	1	2,78	2,776	9,491	0,002203 **
genotip:yas:esey	1	6,11	6,111	20,897	0,00000641 ***
egzersiz:genotip:yas:esey	1	1,02	1,025	3,504	0,061942 .



Şekil 4.1. 4 Gün Yaş için egzersiz performans skor ortalamalarının kontrol ve mutant soylar içerisinde eşeye bağlı değişimi



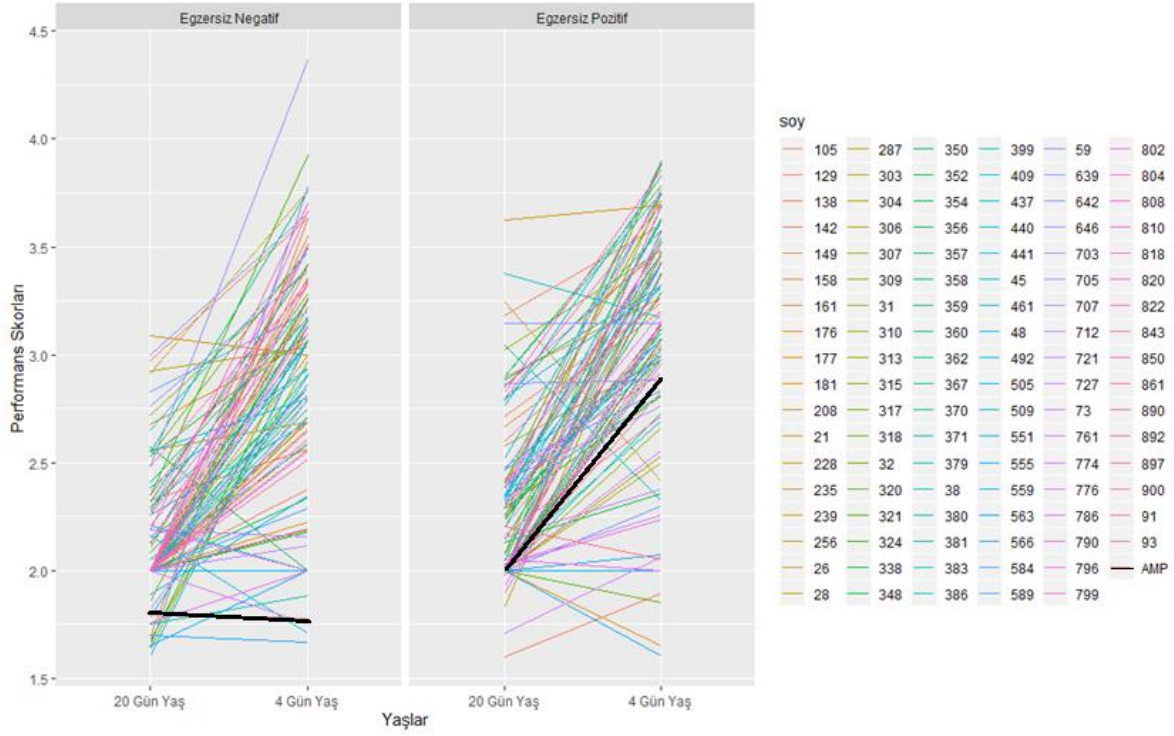
Şekil 4.2. 20 Gün yaş için egzersiz performans skor ortalamalarının kontrol ve mutant soylar içerisinde eşeye bağlı değişimi

Tez kapsamında iki genotip (kontrol soyu ve mutant soy) üzerinden elde edilen çok yönlü varyans analizi sonuçlarına bağlı olarak; egzersiz durumları ve eşeyler arasında anlamlı farklılıklar bulunmaktadır. 4 Gün yaş için yapılan ölçümlerde; egzersiz yapan grupta yer alan Mutant dişi bireyler kontrol soyuna göre daha yüksek bir performansa sahip iken, egzersiz yapmayan grupta anlamlı bir fark gözlenmemektedir. Erkek bireylerde ise hem egzersiz yapan hem de egzersiz yapmayan grupta kontrol soyuna ait bireyler mutant soya göre daha yüksek bir egzersiz performansına sahiptir. 20 Gün Yaş için yapılan ölçümlerde mutant ve kontrol soyları arasında eşey ve egzersiz durumları çerçevesinde anlamlı bir farklılık görülmemektedir.

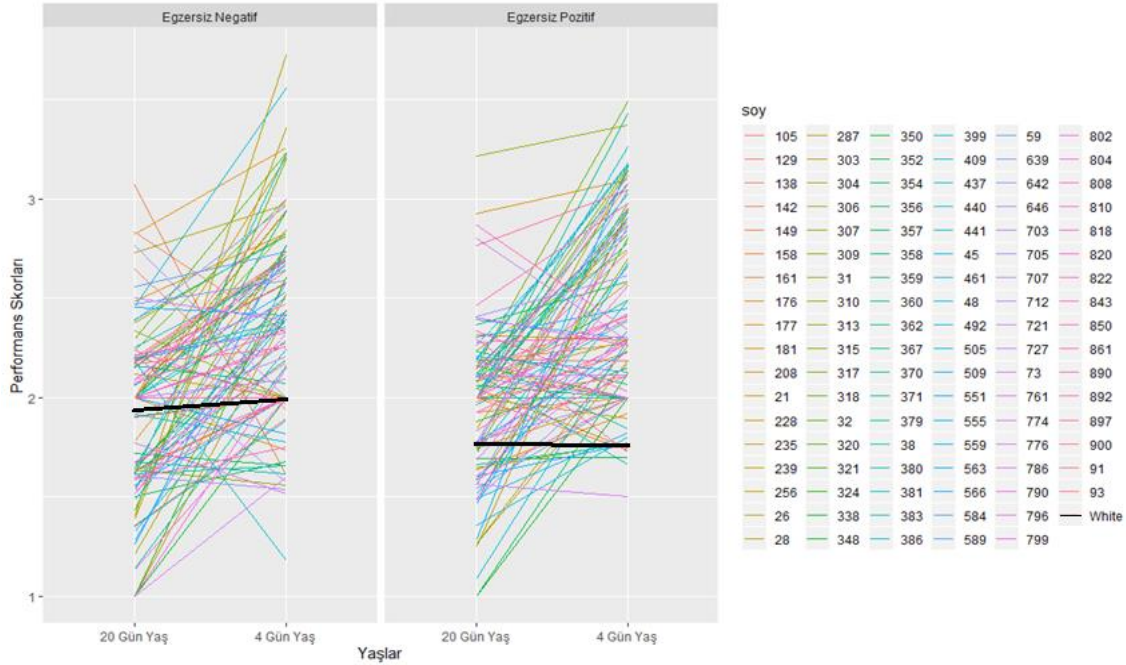
#### **4.1.2 Mutant *AMPdeam* ve Kontrol *w<sup>1118</sup>* Soylarının DGRP Soylarıyla yapılan Çaprazlarının Sonuçları**

##### **4.1.2.1 Her Bir Soyun İki Farklı Yaş Grubunda Egzersiz Durumları ve Genotipe Göre Karşılaştırmaları**

Her biri kendi içinde kendileşmiş olan DGRP soyları ile *AMPdeam* mutanı ve eş-izogenik kontrol soyunun (*w<sup>1118</sup>*) çaprazlanması sonucu elde edilen dişi bireylerin (F1) egzersiz performans ortalamaları (tırmanma performansı) her iki yaş grubu ve egzersiz durumu için ölçülmüştür. Farklı yaş grupları ve egzersiz durumları için genomdan genomu değişen egzersiz performans yanıtları Şekil 4.3. ve Şekil 4.4. 'te gösterilmektedir.



Şekil 4.3. Çaprazlar sonucu elde edilen *AMPdeam* mutant soylarının fenotipik yanıtlarının genomdan genoma değişimi



Şekil 4.4. Çaprazlar sonucu elde edilen Kontrol soylarının fenotipik yanıtlarının genomdan genoma değişimi



Şekil 4.3. ve Şekil 4.4.'te yer alan siyah çizgiler salt mutant ve kontrol ortalamalarını göstermektedir. *AMPdeam* mutantının DGRP soylarıyla çaprazlanması sonucu elde edilen dişi bireylerin egzersiz performans yanıtları incelendiğinde egzersiz yanıtlarının farklı DGRP genomları arasında ve belirlenen 2 yaş çerçevesinde çarpıcı bir şekilde değişim gösterdiği görülmektedir. Genomdan genoma değişen bu fenotipik yanıtlar egzersiz durumları açısından da belirgin bir şekilde görülmektedir. Eş-izogenik kontrol soyunda da mutant soyda olduğu gibi genomdan genoma gözlenen farklılıklar yaş grubu ve egzersiz durumları bakımından benzerlik göstermektedir. Aynı zamanda iki yaş arasındaki egzersiz performans ortalamaları incelendiğinde genç bireylerin (4 Gün yaşa ait bireyler) yaşlı bireylerden (20 Gün yaşa ait bireyler) daha iyi bir performans sergilediği, yaş arttıkça egzersiz performansında gözle görülür bir düşüşün gerçekleştiği görülmektedir.

Mutant ve kontrol soyuyla çaprazlanan DGRP soylarının egzersiz performans ortalamalarının geniş bir aralıkta dağılımı oluşu (yani soyların belirgin varyans göstermesi) her bir soyun genetik arkaplanının farklı oluşuna ve epistasinin varlığına işaret etmektedir. Epistasinin varlığının bir diğer göstergesi ise, yavru döl performans skorlarının yaşa ve egzersiz durumuna göre değişiklik göstermesidir. Aynı homozigot genotipten (*AMPdeam* ve kontrol) gelen alellerin farklı genomlara sokulduğunda yaşa ve egzersize göre farklı lokomotor performans ortaya çıkartması, *AMPdeam* geniyle etkileşen diğer genlerin yaşa ve egzersize bağımlı ifade değişkenliğinden kaynaklanıyor olmasıdır.

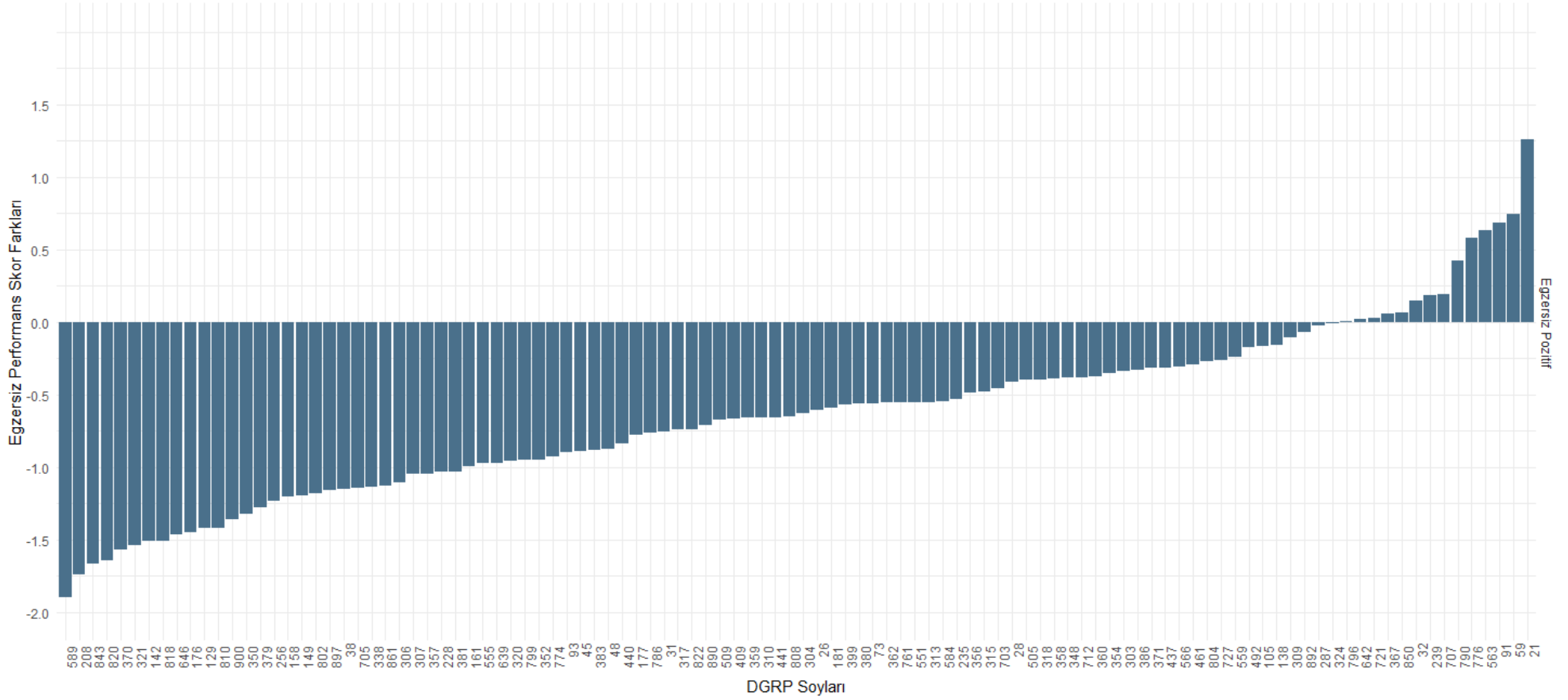
#### **4.1.2.2 DGRP Genomlarında Kontrol ( $w^{1118}$ ) – *AMPdeam* Egzersiz Performans Skor Farklarının Dağılımları**

Egzersiz Performans skor ortalama farkları üzerinden gerçekleştirilen analizler; her iki yaş çerçevesinde incelendiğinde mutant genotipin sokulduğu soylara ait egzersiz performans skorlarının kontrol soyuna ait performans skorlarından daha yüksek olduğunu, daha iyi bir performans sergilediğini işaret etmektedir. Şekil 4.5- Şekil 4.8.'de görüldüğü gibi DGRP soyunun Kontrol ( $w^{1118}$ ) ve *AMPdeam* mutant soylarıyla gerçekleştirilen çaprazlarından elde edilen yavru döllerde, kontrol ve mutant çaprazlarından elde edilen değerlerin her bir DGRP soyu için hesaplanan egzersiz performans skor ortalama farkları negatif ve pozitif değerler almaktadır.

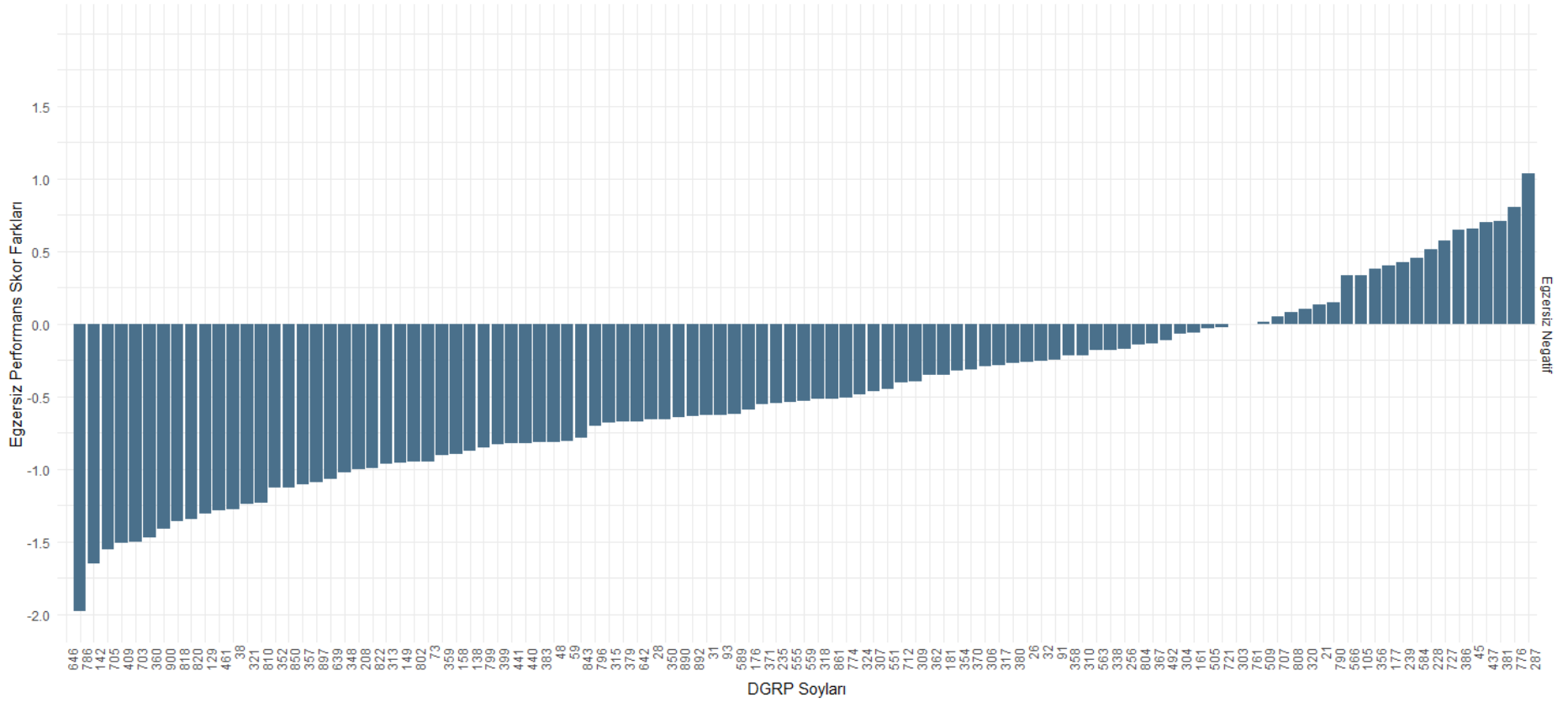
106 DGRP soyuyla yapılan bu çalışmada 4. Gün yaş ölçümlerine bakıldığında egzersiz yapan grupta yer alan 92 soy hattının yani %86,7'sinin kontrol soyu çaprazına göre daha yüksek performans gösterdiği görülmektedir. Mutant genotipin daha yüksek performans gösterdiği 92 soy hattı içinde 29 soyun egzersiz performans skor farklarına bakıldığında değerlerin 1 ve üzerinde dağılım gösterdiği, kontrol soyuna baktığımızda ise sadece 1 soy hattına ait performans skor farkının 1.5'e yakın olduğu, genel olarak skor farklarının 0.75 ve altındaki değerler arasında dağılım gösterdiği görülmektedir (Şekil 4.5.).

Egzersiz yapmayan gruba bakıldığında da benzer benzer sonuçların sergilendiği, 106 DGRP soyundan 85 soyun yani %80,1'inin kontrol soyuna göre daha yüksek bir performansa sahip olduğu görülmektedir. Şekil 4.10.'da görüldüğü gibi mutant genotipin daha yüksek performans sergilediği 85 soy hattından 21 soyun performans skor farkları 1 ve üzerinde dağılım göstermekte, kontrol soyun baktığımızda ise sadece 1 soy hattına ait performans skor farkının 1'e yakın olduğu, değerlerin genel olarak 0.75 ve altında dağılım gösterdiği görülmektedir. Egzersiz yapmayan grupta yer alan 1 soy hattının ise kontrol ve mutant egzersiz performans skorları karşılaştırıldığında bir fark gözlenmediği bulunmuştur.

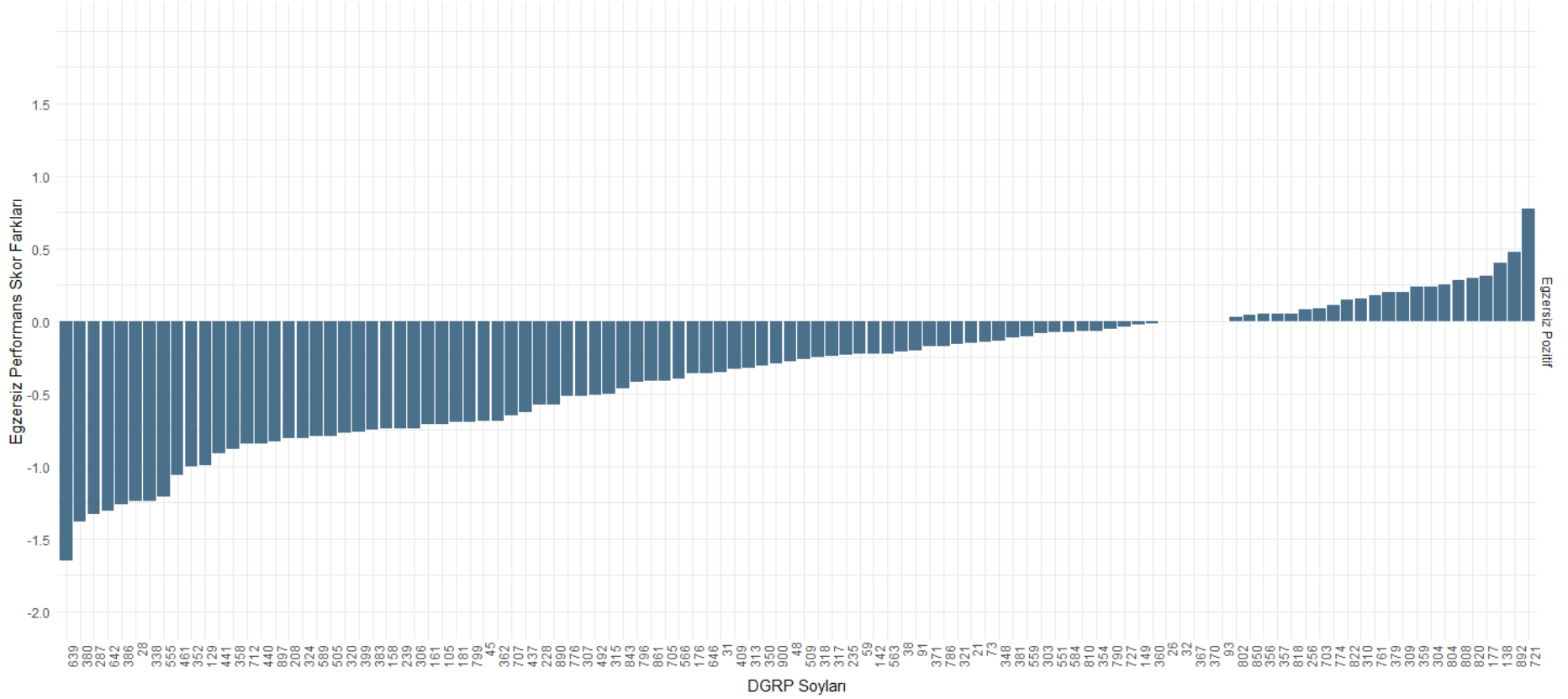
20 yaş ölçümlerine bakıldığında ise egzersiz yapan grupta yer alan 79 soy hattının yani %74,5'inin, egzersiz yapmayan grupta ise 66 soy hattının yani %62,2'sinin kontrol soyu çaprazlarına göre daha yüksek bir performans sergilemektedir. Performans skor farklarının 4 gün yaş grubuyla neredeyse aynı şekilde dağılım gösterdiği Şekil 4.7. ve Şekil 4.8.'de görülmektedir. Aynı zamanda 4 yaş ölçümlerinde olduğu gibi 20 yaş ölçümlerinde de egzersiz yapan grupta yer alan 5 soyun, egzersiz yapmayan grupta ise 10 soyun performans skorları karşılaştırıldığında bir fark görülmediği bulunmuştur.



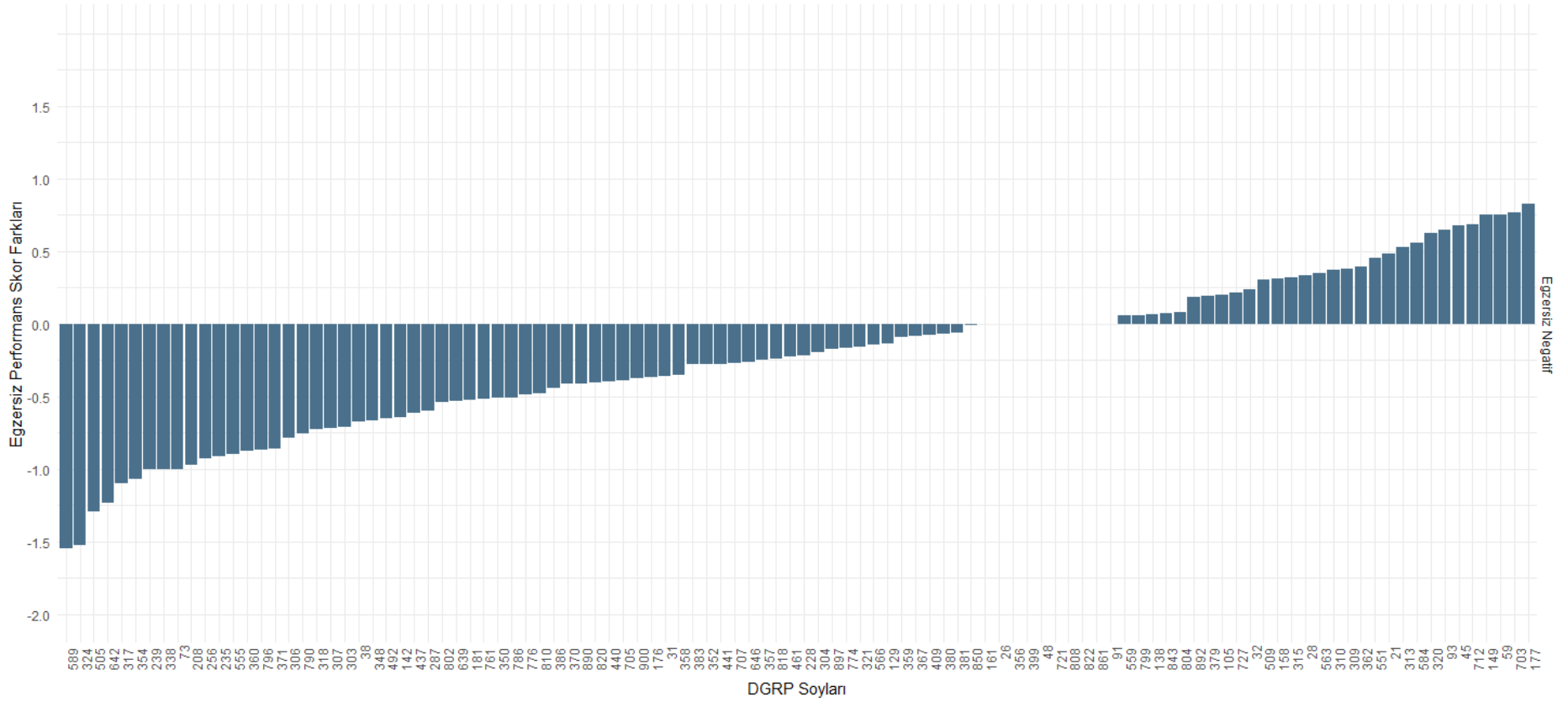
Şekil 4.5. 4 gün yaş egzersiz pozitif için egzersiz performans skor farkları (Kontrol Soy Ortalamaları – Mutant Soy Ortalamaları)



Şekil 4.6. 4 gün yaş egzersiz negatif için egzersiz performans skor farkları (Kontrol Soy Ortalamaları – Mutant Soy Ortalamaları)



Şekil 4.7. 20 gün yaş egzersiz pozitif için egzersiz performans skor farkları (Kontrol Soy Ortalamaları – Mutant Soy Ortalamaları)



Şekil 4.8. 20 gün yaş egzersiz negatif için egzersiz performans skor farkları (Kontrol Soy Ortalamaları – Mutant Soy Ortalamaları)

### 4.1.3 Egzersiz Performans Skorları için Gerçekleştirilen GWAS Öncesi Varyans Sonuçları

Kontrol ( $w^{1118}$ ) ve Mutant (*AMPdeam*) soylarının DGRP soylarıyla olan çaprazlarından elde edilen yavru döllerin egzersiz performans skorları ayrı ayrı ölçülmüştür. Elde edilen ölçümlerle yapılan ANOVA sonuçları; egzersiz performans yanıtlarında gözlenen değişkenliğin egzersiz durumları, genotip, yaş ve kullanılan her bir soyun farklı genetik altyapıya sahip oluşundan kaynaklandığını bize göstermektedir. Her iki yaş grubuna ait ANOVA sonuçlarını gösteren grafikler aşağıda bulunmaktadır.

Çizelge 4.2. DGRP x Kontrol Soyu ( $w^{1118}$ ) ve DGRP x Mutant Soyu (*AMPdeam*) F<sub>1</sub> Bireylerinde 4 gün yaş grubu için Egzersiz Performansları ANOVA Sonuçları

	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Ortalamaların Kareleri	F Değeri	Pr(>F)
egzersiz	1	58	58,2	40,36	2.18e-10***
genotip	1	1286	1286,4	892,332	<2e-16***
soy	105	1850	17,6	12,224	<2e-16***
egzersiz:genotip	1	12	12,1	8,396	0.00377**
egzersiz:soy	105	640	6,1	4,225	<2e-16***
genotip:soy	105	902	8,6	5,961	<2e-16***
egzersiz:genotip:soy	105	383	3,6	2,531	1.04e-15**

Çizelge 4.3. DGRP x Kontrol Soyu ( $w^{1118}$ ) ve DGRP x Mutant Soyu (*AMPdeam*) F<sub>1</sub> Bireylerinde 20 gün yaş grubu için Egzersiz Performansları ANOVA Sonuçları

	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Ortalamaların Kareleri	F Değeri	Pr(>F)
egzersiz	1	46	46	68,031	<2e-16***
genotip	1	432	431,6	638,054	<2e-16***
soy	105	1068	10,2	15,04	<2e-16***
egzersiz:genotip	1	19	19,3	28,577	9.14e-08***
egzersiz:soy	105	357	3,4	5,023	<2e-16***
genotip:soy	105	569	5,4	8,014	<2e-16***
egzersiz:genotip:soy	105	325	3,1	4,57	<2e-16***

Çizelge 4.2. ve 4.3.'te görüldüğü gibi etkileşim terimleri arasında gözlenen farklılıklar istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlılığa sahiptir. Elde edilen sonuçlar ilk yapılan varyans analizinden (Çizelge 4.1.) farklı olarak genotip etkileşim teriminin anlamlı çıktığını göstermektedir. Aynı zamanda GWAS modeli için birincil öneme sahip olan ve epistasinin

varlığını gösteren GENOMİK SOY x GENOTİP etkileşim terimlerinin istatistiksel anlam derecelerinin oldukça yüksek olduğu görülmektedir.

## 4.2 Genom Boyu İlişkilendirme Analizi (GWAS) Sonuçları

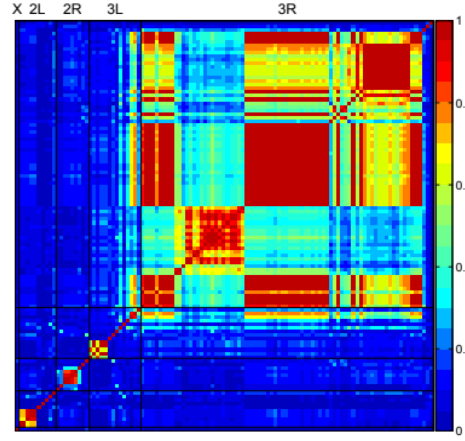
106 DGRP soyunun mutant soy ve kontrol soyuyla olan çaprazlarının sonucunda elde edilen dişi yavru döllerine (F<sub>1</sub>) ait egzersiz performans yanıtlarının ortalamaları alınmış ve her bir soy hattı için ayrı ayrı gereç ve yöntemlerde belirtildiği gibi kontrol soyu ile mutant soyun egzersiz performans yanıtlarının farkları hesaplanmıştır. Bu farklar üzerinden genom boyu ilişkilendirme analizi için gerekli veri seti oluşturulmuş ve DGRP2 sitesinde bulunan yazılım sayesinde analiz gerçekleştirilmiştir.

### 4.2.1 Kromozomlara Göre TNP Bağlantı Dengesizliği ve Manhattan Grafikleri

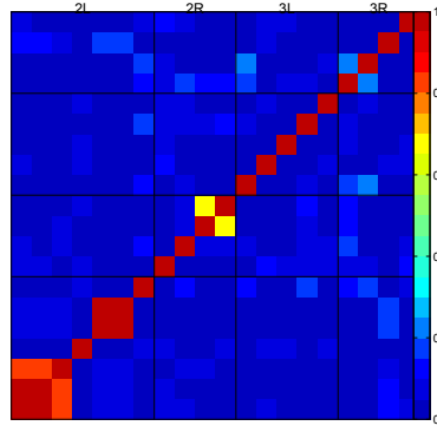
Genom boyu ilişkilendirme analizinin temel prensibi genom boyunca dağılmış tekli nükleotit polimorfizmlerinin (TNP) fenotipik varyasyonla ilişkisine dayanmaktadır. Tez kapsamında gerçekleştirilen analizlerde kromozomlara dağılmış olan TNP'lerin isabet düzeyinin anlamlılığı yani TNP'ler arası bağlantı dengesizliği düşüklüğünün ifadesi her bir yaş grubu ve egzersiz durumları için aşağıda gösterilmektedir.

Hazırlanan her bir grafik her iki egzersiz durumu ve yaş grubu için TNP'ler arası bağlantı dengesizliği seviyesini tüm kromozomlar (genom) açısından ortaya koymaktadır. “Heat Map” olarak adlandırılan bir gösterim yöntemiyle çizilen grafiklerde tüm genom için saptanan bağlantı dengesizliği oranı  $r^2$  olarak gösterilmekte ve  $r^2$ 'nin büyüklüğü 0 (koyu mavi) ile 1(kırmızı) arasında değişmektedir. Çizilen grafikler her iki yaş ve egzersiz durumu açısından incelendiğinde TNP Bağlantı Dengesizliğinin oldukça düşük olduğu görülmektedir. TNP'ler arası bağlantı dengesizliği oranının yüksek oluşu olası yapay etkileşimleri işaret ettiği için elde edilen bu sonuçlar *AMPdeam* geni ile ilişkilendirilen aday genlerin doğruluğunun kabul edilebilir olduğunu, yapay ilişkilenmelerin görülmediğini bize göstermektedir.

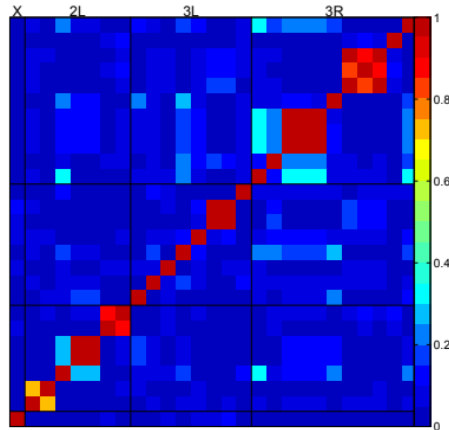




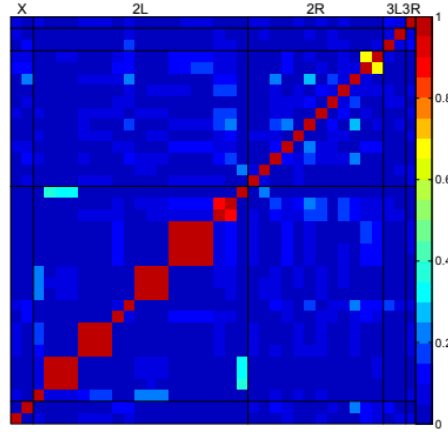
Şekil 4.9. 4 Gün Yaş Egzersiz Pozitif için TNP'ler arasındaki bağlantı dengesizliğini gösteren grafik



Şekil 4.10. 4 Gün Yaş Egzersiz Negatif için TNP'ler arasındaki bağlantı dengesizliğini gösteren grafik

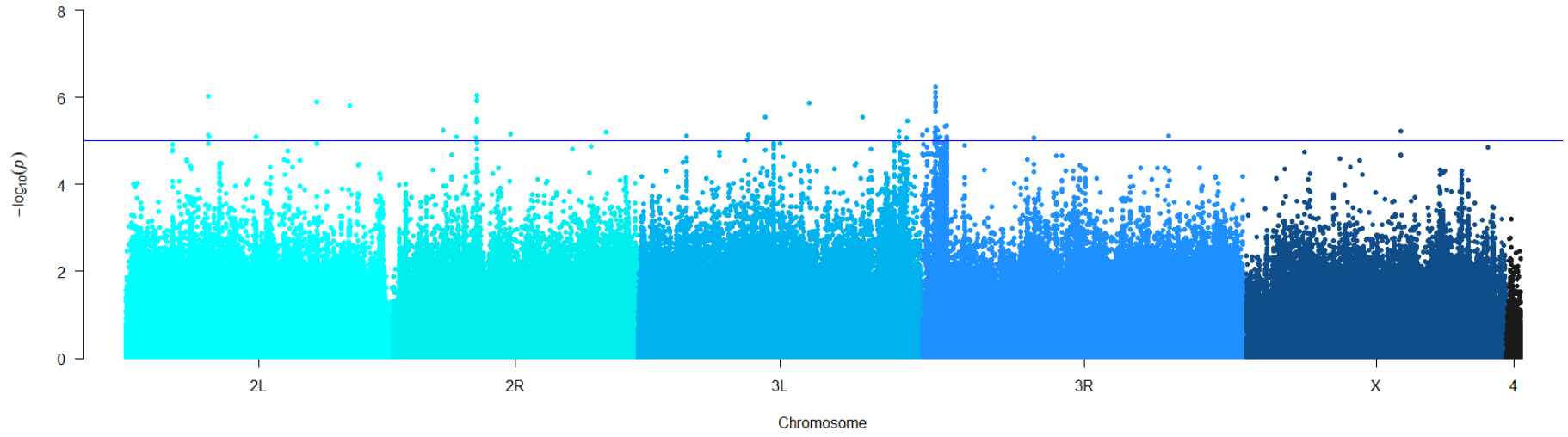


Şekil 4.11. 20 Gün Yaş Egzersiz Pozitif için TNP'ler arasındaki bağlantı dengesizliği gösteren grafik

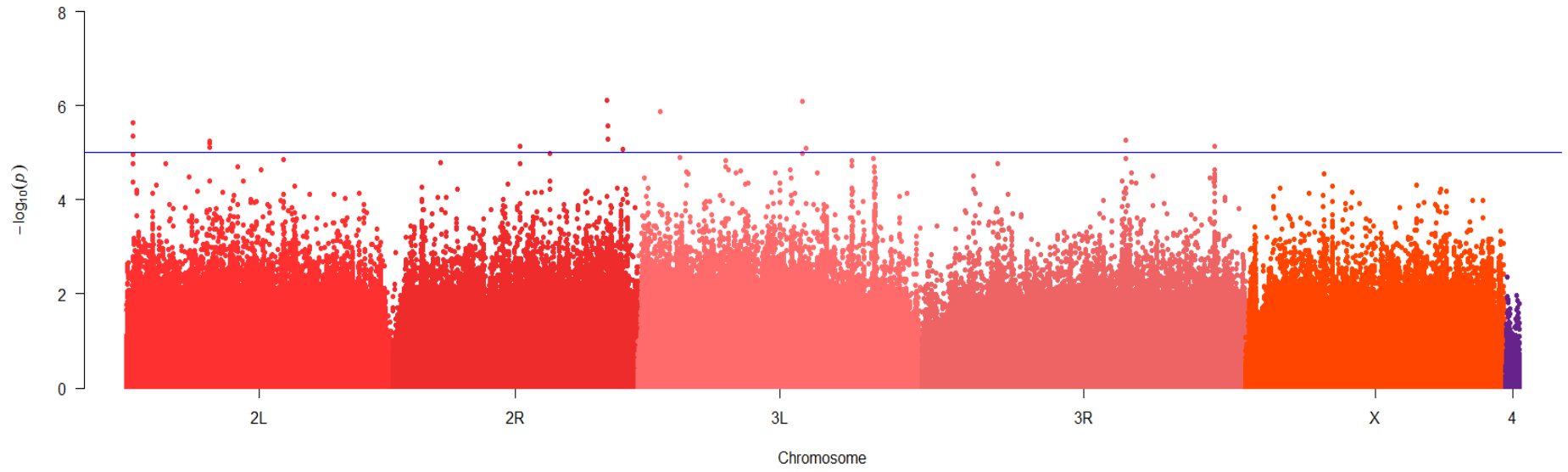


Şekil 4.12. 20 Gün Yaş Egzersiz Negatif için TNP'ler arasındaki bağlantı dengesizliği gösteren grafik.

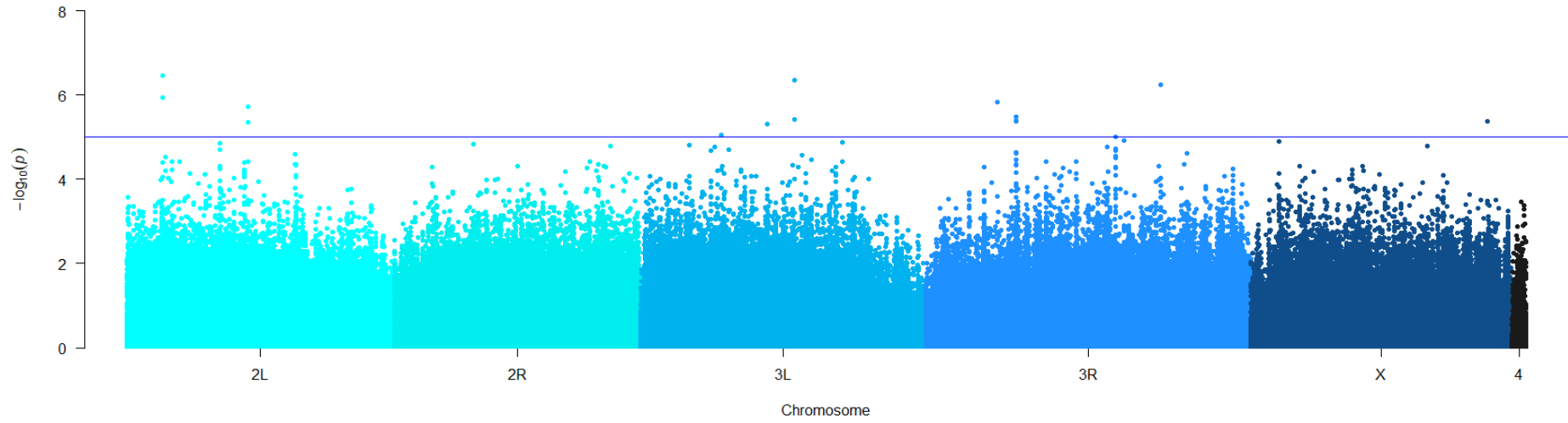
Manhattan grafikleri genom boyu ilişkilendirme analizi sonucunda ilişkilenen genetik varyantların, kromozomlardaki dağılımlarını ve ilişkilendirme düzeylerini göstermektedir. Her iki yaş grubuna ve egzersiz durumuna ait TNP isabet seviyelerinin eşik değeri  $10^{-5}$  olarak belirlenmiş ve TNP isabetlerinin tamamı kullanılarak grafikler oluşturulmuştur (Şekil 4.13. - 4.16.). Her bir grafik üzerinde belirlenen eşik değeri ( $p=10^{-5}$ ) yatay bir çizgiyle gösterilmekte ve bu yatay çizgiyi aşan TNP ilişkilendirmeleri analiz sonucunda saptanan aday genleri işaret etmektedir.



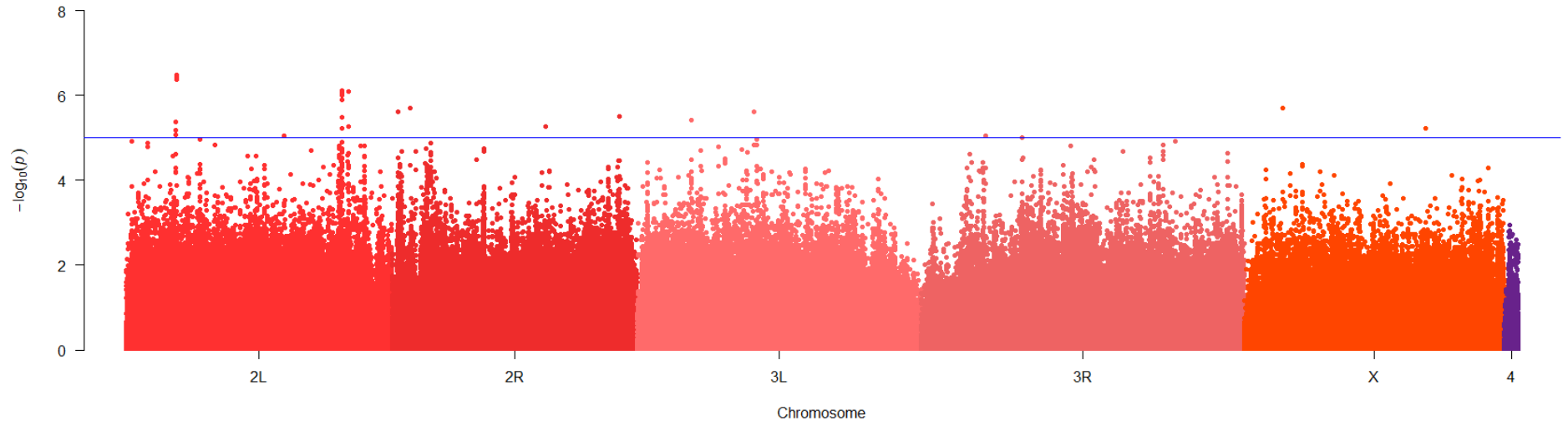
Şekil 4.13. 4 Gün yaş egzersiz yapan dişi bireylere ait varyantların kromozom dağılımları



Şekil 4.14. 4 Gün yaş egzersiz yapmayan dişi bireylere ait varyantların kromozom dağılımları



Şekil 4.15. 20 Gün yaş egzersiz yapan dişi bireylere ait varyantların kromozom dağılımları



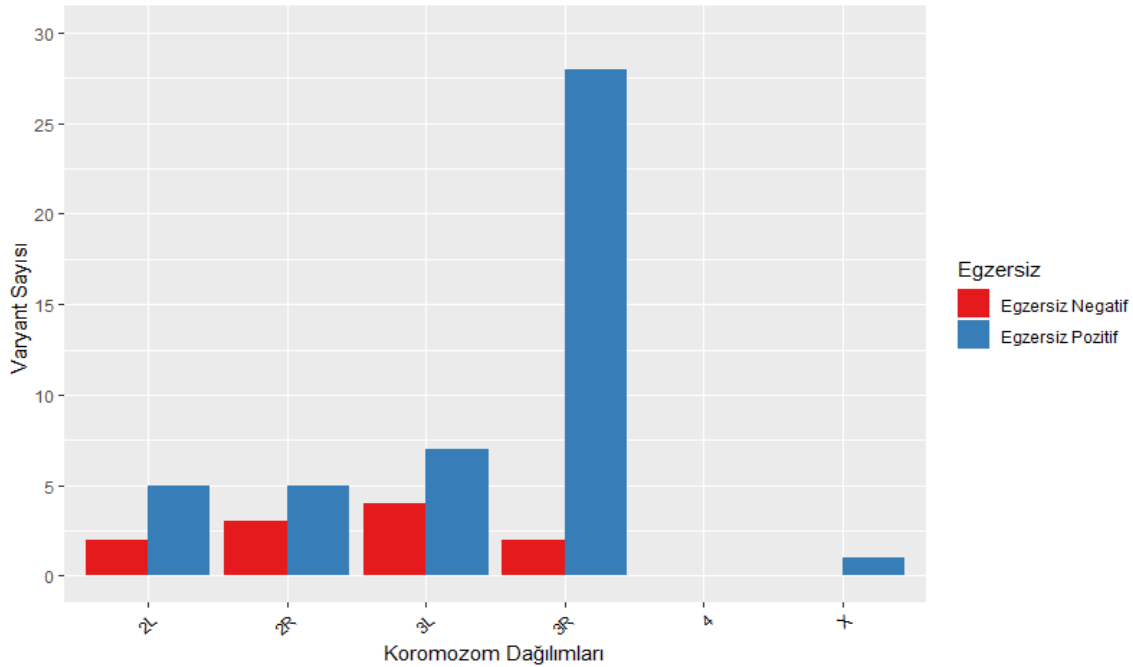
Şekil 4.16. 20 Gün yaş egzersiz yapmayan dişi bireylere ait varyantların kromozom dağılımları

## 4.2.2 Genom Boyu İlişkilendirme Analizi Sonucunda Saptanan Genler

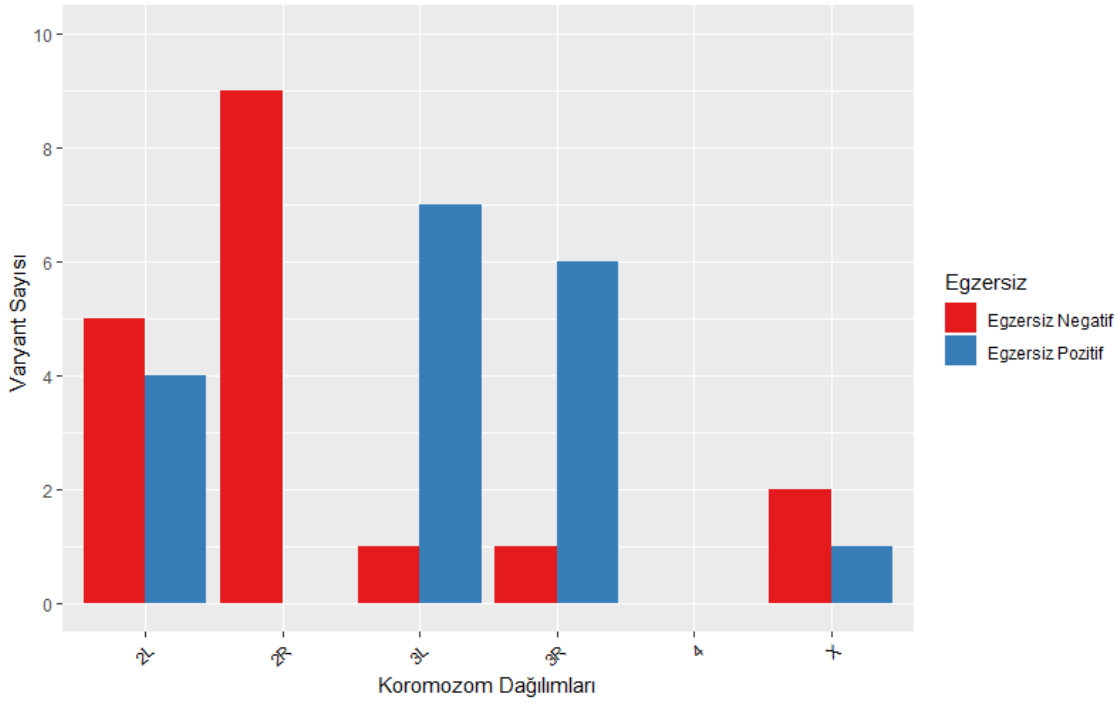
106 soy üzerinden gerçekleştirilen GWA çalışması sonucunda her iki yaş ve egzersiz durumu için TNP ilişkilendirme düzeyi  $10^{-5}$  ve daha küçük değerlere sahip olan genomik varyantlar seçilmiş ve değerlendirmeye alınmıştır. Belirlenen 2 yaş grubu için sonuçlar şu şekildedir; 4 gün yaş grubu için toplamda 58 genetik varyant, 20 gün yaş grubu için toplamda 46 genetik varyant tespit edilmiştir. Aynı zamanda yaşlar arası fenotipik fark ortalamalarının girdi olarak kullanıldığı GWAS verilerinden egzersiz pozitif ve negatif için toplamda 22 genetik varyant tespit edilmiştir.

### 4.2.2.1 Tespit Edilen Genlerin Kromozomlara Dağılımları

Genom boyu ilişkilendirme analizi sonucunda iki yaş gurubu ve egzersiz durumu için saptanan genlerin genel olarak 2. ve 3. kromozom kollarında dağılım gösterdiği, bir kısmının ise X kromozomunda yer aldığı görülmüştür. İntergenik düzenleyici bölgelere ve aynı genlere birden fazla gelen isabet sayıları çıkartılarak her iki yaş grubu ve egzersiz durumu için elde edilen kromozom dağılım grafikleri Şekil 4.17. ve Şekil 4.18.'de gösterilmektedir.



Şekil 4.17. 4 Gün yaş grubunda tespit edilen genlerin kromozom dağılımları (2L: 2.kromozom sol kolu, 2R: 2.kromozom sağ kolu, 3L: 3.kromozom sol kolu, 3R: 3. kromozom sağ kolu, X: X kromozomu)



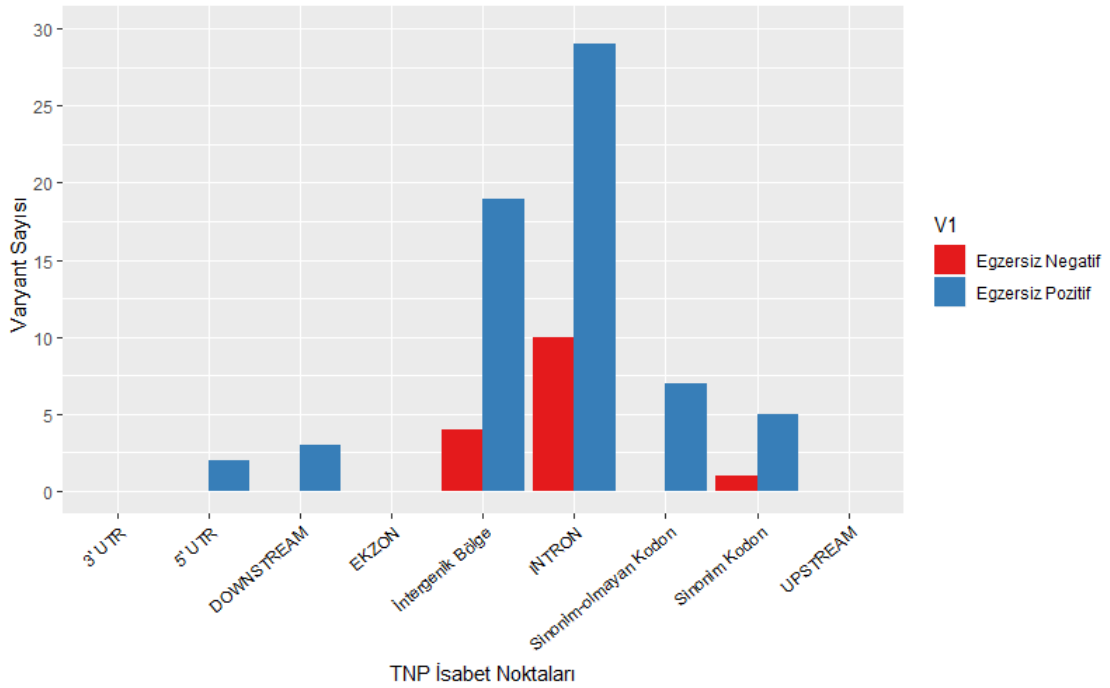
Şekil 4.18. 20 Gün yaş grubunda tespit edilen genlerin kromozom dağılımları (2L: 2.kromozom sol kolu, 2R: 2.kromozom sağ kolu, 3L: 3.kromozom sol kolu, 3R: 3. kromozom sağ kolu, X: X kromozomu)

Grafikler incelendiğinde 4 Gün yaş grubunda *AMPdeam* ile etkileşimde olduğu belirlenen varyantların genel olarak 2. ve 3. kromozom kollarının sağ ve sol kollarında dağılım gösterdiği tespit edilmiştir. Egzersiz yapan grupta yer alan 45 genin 28 tanesi 3. kromozomun sağ kolunda yer almaktadır ve saptanan bu sayı egzersiz yapan grup içindeki genlerin %62'sini ifade etmektedir. Diğer kromozom kollarındaki dağılım ise %10 ile 15 arasında birbirine yakın oranlarda değişim göstermektedir. Egzersiz yapmayan grupta ise toplamda 11 gen saptanmış ve bu genlerin 2. ve 3. kromozomlarda birbirine yakın dağılımlar gösterdiği görülmüştür. 20 Gün yaş sonuçları incelendiğinde, egzersiz yapan grupta yer alan genlerin 2. ve 3. Kromozom kollarında benzer dağılımlar (%20-30 arasında değişen) gösterdikleri görülmektedir. Egzersiz yapmayan gruba bakıldığında ise saptanan genlerin egzersiz yapan gruptan farklı olarak büyük bir çoğunluğunun (%70'inin) 2. kromozomun sağ ve sol kolunda dağılım gösterdiği görülmektedir.

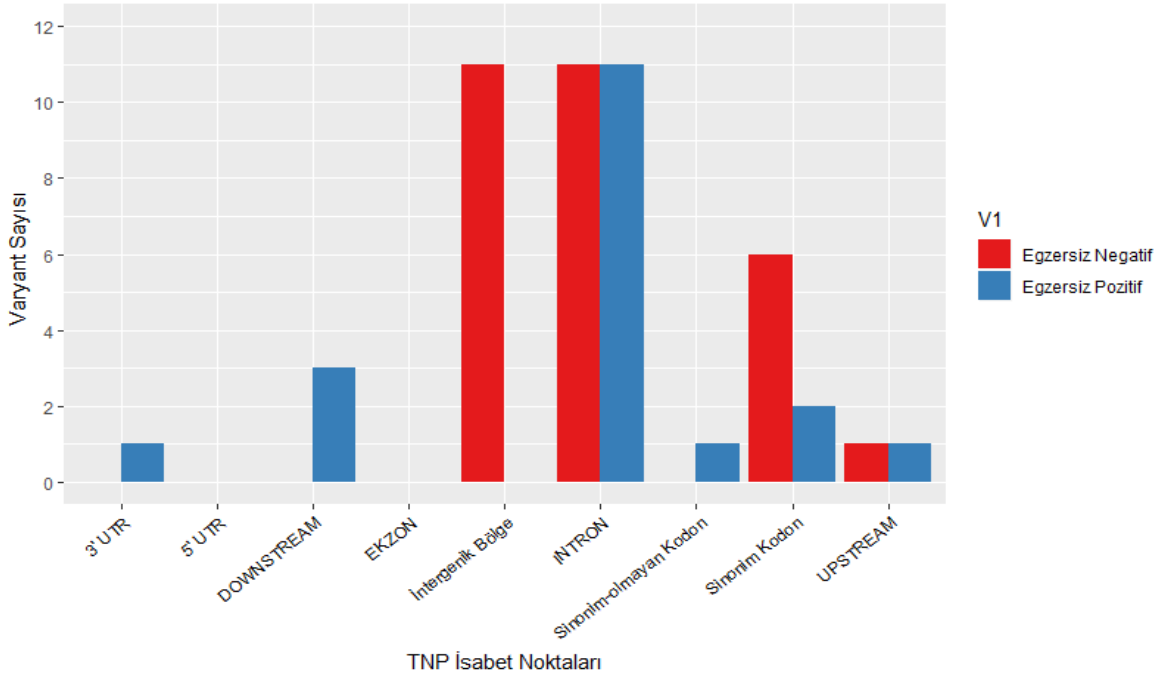


#### 4.2.2.2 AMPdeam ile ilişkilenen Genlerin TNP İsbet Noktaları

Aynı zamanda genomik yapı hakkında bilgi içeren TNP'lerin, iki egzersiz durumu ve yaş grubu için saptanan genomik varyantlardaki isbet noktaları belirlenmiştir. Tespit edilen varyantlar farklı işlevsel konumlarda (İntergenik bölge, Upstream bölge, Downstream bölge ve intron bölgesi gibi) bulunmaktadır. Tekrarlanan isbet sayıları kromozom dağılım grafiklerinde olduğu gibi çıkartılarak TNP isbet grafikleri elde edilmiştir (Şekil 4.19. ve Şekil 4.20.). Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; TNP isbet noktalarının proteinlerinin katlanmasında ya da üç boyutlu yapısının değişiminde görev almayan, daha çok gen regülasyonunda görev alan regülatif bölgelere isbet ettiği görülmektedir. Yapılan GWAS çalışmaları üzerinden gerçekleştirilen analizlerde de isbet bölgelerinin %50-55'inin İntronik Bölgelere denk geldiği gösterilmiştir [7]. Tez çalışmasında elde edilen bu sonuçların önceden yapılan analizlerle benzerlik gösterdiği görülmektedir.



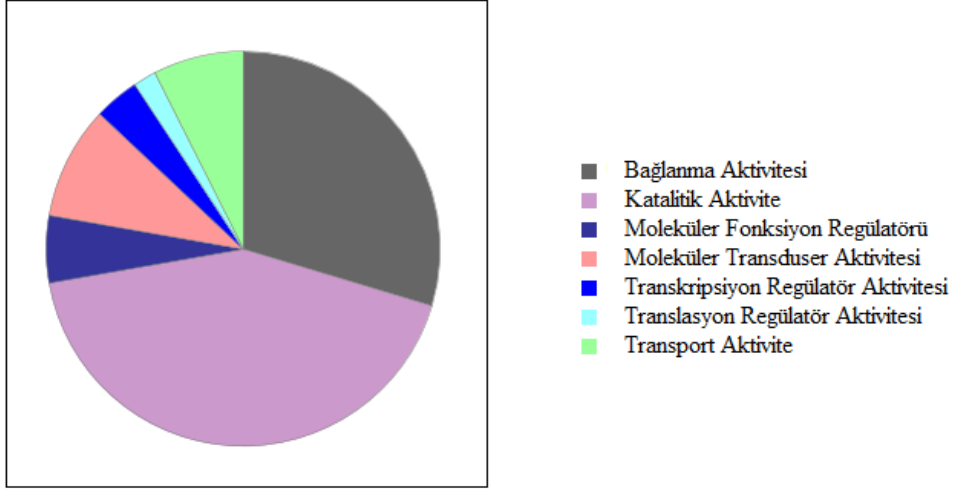
Şekil 4.19. 4 Gün yaş grubunda tespit edilen genlerin TNP isbet noktaları



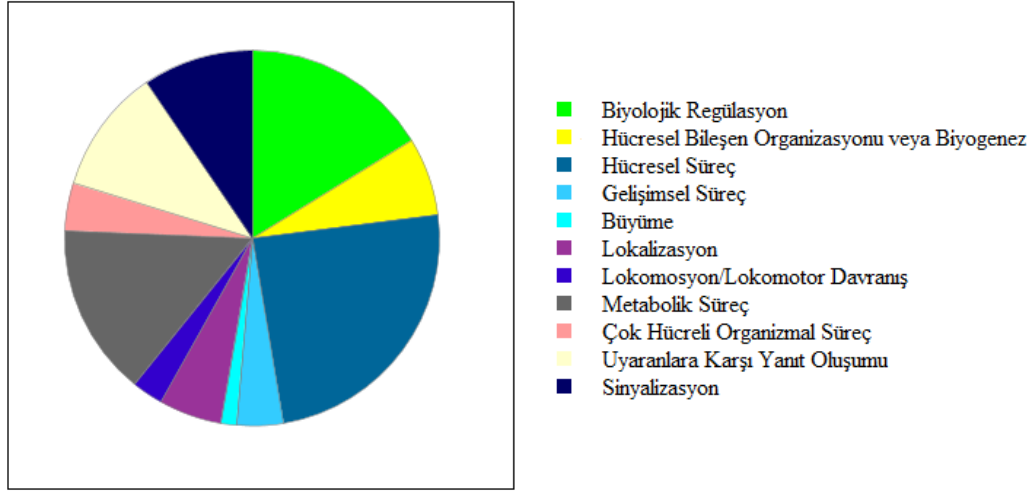
Şekil 4.20. 20 Gün yaş grubunda tespit edilen genlerin TNP isabet noktaları

#### 4.2.2.3 İlişkilenen Genlerin Görev Aldıkları Biyolojik Süreçler ve Moleküler Fonksiyonları

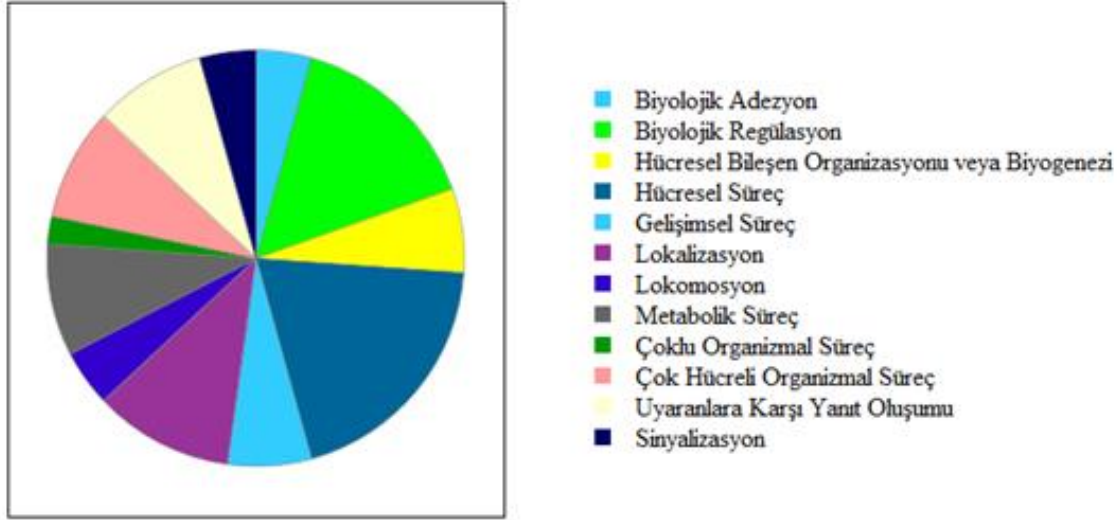
106 soy üzerinden gerçekleştirilen GWA çalışması sonucunda *AMPdeam* geniyle etkileşimde olduğu belirlenen genetik varyantların yer aldıkları biyolojik süreçler ve bu genlerin moleküler fonksiyonları aşağıda gösterilmektedir. Her iki yaş grubu için saptanan genlerin büyük bir kısmının bağlanma ve katalitik aktivite sergilediği görülmektedir. Belirlenen genlerin katıldıkları biyolojik süreçlere bakıldığında ise; büyük bir çoğunluğunun biyolojik ve hücrel regülasyon, uyarılara yanıt oluşumu ve gelişim süreciyle ilişkili olduğu görülmektedir. Aynı zamanda gen ontoloji analizleri; anatomik yapı gelişimi ve morfogenezi, sinyalizasyon, lokomotor davranış ve lokomasyonun düzenlenmesi gibi egzersiz performansı ile doğrudan ya da dolaylı olarak ilişkiye sahip birçok farklı süreçte de yer alan aday genlerin olduğunu bize göstermektedir.



Şekil 4.21. Her iki yaş grubu için yapılan GWA çalışması sonucunda saptanan genetik varyantların moleküler fonksiyonları



Şekil 4.22. 4 Yaş Grubu için saptanan genetik varyantların yer aldığı biyolojik süreçler



Şekil 4.23. 20 Yaş Grubu için saptanan genetik varyantların yer aldığı biyolojik süreçler

Çizelge 4.4. 4 gün Yaş için Saptanan Genlerin Görev Aldığı Biyolojik Süreçler

N	High level GO category	Genes
26	Biyolojik Regülasyon	<i>kkv, ush, Fur1, Snr1, nuf, Sema-1b, CG12147, CG5621, cpx, mtt, CG32206, CG32350, CG34357, cno, plx, Pdp1, CG14669, PEK, Pvf3, dally, kuz, mtd, Jarid2, CerK, Ero1L, ab</i>
25	Uyarılara Yanıt Verilmesi	<i>Snr1, Sema-1b, Sod3, DptB, CG12147, mtt, CG32206, CG34357, GstT4, CG14669, PEK, CG5621, Pvf3, cno, dally, kkv, ush, kuz, mtd, CG2022, CerK, Hcs, CG32350, Ero1L, ab</i>
24	Biyolojik Sürecin Düzenlenmesi	<i>ush, Snr1, nuf, Sema-1b, CG12147, CG5621, cpx, mtt, CG32206, CG32350, CG34357, cno, plx, Pdp1, CG14669, PEK, Pvf3, dally, kuz, mtd, Jarid2, CerK, Ero1L, ab</i>
24	Hücresel Sürecin Düzenlenmesi	<i>ush, Snr1, nuf, Sema-1b, CG12147, CG5621, cpx, mtt, CG32206, CG32350, CG34357, plx, Pdp1, CG14669, PEK, Pvf3, cno, dally, kuz, mtd, Jarid2, CerK, Ero1L, ab</i>
21	Hücresel Bileşen Organizasyonu veya Biyogenezi	<i>kkv, sha, Snr1, Sema-1b, Jarid2, CG12147, RpL35A, CG32206, CG32350, cno, plx, Pvf3, Fur1, nuf, CG1887, Hcs, cpx, kuz, dally, ab, Gel</i>

20	Çok Hücreli Organizmal Süreç	<i>kkv, kuz, sha, ush, Sema-1b , Pdp1, CG32206, Pvf3, ab, CG11131, TwdlF, Snr1, nuf, CerK, cno, dally, Fur1, CG1887, cpx, mtt</i>
19	Hücreyel Bileşen Organizasyonu	<i>sha, Snr1, Sema-1b , Jarid2, CG12147, CG32206, CG32350, cno, plx, Pvf3, Fur1, nuf, CG1887, Hcs, cpx, kuz, dally, ab, Gel</i>
18	Gelişim Süreci	<i>kkv, kuz, sha, ush, Sema-1b , Pdp1, CG12147, CG32206, Pvf3, ab, TwdlF, Snr1, nuf, cno, dally, Fur1, CG1887, cpx</i>
18	Anatomik Yapı Gelişimi	<i>kkv, kuz, sha, ush, Sema-1b , Pdp1, CG12147, CG32206, Pvf3, ab, TwdlF, Snr1, nuf, cno, dally, Fur1, CG1887, cpx</i>
18	Uyaranlara Hücreyel Yanıt	<i>Snr1, Sema-1b, Sod3, CG12147, mtt, CG34357, GstT4, CG14669, PEK, CG5621, Pvf3, cno, dally, ush, kuz, CerK, CG32350, Ero1L</i>
17	Lokalizasyon	<i>kkv, nuf, Sema-1b , CG12147, cpx, CG32206, CG32350, Pvf3, cno, plx, Vha14-2, CG5621, CerK, dally, Fur1, kuz, ab</i>
16	Sinyalizasyon	<i>Sema-1b, CG12147, CG5621, cpx, mtt, CG32206, CG34357, CG14669, Pvf3, cno, dally, ush, PEK, kuz, CerK, Ero1L</i>
12	Strese Cevap	<i>Snr1, Sod3, DptB, CG32206, PEK, kkv, cno, ush, mtd, CG2022, Hcs, CG32350</i>
12	Anatomik Yapı Morfogenezi	<i>kkv, sha, Sema-1b , CG12147, cno, ush, Snr1, nuf, Pvf3, kuz, dally, ab</i>
12	Biyolojik Kalitenin Düzenlenmesi	<i>kkv, Fur1, Sema-1b , CG12147, cpx, CG5621, Pvf3, ush, dally, ab, cno, kuz</i>
11	Dış Uyaranlara Yanıt	<i>Sema-1b, DptB, CG32206, ush, Snr1mtd, CerK, CG32350, kuz, dally, ab</i>
11	Sinyalizasyonun Düzenlenmesi	<i>CG12147, CG5621, cpx, mtt, CG32206, Pvf3, dally, cno, kuz, PEK, Ero1L</i>
11	Biyolojik Sürecin Pozitif Düzenlenmesi	<i>Sema-1b, CG12147, CG32206, Snr1, Pdp1, dally, ushmtd, PEK, Pvf3, kuz</i>
10	Kimyasallara Cevap	<i>Sema-1b, Sod3, CG32206, mtt, GstT4, PEK, dally, Snr1, kuz, ab</i>

10	Uyaranlara yanıtın düzenlenmesi	<i>Sema-1b, CG12147, Pvf3, dally, cno, kuz, ushmt, PEK, Ero1L</i>
10	Lokalizasyonun Kurulması	<i>kkv, nuf, CG12147, cpx, CG32206, CG32350, plx, Vha14-2, CG5621, cno</i>
9	Biyosentetik Süreç	<i>kkv, ush, Snr1, RpL35A, CG34357, Pdp1, PEK, ab, dally</i>
9	Metabolik Sürecin Düzenlenmesi	<i>ush, Snr1, CG12147, Pdp1, PEK, cno, Jarid2, dally, ab</i>
8	Lokomasyon	<i>Sema-1b, CG32206, Pvf3, CerK, dally, Snr1, kuz, ab</i>
7	Lokalizasyonun Düzenlenmesi	<i>Sema-1b, cpx, CG32350, cno, plx, Pvf3, kuz</i>
7	Hüresel Bileşenlerin Biyogenezi	<i>kkv, RpL35A, CG32206, CG32350, cpx, Gel, nuf</i>
7	Biyolojik Sürecin Negatif Düzenlenmesi	<i>ush, Sema-1b, CG12147, Snr1, dally, cpx, ab</i>
7	Gelişimsel Sürecin Düzenlenmesi	<i>Sema-1b, CG12147, Snr1, ush, kuz, dally, cno</i>
7	Hüresel Lokalizasyon	<i>nuf, cpx, CG32206, CG32350, plx, cno, Fur1</i>
7	Çoklu Organizmal Süreç	<i>DptB, CerK, ush, mtd, kuz, dally, ab</i>
6	Katabolik Süreç	<i>CG12582, CG12147, CG32206, CG12163, PEK, CG32350</i>
6	Abiyotik Uyaranlara Yanıt	<i>DptB, CG32206, Sod3, CG2022, CerK, Hcs</i>
6	Taksis	<i>Sema-1b, CG32206, Snr1, kuz, dally, ab</i>
6	Hücre Hareketliliği ve Lokalizasyonu	<i>Sema-1b, Pvf3, CerK, dally, kuz, ab</i>
6	Çok Hücreli Organizmal Sürecin Düzenlenmesi	<i>Sema-1b, Snr1, ush, kuz, dally, cno</i>
5	Üreme	<i>CG11131, CerK, kuz, dally, ab</i>
5	İmmün Sistem Regülasyonu	<i>DptB, Pvf3, ush, mtd, kuz</i>
5	Çoklu Organizma Üreme Süreci	<i>CG11131, CerK, kuz, dally, ab</i>
5	Makromolekül Lokalizasyonu	<i>CG32206, cno, plx, Fur1, dally</i>
5	Gelişimsel Büyüme	<i>Sema-1b, cpx, dally, cno, kuz</i>
4	Eşeyli Üreme	<i>CerK, kuz, dally, ab</i>
4	Lokomasyonun Düzenlenmesi	<i>Sema-1b, CG32206, Pvf3, kuz</i>
4	Çoklu Organizma Üreme Süreci	<i>CerK, kuz, dally, ab</i>
3	İmmün Sistem Gelişimi	<i>Pvf3, ush, kuz</i>
3	Üremeye İlişkili Gelişim Süreci	<i>kuz, dally, ab</i>
3	İmmün Yanıt	<i>DptB, ush, mtd</i>
3	Hücre Çoğalması	<i>Snr1, mtd, cno</i>

3	Biyotik Uyarılara Yanıt	<i>DptB, ush, mtd</i>
3	Hücre Büyümesi	<i>Sema-1b, cno, kuz</i>
3	Hücre Döngüsü Süreci	<i>nuf, cno, PEK</i>
3	Büyümenin Regülasyonu	<i>Sema-1b, dally, kuz</i>
3	Pigmentasyon	<i>kkv, CG1887, dally</i>
3	Morfogenezde yer alan anatomik yapı oluşumu	<i>kkv, nuf, dally</i>
3	Diğer Organizmalara Yanıt	<i>DptB, ush, mtd</i>
3	Moleküler Fonksiyonların Düzenlenmesi	<i>plx, ush, Pvf3</i>
2	Protein Katlanması	<i>Ero1L, Tpr2</i>
2	Otofaji	<i>PEK, CG32350</i>
2	Davranış	<i>CG32206, mtt</i>
2	Hücre Duvarı Organizasyonu ve Biyogenezi	<i>kkv, CG12582</i>
2	Hüresel Detoksifikasyon	<i>Sod3, GstT4</i>

Çizelge 4.5. 20 gün Yaş için Saptanan Genlerin Görev Aldığı Biyolojik Süreçler

<b>N</b>	<b>Gen Ontoloji Kategorileri</b>	<b>Genler</b>
19	Çok Hücreli Organizmal Süreç	<i>Cpr67Fb, retn, EcR, Grd, Impl2, beat-Vb, Snoo, mun, Ast-C, cora, scaf, Traf4, fred, cher, toc, caps, Drep-1, mp, dpr6</i>
19	Biyolojik Regülasyon	<i>Su(var)205, EcR, Grd, Traf4, CG1695, MESR3, CG10077, Snoo, Slob, Impl2, Ast-C, retn, Drep-1, SNF4Agamma, cora, cher, mspo, scaf, mp</i>
18	Hücreyel Bileşen Organizasyonu	<i>Su(var)205, Impl2, cora, CG1695, CG14838, beat-Vb, dpr6, Drep-1, cher, EcR, retn, Sip1, mspo, caps, Traf4, scaf, Snoo, mp</i>
18	Gelişim Süreci	<i>retn, EcR, Impl2, beat-Vb, Snoo, mun, cora, scaf, cher, Traf4, fred, toc, mspo, caps, Drep-1, mp, Cpr67Fb, Ast-C</i>
18	Anatomik Yapı Gelişimi	<i>retn, EcR, Impl2, beat-Vb, Snoo, mun, cora, scaf, cher, Traf4, fred, toc, mspo, caps, Drep-1, mp, Cpr67Fb, Ast-C</i>
18	Biyolojik Sürecin Düzenlenmesi	<i>Su(var)205, EcR, Grd, Traf4, CG1695, MESR3, CG10077, Snoo, Slob, Impl2, Ast-C, retn, Drep-1, SNF4Agamma, cher, mspo, scaf, mp</i>
18	Hücreyel Sürecin Düzenlenmesi	<i>Su(var)205, EcR, Grd, Traf4, CG1695, MESR3, CG10077, Snoo, Impl2, retn, Drep-1, Ast-C, SNF4Agamma, cher, mspo, scaf, mp, Slob</i>
18	Uyarılara Cevap	<i>EcR, Grd, Impl2, Traf4, beat-Vb, Snoo, l(2)tid, Ast-C, MESR3, Su(var)205, retn, cher, caps, scaf, mp, Slob, SNF4Agamma, Ir41a</i>
18	Hücreyel Bileşen Organizasyonu veya Biyogenez	<i>Su(var)205, Impl2, cora, CG1695, CG14838, beat-Vb, dpr6, Drep-1, cher, EcR, retn, Sip1, mspo, caps, Traf4, scaf, Snoo, mp</i>
13	Anatomik Yapı Morfogenezi	<i>Impl2, beat-Vb, EcR, cher, Traf4, scaf, fred, retn, cora, mspo, caps, Snoo, mp</i>
13	Lokalizasyon	<i>Grd, CG1695, CG13743, Slob, Su(var)205, Ir41a, EcR, Impl2, cher, Traf4, SNF4Agamma, cora, caps</i>
12	Biyolojik Sürecin Negatif Düzenlenmesi	<i>Su(var)205, EcR, Snoo, Slob, Ast-C, Drep-1, Impl2, MESR3, Grd, retn, cher, scaf</i>



11	Uyaranlara Hücresel Yanıt	<i>EcR, Grd, Traf4, Snoo, ImpL2, Ast-C, MESR3, Su(var)205, scaf, mp, SNF4Agamma</i>
10	Dış Uyaranlara Yanıt	<i>EcR, ImpL2, beat-Vb, retn, cher, caps, Traf4, mp, Slob, SNF4Agamma</i>
10	Metabolik Sürecin Düzenlenmesi	<i>Su(var)205, EcR, Traf4, MESR3, CG10077, Snoo, retn, Drep-1, SNF4Agamma, Ast-C</i>
10	Sinyalizasyon	<i>Grd, Traf4, Snoo, ImpL2, EcR, Ast-C, MESR3, scaf, mp, Slob</i>
10	Biyolojik Kalitenin Düzenlenmesi	<i>EcR, Grd, Slob, Ast-C, ImpL2, Su(var)205, retn, cora, scaf, SNF4Agamma</i>
9	Sinyalizasyonun Düzenlenmesi	<i>Traf4, Snoo, ImpL2, Ast-C, MESR3, Grd, scaf, mp, Slob</i>
9	Kimyasallara Cevap	<i>EcR, ImpL2, beat-Vb, Snoo, retn, cher, caps, mp, Ir41a</i>
9	Biyolojik Sürecin Pozitif Düzenlenmesi	<i>EcR, Traf4, CG10077, ImpL2, Su(var)205, retn, SNF4Agamma, cher, mp</i>
8	Hücre Adezyonu	<i>ImpL2, mspo, Cad87A, caps, mp, EcR, cora, beat-Vb</i>
8	Biyosentetik Süreç	<i>Su(var)205, EcR, MESR3, CG10077, Snoo, retn, Ast-C, CG11453</i>
8	Biyolojik Adezyon	<i>ImpL2, mspo, Cad87A, caps, mp, EcR, cora, beat-Vb</i>
8	Lokalizasyonun Kurulması	<i>Grd, CG1695, CG13743, Slob, Ir41a, EcR, cher, cora</i>
7	Üreme	<i>Cpr67Fb, retn, scaf, EcR, cher, Drep-1, toc</i>
7	Sistem Süreci	<i>Grd, Ast-C, EcR, cora, cher, mp, dpr6</i>
7	Makromolekül Lokalizasyonu	<i>CG1695, Su(var)205, ImpL2, cher, Traf4, SNF4Agamma, cora</i>
7	Lokomosyon	<i>ImpL2, beat-Vb, EcR, retn, cher, caps, mp</i>
7	Uyaranlara Yanıtın Düzenlenmesi	<i>Traf4, Snoo, ImpL2, Ast-C, MESR3, scaf, mp</i>
6	Üremeye İlişkili Gelişim Süreci	<i>retn, scaf, EcR, cher, Drep-1, toc</i>
6	Strese Cevap	<i>Traf4, l(2)tid, ImpL2, Su(var)205, Slob, SNF4Agamma</i>
6	Çoklu Organizmal Üreme Süreci	<i>Cpr67Fb, retn, EcR, cher, Drep-1, toc</i>
6	Taksis	<i>ImpL2, beat-Vb, retn, cher, caps, mp</i>

6	Üreme Sürecinin Düzenlenmesi	<i>Snoo, EcR, ImpL2, cher, mspo, scap</i>
6	Çoklu Organizmal Süreç	<i>retn, EcR, cher, Drep-1, Traf4, toc</i>
6	Moleküler Fonksiyonların Düzenlenmesi	<i>CG1695, Slob, Drep-1, Traf4, Ast-C, SNF4Agamma</i>
5	Eşeyli Üreme	<i>retn, EcR, cher, Drep-1, toc</i>
5	Hücrel Bileşen Biyogenezi	<i>CG14838, Su(var)205, cher, caps, cora</i>
5	Çoklu Organizmal Üreme Süreci	<i>retn, EcR, cher, Drep-1, toc</i>
5	Çok Hücreli Organizmal Üreme Süreci	<i>retn, EcR, cher, Drep-1, toc</i>
5	Çok Hücreli Organizmal Sürecin Düzenlenmesi	<i>Ast-C, EcR, Grd, cher, scap</i>
4	Lokalizasyonun Düzenlenmesi	<i>CG1695, Slob, ImpL2, Su(var)205</i>
4	Morfogenezde yer alan anatomik yapı oluşumu	<i>cher, EcR, mspo, Traf4</i>
4	Hücrel Lokalizasyon	<i>CG1695, Su(var)205, cher, cora</i>
3	Davranış	<i>EcR, retn, cher</i>
3	Katabolik Süreç	<i>Drep-1, EcR, SNF4Agamma</i>
3	Endojen Uyarılara Cevap	<i>Snoo, ImpL2, EcR</i>
2	İmmün Sistem Sürecinin Düzenlemesi	<i>EcR, cher</i>
2	Otofaji	<i>EcR, SNF4Agamma</i>
2	Sirkadiyen Ritim	<i>Grd, EcR</i>
2	Biyotik Uyarılara Yanıt	<i>EcR, Traf4</i>
2	Abiyotik Uyarılara Yanıt	<i>l(2)tid, Su(var)205</i>
2	Büyüme	<i>EcR, scap</i>
2	Sirkadiyen Ritmin Düzenlemesi	<i>Grd, EcR</i>
2	Hücre Hareketliliği ve Lokalizasyonu	<i>EcR, caps</i>
2	Diğer Organizmalara Karşı Tepki	<i>EcR, Traf4</i>

#### 4.2.2.4 Saptanan Genlerin İnsan Ortologları, Biyolojik İşlevleri ve İlişkilendikleri Hastalıklar Açısından Değerlendirilmeleri

GWAS sonucunda *AMPdeam* ile ilişkili olduğu saptanan aday genlerin *Homo sapiens* ortologları belirlenmiştir. Bu genlerin yer aldıkları biyolojik süreçler ve ilişkili oldukları genetik hastalıklar egzersiz performans yanıtı ve enerji metabolizması çerçevesinde değerlendirilmiştir. Egzersiz fizyolojisi ve performans yanıtı açısından incelendiğinde belirlenen genlerin büyük bir çoğunluğunun ATP-GTP bağlama, serin / treonin kinaz, tirozin

kinaz aktivitesi sergilediği ve motor n6ron h6cre farklılaşması, sinyal iletimi, iskelet sisteminde anatomik yapı gelişimi gibi kas-sinir sistemiyle ilişkili bir6ok farklı s6re6te yer aldığı g6r6lmektedir. İlişkilendirilen hastalıklar a6ısından değerlendirildiğinde ise, obezite, miyopati ve kardiyovask6ler hastalıkların sık rastlanıldığı g6r6lmektedir. Enerji metabolizması dışında ilişkilenen hastalıklar arasında en dikkat 6ekenler epilepsi, zekâ geriliği, g6z hastalıkları ve inflamatuvar hastalıklardır.

Çizelge 4.6. GWAS sonucunda saptanan bütün genlerin tanımlanan biyolojik işlevleri, insan ortologları ve ilişkilenen hastalık bilgileri-Bu çizelge gen fonksiyonları henüz keşfedilmemiş genleri de içermektedir-

	FlyBase Kimliği	Adı	Biyolojik İşlevi	Enterez Kimliği	Adı	Biyolojik İşlevi, Hastalık Bilgisi
1.	FBgn0013576	mtd	Doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonu, Gram-negatif bakterilere karşı savunma yanıtının oluşturulması, kök hücre çoğalmasının pozitif regülasyonu	135112 55074 727910 57465	NCOA7	Çeşitli nükleer reseptörlerin transkripsiyonel aktivitesini arttırmaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> brugada Sendromu, gelişim geriliği, serebellar atrofi, epilepsi
2.	FBgn0001311	kkv	Kitin sentaz aktivitesi, kitin biyosentetik süreci, embriyonik yapıların oluşumu, trakeal sistem gelişimi, malpighi tübül morfogenezi ve yara iyileşmesi	3036	HAS1 HAS2 HAS3	Glikan biyosentezinin bir parçası olan Hyalüronik asit biyosentezinde rol oynamaktadır. Yara iyileşmesi, doku onarımı, hücre adezyonu, hücre göçü ve farklılaşmasında görev almaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Botulizm ve Lenfoplazmatik Lenfoma
3.	FBgn0003382	sha	Anten morfogenezi, kutikül desen oluşumu, epidermal hücre farklılaşması, imajinal diskten türetilen kanat kılı organizasyonu	-	-	-
4.	FBgn0004509	Fur1	Serin tipi endopeptidaz aktivitesi, glutamat reseptörü kümelenmesi, postsinaptik membran organizasyonu, sinaptik hedef tanıma, peptit hormonu işleme/yönlendirme	8568	FURIN PCSK1 PCSK6	Bu genler lipoprotein metabolizmasındaki yollarda görev almaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> kuş gribi, serebral amiloid anjiyopati, prohormon konvertaz eksikliği ve obezite

5.	FBgn0011715	Snr1	ATP'ye bağı SWI / SNF kromatin kompleksinin (Brahma kompleksinin) çekirdek bileşenini kodlamaktadır. Aynı zamanda DNA onarımı, kanat damar morfogenezi ve spesifikasyonunda görev almaktadır.	6598	SMARCB1	BAF (hSWI / SNF) kompleksinin çekirdek bileşeninin kodlanması, hücre proliferasyonu ve farklılaşması, hücrel antiviral aktivitelere ve tümör oluşumunun inhibisyonunda önemli roller oynamaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Coffin-Siris sendromu, Rabdoid tümör tedavi sendromu ve Schwannomatozis
6.	FBgn0027527	CG1151	-	-	-	-
7.	FBgn0030484	GstT4	Glutasyon peroksidaz ve glutasyon transferaz aktivitesi sergilemektedir. Aynı zamanda Glutasyon metabolik sürecine dahildir.	4642	GSTT1 GSTT2 GSTT2B	Glutasyonun çeşitli elektrofilik ve hidrofobik bileşiklere konjugasyonunu katalize eden basamakta görev almaktadır. Oksidatif stres sırasında oluşan zararlı ürünlere karşı koruma sağlamaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> koroner arter hastalığı ve akut miyokart
8.	FBgn0031896	CG4502	Ubikitin konjüge enzim aktivitesi sergilemektedir.	9606	UBE2QL1 UBE2Q1 UBE2Q2	Protein ubiquitinasyonunda rol oynar ve protein modifikasyonunun bir parçasıdır. Moleküler fonksiyonları arasında ATP bağlayıcılık ve Ubikitin konjüge enzim aktivitesi bulunmaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> mikrosefali, gelişim ve zekâ geriliği

9.	FBgn0032586	Tpr2	Isı şok protein bağlama aktivitesi ve şaperon kofaktör bağımlı proteinlerin yeniden katlanmasında rol oynadığı bilinmektedir.	7266	DNAJC7 DNAJC3	Bu gen, iki N-terminal tetratrikopeptid tekrar alanı ve bir C-terminal DNAJ domeini ile karakterize edilen DNAJ ısı şok proteini 40 protein ailesinin bir üyesini kodlamaktadır. Glükokortikoid ve progesteron gibi steroid reseptörlerinin katlanmasında HSP70 ve HSP90 moleküler şaperonlarını düzenleyen şaperonin olarak görev almaktadır.
10.	FBgn0033631	Sod3	Süperoksit radikallerini hidrojen peroksit ve oksijene dönüştürerek hücre dışı matriksin reaktif oksijen ara maddelerinin toksik etkilerinden korumaktadır. Aynı zamanda bakır iyonu bağlanması, oksidatif strese karşı yanıt oluşturulması gibi süreçlerde görev almaktadır.	6647	SOD1 SOD3	Bu gen tarafından kodlanan protein, vücuttaki serbest süperoksit radikallerinin yok edilmesinden sorumlu iki izozimden biridir. Bakır ve çinko iyonlarını bağlamaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Amyotrofik Lateral Skleroz ve Spastik Tetrapleji ve Aksiyel Hipotoni
11.	FBgn0034737	CG11362	-	-	-	-
12.	FBgn0036004	Jarid2	Kodlanan protein, transkripsiyonel bir baskılayıcı olarak işlev gören bir DNA bağlayıcı proteindir. Histon demetilaz aktivitesi ve kromozom modellenmesi gibi süreçlerde görev almaktadır.	3720	JARID2	Transkripsiyonel baskılayıcı olarak işlev görmektedir. Aynı zamanda ebriyonik gelişim sırasında gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan Polycomb baskı kompleksi 2 (PRC2) ile etkileşime girer. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Fallot tetralojisi ve Kalıtsal Lenfödem
13.	FBgn0036454	CG17839	-	-	-	-
14.	FBgn0037204	CG11131	-	-	-	-

15.	FBgn0037215	$\beta$ -Man	Beta-mannosidaz aktivitesi sergilemekte ve glikoprotein katabolik sürecinde görev almaktadır.	4126	MANBA	Bu gen glikozil hidrolaz 2 ailesinin bir üyesini kodlamaktadır. Kodlanan protein lizozomda lokalize olur ve burada glikoprotein oligosakkarit katabolizması yolağındaki son basamakta görev aldığı bilinmektedir. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Anjiokeratom, Mannosidosis ve Beta
16.	FBgn0037224	TwdfF	Kitin bazlı kütikül gelişiminde rol oynamaktadır.	-	-	-
17.	FBgn0037292	CG2022	Hipoksiye karşı yanıt oluşumu sürecinde görev almaktadır.	255027	MPV17L MPV17	Bu gen reaktif oksijen türlerinin dahil olduğu metabolik süreçlerde görev almaktadır.
18.	FBgn0037325	CG12147	Bu gen serin / treonin kinaz aktivitesi, ATP bağlama, Wnt sinyal yolu ve ubiquitine bağımlı proteinlerin katabolik süreçlerinin pozitif regülasyonunda görev almaktadır.	1452	CSNK1A1 CSNK1A1L	FOXO ve Wnt sinyal yollarıyla ilişkili süreçlerde yer almaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> kromozom 22Q11.2 Duplikasyon Sendromu ve Otozomal Resesif (Sendromik Olmayan) zihinsel engellilik
20.	FBgn0037326	CG14669	GTP bağlayıcılık ve GTPaz aktivitesi ile ilişkili süreçlerde yer almaktadır.	91608	RASL10B RASL10A	Protein kodlayan bu genin ilişkili olduğu süreçler arasında GTP bağlayıcılık bulunmaktadır. Aynı zamanda Atriyal natriüretik peptidin kardiyomyositlerden salınmasını kolaylaştırarak arteriyel basıncın düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

21.	FBgn0037327	PEK	Bu gen, bir endoplazmik retikulum transmembran kinazı kodlamaktadır. Aynı zamanda ATP bağlayıcılık, protein kinaz aktivitesi, Otofajinin ve JNK kaskadının pozitif regülasyonu, mitotik hücre döngüsünün G2 / M geçişinin düzenlenmesinde görev almaktadır.	9451	EIF2AK3	Bu gen tarafından kodlanan protein Endoplazmik retikulumda (ER) yer alan bir tip I membran proteinidir. Aynı zamanda bu gen ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2'nin alfa alt birimini fosforile etmektedir ve mitokondriyal fonksiyonu modüle ettiği düşünülmektedir. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Trevor hastalığı ve Diyabet
22.	FBgn0037328	RpL35A	Bu gen ribozomun yapısal bir bileşenidir. Sitoplazmik translasyon ve ribozomal büyük alt birim biyogenezinde rol oynamaktadır.	6165	RPL35A	Bu genin kodladığı protein, ribozomal proteinlerin L35AE ailesine aittir ve sitoplazmada lokalize olmaktadır. Ribozomun 60S alt biriminin bileşeni olan bir ribozomal proteini kodlamaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Diamond Blackfan anemisi
23.	FBgn0266347	nAcRalpha-80B	Nikotinik asetilkolin reseptör kompleksinin parçası olan dört geçişli bir transmembran kanalını kodlamaktadır. Uykuyu artırır ve uyku ihtiyacı yüksek olduğunda ifade seviyesi yükselir. Nörotransmitter reseptör aktivitesi, iyon transmembran geçişi ve sinir sistemindeki bazı biyolojik süreçlerde görev almaktadır.	1136	CHRNA3	Nikotinik asetilkolin reseptör protein ailesinin bir üyesidir. Bu lokus, karakteristik olarak sistein kalıntıları içerdiği için alfa tipi bir alt birimi kodlamaktadır. Kodlanmış protein, nörotransmisyonunda rol oynayan ligand kapılı bir iyon kanalıdır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Mesane Disfonksiyonu, Bozulmuş Pupiller Refleks, İkincil Cakut ve Kantitatif özellik odağı olarak sigara kullanımı



24.	FBgn0037332	Hcs	Holokarboksilaz sentetaz (Hcs), glukoneogenez, yağ asidi sentezi ve amino asit katabolizmasına katkıda bulunan bir biyotin protein ligazını kodlamaktadır.	3141	HLCS	Bu gen biyotinin karboksilazlara ve histonlara bağlanmasını katalize eden bir enzimi kodlamaktadır. Aynı zamanda glukoneogenez, yağ asidi sentezi ve amino asit katabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> holokarboksilaz sentetaz ve çoklu karboksilaz eksikliği
25.	FBgn0037402	Vha14-2	Bu gen ATPaz bağlı iyon transmembran taşıyıcı aktivitesi, proton taşıyıcı ATPaz aktivitesi ve iyon transmembran taşınımında rol almaktadır.	9296	ATP6V1F	Hücre içi organellerin asitleştirilmesine aracılık eden çoklu alt ünitelere sahip bir enzim olan vakuolar ATPaz'ın (V-ATPaz) bir bileşenini kodlamaktadır. İlişkili olduğu yollar arasında insülin reseptörü ve sinaptik vezikül döngüsü yer almaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> kardiyomiopati ve Hermansky-Pudlak Sendromu
26.	FBgn0037410	Osi2	-	-	-	-
27.	FBgn0037412	Osi4	-	-	-	-
28.	FBgn0037414	Osi7	-	-	-	-
29.	FBgn0037419	Osi12	-	-	-	-

30.	FBgn0042104	CG18747	Protein taşınımında görev aldığı ve sitoplazmada lokalize olduğu bilinmektedir.	91947	ARRDC4 ARRDC1 ARRDC2 TXNIP	Bu genin kodladığı protein, ubikuitin-protein ligazlarını spesifik substratlarıyla ilişkili bir adaptör olarak işlev görmektedir. Aynı zamanda aktive edilmiş G proteinine bağlı reseptörlerin (GPCR'ler) olası endositozunda rol oynamaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Mitokondriyal Miyopati, Ensefalopati, Laktik Asidoz ve İnme
31.	FBgn0041605	cpx	Bu genin SNARE protein bağlanma ve nörotransmitter transmembran taşıyıcı aktivitesine sahip olduğu bilinmektedir. Nörotransmitter sekresyonunun negatif düzenlenmesi ve nöromüsküler kavşakta sinaptik büyüme gibi süreçlerde rol oynamaktadır.	10815	CPLX1 CPLX2	Kompleksin / sinaphin gen ailesi tarafından kodlanan proteinler, sinaptik vezikül ekzositozunda işlev gören sitosolik proteinlerdir. Bu proteinler, SNAP reseptörünün bir parçası olan sintaksini bağlar. Bu genin protein ürünü, SNAP reseptör kompleksine bağlanır ve yapısını bozarak transmitter maddelerin salınmasına neden olur. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Epileptik Ensefalopati, Miyoklonik Epilepsi ve Benign ailesel infantil epilepsi
32.	FBgn0050361	Mtt	G proteinine bağlı reseptör aktivitesi sergilemektedir. Plazma zarının dendrit ve integral bileşenine lokalize olduğu bilinmektedir. Beslenme davranışı, fosfolipaz C-aktive edici G proteinine bağlı reseptör sinyal yolunda ve insektisitlere karşı yanıt oluşumunda rol oynamaktadır.	2911	GRM1 GRM2 GRM3	GRM1 geni fosfolipaz C'yi aktive ederek işlev gören bir metabotropik glutamat reseptörünü kodlamaktadır. L-glutamat, merkezi sinir sistemindeki ana uyarıcı nörotransmitterdir ve iyonotropik, metabotropik glutamat reseptörlerini aktive etmektedir. <b>İlişkili hastalıklar;</b> şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon ve meme kanseri

33.	FBgn0052206	CG32206	Bu genin işlevi ve biyolojik süreci hakkında bilgi bulunmamaktadır. Plazma membranına lokalize olduğu tahmin edilmektedir. Aynı zamanda yetişkin bireylerde kafa ve spermatozoonda ifade edilmektedir.	8029	CUBN	İç faktör B12 vitamini kompleksleri için bir reseptör görevi görmektedir. Cubulin, bağırsak ve böbrek epitelinde bulunmaktadır. İlişkili yollar arasında Lipoprotein metabolizması ve suda çözünür vitamin ve kofaktörlerin metabolizması bulunmaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Megaloblastik anemi ve 3-metil glutakonik asidüri
34.	FBgn0053294	CR33294	Bu gen protein kodlamamaktadır ve hakkında bilgi bulunmamaktadır.	-	-	-
35.	FBgn0052350	CG32350	car, dor, lt, Vps11, Vps16A ve Vps39 ürünlerinden oluşan bir heteroheksamik bağlanma kompleksi olan HOPS'in C Sınıfı Vps çekirdek alt birimini kodlamaktadır. HOPS, füzyonu kolaylaştırmak için otofagosomları veya endozomları lizozomlarla bağlamaktadır.	55823	VPS11	Vezikül aracılı bu protein hücre içi moleküllerin farklı organellere taşınmasında önemli bir rol oynamaktadır. Memelilerdeki C sınıfı Vps proteinleri baskın olarak endozomlar / lizozomlarla ilişkilidir. <b>İlişkili hastalıklar;</b> lökodistrofi, hipomiyelinasyon, kalsifikasyonlar ve mikroanjyopati
36.	FBgn0082585	sprt	Bu gen aktin bağlama aktivitesine sahiptir.	9595	CYTIP	Bu gen tarafından kodlanan protein, 2 lösin fermuarı ve bir C-terminal bölgesinden oluşmaktadır. Bağışıklık sistemiyle ilişkili olan bu genin kodladığı protein, NK ve T hücrelerinde ifade edilmektedir.

37.	FBgn0083949	CG34113	Bu genin moleküler işlevi hakkında bilgi bulunmamaktadır. Embriyonik dönemde, larval trake yapısı, kas ve sinir sistemi dahil olmak üzere çeşitli yapılarda ifade edildiği bilinmektedir.	-	-	-
38.	FBgn0085386	CG34357	Guanilat siklaz ve peptid reseptör aktivitesine sahip olduğu bilinmektedir. Plazma zarına lokalize olan bu protein ATP bağlayıcı göreve sahiptir ve cGMP biyosentetik sürecinde rol oynamaktadır.	2986	GUCY2F	Bu gen tarafından kodlanan protein, ağırlıklı olarak retinadaki fotoreseptörlerde bulunan bir guanil siklaz aktivitesine sahiptir. Bu genin kodladığı protein tek geçişli tip I membran proteindir ve cGMP'nin sentezinde rol aldığı bilinmektedir. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Leber Konjenital Amaurosis ve zekâ geriliği
39.	FBgn0085407	Pvf3	Pvf3 tarafından kodlanan reseptör, tirozin kinaz için bir ligandı kodlamaktadır. Embriyonik plazmositlerin hayatta kalması ve migrasyonunda, erişkin bağırsak kök hücrelerinin çoğalmasında rol oynamaktadır.	5228	PGF	PGF, plasentada bulunan ve vasküler endotelial büyüme faktörüne homolog olan bir büyüme faktörünü kodlamaktadır. İlişkili yollar arasında ise ERK ve Ras sinyalizasyon yolu bulunmaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> plasental yetmezlik ve ikizler arası transfüzyon sendromu
40.	FBgn0085412	CG34383	Fosfatidilinositol bisfosfat bağlama etkinliğine sahip olduğu tahmin edilmektedir. Aynı zamanda düzlemsel polaritenin oluşturulmasına ilişkin düzenlemelerde rol oynamaktadır.	54477	PLEKHA5	Bu genin ilişkili olduğu yollar arasında Fosfatidilinositol bisfosfat bağlama aktivitesi bulunmaktadır.

41.	FBgn0259212	cno	Ras GTPaz ve protein bağlanma aktivitesi göstermektedir. Aynı zamanda embriyonik ve epidermal morfogenez, göz oluşumu, glia hücrelerinin çoğalması ve dorsal yapının oluşumundan sorumlu yollarda görev almaktadır.	4301	AFDN	Bu gen, embriyogenez sırasında hücre bağlantı noktalarının sinyalizasyonunda ve organizasyonunda yer alan bir proteini kodlamaktadır. İlişkili yollar arasında Ras sinyal yolları ve hücre adezyon bağlantı mekanizmaları bulunmaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Yarı Dudak / damak-ektodermal displazi sendromu ve lösemi
42.	FBgn0259984	kuz	Bu gen metalloendopeptidaz aktivitesi sergilemektedir. Sinir sistemi gelişimi, kas doku oluşumu, kalp morfogenezi, glial hücre göçünün düzenlenmesi, Notch sinyal yolağı olmak üzere çeşitli süreçlerde önemli rol oynamaktadır.	102	ADAM10	ADAM ailesinin üyeleri hem adezyon hem de proteaz aktivitesine sahip benzersiz yapıdaki proteinlerdir. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Kitamura (KRA) ve Alzheimer
43.	FBgn0260462	CG12163	Sistein tipi endopeptidaz aktivitesine sahip olduğu ve katabolik sürece dahil olan proteolizde rol oynadığı tahmin edilmektedir.	8722	CTSF	Katepsinler, lizozomal proteolitik sistemin önemli bir bileşenini temsil eden papain ailesi sistein proteinazlarıdır. İlişkili olduğu yollar arasında MHC I aracılı antijen mekanizması ve doğuştan gelen bağışıklık sistemi bulunmaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Ceroid Lipofuscinosis ve Epilepsi

44.	FBgn0261261	plx	İntegrinlerin aracılık ettiği hücre adezyonuna katılan bir Rab GTPaz aktive edici proteini kodlamaktadır.	9882	TBC1D4 TBC1D1	TBC1D4, Tre-2/BUB2/CDC16 domain ailesinin bir üyesidir. Bu gen tarafından kodlanan protein bir Rab-GTPaz aktive edici proteindir. İskelet kası ve yağ dokularına glikozun ulaşabilmesinde rol oynayan glikoz taşıyıcısı 4 (GLUT4)'ün düzenlenmesini sağlayarak glikoz homeostazisinde görev almaktadır. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Şeker hastalığı
45.	FBgn0261274	Ero1L	Protein disülfür izomeraz aktivitesini sergilemektedir. Endoplazmik retikulum ve endoplazmik retikulum membrana lokalize olan bu protein protein katlanması ile ilişkilidir.	56605	ERO1B ERO1A	ERO1B, Endoplazmik retikulumda disülfür bağı oluşumunda rol oynayan oksidoredüktaz aktivitesi göstermektedir. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Mide kanseri
46.	FBgn0264442	ab	Bu gen ekdison sinyal yolunu negatif olarak düzenleyen bir transkripsiyon faktörünü kodlamaktadır. Organogenez, kas doku morfogenez, epitel hücre yapılaşması, nöron farklılaşması, hücre göçü, onkogen ve germ hattı farklılaşmasını düzenlemektedir.	10472	BTBD18	Bu gen miyogenez ve beyin gelişimi gibi çeşitli gelişim süreçlerinde rol oynayan transkripsiyonel bir faktörü kodlamaktadır. İskelet miyogenezinin inhibitörleri olan ID2 ve ID3'ün ekspresyonunu doğrudan baskılayarak miyogenezde önemli bir rol oynamaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Zekâ geriliği ve gece körlüğü

47.	FBgn0003963	Ush	Bu gen GATA faktörlerini bağlayan çok faktörlü çinko parmak motifine sahip protein ailesinin bir üyesini kodlamaktadır. Embriyonik gelişim, kalp, kan ve sinir gelişimi ve vücut büyüklüğü gibi çeşitli biyolojik süreçleri düzenlemek için TGFbeta, Hedgehog, JAK/STAT ve Insulin / PI3K gibi büyük sinyal iletim yollarıyla ilişkilidir.	161882	ZFPM1	Eritroid ve megakaryositik hücre farklılaşmasında önemli bir rol oynayan transkripsiyon regülatörünü kodlamaktadır. İlişkili olduğu yollar arasında C-MYB transkripsiyon faktör ağı, megakaryosit gelişimi ve trombosit üretiminde rol oynayan faktörler bulunmaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Diseritropoetik Anemi ve Trombositopeni
48.	FBgn0004369	Ptp99A	Protein tirozin fosfataz aktivitesi sergilemektedir. Aksonlarda lokalize olan bu protein motor nöron defasikülasyonu ve peptidil-tirozin fosforilasyonunda önemli bir rol oynamaktadır.	5793	PTPG	Bu gen tarafından kodlanan protein, protein tirozin fosfataz (PTP) ailesinin bir üyesidir. PTP'lerin, hücre büyümesi, farklılaşması, mitotik döngü ve onkogenik transformasyonunu içeren çeşitli hücresel süreçleri düzenleyen sinyal molekülleriyle ilişkili olduğu bilinmektedir. <b>İlişkili hastalıklar;</b> İnfantil miyofibromatozis ve Kornea Distrofisi
49.	FBgn0013718	nuf	ADP-ribozilasyon faktörü bağlanma ve Rab GTPaz bağlanma aktivitesine sahip olduğu bilinmektedir. Aktin hücre iskeletinin yeniden yapılandırılması, kanat yapısındaki dorso- ventral patern oluşumu ve sitokinezin düzenlenmesi gibi süreçlerde önemli bir rol oynamaktadır.	84440	RAB11FIP4	Bu genin ilişkili olduğu süreçler arasında endositoz ve sitokinez bulunmaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Kromozom 17Q11.2 Delesyon Sendromu ve hepatoselüler karsinom

50.	FBgn0016059	Sema-1b	Semaforin reseptör bağlanma aktivitesine sahip olduğu tahmin edilmektedir. Sitozole lokalize olur ve Sinsityal blastoderm yoluyla embriyonik gelişimde rol oynamaktadır.	57556	SEMA6A SEMA6B	Transmembran semaphorin SEMA6A, nöral doku gelişiminde görev almaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Eksfoliasyon sendromu ve sağırılık
51.	FBgn0016694	Pdp1	DNA-bağlayıcı transkripsiyon aktivatör aktivitesi, RNA polimeraz II-spesifik ve sekansa spesifik DNA bağlama aktivitesi sergilemektedir. Sirkadiyen ritmin, kaslarda gen ekspresyonunun düzenlenmesinde, transkripsiyonun pozitif regülasyonu ve lipit metabolizmasında görev almaktadır.	3131	HLF	Bu gen, bZIP transkripsiyon faktörlerinin bir alt kümesi olan prolin ve asidik açıdan zengin (PAR) protein ailesinin bir üyesini kodlar. Kodlanan protein, diğer PAR ailesi üyeleri ile homodimerler veya heterodimerler oluşturur ve transkripsiyonu aktive etmek için sekansa spesifik promotör elementleri bağlar. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Lösemi
52.	FBgn0035290	CG1887	Bu genin moleküler işlevi hakkında bilgi bulunmamaktadır. Fagozom olgunlaşmasında görev almaktadır. Lizozom ve fagositik veziküle lokalize olduğu bilinmektedir.	950	SCARB2 SCARB1	Bu gen tarafından kodlanan protein, lizozomların ve endozomların zarlarında bulunan bir tip III glikoproteindir. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Progresif Miyoklonik Epilepsi, Yüksek kolesterol ve koroner kalp hastalıkları
53.	FBgn0266418	CG6954	Wake geni, GABA reseptör bağlanma aktivitesi sergilemektedir. Aynı zamanda mitotik iplikçiklerin oryantasyonunun oluşturulması, sirkadiyen döngünün, uykunun pozitif düzenlenmesi, asimetric nöroblast bölünmesi dahil olmak üzere çeşitli süreçlerde yer almaktadır.	162282	ANKFN1	<b>İlişkili Hastalıklar;</b> Esrar ve Halüsinojen Bağımlılığı
54.	FBgn0050275	CG30275	Oksidoredüktaz aktivitesine sahip olduğu ve bu süreçte rol oynadığı tahmin edilmektedir.	26074	CFAP61	CFAP61 protein kodlayan bir genidir. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Kas ve Kornea distrofisi



55.	FBgn0053143	CG33143	Bu genin moleküler işlevi hakkında bilgi bulunmamaktadır.	64838	FNDC4 FNDC5	Bağırsak ve kolonda anti-inflamatuar bir faktör olarak işlev görmektedir. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Kolit ve Kornea Endotel Distrofisi
56.	FBgn0263930	dally	Nöron morfogenezi, sinyal iletiminin düzenlenmesi, kanat ve göz gelişimi, bacak ve imajinal disk gelişimi, morfogenezi gibi organ morfogenez süreçlerinde önemli görev almaktadır.	2262	GPC5 GPC1 GPC3	Bu genin kodladığı protein hücre bölünmesi ve büyümesine ait regülasyonunun kontrolünde rol oynaktadır. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Omo displazi, Tümöral Kalsinozis ve Hipofosfatemik Rikets
57.	FBgn0034407	DptB	Bu gen bağışıklık sistemiyle ilişkilidir ve Gram-negatif bakterilere karşı aktivitesi olan antibakteriyel bir peptidi kodlamaktadır.	-	-	-
58.	FBgn0038840	CG5621	Bu gen glutamat reseptör aktivitesi göstermektedir. Aynı zamanda sinaptik aktivitenin düzenlenmesi ve iyon taşımında görev almaktadır.	2898	GRIK2 GRIK1 GRIK3	Bu genin kodladığı protein Glutamat reseptör aktivitesi göstermekte ve ilişkili yollar arasında sirkadiyen ritmin ve sinaptik aktivitenin düzenlenmesi bulunmaktadır. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Zekâ geriliği ve Temporal Lob Epilepsisi
59.	FBgn0037315	Cerk	Seramid kinaz seramidin fosforilasyonunu katalize eden ve seramid seviyelerini korumaya yardımcı olan, fotoreseptör yapısını ve fonksiyonunu düzenleyen bir proteini kodlamaktadır. Aynı zamanda WntD sinyal yolağının bir bileşenidir ve primordial germ hücre göçüne aracılık etmektedir.	64781	CERK	CERK geni seramidi bir sfingolipid metaboliti olan seramid 1-fosfata (C1P) dönüştürür. Hem CERK hem de C1P, proliferasyon, apoptoz, fagositoz ve enflamasyon dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçlerde rol oynamaktadır. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> gece körlüğü ve koklear hastalığı

60.	FBgn0001134	Grd	GABA-A reseptör aktivitesi, GABA geçitli Cl iyon kanalı aktivitesi, kimyasal sinaptik iletim, nöron aksiyon potansiyelinin negatif regülasyonu ve sirkadiyen ritmin düzenlenmesi gibi birçok farklı süreçte görev almaktadır.	2559	GABRA6	Bu gen <i>Drosophila</i> 'daki homoloğu gibi GABA-A reseptör aktivitesi, GABA geçitli Cl iyon kanalı aktivitesi sergilemektedir. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Epilepsi ve İntraventriküler Menenjiyom
61.	FBgn0001257	ImpL2	İnsülin bağlama aktivitesi göstermektedir. Aynı zamanda Fosfatidilinositol 3-kinaz sinyalinin negatif regülasyonu, açlığa verilen tepki ve ömür uzunluğuyla ilişkili farklı yollarda da görev aldığı bilinmektedir.	1826	DSCAM	Bu gen, hücre adezyon moleküllerinin immünooglobulin süper ailesinin bir üyesidir. Merkezi ve periferik sinir sistemi gelişiminde görev almaktadır. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Down sendromu ve konjenital kalp hastalığı
62.	FBgn0003607	Su(var)205	Kromatin bağlama ve nükleik asit bağlama aktivitesi sergilemektedir. Bunun yanında kromozom organizasyonu, histon H3-K9 dimetilasyonunun pozitif regülasyonu, transkripsiyonun düzenlenmesi de dahil olmak üzere birçok süreçte görev almaktadır.	10951	CBX1	Heterokromatin protein ailesinin bir üyesi olan yüksek oranda korunmuş olan bir proteini kodlamaktadır. Kodlanan bu protein, kromatin yapısının ve gen ekspresyonunun epigenetik kontrolünde önemli bir rol oynamaktadır. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Laminopati
63.	FBgn0015600	toc	Mikrotübül bağlanma aktivitesine sahiptir. Aynı zamanda Sinsityal blastoderm mitotik hücre döngüsünde, mitotik iğ organizasyonu, mitotik kardeş kromatid segregasyonu ve yumurtalık folikül oluşumunda rol alan süreçlerde görev almaktadır.	23281	MTUS2	MTUS2 protein kodlayan bir genidir. Mikrotübül bağlanma aktivitesi sergilemektedir. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Temporal Arterit ve Tiroid

64.	FBgn0023095	caps	Lösün açısından zengin tekrarlarla sahip transmembran reseptörü kodlamaktadır. Sinaps oluşumu ve akson gelişimi için kritik olan hücresel süreçlerde yer almanın yanı sıra kanat, bacak ve trakeal sistem dahil olmak üzere çoklu dokuların morfogenezinde de görev aldığı bilinmektedir.	10446	LRRN2	Bu gen tarafından kodlanan protein, lösünce zengin bir süper protein ailesine aittir. Hücre adezyonu ya da sinyal transdüksiyon reseptörleri olarak işlev gören diğer proteinlerle homolojiye sahiptir.
65.	FBgn0032242	CG5355	Karboksilik ester hidrolaz aktivitesini sergilemektedir. Proteolizde rol oynadığı ve sitosole lokalize olduğu bilinmektedir.	5550	PREP	Bu gen tarafından kodlanan protein bir sitosolik protil endopeptidazdır. Prolil endopeptidazların peptit hormonları ve nöropeptitlerin olgunlaşması ve bozunmasında rol oynadığı bildirilmiştir. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Amnestik Bozukluk ve Çölyak Hastalığı
66.	FBgn0035663	CG6462	Serin tipi endopeptidaz aktivitesi sergilemekte ve proteolizde rol oynamaktadır.	164656	TMPRSS6	Bu gen tarafından kodlanan protein, hücre yüzeyine bağlı bulunan bir tip II transmembran serin proteinazdır. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Demir Eksikliği ve Mikrositik Anemi
67.	FBgn0035720	CG10077	Bu genin sahip olduğu moleküler fonksiyonlar arasında RNA bağlanması, RNA helikaz aktivitesi ve ATP bağlanması bulunmaktadır.	10521	DDX17	DDX17 genin kodladığı protein korunmuş Asp-Glu-Ala-Asp (DEAD) motifi ile karakterize edilen RNA helikazdır. Embriyogenez, spermatogenez ve hücresel büyüme ve bölünme ile ilgili süreçlerde görev almaktadır.

68.	FBgn0035799	CG14838	Dynein ağır ve hafif zincir bağlanma aktivitesine sahip olduğu tahmin edilmektedir. Gonad ve spermatozoon ile ifade edilmektedir.	126820	WDR63	<b>İlişkili Hastalıklar;</b> Hemometra ve Oksipital Ensefalosel hastalıkları
69.	FBgn0036110	Cpr67Fb	Kitin bazlı kütikulanın gelişim sürecinde rol oynadığı bilinmektedir.	-	-	-
70.	FBgn0037963	Cad87A	Kalsiyum iyonuna bağlanma aktivitesi sergilemektedir. Kaderinler kalsiyum bağımlı hücre adezyon proteinleridir.	1014	CDH16	Kalsiyum bağımlı, membran glikoproteinlerini kodlayan kaderin süper ailesinin bir üyesidir. Homotipik hücrel tanınmanın başlıca aracısıdır ve doku gelişiminde görev almaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Renal Onkositom
71.	FBgn0038734	CG11453	CoA-ligaz aktivitesi sergilemektedir ve yağ asitlerinin biyosentezinde görev aldığı bilinmektedir.	54988	ACSM5	Bu genin ilişkili olduğu biyolojik yollar arasında yağ asidi beta-oksidasyonu bulunmaktadır. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Herpetik Dolama hastalığı
72.	FBgn0039198	CG5768	Bu genin işlevi ve biyolojik süreci hakkında bilgi bulunmamaktadır.	-	-	-
73.	FBgn0085450	Snoo	Smad bağlayıcı proteinlerin yüksek oranda korunmuş Sno / Ski ailesine ait bir proteini kodlar. Smad protein kompleksinin regülasyonu, dendrit morfogenezi ve serin treonin kinaz sinyal yolunun regülasyonunda görev almaktadır.	6497	SKI	TGF-beta sinyal yolağının baskılayıcısı olarak işlev görür ve nöral tüp gelişimi, kas morfogenezi süreçlerinde önemli bir rol oynamaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Shprintzen-Goldberg ve kromozom 1P36 Delesyon Sendromu

74.	FBgn0284408	trol	Sinyal iletiminin düzenlenmesi, organ morfogenezini, dendirit ve doku gelişimi, sinir sistemi gibi birçok biyolojik süreç ve sistemde görev almaktadır.	3339	HSPG2	Bu gen perlekan proteinini kodlamaktadır. Perlekan proteini birçok matris bileşenine ve hücre yüzeyi moleküllerine bağlanan ve bunları birbirine bağlayan bir proteoglikandır. Endotelial bariyer fonksiyonunun ve vasküler homeostazın korunmasına yardımcı olduğu bulunmuştur. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Schwartz-Jampel Sendromu ve Dissegmental Displazi
75.	FBgn0262617	CG43143	Serin/treonin kinaz aktivitesi göstermekte ve protein fosforilasyonun da görev almaktadır.	9891	NUAK1	Serin/treonin kinaz aktivitesi göstermektedir. Gen Ekspresyonu ve Glikoz / Enerji metabolizmasıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Endometrium Karsinomu ve Gastroşizis
76.	FBgn0262869	Mun/ Gfrl	Hücre adezyon molekülü bağlama ve sinyal reseptör aktivitesi sergilemekte, sinir sisteminin gelişiminde rol almaktadır.	389400	GFRAL	Nörotrofik faktör reseptör aktivitesi, reseptör tirozin kinaz bağlanması, sinyal reseptör aktivitesi, sinir sistemi gelişimi ve MAPK aktivitesinin aktivasyonu gibi farklı süreçlerde görev almaktadır. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Epitel Bazlı Membran Distrofisi ve Lobomikoz

77.	FBgn0264357	SNF4Agamma	SNF4 / AMP ile aktive edilen protein kinaz gama alt birimi (SNF4Ap), lipid metabolizması, otofaji ve açlığa yanıt veren bir proteini kodlamaktadır. Kolesterol homeostazisi, lipid metabolizması, serin/treonin kinaz aktivitesi, protein fosforilasyonu ve hücre döngüsünün pozitif regülasyonu gibi süreçlerde görev almaktadır.	5571	PRKAG1	Bu gen tarafından kodlanan protein, AMPK'nın düzenleyici alt birimlerinden biridir. Enerji metabolizmasıyla ilişkili olan bu gen yağ asidi ve kolesterolün <i>de novo</i> biyosentezinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Trikuriyaz ve Wolff-Parkinson-White Sendromu
78.	FBgn0000546	EcR	DNA bağlayıcı transkripsiyon faktörü aktivitesi, RNA polimeraz II'ye özgü aktivite; ekdison bağlama aktivitesi ve transkripsiyon faktörü bağlama aktivitesi sergilemektedir. Kalp, sinir sistemi, kanat gelişimi ve lipid metabolizması dahil olmak üzere birçok farklı süreçte görev almaktadır.	10062	NR1H3	NR1 ailesi üyeleri lipid homeostazı ve inflamasyonda yer alan transkripsiyonel süreçleri kontrol eden makrofaj fonksiyonunun kilit düzenleyicileridir. Bu protein, karaciğer, böbrek ve bağırsak dahil olmak üzere visceral organlarda yüksek oranda eksprese edilmektedir. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Multipl Skleroz ve Karaciğer Yağlanması
79.	FBgn0002174	CG5504	ATP ve ısı şok proteinlerinin bağlanması, mitokondri organizasyonu ve protein katlanmasında görev almaktadır.	9093	DNAJA3	DNAJ / Hsp40 protein ailesinin bir üyesini kodlamaktadır. Bu proteinler, Hsp70 şaperonlarının ATPaz aktivitesini uyarmakta ve protein katlanmasında kritik bir rol oynamaktadır. Mitokondride lokalize olan bu protein proliferasyon, hayatta kalma ve apoptotik sinyal iletimi dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçlere aracılık etmektedir. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Konjenital Miyastenik Sendromu ve Şaşılık

80.	FBgn0010434	cora	Aktin bağlanması, kas gelişimi, kalp morfogenezi ve aktomyozin yapı organizasyonun da görev almaktadır.	2036	EPB41L1	Kodlanan protein, nöronal plazma membranındaki D2 ve D3 dopamin reseptörlerini bağlar ve stabilize eder. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Zekâda gerilik
81.	FBgn0024191	sip1	Protein ve nükleik asit bağlayıcı göreve sahiptir. RNA helikaz aktivitesine katkıda bulunacağı tahmin edilmektedir.	24144	TFIP11	Ameloblast ve odontoblastların farklılaşmasında rol oynamaktadır. Nükleik asit bağlanması, protein bağlanmasının negatif regülasyonu ve biyomineral doku gelişiminde görev almaktadır. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Diş çürümesi
82.	FBgn0011297	Alg3/ 1(2)not	Dol-P-Man: Man (5) GlcNAc (2) -PP-Dol alfa-1,3-mannosiltransferaz aktivitesine sahip olduğu ve protein glikosilasyonunda rol oynadığı tahmin edilmektedir	10195	ALG3	ALG3 ailesinin bir üyesini kodlamaktadır. Bu genin ilişkili olduğu yollar arasında proteinlerin metabolizması ve N-Glikan biyosentezi bulunmaktadır. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Konjenital Glikozilasyon Bozukluğu
83.	FBgn0014141	cher	Aktin bağlama aktivitesine sahip olduğu tahmin edilmektedir. Ömür uzunluğu, mitotik hücre döngüsü, protein lokalizasyonu ve sarkomer organizasyonu ile ilişkili süreçlerde görev almaktadır.	2316	FLNA	Bu gen tarafından kodlanan protein, aktin filamanlarını çapraz bağlayan ve aktin filamanları membran glikoproteinlerine bağlayan bir aktin bağlayıcı proteindir. Hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi ve hücre şeklinin farklılaşmasıyla ilişkili süreçlerde rol oynamaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Melnick-Needles sendromu ve Otopalatodigital sendrom tip I

84.	FBgn0020269	mspo	Miyoblast füzyonunun düzenlenmesinde rol oynar. Kollajen içeren hücre dışı matrikste lokalize olur.	10417	SPON2	Hipokampal embriyonik nöronların yapışmasını ve büyümesini destekleyen hücre adezyon proteinini kodlamaktadır. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminde görev almaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Sistemik lupus eritematoz
85.	FBgn0024732	Drep-1	Deoksiribonükleaz inhibitör aktivitesine sahip olduğu tahmin edilmektedir. Apoptoz sürecinin negatif regülasyonunda görev almaktadır.	1149	CIDEA	Apoptoz sürecinin regülasyonunda görev almaktadır. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Obezite ve Tip 2 diyabet
86.	FBgn0026319	Traf4	TNF reseptörünü bağladığı ve sinyalizasyonu aktive ettiği düşünülen bir adaptör proteinini kodlamaktadır. Çinko iyonu bağlanması, ubiquitin-protein transferaz aktivitesi, dorsal yapının oluşumu ve göz gelişimi gibi biyolojik süreçlerde görev almaktadır.	9618	TRAF4	TNF reseptörü ile ilişkili faktör (TRAF) ailesinin bir üyesini kodlamaktadır. MAPK8/ JNK'nın oksidatif aktivasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Akciğer Kanseri
87.	FBgn0029661	CG16781	Ubikuitin protein ligaz ve çinko iyon bağlama aktivitesine sahip olduğu tahmin edilmektedir. Endoplazmik retikulum membranına ve mitokondriyal dış membrana lokalize olmaktadır.	54708	MARCHF5	Kodlanan protein mitokondriyal morfolojinin regülasyonunda rol oynayan ubiquitin ligazdır. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Paraneoplastik nörolojik sendrom ve 3-Metilglutakonik Asidüri
88.	FBgn0031116	CG1695	GTPaz aktivatör ve Rab GTPaz bağlanma aktivitesine sahip olduğu tahmin edilmektedir. GTPaz aktivitesinin aktivasyonunda ve hücre içi protein taşınmasında görev almaktadır.	129049	SGSM1	Rab efektör ve GTPaz aktivatörü olarak işlev gören çok sayıda Rab ailesi üyesiyle etkileşime girmektedir. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Enterobiyaz ve Pontoserebellar Hipoplazi



89.	FBgn0032694	MESR3	DNA bağlanma aktivitesi sergilemektedir ve aynı zamanda RNA polimeraz II ile transkripsiyonun düzenlenmesinde rol oynadığı tahmin edilmektedir.	-	-	-
90.	FBgn0033033	scaf	Dorsal yapının oluşumu, imajinal disk morfogenezini, proteolizis ve gelişimsel sürecin regülasyonunda görev almaktadır.	-	-	-
91.	FBgn0040823	dpr6	Sinaps organizasyonu ve kimyasal uyarılara yanıt oluşumu gibi süreçlerde rol almaktadır.	4045	LSAMP	Bu gen tarafından kodlanan protein, limbik sistemde akson yönlendirmesi ve nöral büyüme sürecinde rol oynamaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Panik Atak
92.	FBgn0040849	Ir41a	Ligand kapılı iyon kanalı aktivitesi ve kimyasal uyarıların tespiti gibi biyolojik süreçlerde görev aldığı bilinmektedir.	2895	GRID2	Bu genin kodladığı protein iyonotropik glutamat reseptör ailesinin bir üyesidir ve serebellar Purkinje hücrelerinde seçici olarak ekspres edilen bir membran proteindir. CREB ve peptid ligand bağlayıcı reseptörleri ilişkili yollar arasında yer almaktadır. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Spinocerebellar Ataksi ve Depresyon
93.	FBgn0264087	Slob	Protein kinaz aktivitesini sergilemektedir. Aynı zamanda nöromusküler sinaptik sinyalizasyon, membran potansiyelinin düzenlenmesi ve açlığa karşı tepki oluşturma gibi biyolojik süreçlerde yer almaktadır.	54899	PXK	Bu gen sinaptik iletim ve epidermal büyüme faktörleriyle ilişkili bir proteini kodlamaktadır. Transferaz aktivitesi göstermekte ve fosfor içeren grupların aktarılması, nükleotit bağlanması gibi süreçlerde görev almaktadır. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Sistemik Lupus Eritematozus

94.	FBgn0004795	retn	Transkripsiyon faktörü bağlanma aktivitesi sergilemektedir. Anterior-posterior ve embriyonik pattern oluşumu, akson yönlendirmesi, dendrit morfogenezi, çiftleşme davranışı ve kas doku gelişimi ilişkili olduğu süreçler arasındadır.	1820	ARID3A	DNA bağlayıcı proteinlerin ARID (AT bakımından zengin etkileşim alanı) ailesinin bir üyesini kodlamaktadır. Gen regülasyonu, hücre döngüsü regülasyonu, transkripsiyonel regülasyon ve kromatin yapı modifikasyonunda görev almaktadır. <b>İlişkili hastalıklar;</b> Gece körlüğü ve Hiperkolesterolemi
95.	FBgn0053926	CG33926	-	-	-	-
96.	FBgn0032336	Ast-C	Myoinhibitör hormon aktivitesini sergilemektedir. Kalp atış hızının negatif regülasyonunda görev almaktadır. Hücre dışı matrikste lokalize olmaktadır. Merkezi sinir sistemi ve bağırsakta ifade edilmektedir.	-	-	-
97.	FBgn0038092	beat-Vb	Motor nöron akson yönlendirmesi ve hücre-hücre adezyonu gibi biyolojik süreçlerde yer almaktadır.	253559	CADM2	İmmüoglobulin (Ig) süper familyasına ait sinaptik hücre adezyon molekülü (SynCAM) ailesinin bir üyesini kodlamaktadır. Hücre birleşimi ve sinaps organizasyonu gibi süreçlerde görev almaktadır.
98.	FBgn0259167	CG42272	-	-	-	-
99.	FBgn0053926	CG33926	-	-	-	-
100.	FBgn0031627	CG15630	-	-	-	-
101.	FBgn0050087	CG30087	Serin tipi endopeptidaz aktivitesi sergilemektedir.	-	-	-

102.	FBgn0051774	fred	Kütikül biyosentezi, göz morfogenezi ve duysal organ gelişimi gibi biyolojik süreçlerde yer almaktadır.	4868	NPHS1	Böbrekteki glomerüler filtrasyon bariyerinde işlev gören immünoglobulin hücre adezyon moleküler ailesinin bir üyesini kodlamaktadır. Glomerüler vasküler geçirgenliği düzenler ve miyoblast füzyonunun düzenlenmesi ile iskelet kası oluşumunda rol oynamaktadır. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Konjenital Nefrotik Sendrom
103.	FBgn0260660	mp	Motor nöron akson yönlendirmesinde işlev gören bir Kollajen XV / XVIII tipi proteini kodlamaktadır. Mitokondrial organizasyon, kalp kası atrofisi, integrin aracılı sinyalizasyonun pozitif regülasyonu ve hücre adezyonu gibi süreçlerde bulunmaktadır.	1306	COL15A1	FACIT kollajen ailesinin bir üyesi olan tip XV kollajenin alfa zincirini kodlamaktadır. Hem kalpteki hem de iskelet kasındaki mikrodamarları ve kas hücrelerini stabilize etmektedir. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Dupuytren Kontraktürü
104.	FBgn0033368	CG13743	Amino asit transmembran taşıyıcı aktivitesi sergilemektedir.	151258	SLC38A11	Sodyum bağımlı amino asit / proton antiportu olarak görev almaktadır.
105.	FBgn0015773	NetA	Akson yönlendirmesi, dendrit gelişimi, bileşik göz gelişimi, glia hücre migrasyonu, organ morfogenezi ve doku gelişimi olmak üzere birçok farklı biyolojik süreçte görev almaktadır.	9423	NTN1	Lamininle ilişkilenen protein ailesine dahil edilmektedir. Bu genin işlevi henüz tanımlanmamıştır. Ancak netrin'in gelişim sırasında akson yönlendirmesi ve hücre göçü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Ayna hareketi hastalığı
106.	FBgn0264857	CR43261	Bu gen protein kodlamamaktadır ve hakkında bilgi bulunmamaktadır.	-	-	-

107.	FBgn0000547	ed	Hücre adezyon molekülü bağlanma ve epidermal büyüme faktörü reseptör aktivitesi sergilemektedir. Epitelyum morfogenezi, hücre farklılaşmasının negatif regülasyonu, sinyal iletiminin düzenlenmesi, kas organ morfogenezi, dorsal yapı ve kanat oluşumu gibi biyolojik süreçlerde görev almaktadır.	4868	NPHS1	Böbrekteki glomerüler filtrasyon bariyerinde işlev gören immünoglobulin hücre adezyon molekülleri ailesinin bir üyesini kodlamaktadır ve böbrek dokularında ifade edilmektedir. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> konjenital nefrotik sendrom
108.	FBgn0263352	Unr	RNA şaperonu ve translasyon düzenleyicisi olarak işlev gören bir RNA bağlayıcı proteini kodlamaktadır. Xkromozomunun hiperaktivasyonu ile dozaj kompanzasyonu sürecinde görev almaktadır.	-	-	-
109.	FBgn0053995	CG33995	-	-	-	-
110.	FBgn0052438	Smc5	ATPaz aktivitesi sergilemektedir ve DNA onarım mekanizmasıyla ilişkili olduğu tahmin edilmektedir.	23137	SMC5	SMC5-SMC6 kompleksinin DNA onarım mekanizmasıyla ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Post-translasyonael modifikasyon ve protein metabolizmasıyla ilişkili süreçlerde görev aldığı bilinmektedir. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Cornelia De Lange Sendromu
111.	FBgn0033322	CG8584	Serin/treonin fosfataz aktivitesine sahip olduğu ve protein defosforilasyonunda görev aldığı tahmin edilmektedir.	23399	CTDNEP1	Fosfataz aktivitesi ve protein serin/treonin fosfataz aktivitesi sergilemektedir. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Miyopati
112.	FBgn0264496	CR43898	Bu gen protein kodlamamaktadır ve hakkında bir bilgi bulunmamaktadır.	-	-	-

113.	FBgn0035719	tow	Polarizasyonun kurulması ve düzenlenmesi, kanat kılı organizasyonu ve sinyalizasyonun negatif düzenlenmesi gibi süreçlerde yer almaktadır.	81563	C1orf21	<b>İlişkili Hastalıklar;</b> Renal Arter plak oluşumu ve Kortikal Timoma
114.	FBgn0034091	mrj	Kodlanan proteinin; şaperonlara bağlanma ve katlanması gerçekleşmemiş proteinlere bağlanma aktivitesine sahip olduğu tahmin edilmektedir. Sitosol ve çekirdekte lokalize olduğu bilinmektedir.	3300	DNAJB2	Bu gen beyinde, özellikle nöronal tabakalarda ifade edilmektedir. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Spinal Musküler Atrofi ve Diş Hastalıkları
115.	FBgn0260749	Utx	Histon demetilaz aktivitesi, nükleer hormon reseptörü bağlanma aktivitesi ve spesifik kromatin bağlanma aktivitesi sergilemektedir.	7403	KDM6A	Bu gen X kromozomu üzerinde bulunmaktadır ve histon demetilaz aktivitesi göstermektedir. <b>İlişkili Hastalıkları;</b> Kabuki sendromu
116.	FBgn0033128	Tsp42Eg	-	-	-	-
117.	FBgn0000464	Lar	SAM bağlama aktivitesi, insülin reseptörü bağlanma aktivitesi ve tirozin fosfataz aktivitesi sergilemektedir. Gamet üretimi, nöron gelişimi, akson yönlendirmesi, protein defosforilasyonunda dahil olmak üzere birçok süreçle ilişkilidir.	5789	PTPRD	Bu gen tarafından kodlanan protein, protein tirozin fosfataz (PTP) ailesinin bir üyesidir. PTP'lerin, hücre büyümesi, farklılaşması, mitotik döngü ve onkogenik transformasyonunu içeren çeşitli hücrel süreçleri düzenleyen sinyal molekülleri olduğu bilinmektedir. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Lenfoma ve Melanom-Astrositom Sendromu
118.	FBgn0262026	CG42837	-	-	-	-

119.	FBgn0036141	wls	Wnt-protein bağlama aktivitesi sergilemektedir. Aynı zamanda kanat ve bacak morfogenezi, kütikül desen oluşumu, bileşik göz gelişimi gibi süreçlerle ilişkili olduğu bilinmektedir.	79971	WLS	Wnt sinyal yolağında görev almaktadır. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Fokal Dermal Hipoplazi ve Akut Hemorajik Konjonktivit
120.	FBgn0036560	CG5895	Fosforik diester hidrolaz aktivitesi sergilemektedir ve lipit metabolizmasında görev almaktadır.	55344	PLCXD1	Fosforik diester hidrolaz aktivitesi sergilemektedir.
121.	FBgn0263456	nwk	Fosfatidilinositol-3,4-bisfosfat bağlanma aktivitesi sergilemektedir. Nöromüsküler kavşakta sinaptik büyümenin negatif regülasyonu, nöromüsküler sinaptik iletim ve aktin filament polimerizasyonunun düzenlenmesi gibi biyolojik süreçlerde görev almaktadır.	9873	FCHSD2	Fosfatidilinositol-3,4-bisfosfat bağlanma aktivitesi, aktin filament polimerizasyonunun düzenlenmesi ve klatrin bağımlı endositoz gibi biyolojik süreçlerle ilişkilidir. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Noonan Sendromu
122.	FBgn0033132	Tsp42Ej	Endositoza hücre sel yanıtta rol oynamaktadır. Lizozom içinde lokalize olur.	928	CD9	Bu gen, tetraspanin ailesi olarak da bilinen transmembran 4 süper ailesinin bir üyesini kodlamaktadır. Kodlanmış protein, farklılaşma, adezyon ve sinyal transdüksiyonu dahil olmak üzere birçok hücre sel süreçte işlev görmektedir.
123.	FBgn0029506	Tsp42Ee	-	-	-	-

124.	FBgn0264078	Flo-2	Melanotik kapsüllenme, hücre iletişiminin ve Wnt protein sekresyonunun pozitif regülasyonu, filopodyumun pozitif regülasyonu gibi süreçlerde görev aldığı bilinmektedir.	2319	FLOT2	Bu gen, nöral sinyalizasyonda görev alan bir integral membran proteinini kodlamaktadır. İlişkili olduğu biyolojik yollar arasında Lipid metabolizmasının düzenlenmesi ve sinapslarda protein-protein etkileşimleri yer almaktadır.
125.	FBgn0052499	Cda4	Kitin bağlama aktivitesine sahip olduğu tahmin edilmektedir. Aynı zamanda karbonhidrat metabolik sürecinde görev almaktadır.	1116	CHI3L1	Bu genin ilişkili olduğu yollar arasında Doğal Bağışıklık Sistemi bulunmaktadır. Aynı zamanda karbonhidrat bağlanması ve hidrolaz aktivitesi, O-glikosil bileşiklerinin hidrolize edilmesi gibi süreçlerde görev aldığı bilinmektedir. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Astım ve Şizofreni
126.	FBgn0052264	CG32264	Aktin bağlama aktivitesi sergilemektedir. Aktin hücre iskeletinin organizasyonunda görev almaktadır. Sitosol ve çekirdekte lokalize olmaktadır.	221692	PHACTR1	Bu gen tarafından kodlanan protein, fosfataz ve aktin regülatörü olan protein ailesinin bir üyesidir. Aktini bağlayabilir ve aktin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesinde görev almaktadır. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Epileptik ensefalopati, batı sendromu, miyokard enfarktüsü, koroner arter hastalığı
127.	FBgn0010225	Gel	Aktin filament bağlanması ve polimerizasyonu gibi süreçlerde yer almaktadır. Aynı zamanda hücre zarı fosfoliplerinden PIP <sub>2</sub> 'ye bağlanma aktivitesi sergilemektedir.	2934	GSN	Bu gen tarafından kodlanan protein aktin filament bağlanması ve polimerizasyonunda görev almaktadır. <b>İlişkili Hastalıklar;</b> Amiloidoz

## 5. TARTIŞMA

19. yüzyıldan bu yana ilgi odağı olan ve giderek popülerliği artan egzersiz fizyolojisi çalışmaları vücudun farklı doku ve organlarındaki fiziksel aktiviteye bağlı olarak değişen fizyolojik ve metabolik değişimleri incelemektedir. Egzersize bağlı bu değişimlerin altında yatan faktörlerin genetik temelini açığa çıkarılabilmesi için günümüzde model organizmalar ve insanlar üzerinde çeşitli araştırmalar yapılmakta, genetik bilimi bir araç olarak kullanılmaktadır [10, 60]. Yapılan çalışmalardan elde edilen önemli sonuçlara rağmen, genetik altyapının egzersize verilen yanıtta nasıl bir değişime neden olduğu hala tam olarak anlaşılammıştır. Bu nedenle yapılan tez çalışmasında enerji metabolizmasıyla ilişkili olan *AMPdeam* geniyle etkileşen genleri ve genom boyu ilişkilendirme çalışmasıyla egzersiz performans yanıtlarının genetik alt yapısının aydınlatılması amaçlanmıştır.

Tez kapsamında odak gen olarak seçilen *AMPdeam* geni adenilat enerji yükünü stabilize eden purin nükleotid döngüsü gibi enerji metabolizmasıyla ilişkili bir dizi önemli fizyolojik süreçte yer almaktadır. Aynı zamanda kas fonksiyonunun normal bir şekilde sürdürülebilmesi için oldukça önemlidir. Evrimsel olarak korunmuş olan *AMPdeam* ve insan ortologu olan *AMPD1* genlerinin benzer biyolojik yollarda görev aldığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda nonsense mutasyonlarının kalıtsal metabolik kas hastalıklarından biri olan miyopatiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. İskelet kasında fonksiyon bozukluğuna neden olan miyopati kas güçsüzlüğü, egzersiz sonrası kramp ve egzersize bağlı miyalji ile karakterize edilmektedir [19, 22]. Bu nedenle seçilen odak genin ilişkilendiği biyolojik yolların ayrıntılı keşfinin egzersiz performans fenotipleriyle ilişkilenen varyantların saptanmasında ve genetik alt yapının aydınlatılmasında önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

DGRP soylarıyla yapılacak çaprazlardan önce mutant ve kontrol soyunun kendi içi çaprazlarından elde edilen F<sub>1</sub> yavru döllerinin egzersiz performans yanıtları ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlarda egzersiz performans yanıtlarındaki farklılığın eşey ve egzersiz durumlarındaki değişimden kaynaklandığı, yaşlar arasında ise anlamlı bir değişimin gözlenmediği bulunmuştur. DGRP soyları kullanılarak yapılan kontrol (DGRP x *w<sup>1118</sup>*) ve mutant (DGRP x *AMPdeam*) çaprazlarından elde edilen sonuçlarda ise egzersiz performans yanıtlarının DGRP genomları arasında geniş bir dağılım gösterdiği görülmektedir. Yaşa ve



egzersiz durumlarına göre değişim gösteren bu geniş dağılım kontrol-AMPdeam ortalama farklarında da net bir şekilde görölmektedir. Aynı zamanda egzersiz performans ortalama farkları üzerinden elde edilen sonuçlar her iki yaş çerçevesinde değerlendirildiğinde hem egzersiz yapan hem de egzersiz yapmayan grupta ağırlıklı olarak mutant genotipin (DGRP $\times$ AMPdeam) kontrolden (DGRP $\times$ w<sup>1118</sup>) daha yüksek bir performans sergilediği görölmektedir. (Şekil 4.9. – 4.12.). AMPdeam geninin insandaki homoloğu olan AMPD1 ile yapılan birçok egzersiz genomuğı çalışması, mutant genotipe sahip bireylerin egzersiz performanslarında düşüşler olduğu gibi, sağlıklı bireylerden daha iyi bir performans sergilediği ya da performanslar arasında önemli bir fark bulunmadığını göstermektedir [3, 6].

GWAS analizi sonucunda 4 gün yaş için tespit edilen 58 gen, 20 gün yaş için tespit edilen 46 genin büyük bir çoğunluğunun kas-sinir sisteminin gelişimi ve morfogeneziyle ilişkili ortak işlevsel süreçlerde rol almasına karşın tespit edildiği egzersiz durumu ve yaş grubuna özgüdürler. Yapılan gen ontoloji analizleri belirlenen aday genlerin hemen hemen hepsinin enerji metabolizmasıyla doğrudan ya da dolaylı bir şekilde ilişkili olduğu göstermektedir. Belirlenen genlerin büyük bir kısmı uyarılara yanıt oluşumu, sinyalizasyon, kas-sinir ve iskelet sisteminde anatomik yapı gelişimi ve morfogenezi, lokomotor davranış, immün yanıt oluşumu gibi süreçlerde görev almaları, egzersiz performans yanıtı açısından epistatik etkileşimlerin ve pleiotropik etkinin varlığını açıkça ortaya koymaktadır. Bununla birlikte egzersiz fizyolojisi alanında insan ontolojisi üzerinden klasik geri-yönlü genetik perspektifle gerçekleştirilen çalışmalarla belirlenen aday gen sayısı oldukça azdır. Tespit edilen aday genler sayesinde egzersiz performans yanıtlarına ilişkin genetik repertuarın oldukça genişlediği görölmektedir.

Yapılan analizlerde 4. gün yaş grubu için tespit edilen genlerin moleküler fonksiyonları ve görev aldığı biyolojik süreçler iki egzersiz durumu açısından değerlendirildiğinde egzersiz yapan grubun ilişkilendirildiği gen sayısının egzersiz yapmayan gruptan oldukça yüksek olduğu görölmektedir. Yapılan çalışmalarda AMPdeam geninin dinlenme sürecinde inaktif bir rol üstlendiği ve egzersiz ya da fiziksel aktiviteyle birlikte enzim aktivitesinin arttığı bilinmektedir [19, 61]. Elde edilen bu sonuç AMPdeam geninin egzersizle doğrudan ilişki içerisinde olduğunu kanıtlamaktadır. Bu yaş grubu için belirlenen genlerin önemli bir kısmının kas-sinir sistemi

gelişimi ve morfogenezi, sinyalizasyon, lokomotor davranış, oksidatif strese karşı yanıt oluşumu gibi ortak süreçlerde görev aldığını göstermektedir.

Egzersiz yapan genç bireylerin (4 gün yaş grubu) analizinden elde edilen sonuçlar incelendiğinde; en çok isabet alan *mtt*, *sod3*, *CG14669*, *hcs*, *Pvf3*, *Ero1L* genlerin kas-sinir sistemiyle ilişkili sinyal iletimi ve hücre göçü gibi ortak süreçlerde görev aldığı, enerji metabolizmasıyla ilişkili olduğu görülmektedir. Aerobik egzersizle birlikte artan oksijen tüketimi elektron transport zincirinde bozulmalara ve bununla beraber serbest radikallerin birikimine, oksidatif strese neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar sadece aerobik egzersizlerin değil aynı zamanda anaerobik egzersizlerin de kanda ve iskelet kasında serbest radikallerin birikimine, oksidatif değişimlere neden olduğunu göstermektedir. *Sod3* geni yapılan GWAS analizleri sonucunda en çok isabet alan aday genlerden bir tanesidir. Bu genin *Drosophila*'da süperoksit dismutaz aktivitesi gösterdiği ve oksidatif strese karşı yanıt oluşturulmasında görev aldığı bilinmektedir [62, 63]. Süperoksit dismutazın insan ortologu olan *SOD2*'nin egzersiz performans yanıtlarıyla ilişkili olduğu sporcularla yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [14]. Aynı zamanda *Drosophila*'da oksidatif stresin düzenlenmesine rol oynayan *Sir2* geninin ekspresyon seviyelerine bakılarak yapılan bir çalışmada, egzersizle birlikte *Sir2* geninin ifadesindeki aşırı artışın, SOD aktivite seviyesini ve Foxo ekspresyonunu önemli ölçüde arttırarak oksidatif stresi azalttığı ve kardiyak fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir [34].

Egzersiz yapmayan gruptaki en çok isabet alan *ush*, *sema-1b*, *Ptp99A* genleri ise; kanat, bacak ve dorsal yapının oluşumu, kas ve sinir sisteminin gelişimi, sinir hücrelerinin morfogenezi gibi ortak süreçlerde görev almaktadır. 4 yaş grubu için çok sayıda isabet alan ve yüksek anlamlılığa sahip olan bu genlerin aynı zamanda lokomotor davranışla ilişkili olduğu bulunmuştur (Çizelge 4.5.) Analizlerde *kuz* geni egzersiz yapan ve yapmayan her iki grupta da saptanmıştır. Saptanan bu gen, organ oluşumu ve morfogenezinde görev alan Notch sinyal yolağının aktivasyonunu sağlamaktadır. Hücre kaderinin belirlenmesinde etkili olan Notch sinyal yolağı gelişim sürecinde çoğalma, farklılaşma ve apoptoz mekanizmaları yönlendiren bir sinyal kaskatıdır. Notch sinyal yolağını aktive eden *kuz* geni nörogenez sırasında imajinal disklerin oluşumunda ve buna bağlı olarak kanat ve bacak gelişiminde görev almaktadır. Aynı zamanda *Drosophila*'da yapılan çalışmalar *kuz* geninin notch sinyal yolağıyla birlikte kalp kası oluşumu ve morfogenezi gibi süreçlerde önemli bir role sahip olduğunu işaret etmektedir [64-66]. Bu

genin insan ortologu olan *ADAM10*'un miyoblast füzyonunda rol aldığı bulunmuştur. Kas öncül hücreleri olan miyoblastlar egzersize bağlı hasar oluşumunda, kasın hızlı bir şekilde rejenerasyonunu sağlayan bir tamir mekanizmasında görev alırlar. Tip I kas liflerinde ifade olan bu gen miyoblastların füzyonunu uyararak kas liflerinin oluşumunu ve büyümesini sağlamaktadır [67]. İnsanlarda ve model organizmalarda yapılan tüm bu çalışmalar kalp-kas doku oluşumu ve morfogenezi, akson yönelimi ve sinir hücrelerinin gelişimi gibi lokomotor davranışın düzenlenmesinde görev alan bu genin egzersiz yanıtlarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Sonuçlarda görüldüğü gibi egzersiz yapan grupta egzersizle ilişkili gen regülasyonlarını kontrol eden sinyal mekanizmalarının önemi vurgulanırken, egzersiz yapmayan grupta yine egzersizle ve lokomotor davranışla ilişkili olan doku ve organların gelişimi işaret edilmektedir. İleri araştırmalarda bu genlerin birçoğunun görev aldıkları süreçlerden dolayı egzersiz fizyolojisiyle ilişkili aday genler arasında yer alabileceği düşünülmektedir.

Yaşlı (20 gün yaş) bireylerin analizlerine bakıldığında ise; her iki egzersiz durumu için tespit edilen genlerin genel olarak sinir doku ve hücrelerinin gelişimi, sinaptik iletim, lipid ve karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesi, sinyalizasyon ve aynı zamanda gen ifadesinin düzenlenmesi gibi ortak metabolik ve biyolojik süreçlerde yer aldığı görülmektedir. Yaşa bağlı olarak elde edilen sonuçlarda lipid ve karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesiyle ilişkili genlerin bulunması oldukça ilgi çekicidir. *Pdp1*, *SNF4Agamma*, *EcR*, *CG5895*, *CG11453* genleri lipid metabolizmasında ve *Cda4* geni karbonhidrat metabolizmasında yer almaktadır. Yapılan çalışmalar *AMPDI* geninin fonksiyon kaybının iskelet kasında insülin kontrollü karbonhidrat ve lipid metabolizmasının pozitif regülasyonunu kontrol ettiğini işaret etmektedir. Fonksiyon kaybıyla birlikte AMP birikiminin artışı AMP-aktive edici protein kinazı aktive ederek yağ asidi oksidasyonunun ve kastaki glikoz taşınımının artmasını sağladığı bilinmektedir [18, 68]. Bu genlerin ortologlarının da enerji metabolizmasının düzenlenmesinde anahtar role sahip olan AMP-aktive edici protein kinaz (*AMPK*) aktivitesi sergilediği görülmektedir. Aynı zamanda glukoz homeostazisiyle ilişkili olan *ImpL2*, *Slob* ve *Lar* genlerinin insülin bağlayıcı reseptör aktivitesi sergilediği ve açlığa tepki, ömür uzunluğu gibi süreçlerde görev aldığı bulunmuştur. Gen ontoloji analizlerinde lokomotor davranış fenotipiyle ilişkilendirilen genlerin yukarıda bahsedilen biyolojik yollarla birlikte, akson yönelimi, mitokondri organizasyonu ve bacak oluşumu gibi ortak süreçlerde de etkili olduğu bulunmuştur.

Her iki yaş grubu çerçevesinde değerlendirme yapacak olursak bazı genlerin hücre adezyonunda, hücre adezyon proteinlerinin oluşumu ve adezyon moleküllerinin bağlanması gibi süreçlerde görev aldığı görülmüştür. Hücre hareketlerinin organizasyonu, hücreler arası haberleşmenin ve hücre-hücre bağlantılarının sağlanabilmesi adına adezyon molekülleri ve proteinleri büyük bir önem taşımaktadır[69]. *Cad87A*, *mp*, *mun*, *beat-Vb*, *ed*, *plx*, *mspo* genleri ve *kkv*, *cno*, *kuz*, *caps* genlerinin insan ortologları biyolojik adezyon süreçlerinde yer almaktadır. Nöral dokuda ifade edilen bu genlerin birçoğu egzersiz yanıtlarının düzenlenebilmesi için gerekli olan sinaptik iletim ve kas-sinir sistemiyle ilişkili doku ve organların morfogenezi ve gelişimiyle bağlantılıdır. Bununla birlikte hücre adezyon moleküllerinden biri olan kaderinler hücre farklılaşması ve morfogenez üzerinde etkili olan moleküllerden biridir. Sinir sisteminde sinyalizasyon mekanizmalarında önemli bir role sahip olan *Cad87A* ve *ed* genlerinin kaderin adezyon moleküllerine bağlı olarak doku oluşumu ve farklılaşmasında görev aldıkları bulunmuştur [70, 71].

Hücrelerin ana iskeletini oluşturan aktin filametlerinin organizasyonu ve polimerizasyonu, aktomyozin kompleksinin oluşumu ve aktin bağlayıcı aktivite sergileyen birçok gen keşfedilmiştir. Hücrelerin şeklini belirleyen, mekanik destek sağlayan, hücre göçünde etkili aktin filametleri aynı zamanda kas kasılmasında oldukça büyük bir öneme sahiptir. Yapılan çalışmalarda *AMPdeam* geninin sarkomer içinde yer alan A bandında spesifik bir lokasyona sahip olduğu ve miyozine bağlandığı bilinmektedir [72]. Bu nedenle keşfedilen yeni genlerin kas kasılması sırasında sarkomer içinde *AMPdeam* geniyle etkileşim içinde olabilecekleri ya da egzersiz yanıtlarıyla ilişkili farklı biyolojik süreçlerde ortak görev alabilecekleri düşünülmektedir.

Egzersizle birlikte bağışıklık sistemi yanıtlarının değişim gösterdiği ve bu yanıtın egzersizin türü, süresi, yoğunluğu gibi pek çok değişkene bağlı olduğu bilinmektedir. Yoğun ve uzun egzersizin immün sistem fonksiyonlarını baskılamakta, orta ve hafif şiddetteki egzersizlerin immün sistem fonksiyonlarını arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda orta ve yoğun şiddetli egzersizlerin doğal bağışıklık sisteminde yer alan NK hücrelerinin aktivitesinde artışa, nötrofil fonksiyonlarının ise baskılanmasına neden olduğu görülmüştür [73]. GWAS analizi

sonuçlarında her iki yaş grubu için immün sistem yanıtlarının oluşumu ve bu yanıtların düzenlenmesinde görev alan genler bulunmaktadır. Daha önce egzersiz performans yanıtlarıyla ilişkileri ortaya konulmamış bu aday genlerin doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonunda ve gram-negatif bakterilere karşı savunma yanıtlarının oluşumunda rol aldıkları bulunmuştur. En çok isabet alan mtd ve DptB genlerinin doğal başıklıkla ilişkilenen IMD yolağında görev aldıkları, gram-negatif bakterilere karşı savunma yanıtlarının oluşumuyla ilişkili oldukları görülmektedir [74]. Aynı zamanda analizlerde saptanan *sprt*, *CG12163*, *mspo*, *Cda4* genlerinin insan ortologları da doğal bağışıklık sistemiyle ilişkili yollarda görev almaktadır.

GWAS sonucunda belirlenen genomik varyantların ilişkilendirildikleri hastalıkları incelediğimizde, egzersiz performansıyla ilişkilenen miyopati ve kardiyovasküler hastalıkların her iki yaş grubunda da sık rastlanıldığı görülmektedir. Bununla birlikte Spinocerebellar Ataksi, Parkinson, Amyotrofik Lateral Skleroz gibi nörodejeneratif bozuklukların ve epilepsi gibi sinir sistemi hastalıklarının da öne çıktığı görülmektedir (Çizelge 4.6.). Yapılan çalışmalar pürin metabolizmasının düzenlenmesinin sinir sistemiyle ilişkili olduğunun, tüm hücreler ve dokularda biyolojik işleve sahip pürin metabolitlerinin sinir hücrelerinin farklılaşması gibi bazı önemli hücresel yollarda rol oynadığını işaret etmektedir [75]. Bunun dışında analizler sonucunda bulunan inflamatuvar hastalıklar ve kornea distrofisi gibi göz hastalıklarının *Drosophila*'da egzersiz performans yanıtları ve lokomotor davranışla dolaylı yoldan ilişkilenebilir olması oldukça dikkat çekicidir. Tez çalışmasında odak gen olarak seçilen *AMPdeam*'in de ilişkili olduğu biyolojik süreçler ve hastalıklar düşünüldüğünde elde edilen bu sonuçların egzersiz performans yanıtlarının genetik alt yapısının aydınlatılmasında önemli katkılar sağlayacağı kuşkusuzdur.

Sonuç olarak tüm yaş grupları ve egzersiz durumları için tespit edilen genomik varyantların ve bu varyantların insan ortologlarının temelde enerji metabolizmasıyla ve lokomotor davranışla ilgili biyolojik yollarda görev aldığı görülmektedir. Büyük bir çoğunluğunun daha önce insan ya da diğer model organizmalarda egzersiz performans yanıtlarıyla ilişkisi kurulmamış bu genlerin *Drosophila melanogaster* için egzersiz performans yanıtlarıyla ilişkili aday genler olduğu düşünülmektedir. Bu tez çalışmasıyla birlikte egzersiz performansının genetik alt yapısının işlevsel çerçevesiyle ilk kez aydınlatılmış olması hem yapılan tez çalışmasının özgün

bir değer taşıdığını hem de genetik repertuarın genişlemesine büyük katkılar sağlayacağını göstermektedir. Bununla birlikte elde edilen sonuçların kesinlik kazanması, tespit edilen yüksek anlamlılığa sahip genomik varyantların işlevsel doğrulamalarının yapılmasıyla mümkün olabilir. Bu doğrultuda, seçilen aday genlerin mutant soylarının temin edilerek, deneysel çalışmalarda uygulandığı gibi egzersiz performans yanıtlarının farkları üzerinden validasyon çalışmaları yapılabilir. Belirlenen genler için yapılacak validasyon çalışmalarında tırmanma davranışının yanı sıra egzersizle yakın ilişkiye sahip lokomotor aktivite, yaşlanma, öğrenme ve hafıza gibi fenotipik özellikler üzerine kurulacak deneysel çalışmaların aday genlerin egzersiz performans yanıtlarıyla ilişkili süreçlere olan katkısının doğrulanması ve daha önce egzersize katkısı belirtilmemiş çok sayıda aday genin literatüre kazandırılması adına büyük bir öneme sahip olduğu düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- [1] L. S. Gramates, S. J. Marygold, G. D. Santos, *ve ark.*, “FlyBase at 25: looking to the future,” *Nucleic Acids Res*, vol. 45, no. D1, pp. D663-D671, Jan 4, **2017**.
- [2] G. Stelzer, N. Rosen, I. Plaschkes, *ve ark.*, “The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses,” *Curr Protoc Bioinformatics*, vol. 54, pp. 1 30 1-1 30 33, Jun 20, **2016**.
- [3] D. MacLaren, *ve J. Morton*, *Biochemistry for sport and exercise metabolism*: John Wiley & Sons, **2011**.
- [4] C. D. Nichols, J. Becnel, *ve U. B. Pandey*, “Methods to assay Drosophila behavior,” *J Vis Exp*, no. 61, Mar 7, **2012**.
- [5] T. F. C. Mackay, *ve W. Huang*, “Charting the genotype-phenotype map: lessons from the Drosophila melanogaster Genetic Reference Panel,” *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, vol. 7, no. 1, Jan, **2018**.
- [6] J. W. Gargano, I. Martin, P. Bhandari, *ve ark.*, “Rapid iterative negative geotaxis (RING): a new method for assessing age-related locomotor decline in Drosophila,” *Exp Gerontol*, vol. 40, no. 5, pp. 386-95, May, **2005**.
- [7] M. J. Li, P. Wang, X. Liu, *ve ark.*, “GWASdb: a database for human genetic variants identified by genome-wide association studies,” *Nucleic Acids Res*, vol. 40, no. Database issue, pp. D1047-54, Jan, **2012**.
- [8] T. Beck, T. Shorter, *ve A. J. Brookes*, “GWAS Central: a comprehensive resource for the discovery and comparison of genotype and phenotype data from genome-wide association studies,” *Nucleic Acids Res*, vol. 48, no. D1, pp. D933-D940, Jan 8, **2020**.
- [9] M. Collins, “Genetics and Sports,” *Medicine and Sport Science* vol. 54, **2009**.
- [10] I. I. Ahmetov, *ve O. N. Fedotovskaya*, “Current Progress in Sports Genomics,” *Adv Clin Chem*, vol. 70, pp. 247-314, **2015**.
- [11] J. P. L. F. Guilherme, A. C. C. Trintto, K. N. NORTH, *ve ark.*, “Genetics and sport performance current challenges and directions,” *Rev Bras Educ Fís Esporte*, vol. 28, pp. 177-93, **2014**.
- [12] I. I. Ahmetov, *ve O. N. Fedotovskaya*, “Sports genomics: Current state of knowledge and future directions,” *Cellular and Molecular Exercise Physiology*, vol. 1, no. 1, **2012**.
- [13] A. Leońska-Duniec, “Genetic Research In Modern Sport ” *Central European Journal of Sport Sciences and Medicine*, vol. 3, pp. 19-26, **2013**.

- [14] A. Maciejewska-Skrendo, P. Cieszczyk, J. Chycki, *ve ark.*, “Genetic Markers Associated with Power Athlete Status,” *J Hum Kinet*, vol. 68, pp. 17-36, Aug, **2019**.
- [15] H. Attrill, P. Gaudet, R. P. Huntley, *ve ark.*, “Annotation of gene product function from high-throughput studies using the Gene Ontology,” *Database (Oxford)*, vol. 2019, Jan 1, **2019**.
- [16] J. S. Baker, M. C. McCormick, *ve R. A. Robergs*, “Interaction among Skeletal Muscle Metabolic Energy Systems during Intense Exercise,” *J Nutr Metab*, vol. 2010, pp. 905612, **2010**.
- [17] C. R. Hancock, J. J. Brault, *ve R. L. Terjung*, “Protecting the cellular energy state during contractions: role of AMP deaminase,” *J Physiol Pharmacol*, vol. 57 Suppl 10, pp. 17-29, Nov, **2006**.
- [18] M. A. Zabielska, T. Borkowski, E. M. Slominska, *ve ark.*, “Inhibition of AMP deaminase as therapeutic target in cardiovascular pathology,” *Pharmacol Rep*, vol. 67, no. 4, pp. 682-8, Aug, **2015**.
- [19] C. R. Scriver, *The metabolic & molecular bases of inherited disease*: New York; Montreal: McGraw-Hill, **2001**.
- [20] D. K. Mahnke-Zizelman, *ve R. L. Sabina*, “Localization of N-terminal sequences in human AMP deaminase isoforms that influence contractile protein binding,” *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 285, no. 2, pp. 489-95, Jul 13, **2001**.
- [21] F. Ronca, *ve A. Raggi*, “Role of the HPRG Component of Striated Muscle AMP Deaminase in the Stability and Cellular Behaviour of the Enzyme,” *Biomolecules*, vol. 8, no. 3, Aug 23, **2018**.
- [22] L. D. Hayes, “Genetic Predictors of Adenosine Monophosphate Deaminase Deficiency,” *Journal of Sports Medicine & Doping Studies*, vol. 03, no. 02, **2013**.
- [23] R. T. Smolenski, I. Rybakowska, J. Turyn, *ve ark.*, “AMP deaminase 1 gene polymorphism and heart disease-a genetic association that highlights new treatment,” *Cardiovasc Drugs Ther*, vol. 28, no. 2, pp. 183-9, Apr, **2014**.
- [24] H. Fischer, M. Esbjornsson, R. L. Sabina, *ve ark.*, “AMP deaminase deficiency is associated with lower sprint cycling performance in healthy subjects,” *J Appl Physiol (1985)*, vol. 103, no. 1, pp. 315-22, Jul, **2007**.
- [25] N. C. Riddle, “Drosophila melanogaster, a new model for exercise research,” *Acta Physiol (Oxf)*, vol. 227, no. 3, pp. e13352, Nov, **2019**.
- [26] L. P. Watanabe, *ve N. C. Riddle*, “New opportunities: Drosophila as a model system for exercise research,” *J Appl Physiol (1985)*, vol. 127, no. 2, pp. 482-490, Aug 1, **2019**.
- [27] S. Mendez, L. Watanabe, R. Hill, *ve ark.*, “The TreadWheel: A Novel Apparatus to Measure Genetic Variation in Response to Gently Induced Exercise for Drosophila,” *PLoS One*, vol. 11, no. 10, pp. e0164706, **2016**.



- [28] A. Sujkowski, Brian Bazzell, Kylie Carpenter, *ve ark.*, “Endurance exercise and selective breeding for longevity extend *Drosophila* healthspan by overlapping mechanisms,” *AGING*, vol. 7, pp. 535-550, **2015**.
- [29] L. Zheng, Q. F. Li, L. Ni, *ve ark.*, “Lifetime regular exercise affects the incident of different arrhythmias and improves organismal health in aging female *Drosophila melanogaster*,” *Biogerontology*, vol. 18, no. 1, pp. 97-108, Feb, **2017**.
- [30] N. Piazza, B. Gosangi, S. Devilla, *ve ark.*, “Exercise-training in young *Drosophila melanogaster* reduces age-related decline in mobility and cardiac performance,” *PLoS One*, vol. 4, no. 6, pp. e5886, Jun 11, **2009**.
- [31] R. Bajracharya, ve J. W. O. Ballard, “Dietary management and physical exercise can improve climbing defects and mitochondrial activity in *Drosophila melanogaster* parkin null mutants,” *Fly (Austin)*, vol. 12, no. 2, pp. 95-104, **2018**.
- [32] A. Sujkowski, D. Ramesh, A. Brockmann, *ve ark.*, “Octopamine Drives Endurance Exercise Adaptations in *Drosophila*,” *Cell Rep*, vol. 21, no. 7, pp. 1809-1823, Nov 14, **2017**.
- [33] D. T. Wen, L. Zheng, L. Ni, *ve ark.*, “The expression of CG9940 affects the adaptation of cardiac function, mobility, and lifespan to exercise in aging *Drosophila*,” *Exp Gerontol*, vol. 83, pp. 6-14, Oct, **2016**.
- [34] Deng-Tai Wen, Lan Zheng, Jin-Xiu Li, *ve ark.*, “The activation of cardiac dSir2-related pathways mediates physical exercise resistance to heart aging in old *Drosophila*,” *AGING*, vol. 11, **2019**.
- [35] M. J. Tinkerhess, L. Healy, M. Morgan, *ve ark.*, “The *Drosophila* PGC-1alpha homolog spargel modulates the physiological effects of endurance exercise,” *PLoS One*, vol. 7, no. 2, pp. e31633, **2012**.
- [36] D. Damschroder, C. Reynolds, ve R. Wessells, “*Drosophila* tafazzin mutants have impaired exercise capacity,” *Physiol Rep*, vol. 6, no. 3, Feb, **2018**.
- [37] G. Sella, ve N. H. Barton, “Thinking About the Evolution of Complex Traits in the Era of Genome-Wide Association Studies,” *Annu Rev Genomics Hum Genet*, vol. 20, pp. 461-493, Aug 31, **2019**.
- [38] W. S. Bush, ve J. H. Moore, “Chapter 11: Genome-wide association studies,” *PLoS Comput Biol*, vol. 8, no. 12, pp. e1002822, **2012**.
- [39] V. Tam, N. Patel, M. Turcotte, *ve ark.*, “Benefits and limitations of genome-wide association studies,” *Nat Rev Genet*, vol. 20, no. 8, pp. 467-484, Aug, **2019**.
- [40] C. S. Ku, E. Y. Loy, Y. Pawitan, *ve ark.*, “The pursuit of genome-wide association studies: where are we now?,” *J Hum Genet*, vol. 55, no. 4, pp. 195-206, Apr, **2010**.
- [41] D. Tian, P. Wang, B. Tang, *ve ark.*, “GWAS Atlas: a curated resource of genome-wide variant-trait associations in plants and animals,” *Nucleic Acids Res*, vol. 48, no. D1, pp. D927-D932, Jan 8, **2020**.

- [42] C. Pickering, B. Suraci, E. A. Semenova, *ve ark.*, “A Genome-Wide Association Study of Sprint Performance in Elite Youth Football Players,” *J Strength Cond Res*, vol. 33, no. 9, pp. 2344-2351, Sep, **2019**.
- [43] I. Ahmetov, N. Kulemin, D. Popov, *ve ark.*, “Genome-wide association study identifies three novel genetic markers associated with elite endurance performance,” *Biol Sport*, vol. 32, no. 1, pp. 3-9, Mar, **2015**.
- [44] J. Ramirez, S. V. Duijvenboden, I. Ntalla, *ve ark.*, “Thirty loci identified for heart rate response to exercise and recovery implicate autonomic nervous system,” *Nat Commun*, vol. 9, no. 1, pp. 1947, May 16, **2018**.
- [45] T. F. Mackay, S. Richards, E. A. Stone, *ve ark.*, “The *Drosophila melanogaster* Genetic Reference Panel,” *Nature*, vol. 482, no. 7384, pp. 173-8, Feb 8, **2012**.
- [46] W. Huang, A. Massouras, Y. Inoue, *ve ark.*, “Natural variation in genome architecture among 205 *Drosophila melanogaster* Genetic Reference Panel lines,” *Genome Res*, vol. 24, no. 7, pp. 1193-208, Jul, **2014**.
- [47] S. T. Harbison, S. Kumar, W. Huang, *ve ark.*, “Genome-Wide Association Study of Circadian Behavior in *Drosophila melanogaster*,” *Behav Genet*, vol. 49, no. 1, pp. 60-82, Jan, **2019**.
- [48] L. P. Watanabe, C. Gordon, M. Y. Momeni, *ve ark.*, “Genetic Networks Underlying Natural Variation in Basal and Induced Activity Levels in *Drosophila melanogaster*,” *G3 (Bethesda)*, vol. 10, no. 4, pp. 1247-1260, Apr 9, **2020**.
- [49] D. K. Ivanov, V. Escott-Price, M. Ziehm, *ve ark.*, “Longevity GWAS Using the *Drosophila* Genetic Reference Panel,” *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, vol. 70, no. 12, pp. 1470-8, Dec, **2015**.
- [50] D. E. James, D. Francis, S. Ghazanfar, *ve ark.*, “Genome-wide analysis in *Drosophila* reveals diet by gene interactions and uncovers diet-responsive genes,” *bioRxiv*, pp. 718304, **2020**.
- [51] S. T. Thibault, M. A. Singer, W. Y. Miyazaki, *ve ark.*, “A complementary transposon tool kit for *Drosophila melanogaster* using P and piggyBac,” *Nat Genet*, vol. 36, no. 3, pp. 283-7, Mar, **2004**.
- [52] T. A. Markow, *ve P. O'Grady*, *Drosophila: a guide to species identification and use*: Elsevier, **2005**.
- [53] R. R. Sokal, “The principles and practice of statistics in biological research,” *Biometry*, pp. 451-554, **1995**.
- [54] R. C. Team, “R version 3.5. 1 (Feather Spray): A language and environment for statistical computing,” *R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*. URL <https://www.r-project.org>, **2018**.
- [55] G. B. Ehret, “Genome-wide association studies: contribution of genomics to understanding blood pressure and essential hypertension,” *Curr Hypertens Rep*, vol. 12, no. 1, pp. 17-25, Feb, **2010**.

- [56] D. AYGÜN, “Drosophila melanogaster'de parkin geniyle etkileşen ve lokomotor davranışı etkileyen genlerin genomik ilişkilendirme modeliyle saptanması,” *Fen Bilimleri Enstitüsü*, **2017**.
- [57] S. X. Ge, D. Jung, ve R. Yao, “ShinyGO: a graphical gene-set enrichment tool for animals and plants,” *Bioinformatics*, vol. 36, no. 8, pp. 2628-2629, Apr 15, **2020**.
- [58] P. D. Thomas, M. J. Campbell, A. Kejariwal, *ve ark.*, “PANTHER: a library of protein families and subfamilies indexed by function,” *Genome Res*, vol. 13, no. 9, pp. 2129-41, Sep, **2003**.
- [59] Y. H. Hu, I. Flockhart, A. Vinayagam, *ve ark.*, “An integrative approach to ortholog prediction for disease-focused and other functional studies,” *Bmc Bioinformatics*, vol. 12, no. 235, pp. 1-16, Aug 31, **2011**.
- [60] J. L. Ivy, “Exercise Physiology: A Brief History and Recommendations Regarding Content Requirements for the Kinesiology Major,” *Quest*, vol. 59, no. 1, pp. 34-41, **2007**.
- [61] K. A. Clark, A. S. McElhinny, M. C. Beckerle, *ve ark.*, “Striated muscle cytoarchitecture: an intricate web of form and function,” *Annu Rev Cell Dev Biol*, vol. 18, pp. 637-706, **2002**.
- [62] C. Simioni, G. Zauli, A. M. Martelli, *ve ark.*, “Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging,” *Oncotarget*, vol. 9, no. 24, pp. 17181, **2018**.
- [63] M. J. Blackney, R. Cox, D. Shepherd, *ve ark.*, “Cloning and expression analysis of Drosophila extracellular Cu Zn superoxide dismutase,” *Bioscience reports*, vol. 34, no. 6, **2014**.
- [64] H. Meyer, M. Panz, S. Albrecht, *ve ark.*, “Drosophila metalloproteases in development and differentiation: the role of ADAM proteins and their relatives,” *European journal of cell biology*, vol. 90, no. 9, pp. 770-778, **2011**.
- [65] T. Lieber, S. Kidd, ve M. W. Young, “kuzbanian-mediated cleavage of Drosophila Notch,” *Genes & development*, vol. 16, no. 2, pp. 209-221, **2002**.
- [66] S. Sotillos, F. Roch, ve S. Campuzano, “The metalloprotease-disintegrin Kuzbanian participates in Notch activation during growth and patterning of Drosophila imaginal discs,” *Development*, vol. 124, no. 23, pp. 4769-4779, **1997**.
- [67] T. Dehmel, H. H. Goebel, H. P. Hartung, *ve ark.*, “The metalloproteinase - disintegrin ADAM10 is exclusively expressed by type I muscle fibers,” *Muscle & nerve*, vol. 38, no. 2, pp. 1049-1051, **2008**.
- [68] J. C. Rubio, M. Perez, J. L. Maté-Muñoz, *ve ark.*, “AMPD1 genotypes and exercise capacity in McArdle patients,” *International journal of sports medicine*, vol. 29, no. 4, pp. 331-335, **2008**.
- [69] M. H. Terekeci, B. Şahan, ve C. Top, “Hücre adezyon molekülleri,” *EVALUATION*, vol. 33, pp. 38, **2008**.

- [70] S.-Y. Wei, L. M. Escudero, F. Yu, *ve ark.*, “Echinoid is a component of adherens junctions that cooperates with DE-Cadherin to mediate cell adhesion,” *Developmental cell*, vol. 8, no. 4, pp. 493-504, **2005**.
- [71] E. Hill, I. D. Broadbent, C. Chothia, *ve ark.*, “Cadherin superfamily proteins in *Caenorhabditis elegans* and *Drosophila melanogaster*,” *Journal of molecular biology*, vol. 305, no. 5, pp. 1011-1024, **2001**.
- [72] L.-Y. R. Hu, M. A. Ackermann, *ve* A. Kontogianni-Konstantopoulos, “The sarcomeric M-region: A molecular command center for diverse cellular processes,” *BioMed research international*, vol. 2015, **2015**.
- [73] S. Ç. ŞENİŞİK, “Egzersiz ve Bağışıklık Sistemi,” *Spor Hekimliği Dergisi*, vol. 50, no. 1, pp. 011-020, **2015**.
- [74] Z. Wang, C. D. Berkey, *ve* P. I. Watnick, “The *Drosophila* protein mustard tailors the innate immune response activated by the immune deficiency pathway,” *The Journal of Immunology*, vol. 188, no. 8, pp. 3993-4000, **2012**.
- [75] H. Jinnah, *ve* G. Van Den Berghe, Metabolic disorders of purine metabolism affecting the nervous system, Handbook of clinical neurology, pp. 1827-1836: Elsevier, **2013**.
- [76] T. Flat, Life-History Evolution and the Genetics of Fitness Components in *Drosophila melanogaster*, *Genetics*, 214-1, pp. 3-48, **2020**.

## EKLER

**EK 1 – DGRP x *AMPdeam* Mutant Soyu yavru dölllerine ait 4 gün yaş egzersiz performans skorlarının özet istatistikleri**

DGRP Soyları	Egzersiz Durumu	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	Güven Aralığı (%95)
21	Egzersiz Negatif	26	2.6923	1.1582	0.2272	0.4678
21	Egzersiz Pozitif	37	1.6486	0.5877	0.0966	0.1959
26	Egzersiz Negatif	21	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
26	Egzersiz Pozitif	40	2.5000	1.2609	0.1994	0.4032
28	Egzersiz Negatif	32	2.6563	1.2854	0.2272	0.4634
28	Egzersiz Pozitif	41	2.4146	0.9741	0.1521	0.3074
31	Egzersiz Negatif	27	2.1852	0.8787	0.1691	0.3476
31	Egzersiz Pozitif	36	2.5278	0.8102	0.1350	0.2741
32	Egzersiz Negatif	27	3.2593	1.4031	0.2700	0.5550
32	Egzersiz Pozitif	34	1.8529	0.5577	0.0956	0.1946
38	Egzersiz Negatif	15	2.9333	1.4376	0.3712	0.7961
38	Egzersiz Pozitif	43	2.8140	1.2200	0.1860	0.3755
45	Egzersiz Negatif	31	2.9032	1.6804	0.3018	0.6164
45	Egzersiz Pozitif	42	2.6905	1.5693	0.2422	0.4890
48	Egzersiz Negatif	32	2.8125	1.3060	0.2309	0.4709
48	Egzersiz Pozitif	43	3.0000	1.5119	0.2306	0.4653
59	Egzersiz Negatif	31	3.7742	1.2030	0.2161	0.4413
59	Egzersiz Pozitif	40	2.3000	0.8829	0.1396	0.2824
73	Egzersiz Negatif	31	2.5484	1.1500	0.2066	0.4218
73	Egzersiz Pozitif	34	2.0588	0.8856	0.1519	0.3090
91	Egzersiz Negatif	32	3.2500	1.4142	0.2500	0.5099
91	Egzersiz Pozitif	39	2.0513	0.7930	0.1270	0.2571
93	Egzersiz Negatif	32	2.5625	1.2936	0.2287	0.4664
93	Egzersiz Pozitif	47	3.0000	1.3351	0.1948	0.3920
105	Egzersiz Negatif	32	2.3750	1.6801	0.2970	0.6057
105	Egzersiz Pozitif	46	3.2391	1.6081	0.2371	0.4775
129	Egzersiz Negatif	30	3.6333	1.4259	0.2603	0.5325
129	Egzersiz Pozitif	43	3.6047	1.6204	0.2471	0.4987
138	Egzersiz Negatif	33	3.5152	1.5232	0.2652	0.5401
138	Egzersiz Pozitif	37	1.8919	0.7740	0.1272	0.2581
142	Egzersiz Negatif	31	3.5484	1.5240	0.2737	0.5590
142	Egzersiz Pozitif	43	3.5116	1.5177	0.2314	0.4671
149	Egzersiz Negatif	32	2.5625	1.4128	0.2497	0.5094
149	Egzersiz Pozitif	42	3.4286	1.4839	0.2290	0.4624
158	Egzersiz Negatif	35	3.6286	1.4770	0.2497	0.5074
158	Egzersiz Pozitif	44	3.2045	1.4719	0.2219	0.4475
161	Egzersiz Negatif	34	3.0000	1.5763	0.2703	0.5500
161	Egzersiz Pozitif	45	3.2667	1.4365	0.2141	0.4316
176	Egzersiz Negatif	32	2.5938	1.4997	0.2651	0.5407
176	Egzersiz Pozitif	41	3.3659	1.3557	0.2117	0.4279

177	Egzersiz Negatif	36	2.8611	1.4958	0.2493	0.5061
177	Egzersiz Pozitif	44	3.0682	1.5759	0.2376	0.4791
181	Egzersiz Negatif	33	3.0606	1.3679	0.2381	0.4850
181	Egzersiz Pozitif	42	3.6905	1.1788	0.1819	0.3674
208	Egzersiz Negatif	32	3.0000	1.4591	0.2579	0.5261
208	Egzersiz Pozitif	43	3.4884	1.5488	0.2362	0.4766
228	Egzersiz Negatif	27	2.2222	0.8473	0.1631	0.3352
228	Egzersiz Pozitif	29	3.0345	1.6143	0.2998	0.6140
235	Egzersiz Negatif	29	3.7586	1.6400	0.3045	0.6238
235	Egzersiz Pozitif	44	3.1136	1.5733	0.2372	0.4783
239	Egzersiz Negatif	21	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
239	Egzersiz Pozitif	28	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
256	Egzersiz Negatif	32	2.6875	1.4906	0.2635	0.5374
256	Egzersiz Pozitif	42	3.5238	1.5018	0.2317	0.4680
287	Egzersiz Negatif	32	2.6875	1.5332	0.2710	0.5528
287	Egzersiz Pozitif	42	2.9762	1.2589	0.1942	0.3923
303	Egzersiz Negatif	31	3.3548	1.5394	0.2765	0.5647
303	Egzersiz Pozitif	44	3.4773	1.1307	0.1705	0.3438
304	Egzersiz Negatif	27	3.0370	1.6048	0.3089	0.6349
304	Egzersiz Pozitif	43	3.3721	1.4642	0.2233	0.4506
306	Egzersiz Negatif	32	2.8125	1.3060	0.2309	0.4709
306	Egzersiz Pozitif	43	3.3721	1.1344	0.1730	0.3491
307	Egzersiz Negatif	30	3.4000	1.5669	0.2861	0.5851
307	Egzersiz Pozitif	43	3.7442	1.3290	0.2027	0.4090
309	Egzersiz Negatif	32	3.2188	1.4753	0.2608	0.5319
309	Egzersiz Pozitif	29	3.4828	1.2136	0.2254	0.4616
310	Egzersiz Negatif	33	3.0606	1.5194	0.2645	0.5388
310	Egzersiz Pozitif	44	2.6591	1.2378	0.1866	0.3763
313	Egzersiz Negatif	32	2.9688	1.4916	0.2637	0.5378
313	Egzersiz Pozitif	45	3.7111	1.3755	0.2050	0.4132
315	Egzersiz Negatif	31	3.2581	1.5699	0.2820	0.5758
315	Egzersiz Pozitif	44	3.4545	1.5166	0.2286	0.4611
317	Egzersiz Negatif	33	3.4848	1.3721	0.2388	0.4865
317	Egzersiz Pozitif	43	3.8837	1.4509	0.2213	0.4465
318	Egzersiz Negatif	32	3.2813	1.7822	0.3151	0.6426
318	Egzersiz Pozitif	44	3.8864	1.2430	0.1874	0.3779
320	Egzersiz Negatif	30	3.1333	1.4320	0.2614	0.5347
320	Egzersiz Pozitif	41	3.7805	1.3695	0.2139	0.4323
321	Egzersiz Negatif	27	3.9259	1.3847	0.2665	0.5478
321	Egzersiz Pozitif	45	3.6889	1.5348	0.2288	0.4611
324	Egzersiz Negatif	33	3.0909	1.4440	0.2514	0.5120
324	Egzersiz Pozitif	42	2.8095	1.3111	0.2023	0.4086
338	Egzersiz Negatif	28	2.1786	0.9449	0.1786	0.3664
338	Egzersiz Pozitif	44	3.1364	1.3908	0.2097	0.4229
348	Egzersiz Negatif	24	3.4167	1.3805	0.2818	0.5829
348	Egzersiz Pozitif	38	3.2895	1.5753	0.2555	0.5178

350	Egzersiz Negatif	32	2.8438	1.2472	0.2205	0.4497
350	Egzersiz Pozitif	43	3.0233	1.3361	0.2038	0.4112
352	Egzersiz Negatif	33	2.7879	1.4525	0.2529	0.5150
352	Egzersiz Pozitif	42	3.0714	1.3506	0.2084	0.4209
354	Egzersiz Negatif	17	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
354	Egzersiz Pozitif	42	2.3571	1.0078	0.1555	0.3141
356	Egzersiz Negatif	27	2.3333	0.9608	0.1849	0.3801
356	Egzersiz Pozitif	42	2.9762	1.4731	0.2273	0.4591
357	Egzersiz Negatif	29	3.1724	1.5135	0.2810	0.5757
357	Egzersiz Pozitif	43	3.6279	1.4804	0.2258	0.4556
358	Egzersiz Negatif	32	3.1563	1.5050	0.2661	0.5426
358	Egzersiz Pozitif	44	3.3182	1.5367	0.2317	0.4672
359	Egzersiz Negatif	33	2.9091	1.3776	0.2398	0.4885
359	Egzersiz Pozitif	44	2.7273	1.3183	0.1987	0.4008
360	Egzersiz Negatif	29	3.7586	1.3271	0.2464	0.5048
360	Egzersiz Pozitif	37	3.5405	1.5383	0.2529	0.5129
362	Egzersiz Negatif	30	3.1667	1.3412	0.2449	0.5008
362	Egzersiz Pozitif	38	3.5789	1.2868	0.2087	0.4229
367	Egzersiz Negatif	32	2.8125	1.4242	0.2518	0.5135
367	Egzersiz Pozitif	40	3.3750	1.4796	0.2339	0.4732
370	Egzersiz Negatif	32	2.7500	1.3440	0.2376	0.4846
370	Egzersiz Pozitif	42	3.5714	1.1507	0.1776	0.3586
371	Egzersiz Negatif	28	2.7143	1.3569	0.2564	0.5262
371	Egzersiz Pozitif	41	3.0976	1.4458	0.2258	0.4563
379	Egzersiz Negatif	31	3.0645	1.4361	0.2579	0.5268
379	Egzersiz Pozitif	42	3.1190	1.3289	0.2051	0.4141
380	Egzersiz Negatif	26	1.8846	0.3258	0.0639	0.1316
380	Egzersiz Pozitif	43	2.3256	0.9933	0.1515	0.3057
381	Egzersiz Negatif	17	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
381	Egzersiz Pozitif	43	3.4186	1.4012	0.2137	0.4312
383	Egzersiz Negatif	32	3.2500	1.4591	0.2579	0.5261
383	Egzersiz Pozitif	44	3.7500	1.4326	0.2160	0.4355
386	Egzersiz Negatif	31	2.5806	1.2852	0.2308	0.4714
386	Egzersiz Pozitif	41	3.1707	1.2430	0.1941	0.3923
399	Egzersiz Negatif	33	3.3333	1.2910	0.2247	0.4578
399	Egzersiz Pozitif	41	3.8293	1.2228	0.1910	0.3859
409	Egzersiz Negatif	32	2.6875	1.4688	0.2596	0.5295
409	Egzersiz Pozitif	42	3.6190	1.2485	0.1926	0.3890
437	Egzersiz Negatif	31	1.7097	0.5884	0.1057	0.2158
437	Egzersiz Pozitif	44	2.9773	1.2848	0.1937	0.3906
440	Egzersiz Negatif	34	3.4706	1.3977	0.2397	0.4877
440	Egzersiz Pozitif	43	3.3256	1.1897	0.1814	0.3661
441	Egzersiz Negatif	30	3.0667	1.2576	0.2296	0.4696
441	Egzersiz Pozitif	43	2.9535	1.3965	0.2130	0.4298
461	Egzersiz Negatif	33	3.0606	1.5600	0.2716	0.5532
461	Egzersiz Pozitif	41	3.4634	1.3057	0.2039	0.4121

492	Egzersiz Negatif	22	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
492	Egzersiz Pozitif	25	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
505	Egzersiz Negatif	30	2.8000	1.2149	0.2218	0.4536
505	Egzersiz Pozitif	40	3.0750	1.2888	0.2038	0.4122
509	Egzersiz Negatif	35	2.3429	0.9375	0.1585	0.3221
509	Egzersiz Pozitif	43	3.7442	1.1147	0.1700	0.3430
551	Egzersiz Negatif	29	2.8621	1.2457	0.2313	0.4738
551	Egzersiz Pozitif	45	3.0000	1.2060	0.1798	0.3623
555	Egzersiz Negatif	32	2.9375	1.3183	0.2330	0.4753
555	Egzersiz Pozitif	42	3.3095	1.2195	0.1882	0.3800
559	Egzersiz Negatif	32	3.0625	1.2427	0.2197	0.4480
559	Egzersiz Pozitif	45	3.4222	1.3398	0.1997	0.4025
563	Egzersiz Negatif	18	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
563	Egzersiz Pozitif	33	1.6061	0.5556	0.0967	0.1970
566	Egzersiz Negatif	30	1.6667	0.7112	0.1298	0.2656
566	Egzersiz Pozitif	41	2.0732	0.8772	0.1370	0.2769
584	Egzersiz Negatif	28	2.2857	0.8100	0.1531	0.3141
584	Egzersiz Pozitif	43	2.8372	1.1533	0.1759	0.3549
589	Egzersiz Negatif	30	3.2000	1.3235	0.2416	0.4942
589	Egzersiz Pozitif	38	3.8947	1.1807	0.1915	0.3881
639	Egzersiz Negatif	29	3.6552	1.1425	0.2122	0.4346
639	Egzersiz Pozitif	41	3.1463	1.2361	0.1931	0.3902
642	Egzersiz Negatif	31	3.3871	1.4066	0.2526	0.5159
642	Egzersiz Pozitif	42	2.8810	1.2917	0.1993	0.4025
646	Egzersiz Negatif	30	4.3667	0.7649	0.1396	0.2856
646	Egzersiz Pozitif	43	3.4651	1.5330	0.2338	0.4718
703	Egzersiz Negatif	30	3.5000	1.4563	0.2659	0.5438
703	Egzersiz Pozitif	40	3.0750	1.2483	0.1974	0.3992
705	Egzersiz Negatif	31	3.0968	1.4226	0.2555	0.5218
705	Egzersiz Pozitif	42	3.1429	1.4068	0.2171	0.4384
707	Egzersiz Negatif	26	2.1538	0.7317	0.1435	0.2955
707	Egzersiz Pozitif	42	2.7619	1.4785	0.2281	0.4607
712	Egzersiz Negatif	34	2.7941	1.3878	0.2380	0.4842
712	Egzersiz Pozitif	44	3.5000	1.3382	0.2017	0.4068
721	Egzersiz Negatif	26	2.1154	0.5883	0.1154	0.2376
721	Egzersiz Pozitif	35	2.2571	0.8168	0.1381	0.2806
727	Egzersiz Negatif	28	1.7500	0.5853	0.1106	0.2270
727	Egzersiz Pozitif	45	2.3778	1.3864	0.2067	0.4165
761	Egzersiz Negatif	20	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
761	Egzersiz Pozitif	45	2.5556	1.3409	0.1999	0.4028
774	Egzersiz Negatif	34	3.1765	1.1927	0.2045	0.4161
774	Egzersiz Pozitif	42	3.1905	1.1943	0.1843	0.3722
776	Egzersiz Negatif	33	2.6061	1.3449	0.2341	0.4769
776	Egzersiz Pozitif	43	2.8837	1.3489	0.2057	0.4151
786	Egzersiz Negatif	34	3.5000	1.4616	0.2507	0.5100
786	Egzersiz Pozitif	43	3.0465	1.5268	0.2328	0.4699



<b>790</b>	Egzersiz Negatif	21	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>790</b>	Egzersiz Pozitif	28	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>796</b>	Egzersiz Negatif	34	2.7059	1.5478	0.2654	0.5401
<b>796</b>	Egzersiz Pozitif	34	2.2353	0.8896	0.1526	0.3104
<b>799</b>	Egzersiz Negatif	34	3.3235	1.3865	0.2378	0.4838
<b>799</b>	Egzersiz Pozitif	41	3.5122	1.3986	0.2184	0.4415
<b>802</b>	Egzersiz Negatif	32	3.1250	1.4085	0.2490	0.5078
<b>802</b>	Egzersiz Pozitif	40	3.5750	1.3183	0.2084	0.4216
<b>804</b>	Egzersiz Negatif	32	2.8438	1.3704	0.2423	0.4941
<b>804</b>	Egzersiz Pozitif	45	3.1556	1.5069	0.2246	0.4527
<b>808</b>	Egzersiz Negatif	26	2.1923	0.8494	0.1666	0.3431
<b>808</b>	Egzersiz Pozitif	44	2.9545	1.3460	0.2029	0.4092
<b>810</b>	Egzersiz Negatif	30	3.6667	1.2411	0.2266	0.4634
<b>810</b>	Egzersiz Pozitif	42	3.6905	1.0474	0.1616	0.3264
<b>818</b>	Egzersiz Negatif	34	3.3235	1.4296	0.2452	0.4988
<b>818</b>	Egzersiz Pozitif	41	3.8537	1.3146	0.2053	0.4149
<b>820</b>	Egzersiz Negatif	31	3.0968	1.4687	0.2638	0.5387
<b>820</b>	Egzersiz Pozitif	38	3.3684	1.3441	0.2180	0.4418
<b>822</b>	Egzersiz Negatif	32	3.2500	1.3678	0.2418	0.4932
<b>822</b>	Egzersiz Pozitif	42	3.1429	1.4579	0.2250	0.4543
<b>843</b>	Egzersiz Negatif	30	3.1333	1.3060	0.2384	0.4877
<b>843</b>	Egzersiz Pozitif	43	3.6977	1.2058	0.1839	0.3711
<b>850</b>	Egzersiz Negatif	27	3.7037	1.1706	0.2253	0.4631
<b>850</b>	Egzersiz Pozitif	45	2.9111	1.2760	0.1902	0.3834
<b>861</b>	Egzersiz Negatif	31	2.5161	1.4576	0.2618	0.5347
<b>861</b>	Egzersiz Pozitif	43	3.4186	1.4348	0.2188	0.4416
<b>890</b>	Egzersiz Negatif	34	2.6471	1.4117	0.2421	0.4926
<b>890</b>	Egzersiz Pozitif	35	2.7143	1.3410	0.2267	0.4607
<b>892</b>	Egzersiz Negatif	30	3.3333	1.4700	0.2684	0.5489
<b>892</b>	Egzersiz Pozitif	42	3.1190	1.3829	0.2134	0.4309
<b>897</b>	Egzersiz Negatif	32	3.3438	1.2600	0.2227	0.4543
<b>897</b>	Egzersiz Pozitif	41	3.2683	1.2850	0.2007	0.4056
<b>900</b>	Egzersiz Negatif	29	3.4138	1.3233	0.2457	0.5034
<b>900</b>	Egzersiz Pozitif	43	3.7674	1.2313	0.1878	0.3789

**EK 2 – DGRP Soyu x Kontrol Soyu yavru döllere ait 4 gün yaş egzersiz performans skorlarının özet istatistikleri**

<b>DGRP Soyları</b>	<b>Egzersiz Durumu</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Standart Sapma</b>	<b>Standart Hata</b>	<b>Güven Aralığı (%95)</b>
21	Egzersiz Negatif	29	2.8276	1.5600	0.2897	0.5934
21	Egzersiz Pozitif	43	2.9070	1.3941	0.2126	0.4290
26	Egzersiz Negatif	30	1.7333	0.5833	0.1065	0.2178
26	Egzersiz Pozitif	37	1.8919	0.6576	0.1081	0.2193
28	Egzersiz Negatif	25	2.0000	0.5000	0.1000	0.2064
28	Egzersiz Pozitif	34	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
31	Egzersiz Negatif	27	1.5556	0.6980	0.1343	0.2761
31	Egzersiz Pozitif	39	1.7692	0.5832	0.0934	0.1890
32	Egzersiz Negatif	30	3.0000	1.4142	0.2582	0.5281
32	Egzersiz Pozitif	28	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
38	Egzersiz Negatif	29	1.6552	0.6695	0.1243	0.2547
38	Egzersiz Pozitif	44	1.6591	0.6078	0.0916	0.1848
45	Egzersiz Negatif	34	3.5588	1.5013	0.2575	0.5238
45	Egzersiz Pozitif	40	1.8000	0.6076	0.0961	0.1943
48	Egzersiz Negatif	30	2.0000	1.0505	0.1918	0.3922
48	Egzersiz Pozitif	40	2.1250	0.8530	0.1349	0.2728
59	Egzersiz Negatif	30	2.9667	1.3767	0.2514	0.5141
59	Egzersiz Pozitif	44	3.0455	1.1999	0.1809	0.3648
73	Egzersiz Negatif	30	1.6000	0.6215	0.1135	0.2321
73	Egzersiz Pozitif	36	1.5000	0.5071	0.0845	0.1716
91	Egzersiz Negatif	31	3.0000	1.4142	0.2540	0.5187
91	Egzersiz Pozitif	41	2.7317	1.3043	0.2037	0.4117
93	Egzersiz Negatif	30	1.9333	0.8683	0.1585	0.3242
93	Egzersiz Pozitif	38	2.1053	0.8315	0.1349	0.2733
105	Egzersiz Negatif	31	2.7097	1.5098	0.2712	0.5538
105	Egzersiz Pozitif	41	3.0732	1.5715	0.2454	0.4960
129	Egzersiz Negatif	34	2.3235	1.4714	0.2523	0.5134
129	Egzersiz Pozitif	38	2.1842	0.9258	0.1502	0.3043
138	Egzersiz Negatif	25	2.6400	1.2543	0.2509	0.5178
138	Egzersiz Pozitif	41	1.7317	0.6334	0.0989	0.1999
142	Egzersiz Negatif	29	1.8966	0.6179	0.1147	0.2350
142	Egzersiz Pozitif	27	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
149	Egzersiz Negatif	28	1.6071	0.5669	0.1071	0.2198
149	Egzersiz Pozitif	35	2.2286	0.6897	0.1166	0.2369
158	Egzersiz Negatif	30	2.7333	1.3374	0.2442	0.4994
158	Egzersiz Pozitif	27	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
161	Egzersiz Negatif	33	2.9394	1.3449	0.2341	0.4769
161	Egzersiz Pozitif	37	2.2703	0.8383	0.1378	0.2795
176	Egzersiz Negatif	15	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
176	Egzersiz Pozitif	37	1.9189	0.7218	0.1187	0.2407
177	Egzersiz Negatif	31	3.2581	1.4599	0.2622	0.5355
177	Egzersiz Pozitif	28	2.2857	0.4600	0.0869	0.1784

<b>181</b>	Egzersiz Negatif	31	2.7097	1.2960	0.2328	0.4754
<b>181</b>	Egzersiz Pozitif	41	3.0976	1.2208	0.1906	0.3853
<b>208</b>	Egzersiz Negatif	17	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>208</b>	Egzersiz Pozitif	39	1.7436	0.6774	0.1085	0.2196
<b>228</b>	Egzersiz Negatif	15	2.7333	1.2228	0.3157	0.6772
<b>228</b>	Egzersiz Pozitif	24	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>235</b>	Egzersiz Negatif	24	3.2083	1.1788	0.2406	0.4977
<b>235</b>	Egzersiz Pozitif	38	2.5789	1.2440	0.2018	0.4089
<b>239</b>	Egzersiz Negatif	31	2.4194	1.4554	0.2614	0.5339
<b>239</b>	Egzersiz Pozitif	38	2.1842	0.6919	0.1122	0.2274
<b>256</b>	Egzersiz Negatif	33	2.5152	1.4603	0.2542	0.5178
<b>256</b>	Egzersiz Pozitif	38	2.2895	0.6939	0.1126	0.2281
<b>287</b>	Egzersiz Negatif	29	3.7241	1.3065	0.2426	0.4970
<b>287</b>	Egzersiz Pozitif	38	2.9474	1.3546	0.2197	0.4453
<b>303</b>	Egzersiz Negatif	34	3.3529	1.3458	0.2308	0.4696
<b>303</b>	Egzersiz Pozitif	43	3.1395	1.3901	0.2120	0.4278
<b>304</b>	Egzersiz Negatif	33	2.9697	1.4467	0.2518	0.5130
<b>304</b>	Egzersiz Pozitif	43	2.7442	1.4158	0.2159	0.4357
<b>306</b>	Egzersiz Negatif	29	2.5172	0.6877	0.1277	0.2616
<b>306</b>	Egzersiz Pozitif	42	2.2619	0.7345	0.1133	0.2289
<b>307</b>	Egzersiz Negatif	31	2.9355	1.5692	0.2818	0.5756
<b>307</b>	Egzersiz Pozitif	43	2.6977	1.3893	0.2119	0.4276
<b>309</b>	Egzersiz Negatif	34	2.8235	1.3811	0.2368	0.4819
<b>309</b>	Egzersiz Pozitif	43	3.3721	1.4642	0.2233	0.4506
<b>310</b>	Egzersiz Negatif	32	2.8438	1.2728	0.2250	0.4589
<b>310</b>	Egzersiz Pozitif	25	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>313</b>	Egzersiz Negatif	24	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>313</b>	Egzersiz Pozitif	44	3.1591	1.1603	0.1749	0.3528
<b>315</b>	Egzersiz Negatif	33	2.5758	1.5417	0.2684	0.5467
<b>315</b>	Egzersiz Pozitif	43	2.9767	1.3182	0.2010	0.4057
<b>317</b>	Egzersiz Negatif	30	3.2000	1.2704	0.2319	0.4744
<b>317</b>	Egzersiz Pozitif	42	3.1429	1.3717	0.2117	0.4274
<b>318</b>	Egzersiz Negatif	34	2.7647	1.5187	0.2605	0.5299
<b>318</b>	Egzersiz Pozitif	45	3.4889	1.2902	0.1923	0.3876
<b>320</b>	Egzersiz Negatif	30	3.2333	1.4547	0.2656	0.5432
<b>320</b>	Egzersiz Pozitif	45	2.8222	1.3192	0.1967	0.3963
<b>321</b>	Egzersiz Negatif	32	2.6875	1.4466	0.2557	0.5216
<b>321</b>	Egzersiz Pozitif	41	2.1463	0.9370	0.1463	0.2958
<b>324</b>	Egzersiz Negatif	33	2.6061	1.3679	0.2381	0.4850
<b>324</b>	Egzersiz Pozitif	30	2.8000	1.2972	0.2368	0.4844
<b>338</b>	Egzersiz Negatif	19	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>338</b>	Egzersiz Pozitif	23	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>348</b>	Egzersiz Negatif	28	2.3929	0.9560	0.1807	0.3707
<b>348</b>	Egzersiz Pozitif	42	2.9048	1.3581	0.2096	0.4232
<b>350</b>	Egzersiz Negatif	32	2.1875	1.1760	0.2079	0.4240
<b>350</b>	Egzersiz Pozitif	43	1.6977	0.6375	0.0972	0.1962

352	Egzersiz Negatif	29	1.6552	0.7209	0.1339	0.2742
352	Egzersiz Pozitif	41	2.1220	0.7482	0.1168	0.2362
354	Egzersiz Negatif	31	1.6774	0.4752	0.0853	0.1743
354	Egzersiz Pozitif	24	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
356	Egzersiz Negatif	14	2.7143	1.3828	0.3696	0.7984
356	Egzersiz Pozitif	43	2.4884	1.2606	0.1922	0.3880
357	Egzersiz Negatif	29	2.0690	0.9611	0.1785	0.3656
357	Egzersiz Pozitif	43	2.5814	1.2389	0.1889	0.3813
358	Egzersiz Negatif	32	2.9375	1.2684	0.2242	0.4573
358	Egzersiz Pozitif	43	2.9302	1.2420	0.1894	0.3822
359	Egzersiz Negatif	16	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
359	Egzersiz Pozitif	30	2.0667	0.2537	0.0463	0.0947
360	Egzersiz Negatif	28	2.2857	0.8545	0.1615	0.3313
360	Egzersiz Pozitif	42	3.1667	1.3051	0.2014	0.4067
362	Egzersiz Negatif	32	2.8125	1.2556	0.2220	0.4527
362	Egzersiz Pozitif	44	3.0227	1.3723	0.2069	0.4172
367	Egzersiz Negatif	31	2.6774	1.3757	0.2471	0.5046
367	Egzersiz Pozitif	35	3.4286	1.3125	0.2219	0.4509
370	Egzersiz Negatif	32	2.4375	1.4354	0.2538	0.5175
370	Egzersiz Pozitif	28	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
371	Egzersiz Negatif	32	2.1563	0.8466	0.1497	0.3052
371	Egzersiz Pozitif	45	2.7778	1.1849	0.1766	0.3560
379	Egzersiz Negatif	31	2.3871	1.1741	0.2109	0.4307
379	Egzersiz Pozitif	38	1.8421	0.8551	0.1387	0.2811
380	Egzersiz Negatif	31	1.6129	0.5584	0.1003	0.2048
380	Egzersiz Pozitif	38	1.7632	0.5420	0.0879	0.1781
381	Egzersiz Negatif	34	2.7059	1.4674	0.2517	0.5120
381	Egzersiz Pozitif	39	2.3846	0.9351	0.1497	0.3031
383	Egzersiz Negatif	30	2.4333	0.8172	0.1492	0.3051
383	Egzersiz Pozitif	45	2.8667	1.2358	0.1842	0.3713
386	Egzersiz Negatif	31	3.2258	1.4767	0.2652	0.5417
386	Egzersiz Pozitif	44	2.8409	1.4458	0.2180	0.4396
399	Egzersiz Negatif	26	2.5000	0.7616	0.1494	0.3076
399	Egzersiz Pozitif	42	3.2619	1.2309	0.1899	0.3836
409	Egzersiz Negatif	28	1.1786	0.4756	0.0899	0.1844
409	Egzersiz Pozitif	41	2.9512	1.4483	0.2262	0.4571
437	Egzersiz Negatif	34	2.4118	1.5199	0.2607	0.5303
437	Egzersiz Pozitif	44	2.6591	1.1801	0.1779	0.3588
440	Egzersiz Negatif	34	2.6471	1.2031	0.2063	0.4198
440	Egzersiz Pozitif	43	2.4884	0.9353	0.1426	0.2879
441	Egzersiz Negatif	29	2.2414	1.6830	0.3125	0.6402
441	Egzersiz Pozitif	44	2.2955	0.8235	0.1241	0.2504
461	Egzersiz Negatif	27	1.7778	0.6405	0.1233	0.2534
461	Egzersiz Pozitif	42	3.1667	1.1244	0.1735	0.3504
492	Egzersiz Negatif	34	1.8824	0.6403	0.1098	0.2234
492	Egzersiz Pozitif	45	1.8222	0.5756	0.0858	0.1729

505	Egzersiz Negatif	34	2.7647	1.4577	0.2500	0.5086
505	Egzersiz Pozitif	43	2.6744	1.3224	0.2017	0.4070
509	Egzersiz Negatif	31	2.3548	0.9848	0.1769	0.3612
509	Egzersiz Pozitif	41	3.0732	1.3855	0.2164	0.4373
551	Egzersiz Negatif	34	2.4118	1.3054	0.2239	0.4555
551	Egzersiz Pozitif	38	2.4474	0.9781	0.1587	0.3215
555	Egzersiz Negatif	33	2.3939	1.2485	0.2173	0.4427
555	Egzersiz Pozitif	39	2.3333	0.8057	0.1290	0.2612
559	Egzersiz Negatif	34	2.5294	1.4192	0.2434	0.4952
559	Egzersiz Pozitif	45	3.1778	1.1538	0.1720	0.3466
563	Egzersiz Negatif	27	1.8148	0.6225	0.1198	0.2462
563	Egzersiz Pozitif	38	2.2368	0.8198	0.1330	0.2695
566	Egzersiz Negatif	24	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
566	Egzersiz Pozitif	43	1.7674	0.5272	0.0804	0.1623
584	Egzersiz Negatif	34	2.7353	1.2138	0.2082	0.4235
584	Egzersiz Pozitif	41	2.2927	0.9012	0.1407	0.2845
589	Egzersiz Negatif	31	2.5806	1.4554	0.2614	0.5339
589	Egzersiz Pozitif	26	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
639	Egzersiz Negatif	34	2.5882	1.6352	0.2804	0.5705
639	Egzersiz Pozitif	35	2.1714	0.9231	0.1560	0.3171
642	Egzersiz Negatif	28	2.7143	1.3012	0.2459	0.5046
642	Egzersiz Pozitif	41	2.9024	1.1359	0.1774	0.3585
646	Egzersiz Negatif	28	1.5714	0.5040	0.0952	0.1954
646	Egzersiz Pozitif	26	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
703	Egzersiz Negatif	30	2.0000	0.7878	0.1438	0.2942
703	Egzersiz Pozitif	39	2.6154	1.4256	0.2283	0.4621
705	Egzersiz Negatif	26	1.5385	0.5084	0.0997	0.2053
705	Egzersiz Pozitif	22	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
707	Egzersiz Negatif	29	2.2069	0.9016	0.1674	0.3429
707	Egzersiz Pozitif	41	2.9512	1.2836	0.2005	0.4051
712	Egzersiz Negatif	31	2.3871	1.3084	0.2350	0.4799
712	Egzersiz Pozitif	42	3.1190	1.4177	0.2188	0.4418
721	Egzersiz Negatif	22	2.0909	0.2942	0.0627	0.1305
721	Egzersiz Pozitif	39	2.2821	0.7930	0.1270	0.2571
727	Egzersiz Negatif	34	2.3235	1.2962	0.2223	0.4523
727	Egzersiz Pozitif	36	2.1111	0.8873	0.1479	0.3002
761	Egzersiz Negatif	23	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
761	Egzersiz Pozitif	25	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
774	Egzersiz Negatif	33	2.6667	1.4720	0.2562	0.5219
774	Egzersiz Pozitif	42	2.2619	0.9892	0.1526	0.3083
776	Egzersiz Negatif	28	2.3214	0.7724	0.1460	0.2995
776	Egzersiz Pozitif	44	2.8636	1.2499	0.1884	0.3800
786	Egzersiz Negatif	29	1.5172	0.6336	0.1177	0.2410
786	Egzersiz Pozitif	39	2.2821	0.8870	0.1420	0.2875
790	Egzersiz Negatif	27	2.1481	0.3620	0.0697	0.1432
790	Egzersiz Pozitif	40	2.4250	0.9026	0.1427	0.2887

<b>796</b>	Egzersiz Negatif	22	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>796</b>	Egzersiz Pozitif	42	2.2381	0.8208	0.1266	0.2558
<b>799</b>	Egzersiz Negatif	34	2.4706	1.3977	0.2397	0.4877
<b>799</b>	Egzersiz Pozitif	41	2.5610	1.3973	0.2182	0.4410
<b>802</b>	Egzersiz Negatif	29	2.1724	0.8892	0.1651	0.3382
<b>802</b>	Egzersiz Pozitif	43	2.3953	0.8767	0.1337	0.2698
<b>804</b>	Egzersiz Negatif	33	2.6970	1.5907	0.2769	0.5640
<b>804</b>	Egzersiz Pozitif	44	2.8864	1.4178	0.2137	0.4310
<b>808</b>	Egzersiz Negatif	33	2.2727	1.0687	0.1860	0.3789
<b>808</b>	Egzersiz Pozitif	43	2.3023	1.2058	0.1839	0.3711
<b>810</b>	Egzersiz Negatif	30	2.4333	0.8584	0.1567	0.3205
<b>810</b>	Egzersiz Pozitif	37	2.2703	0.7691	0.1264	0.2564
<b>818</b>	Egzersiz Negatif	29	1.9655	0.5659	0.1051	0.2152
<b>818</b>	Egzersiz Pozitif	38	2.3421	0.7807	0.1267	0.2566
<b>820</b>	Egzersiz Negatif	32	1.7500	0.5680	0.1004	0.2048
<b>820</b>	Egzersiz Pozitif	43	1.7209	0.7966	0.1215	0.2452
<b>822</b>	Egzersiz Negatif	31	2.2581	0.7288	0.1309	0.2673
<b>822</b>	Egzersiz Pozitif	42	2.4048	1.2699	0.1960	0.3957
<b>843</b>	Egzersiz Negatif	32	2.3438	0.8654	0.1530	0.3120
<b>843</b>	Egzersiz Pozitif	36	2.0278	0.7741	0.1290	0.2619
<b>850</b>	Egzersiz Negatif	28	2.5714	1.2599	0.2381	0.4885
<b>850</b>	Egzersiz Pozitif	43	2.9767	1.3538	0.2065	0.4166
<b>861</b>	Egzersiz Negatif	20	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>861</b>	Egzersiz Pozitif	41	2.2927	0.8138	0.1271	0.2569
<b>890</b>	Egzersiz Negatif	18	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>890</b>	Egzersiz Pozitif	26	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>892</b>	Egzersiz Negatif	33	2.6970	1.2866	0.2240	0.4562
<b>892</b>	Egzersiz Pozitif	44	3.0455	1.1999	0.1809	0.3648
<b>897</b>	Egzersiz Negatif	28	2.2500	1.1426	0.2159	0.4431
<b>897</b>	Egzersiz Pozitif	36	2.1111	0.8204	0.1367	0.2776
<b>900</b>	Egzersiz Negatif	19	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>900</b>	Egzersiz Pozitif	39	2.4103	0.7511	0.1203	0.2435

**EK 3 – DGRP Soyu x AMPdeam Mutant Soyu yavru dölllerine ait 20 gün yaş egzersiz performans skorlarının özet istatistikleri**

<b>DGRP Soyları</b>	<b>Egzersiz Durumu</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Standart Sapma</b>	<b>Standart Hata</b>	<b>Güven Aralığı (%95)</b>
21	Egzersiz Negatif	19	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
21	Egzersiz Pozitif	31	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
26	Egzersiz Negatif	24	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
26	Egzersiz Pozitif	29	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
28	Egzersiz Negatif	24	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
28	Egzersiz Pozitif	45	3.2444	1.2460	0.1857	0.3743
31	Egzersiz Negatif	24	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
31	Egzersiz Pozitif	37	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
32	Egzersiz Negatif	23	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
32	Egzersiz Pozitif	35	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
38	Egzersiz Negatif	31	2.2903	0.8244	0.1481	0.3024
38	Egzersiz Pozitif	42	2.3333	0.9795	0.1511	0.3052
45	Egzersiz Negatif	32	1.7813	0.6082	0.1075	0.2193
45	Egzersiz Pozitif	20	2.0500	0.2236	0.0500	0.1047
48	Egzersiz Negatif	22	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
48	Egzersiz Pozitif	48	2.4792	1.2881	0.1859	0.3740
59	Egzersiz Negatif	25	1.6400	0.5686	0.1137	0.2347
59	Egzersiz Pozitif	29	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
73	Egzersiz Negatif	21	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
73	Egzersiz Pozitif	48	1.7083	0.5035	0.0727	0.1462
91	Egzersiz Negatif	27	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
91	Egzersiz Pozitif	39	2.2051	0.4091	0.0655	0.1326
93	Egzersiz Negatif	24	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
93	Egzersiz Pozitif	30	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
105	Egzersiz Negatif	20	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
105	Egzersiz Pozitif	45	2.7111	1.2545	0.1870	0.3769
129	Egzersiz Negatif	35	2.9714	1.4849	0.2510	0.5101
129	Egzersiz Pozitif	50	3.1800	1.3200	0.1867	0.3751
138	Egzersiz Negatif	17	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
138	Egzersiz Pozitif	40	1.6000	0.5454	0.0862	0.1744
142	Egzersiz Negatif	19	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
142	Egzersiz Pozitif	43	2.3488	0.7199	0.1098	0.2216
149	Egzersiz Negatif	34	2.3235	1.3421	0.2302	0.4683
149	Egzersiz Pozitif	23	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
158	Egzersiz Negatif	26	1.6923	0.6177	0.1211	0.2495
158	Egzersiz Pozitif	48	2.6667	1.2937	0.1867	0.3757
161	Egzersiz Negatif	22	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
161	Egzersiz Pozitif	46	2.8913	1.2334	0.1819	0.3663
176	Egzersiz Negatif	17	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
176	Egzersiz Pozitif	26	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
177	Egzersiz Negatif	21	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
177	Egzersiz Pozitif	28	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000

<b>181</b>	Egzersiz Negatif	34	2.6765	1.3421	0.2302	0.4683
<b>181</b>	Egzersiz Pozitif	40	3.6250	0.8969	0.1418	0.2869
<b>208</b>	Egzersiz Negatif	34	3.0882	1.4432	0.2475	0.5036
<b>208</b>	Egzersiz Pozitif	42	2.8571	1.1806	0.1822	0.3679
<b>228</b>	Egzersiz Negatif	27	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>228</b>	Egzersiz Pozitif	37	2.3243	0.7474	0.1229	0.2492
<b>235</b>	Egzersiz Negatif	35	2.9143	1.5787	0.2669	0.5423
<b>235</b>	Egzersiz Pozitif	43	2.2326	0.9471	0.1444	0.2915
<b>239</b>	Egzersiz Negatif	24	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>239</b>	Egzersiz Pozitif	33	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>256</b>	Egzersiz Negatif	36	2.5556	1.4232	0.2372	0.4815
<b>256</b>	Egzersiz Pozitif	24	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>287</b>	Egzersiz Negatif	18	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>287</b>	Egzersiz Pozitif	47	2.5745	1.2640	0.1844	0.3711
<b>303</b>	Egzersiz Negatif	29	2.1034	0.7243	0.1345	0.2755
<b>303</b>	Egzersiz Pozitif	47	1.8298	0.6014	0.0877	0.1766
<b>304</b>	Egzersiz Negatif	27	2.9259	1.1743	0.2260	0.4645
<b>304</b>	Egzersiz Pozitif	31	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>306</b>	Egzersiz Negatif	25	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>306</b>	Egzersiz Pozitif	33	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>307</b>	Egzersiz Negatif	32	2.7188	1.2243	0.2164	0.4414
<b>307</b>	Egzersiz Pozitif	26	2.0769	0.2717	0.0533	0.1098
<b>309</b>	Egzersiz Negatif	23	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>309</b>	Egzersiz Pozitif	45	3.0222	1.1578	0.1726	0.3478
<b>310</b>	Egzersiz Negatif	30	1.6333	0.7184	0.1312	0.2683
<b>310</b>	Egzersiz Pozitif	30	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>313</b>	Egzersiz Negatif	34	1.6765	0.5888	0.1010	0.2054
<b>313</b>	Egzersiz Pozitif	40	2.4000	0.8412	0.1330	0.2690
<b>315</b>	Egzersiz Negatif	28	1.8571	0.6506	0.1230	0.2523
<b>315</b>	Egzersiz Pozitif	48	2.2292	0.9280	0.1340	0.2695
<b>317</b>	Egzersiz Negatif	36	2.5278	1.2068	0.2011	0.4083
<b>317</b>	Egzersiz Pozitif	41	2.2439	0.7675	0.1199	0.2422
<b>318</b>	Egzersiz Negatif	30	2.2667	0.8683	0.1585	0.3242
<b>318</b>	Egzersiz Pozitif	47	2.4043	0.9245	0.1349	0.2715
<b>320</b>	Egzersiz Negatif	24	1.6667	0.4815	0.0983	0.2033
<b>320</b>	Egzersiz Pozitif	48	2.8958	1.4475	0.2089	0.4203
<b>321</b>	Egzersiz Negatif	29	2.3448	0.6695	0.1243	0.2547
<b>321</b>	Egzersiz Pozitif	26	2.0385	0.1961	0.0385	0.0792
<b>324</b>	Egzersiz Negatif	36	2.5278	1.2068	0.2011	0.4083
<b>324</b>	Egzersiz Pozitif	42	2.2857	0.8050	0.1242	0.2509
<b>338</b>	Egzersiz Negatif	46	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>338</b>	Egzersiz Pozitif	92	2.2391	0.5998	0.0625	0.1242
<b>348</b>	Egzersiz Negatif	32	2.3125	0.8958	0.1584	0.3230
<b>348</b>	Egzersiz Pozitif	43	2.1395	0.7740	0.1180	0.2382
<b>350</b>	Egzersiz Negatif	31	2.1290	0.8462	0.1520	0.3104
<b>350</b>	Egzersiz Pozitif	32	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000



352	Egzersiz Negatif	48	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
352	Egzersiz Pozitif	56	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
354	Egzersiz Negatif	28	2.5714	1.2301	0.2325	0.4770
354	Egzersiz Pozitif	46	2.1304	0.9094	0.1341	0.2701
356	Egzersiz Negatif	22	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
356	Egzersiz Pozitif	27	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
357	Egzersiz Negatif	32	2.4063	0.9791	0.1731	0.3530
357	Egzersiz Pozitif	41	2.3171	0.7563	0.1181	0.2387
358	Egzersiz Negatif	27	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
358	Egzersiz Pozitif	43	2.8837	1.0513	0.1603	0.3235
359	Egzersiz Negatif	26	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
359	Egzersiz Pozitif	29	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
360	Egzersiz Negatif	35	2.5429	1.1718	0.1981	0.4025
360	Egzersiz Pozitif	45	2.2000	0.8146	0.1214	0.2447
362	Egzersiz Negatif	25	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
362	Egzersiz Pozitif	47	2.7872	1.3663	0.1993	0.4012
367	Egzersiz Negatif	24	2.0833	0.4082	0.0833	0.1724
367	Egzersiz Pozitif	23	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
370	Egzersiz Negatif	24	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
370	Egzersiz Pozitif	29	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
371	Egzersiz Negatif	25	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
371	Egzersiz Pozitif	43	2.2558	0.9022	0.1376	0.2777
379	Egzersiz Negatif	20	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
379	Egzersiz Pozitif	26	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
380	Egzersiz Negatif	32	1.7500	0.5080	0.0898	0.1832
380	Egzersiz Pozitif	47	3.0426	1.4289	0.2084	0.4195
381	Egzersiz Negatif	29	2.2069	0.8610	0.1599	0.3275
381	Egzersiz Pozitif	28	2.0714	0.2623	0.0496	0.1017
383	Egzersiz Negatif	39	2.2821	1.2555	0.2010	0.4070
383	Egzersiz Pozitif	50	2.9000	1.4321	0.2025	0.4070
386	Egzersiz Negatif	20	2.0500	0.2236	0.0500	0.1047
386	Egzersiz Pozitif	48	3.3750	1.3148	0.1898	0.3818
399	Egzersiz Negatif	25	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
399	Egzersiz Pozitif	46	2.7609	1.4171	0.2089	0.4208
409	Egzersiz Negatif	31	2.2581	0.8152	0.1464	0.2990
409	Egzersiz Pozitif	42	2.3333	0.9283	0.1432	0.2893
437	Egzersiz Negatif	31	2.1613	0.7347	0.1320	0.2695
437	Egzersiz Pozitif	40	2.3500	0.7696	0.1217	0.2461
440	Egzersiz Negatif	37	2.6486	1.3584	0.2233	0.4529
440	Egzersiz Pozitif	45	2.3556	0.8300	0.1237	0.2494
441	Egzersiz Negatif	33	1.6061	0.4962	0.0864	0.1759
441	Egzersiz Pozitif	33	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
461	Egzersiz Negatif	28	2.1429	0.8483	0.1603	0.3289
461	Egzersiz Pozitif	43	2.3488	1.0439	0.1592	0.3213
492	Egzersiz Negatif	17	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
492	Egzersiz Pozitif	40	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000

<b>505</b>	Egzersiz Negatif	29	2.5517	1.2980	0.2410	0.4937
<b>505</b>	Egzersiz Pozitif	46	2.2609	0.8010	0.1181	0.2379
<b>509</b>	Egzersiz Negatif	27	1.8889	0.6980	0.1343	0.2761
<b>509</b>	Egzersiz Pozitif	48	2.5208	1.2546	0.1811	0.3643
<b>551</b>	Egzersiz Negatif	20	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>551</b>	Egzersiz Pozitif	44	2.3864	0.8685	0.1309	0.2640
<b>555</b>	Egzersiz Negatif	26	2.3846	0.8521	0.1671	0.3442
<b>555</b>	Egzersiz Pozitif	40	2.8000	1.1591	0.1833	0.3707
<b>559</b>	Egzersiz Negatif	20	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>559</b>	Egzersiz Pozitif	46	2.3043	0.7851	0.1158	0.2332
<b>563</b>	Egzersiz Negatif	37	1.6486	0.5877	0.0966	0.1959
<b>563</b>	Egzersiz Pozitif	32	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>566</b>	Egzersiz Negatif	33	1.6970	0.5294	0.0922	0.1877
<b>566</b>	Egzersiz Pozitif	32	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>584</b>	Egzersiz Negatif	21	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>584</b>	Egzersiz Pozitif	45	2.4667	0.9195	0.1371	0.2762
<b>589</b>	Egzersiz Negatif	35	2.8286	1.3391	0.2264	0.4600
<b>589</b>	Egzersiz Pozitif	47	2.3404	0.9155	0.1335	0.2688
<b>639</b>	Egzersiz Negatif	31	3.0000	1.0954	0.1967	0.4018
<b>639</b>	Egzersiz Pozitif	42	3.1429	1.1385	0.1757	0.3548
<b>642</b>	Egzersiz Negatif	38	2.7632	1.1492	0.1864	0.3777
<b>642</b>	Egzersiz Pozitif	45	2.8667	1.1402	0.1700	0.3425
<b>646</b>	Egzersiz Negatif	27	2.4815	1.1559	0.2225	0.4573
<b>646</b>	Egzersiz Pozitif	39	2.4615	0.8537	0.1367	0.2767
<b>703</b>	Egzersiz Negatif	27	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>703</b>	Egzersiz Pozitif	43	2.3256	0.8652	0.1319	0.2663
<b>705</b>	Egzersiz Negatif	19	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>705</b>	Egzersiz Pozitif	46	2.1957	1.0671	0.1573	0.3169
<b>707</b>	Egzersiz Negatif	32	2.1875	0.8590	0.1519	0.3097
<b>707</b>	Egzersiz Pozitif	46	2.4130	0.8320	0.1227	0.2471
<b>712</b>	Egzersiz Negatif	33	1.8182	0.6351	0.1106	0.2252
<b>712</b>	Egzersiz Pozitif	46	2.8478	1.3328	0.1965	0.3958
<b>721</b>	Egzersiz Negatif	23	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>721</b>	Egzersiz Pozitif	33	2.0303	0.1741	0.0303	0.0617
<b>727</b>	Egzersiz Negatif	26	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>727</b>	Egzersiz Pozitif	46	2.1522	0.9653	0.1423	0.2867
<b>761</b>	Egzersiz Negatif	36	2.1944	0.8218	0.1370	0.2781
<b>761</b>	Egzersiz Pozitif	29	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>774</b>	Egzersiz Negatif	35	2.2571	0.7005	0.1184	0.2406
<b>774</b>	Egzersiz Pozitif	47	2.2979	0.9069	0.1323	0.2663
<b>776</b>	Egzersiz Negatif	25	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>776</b>	Egzersiz Pozitif	34	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>786</b>	Egzersiz Negatif	29	2.2759	0.6490	0.1205	0.2469
<b>786</b>	Egzersiz Pozitif	29	1.9310	0.2579	0.0479	0.0981
<b>790</b>	Egzersiz Negatif	33	1.7576	0.5019	0.0874	0.1780
<b>790</b>	Egzersiz Pozitif	38	2.0526	0.2263	0.0367	0.0744

<b>796</b>	Egzersiz Negatif	27	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>796</b>	Egzersiz Pozitif	39	2.0256	0.1601	0.0256	0.0519
<b>799</b>	Egzersiz Negatif	33	2.1212	0.7809	0.1359	0.2769
<b>799</b>	Egzersiz Pozitif	48	2.3750	0.8411	0.1214	0.2442
<b>802</b>	Egzersiz Negatif	34	2.2059	0.6866	0.1178	0.2396
<b>802</b>	Egzersiz Pozitif	35	1.9714	0.1690	0.0286	0.0581
<b>804</b>	Egzersiz Negatif	23	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>804</b>	Egzersiz Pozitif	46	1.8913	0.6742	0.0994	0.2002
<b>808</b>	Egzersiz Negatif	32	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>808</b>	Egzersiz Pozitif	27	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>810</b>	Egzersiz Negatif	18	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>810</b>	Egzersiz Pozitif	37	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>818</b>	Egzersiz Negatif	27	2.4815	0.8490	0.1634	0.3359
<b>818</b>	Egzersiz Pozitif	45	2.8222	1.1340	0.1690	0.3407
<b>820</b>	Egzersiz Negatif	25	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>820</b>	Egzersiz Pozitif	28	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>822</b>	Egzersiz Negatif	23	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>822</b>	Egzersiz Pozitif	29	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>843</b>	Egzersiz Negatif	27	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>843</b>	Egzersiz Pozitif	50	2.8000	1.1249	0.1591	0.3197
<b>850</b>	Egzersiz Negatif	33	2.1818	0.8461	0.1473	0.3000
<b>850</b>	Egzersiz Pozitif	45	2.4222	0.8115	0.1210	0.2438
<b>861</b>	Egzersiz Negatif	14	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>861</b>	Egzersiz Pozitif	44	2.2500	0.7813	0.1178	0.2375
<b>890</b>	Egzersiz Negatif	28	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>890</b>	Egzersiz Pozitif	44	2.1591	0.7759	0.1170	0.2359
<b>892</b>	Egzersiz Negatif	23	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>892</b>	Egzersiz Pozitif	41	2.2927	0.7824	0.1222	0.2470
<b>897</b>	Egzersiz Negatif	35	2.3429	0.8023	0.1356	0.2756
<b>897</b>	Egzersiz Pozitif	45	2.6000	0.8090	0.1206	0.2431
<b>900</b>	Egzersiz Negatif	29	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<b>900</b>	Egzersiz Pozitif	45	2.3778	0.7474	0.1114	0.2245

**EK 4 – DGRP Soyu x AMPdeam Mutant Soyu yavru döllere ait 20 gün yaş egzersiz performans skorlarının özet istatistikleri**

DGRP Soyuları	Egzersiz Durumu	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	Güven Aralığı (%95)
21	Egzersiz Negatif	33	2.4848	1.3491	0.2348	0.4784
21	Egzersiz Pozitif	45	1.8444	0.9760	0.1455	0.2932
26	Egzersiz Negatif	21	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
26	Egzersiz Pozitif	36	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
28	Egzersiz Negatif	30	2.3333	0.9223	0.1684	0.3444
28	Egzersiz Pozitif	30	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
31	Egzersiz Negatif	33	1.6364	0.5488	0.0955	0.1946
31	Egzersiz Pozitif	51	1.6471	0.5941	0.0832	0.1671
32	Egzersiz Negatif	34	2.2353	0.7808	0.1339	0.2724
32	Egzersiz Pozitif	36	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
38	Egzersiz Negatif	31	1.6129	0.6152	0.1105	0.2257
38	Egzersiz Pozitif	50	2.1200	1.0428	0.1475	0.2963
45	Egzersiz Negatif	37	2.4595	1.5563	0.2558	0.5189
45	Egzersiz Pozitif	42	1.3571	0.5768	0.0890	0.1798
48	Egzersiz Negatif	25	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
48	Egzersiz Pozitif	49	2.2041	1.1722	0.1675	0.3367
59	Egzersiz Negatif	36	2.3889	1.3581	0.2264	0.4595
59	Egzersiz Pozitif	44	1.7727	0.6421	0.0968	0.1952
73	Egzersiz Negatif	26	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000
73	Egzersiz Pozitif	41	1.5610	0.5937	0.0927	0.1874
91	Egzersiz Negatif	24	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
91	Egzersiz Pozitif	28	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
93	Egzersiz Negatif	31	2.6452	1.0816	0.1943	0.3967
93	Egzersiz Pozitif	31	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
105	Egzersiz Negatif	35	2.2000	1.0792	0.1824	0.3707
105	Egzersiz Pozitif	24	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
129	Egzersiz Negatif	30	2.8333	1.5332	0.2799	0.5725
129	Egzersiz Pozitif	48	2.1875	1.0650	0.1537	0.3093
138	Egzersiz Negatif	30	2.0667	0.9072	0.1656	0.3387
138	Egzersiz Pozitif	18	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
142	Egzersiz Negatif	31	1.3548	0.6082	0.1092	0.2231
142	Egzersiz Pozitif	41	2.1220	0.7482	0.1168	0.2362
149	Egzersiz Negatif	28	3.0714	1.3859	0.2619	0.5374
149	Egzersiz Pozitif	43	1.9767	0.8306	0.1267	0.2556
158	Egzersiz Negatif	32	2.0000	1.5027	0.2656	0.5418
158	Egzersiz Pozitif	41	1.9268	0.9053	0.1414	0.2857
161	Egzersiz Negatif	25	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
161	Egzersiz Pozitif	39	2.1795	0.7564	0.1211	0.2452
176	Egzersiz Negatif	30	1.6333	0.6687	0.1221	0.2497
176	Egzersiz Pozitif	44	1.6364	0.5743	0.0866	0.1746
177	Egzersiz Negatif	34	2.8235	1.4243	0.2443	0.4969
177	Egzersiz Pozitif	48	2.3125	1.3072	0.1887	0.3796

181	Egzersiz Negatif	33	2.1515	0.9722	0.1692	0.3447
181	Egzersiz Pozitif	41	2.9268	1.1487	0.1794	0.3626
208	Egzersiz Negatif	34	2.1176	1.0376	0.1779	0.3620
208	Egzersiz Pozitif	22	2.0455	0.2132	0.0455	0.0945
228	Egzersiz Negatif	32	1.7813	0.6591	0.1165	0.2376
228	Egzersiz Pozitif	43	1.7442	0.6208	0.0947	0.1911
235	Egzersiz Negatif	18	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
235	Egzersiz Pozitif	29	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
239	Egzersiz Negatif	30	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000
239	Egzersiz Pozitif	46	1.2609	0.4440	0.0655	0.1318
256	Egzersiz Negatif	35	1.6286	0.5470	0.0925	0.1879
256	Egzersiz Pozitif	49	2.0816	1.3044	0.1863	0.3747
287	Egzersiz Negatif	30	1.4000	0.5632	0.1028	0.2103
287	Egzersiz Pozitif	45	1.2444	0.4841	0.0722	0.1454
303	Egzersiz Negatif	36	1.3889	0.5989	0.0998	0.2027
303	Egzersiz Pozitif	47	1.7447	0.5698	0.0831	0.1673
304	Egzersiz Negatif	33	2.7273	1.2060	0.2099	0.4276
304	Egzersiz Pozitif	42	2.2381	0.8208	0.1266	0.2558
306	Egzersiz Negatif	33	1.2121	0.4151	0.0723	0.1472
306	Egzersiz Pozitif	46	1.2609	0.4440	0.0655	0.1318
307	Egzersiz Negatif	23	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
307	Egzersiz Pozitif	48	1.5625	0.6812	0.0983	0.1978
309	Egzersiz Negatif	37	2.3784	1.2550	0.2063	0.4184
309	Egzersiz Pozitif	46	3.2174	1.1530	0.1700	0.3424
310	Egzersiz Negatif	12	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
310	Egzersiz Pozitif	32	2.1563	0.3689	0.0652	0.1330
313	Egzersiz Negatif	34	2.2059	0.9138	0.1567	0.3189
313	Egzersiz Pozitif	41	2.0732	0.7547	0.1179	0.2382
315	Egzersiz Negatif	29	2.1724	1.1361	0.2110	0.4321
315	Egzersiz Pozitif	44	1.7273	0.6943	0.1047	0.2111
317	Egzersiz Negatif	35	1.4286	0.5021	0.0849	0.1725
317	Egzersiz Pozitif	35	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
318	Egzersiz Negatif	24	1.5417	0.6580	0.1343	0.2779
318	Egzersiz Pozitif	39	2.1538	0.8124	0.1301	0.2633
320	Egzersiz Negatif	34	2.2941	0.8714	0.1494	0.3040
320	Egzersiz Pozitif	49	2.1224	1.0335	0.1476	0.2968
321	Egzersiz Negatif	33	2.1818	0.7687	0.1338	0.2726
321	Egzersiz Pozitif	42	1.8810	0.9160	0.1413	0.2855
324	Egzersiz Negatif	31	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000
324	Egzersiz Pozitif	46	1.4783	0.6579	0.0970	0.1954
338	Egzersiz Negatif	30	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000
338	Egzersiz Pozitif	40	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000
348	Egzersiz Negatif	31	1.6452	0.6607	0.1187	0.2424
348	Egzersiz Pozitif	28	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
350	Egzersiz Negatif	34	1.6176	0.6038	0.1035	0.2107
350	Egzersiz Pozitif	49	1.6939	0.6521	0.0932	0.1873

352	Egzersiz Negatif	39	1.7179	1.1909	0.1907	0.3861
352	Egzersiz Pozitif	41	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000
354	Egzersiz Negatif	32	1.5000	0.5680	0.1004	0.2048
354	Egzersiz Pozitif	48	2.0625	1.2275	0.1772	0.3564
356	Egzersiz Negatif	31	2.0000	0.8165	0.1466	0.2995
356	Egzersiz Pozitif	43	2.0465	1.0901	0.1662	0.3355
357	Egzersiz Negatif	32	2.1563	0.8839	0.1563	0.3187
357	Egzersiz Pozitif	44	2.3636	1.2592	0.1898	0.3828
358	Egzersiz Negatif	31	1.6452	0.5507	0.0989	0.2020
358	Egzersiz Pozitif	24	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
359	Egzersiz Negatif	32	1.9063	0.5880	0.1039	0.2120
359	Egzersiz Pozitif	43	2.2326	0.9216	0.1405	0.2836
360	Egzersiz Negatif	24	1.6667	0.4815	0.0983	0.2033
360	Egzersiz Pozitif	43	2.1860	0.7639	0.1165	0.2351
362	Egzersiz Negatif	28	2.3929	0.9165	0.1732	0.3554
362	Egzersiz Pozitif	41	2.0976	0.8002	0.1250	0.2526
367	Egzersiz Negatif	22	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
367	Egzersiz Pozitif	28	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
370	Egzersiz Negatif	29	1.5862	0.5680	0.1055	0.2161
370	Egzersiz Pozitif	39	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
371	Egzersiz Negatif	29	1.1379	0.4411	0.0819	0.1678
371	Egzersiz Pozitif	51	2.0784	1.0167	0.1424	0.2860
379	Egzersiz Negatif	36	2.1944	1.3054	0.2176	0.4417
379	Egzersiz Pozitif	41	2.1951	0.8432	0.1317	0.2661
380	Egzersiz Negatif	34	1.6765	0.6840	0.1173	0.2387
380	Egzersiz Pozitif	44	1.6591	0.6078	0.0916	0.1848
381	Egzersiz Negatif	34	2.1471	1.1582	0.1986	0.4041
381	Egzersiz Pozitif	50	1.9600	1.2115	0.1713	0.3443
383	Egzersiz Negatif	17	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
383	Egzersiz Pozitif	47	2.1489	0.9084	0.1325	0.2667
386	Egzersiz Negatif	28	1.6071	0.4973	0.0940	0.1929
386	Egzersiz Pozitif	45	2.1111	0.8848	0.1319	0.2658
399	Egzersiz Negatif	18	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
399	Egzersiz Pozitif	28	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
409	Egzersiz Negatif	33	2.1818	1.3568	0.2362	0.4811
409	Egzersiz Pozitif	41	2.0000	0.7416	0.1158	0.2341
437	Egzersiz Negatif	33	1.5455	0.5056	0.0880	0.1793
437	Egzersiz Pozitif	43	1.7209	0.6296	0.0960	0.1938
440	Egzersiz Negatif	32	2.2500	1.4591	0.2579	0.5261
440	Egzersiz Pozitif	43	1.5116	0.7359	0.1122	0.2265
441	Egzersiz Negatif	37	1.3243	0.5299	0.0871	0.1767
441	Egzersiz Pozitif	47	1.0851	0.3508	0.0512	0.1030
461	Egzersiz Negatif	36	1.9167	1.4218	0.2370	0.4811
461	Egzersiz Pozitif	42	1.2857	0.6358	0.0981	0.1981
492	Egzersiz Negatif	37	1.3514	0.5383	0.0885	0.1795
492	Egzersiz Pozitif	49	1.4898	0.6808	0.0973	0.1955

505	Egzersiz Negatif	31	1.2581	0.5755	0.1034	0.2111
505	Egzersiz Pozitif	43	1.4651	0.7351	0.1121	0.2262
509	Egzersiz Negatif	37	2.1892	1.3912	0.2287	0.4638
509	Egzersiz Pozitif	50	2.2600	1.2257	0.1733	0.3484
551	Egzersiz Negatif	33	2.4545	1.0633	0.1851	0.3770
551	Egzersiz Pozitif	49	2.3061	0.9833	0.1405	0.2824
555	Egzersiz Negatif	31	1.4839	0.5699	0.1023	0.2090
555	Egzersiz Pozitif	39	1.5897	0.6774	0.1085	0.2196
559	Egzersiz Negatif	34	2.0588	0.8856	0.1519	0.3090
559	Egzersiz Pozitif	46	2.1957	0.8332	0.1228	0.2474
563	Egzersiz Negatif	21	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
563	Egzersiz Pozitif	49	1.7755	0.5868	0.0838	0.1686
566	Egzersiz Negatif	27	1.5556	0.5064	0.0975	0.2003
566	Egzersiz Pozitif	48	1.6042	0.5739	0.0828	0.1666
584	Egzersiz Negatif	36	2.5556	1.2523	0.2087	0.4237
584	Egzersiz Pozitif	46	2.3913	0.8814	0.1300	0.2617
589	Egzersiz Negatif	25	1.2800	0.6137	0.1227	0.2533
589	Egzersiz Pozitif	46	1.5435	0.7213	0.1064	0.2142
639	Egzersiz Negatif	34	2.4706	1.3759	0.2360	0.4801
639	Egzersiz Pozitif	45	1.4889	0.6949	0.1036	0.2088
642	Egzersiz Negatif	32	1.5313	0.6713	0.1187	0.2420
642	Egzersiz Pozitif	43	1.5581	0.5478	0.0835	0.1686
646	Egzersiz Negatif	37	2.2162	1.2050	0.1981	0.4018
646	Egzersiz Pozitif	39	2.1026	0.9402	0.1505	0.3048
703	Egzersiz Negatif	34	2.7647	1.2567	0.2155	0.4385
703	Egzersiz Pozitif	44	2.4091	0.8975	0.1353	0.2729
705	Egzersiz Negatif	33	1.6061	0.5556	0.0967	0.1970
705	Egzersiz Pozitif	41	1.7805	0.6129	0.0957	0.1934
707	Egzersiz Negatif	24	1.9167	0.5036	0.1028	0.2127
707	Egzersiz Pozitif	46	1.7609	0.5243	0.0773	0.1557
712	Egzersiz Negatif	36	2.5000	1.2984	0.2164	0.4393
712	Egzersiz Pozitif	40	2.0000	0.5547	0.0877	0.1774
721	Egzersiz Negatif	21	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
721	Egzersiz Pozitif	40	2.8000	1.1810	0.1867	0.3777
727	Egzersiz Negatif	37	2.2162	1.1089	0.1823	0.3697
727	Egzersiz Pozitif	46	2.1087	0.9001	0.1327	0.2673
761	Egzersiz Negatif	34	1.6765	0.6840	0.1173	0.2387
761	Egzersiz Pozitif	45	2.1778	0.9118	0.1359	0.2739
774	Egzersiz Negatif	33	2.0909	0.8427	0.1467	0.2988
774	Egzersiz Pozitif	47	2.4043	1.3458	0.1963	0.3952
776	Egzersiz Negatif	33	1.5152	0.5658	0.0985	0.2006
776	Egzersiz Pozitif	50	1.4800	0.5436	0.0769	0.1545
786	Egzersiz Negatif	26	1.7692	0.8629	0.1692	0.3485
786	Egzersiz Pozitif	45	1.7556	0.5290	0.0789	0.1589
790	Egzersiz Negatif	31	1.0000	0.0000	0.0000	0.0000
790	Egzersiz Pozitif	31	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000

796	Egzersiz Negatif	30	1.1333	0.7303	0.1333	0.2727
796	Egzersiz Pozitif	43	1.6047	0.6597	0.1006	0.2030
799	Egzersiz Negatif	33	2.1818	0.8461	0.1473	0.3000
799	Egzersiz Pozitif	47	1.6809	0.6292	0.0918	0.1847
802	Egzersiz Negatif	36	1.6667	0.6761	0.1127	0.2288
802	Egzersiz Pozitif	27	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
804	Egzersiz Negatif	37	2.0811	1.3617	0.2239	0.4540
804	Egzersiz Pozitif	49	2.1429	1.1180	0.1597	0.3211
808	Egzersiz Negatif	20	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
808	Egzersiz Pozitif	50	2.2800	0.9697	0.1371	0.2756
810	Egzersiz Negatif	31	1.5161	0.5699	0.1023	0.2090
810	Egzersiz Pozitif	41	1.9268	0.8182	0.1278	0.2583
818	Egzersiz Negatif	21	2.2381	0.4364	0.0952	0.1987
818	Egzersiz Pozitif	46	2.8696	1.0458	0.1542	0.3106
820	Egzersiz Negatif	37	1.5946	0.4977	0.0818	0.1660
820	Egzersiz Pozitif	44	2.2955	1.0248	0.1545	0.3116
822	Egzersiz Negatif	25	2.0000	0.0000	0.0000	0.0000
822	Egzersiz Pozitif	47	2.1489	0.8592	0.1253	0.2523
843	Egzersiz Negatif	28	2.0714	0.2623	0.0496	0.1017
843	Egzersiz Pozitif	48	2.3333	0.9528	0.1375	0.2767
850	Egzersiz Negatif	29	2.1724	0.9662	0.1794	0.3675
850	Egzersiz Pozitif	45	2.4667	0.8686	0.1295	0.2610
861	Egzersiz Negatif	34	2.0000	0.7785	0.1335	0.2716
861	Egzersiz Pozitif	42	1.8333	0.6595	0.1018	0.2055
890	Egzersiz Negatif	29	1.5862	0.6823	0.1267	0.2595
890	Egzersiz Pozitif	41	1.5854	0.5466	0.0854	0.1725
892	Egzersiz Negatif	32	2.1875	0.9980	0.1764	0.3598
892	Egzersiz Pozitif	47	2.7660	1.3386	0.1953	0.3930
897	Egzersiz Negatif	36	2.1667	1.2762	0.2127	0.4318
897	Egzersiz Pozitif	44	1.7727	0.7108	0.1072	0.2161
900	Egzersiz Negatif	32	1.6250	0.6599	0.1167	0.2379
900	Egzersiz Pozitif	23	2.0870	0.7332	0.1529	0.3170